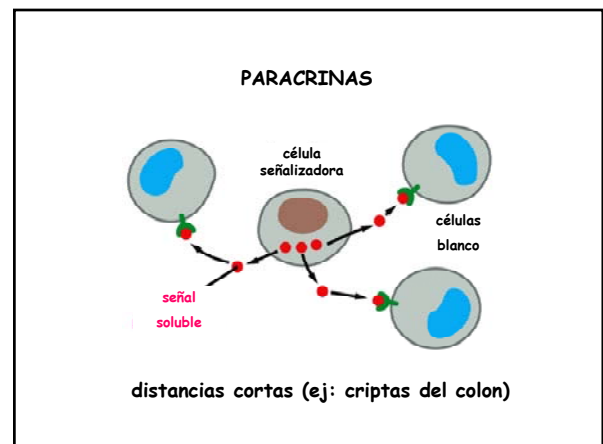
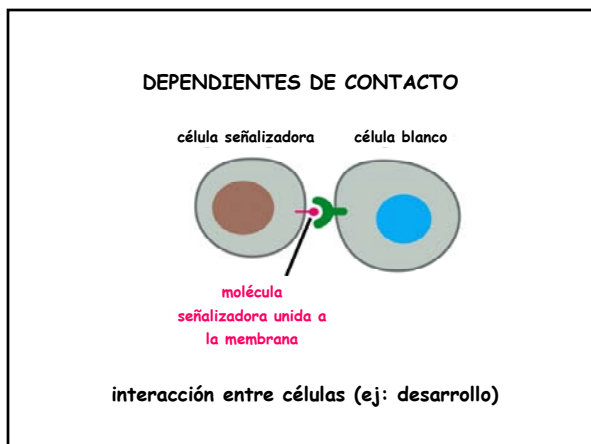
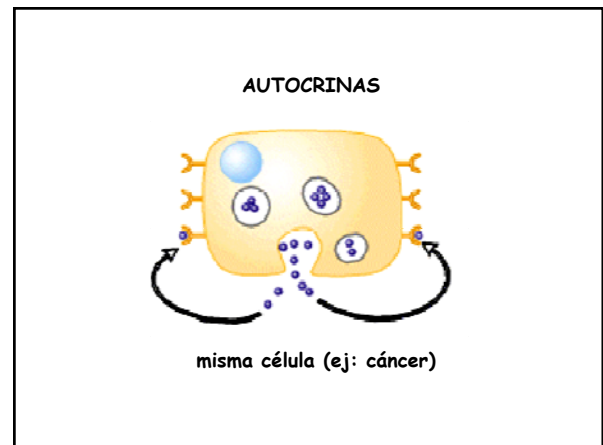
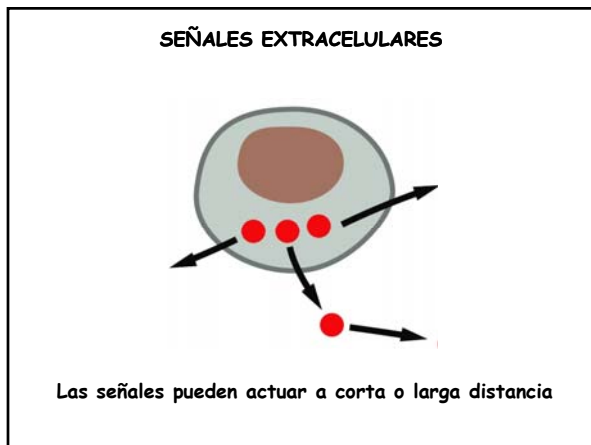
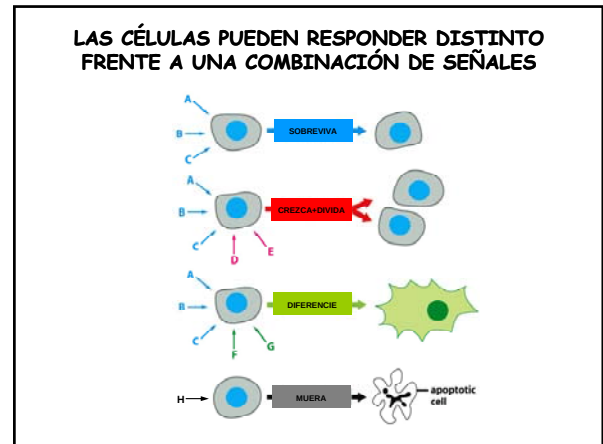
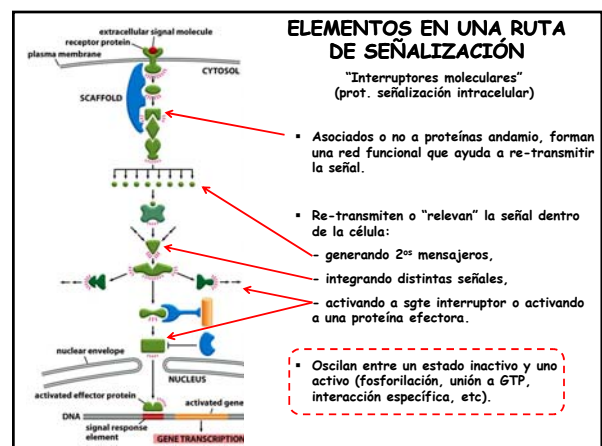
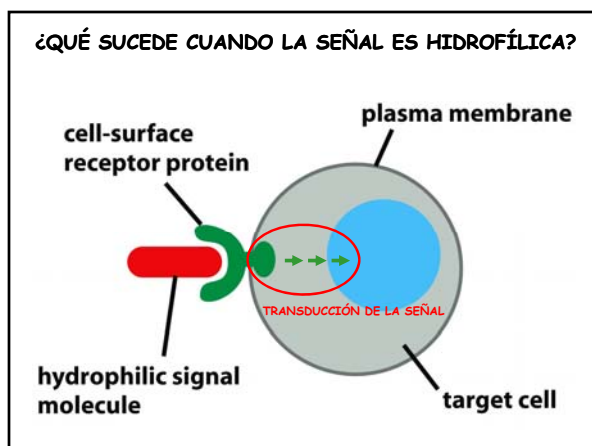
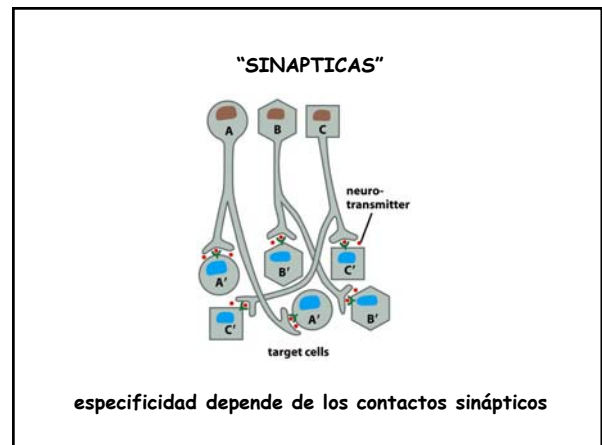
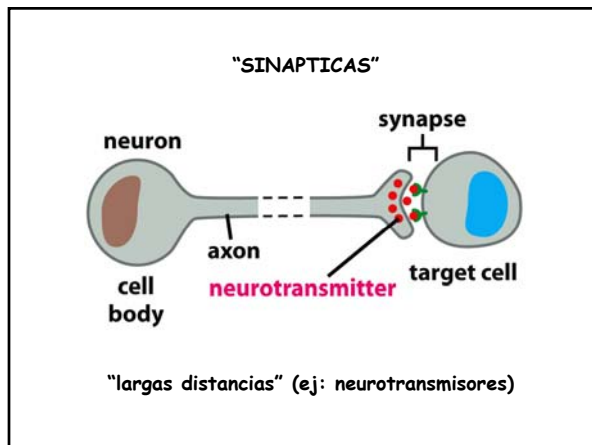
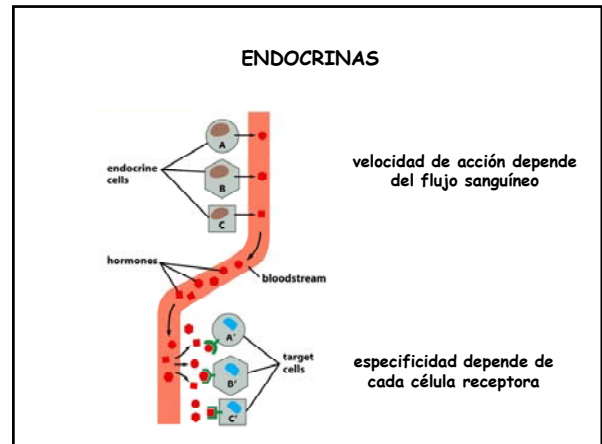
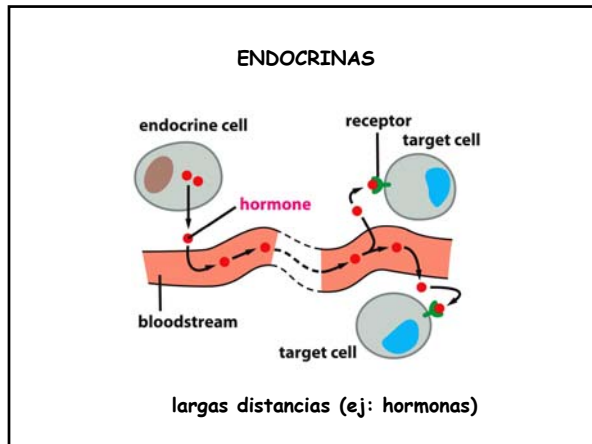




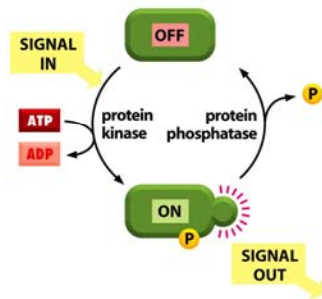

Comunicación y transducción de señales.
Muerte celular por apoptosis.
muerte celular por apoptosis

Dr. Julio Tapia Pineda
 Programa de Biología Celular y Molecular
 ICBM, Facultad de Medicina
 OBSTETRICIA - Abril 2012

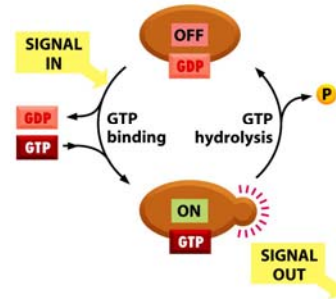




ACTIVACIÓN/DESACTIVACIÓN POR FOSFORILACIÓN/DESFOSFORILACIÓN



ACTIVACIÓN/DESACTIVACIÓN POR UNIÓN/HIDRÓLISIS DE GTP

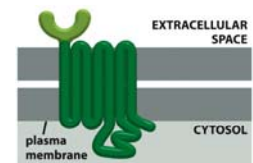


RUTAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

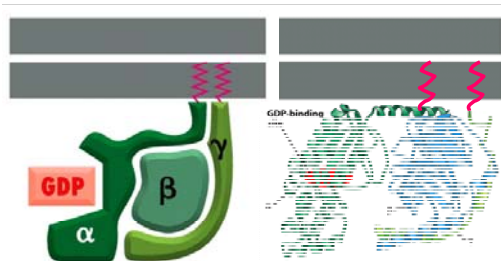
- Receptores acoplados a Proteína G (GPCR)
- Receptores acoplados a enzimas kinasas (RTK)
- Apoptosis (extrínseca)

SEÑALIZACIÓN VÍA RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G (GPCR)

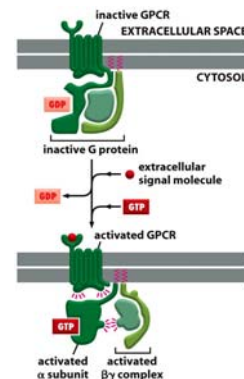
- ✓ Constituyen la familia más grande de receptores superficiales celulares
- ✓ Todos tienen una estructura similar, formada por 1 cadena (7 dom. TM)
- ✓ Todos usan proteínas G para transmitir la señal
- ✓ Reciben muchos tipos de señales (proteínas, péptidos, ac. grasos, fotones, moléculas de olor y gusto, etc.)
- ✓ Regulan la mayoría de las señales del mundo exterior y de otras células (vista, olfato y gusto)
- ✓ Más de 700 en humanos (en ratón hay 1000 relacionados sólo con olfato)



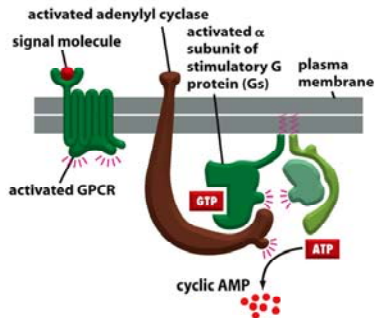
PROTEÍNA G: complejo formado por 3 subunidades (subunidad α intercambia GDP por GTP)



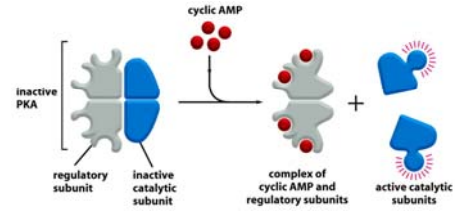
Mecanismo de activación de la proteína G



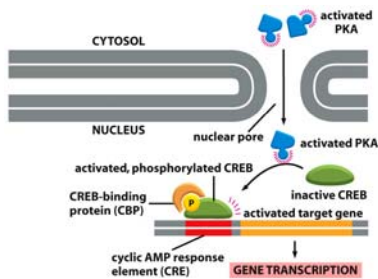
La subunidad α regula a la Adenilato Ciclasa y la producción de AMP cíclico (cAMP)



Uno de los efectos más importantes del cAMP es la Proteína Kínasa cAMP-dependiente (PKA)

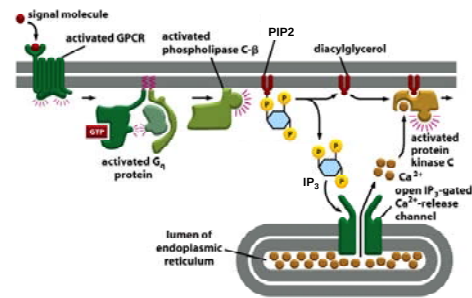


Las respuestas mediadas por cAMP pueden ser rápidas o lentas

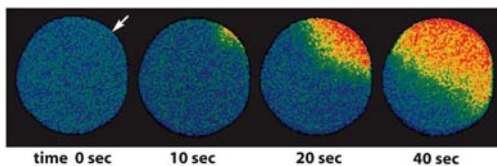


Ej: adrenalina

La proteína G_q funciona en una ruta de señalización vía la enzima Fosfolipasa $C-\beta$ (G_{α_q} -PLC β)



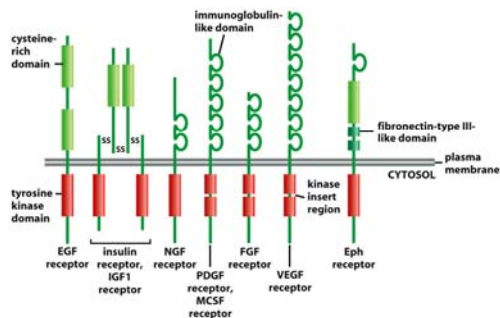
La fertilización de un ovocito por un espermatozoide gatilla un incremento del Ca^{++} citosólico



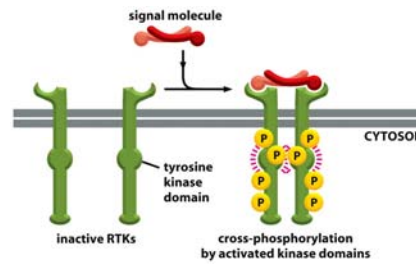
Para agregar más diversidad molecular al sistema:
Existen 4 tipos de proteínas G
(...y no siempre los efectos son mediados sólo por G_{α})

FAMILY	SOME FAMILY MEMBERS	SUBUNITS THAT MEDIATE ACTION	SOME FUNCTIONS
I	G_s	α	activates adenylyl cyclase; activates Ca^{++} channels
	G_{olf}	α	activates adenylyl cyclase in olfactory sensory neurons
II	G_i	α	inhibits adenylyl cyclase
	G_o	$\beta\gamma$	activates K^+ channels
	G_q	α and $\beta\gamma$	activates phospholipase $C-\beta$
III	G_q (transducin)	α	activates cyclic GMP phosphodiesterase in vertebrate rod photoreceptors
	$G_{12/13}$	α	activates phospholipase $C-\beta$
IV			activates Rho family monomeric GTPases (via Rho-GEF) to regulate the actin cytoskeleton

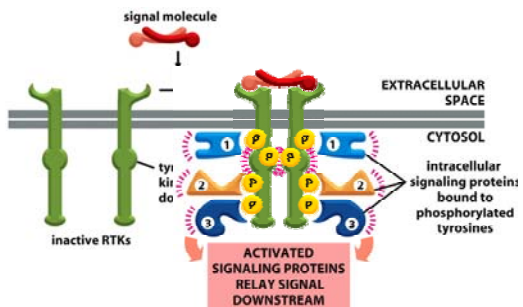
SEÑALIZACIÓN VIA RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA TIROSINA-KINASA (RTKs)



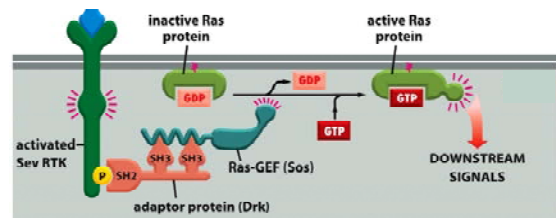
La dimerización de la proteína de la enzima tirosina-quinasa asociada a la dimerización de los receptores



La fosforilación en tirosinas permite el reclutamiento de otras proteínas que continúan con la señalización

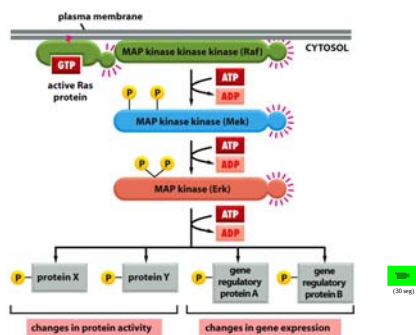


Una de las proteínas más conocidas asociada a la señalización desde RTKs es Ras (GTPasa pequeña)

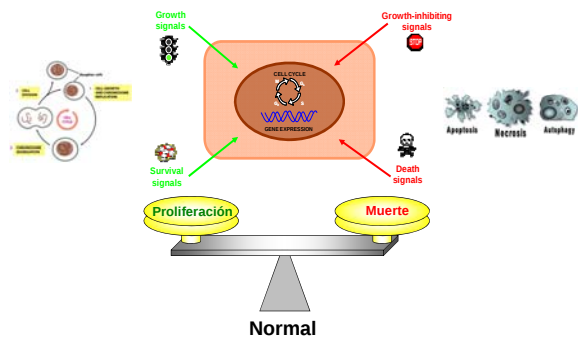


Las fosforilaciones en tirosina y activación de Ras son de muy corta duración

Ras-GTP transduce la señal a través de la "cascada de las MAP kinasas"



BALANCE ENTRE PROLIFERACIÓN Y MUERTE



QUÉ ES APOPTOSIS ?

Apoptosis
Del griego "decaimiento"
usado por Hipócrates
(460 - 370 A.C.)

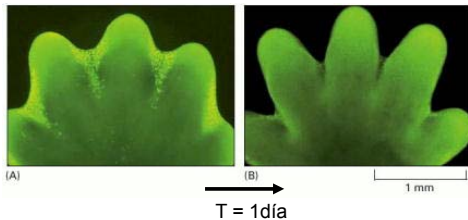


Mecanismo de **construcción** de estructuras y de **suicidio** celular.

Corresponde a **un tipo de muerte celular programada**, según criterios morfológicos (1972) y donde la activación de las **caspasas** es clave

Apoptosis en procesos normales

- **Durante el desarrollo embrionario**
 - Morfogénesis
 - Maduración de sistemas regulatorios complejos como el sistema inmune y nervioso.
- **En adultos**
 - Homeostasis tisular
 - Regulación del número de células y su actividad
 - Eliminación de células dañadas o anormales
 - Defensa contra las infecciones



- ✓ Desarrollo de las extremidades: formación de espacios interdigitales
- ✓ Osificación: muerte de condrocitos
- ✓ Sistema nervioso: muerte de neuronas para generar redes



Apoptosis normal durante el desarrollo embrionario de *Xenopus genus*

Etapas tardías



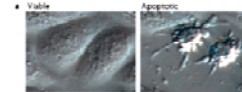
Normal Deficiente en apoptosis

Características moleculares y celulares de la apoptosis

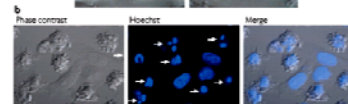
- Mantención de los niveles de ATP
- Disminución del volumen celular
- "Burbujeo celular" (*blebbing*)
- Preservación de integridad de MP (estadios tempranos)
- Condensación de la cromatina y corte del DNA
- Fragmentación del núcleo y de organelos
- Despolimerización del citoesqueleto
- Formación de cuerpos apoptóticos
- Fagocitosis de cuerpos apoptóticos
- No induce respuesta inflamatoria

Fragmentación celular y de organelos en la apoptosis

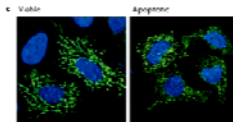
Fragmentación celular



Fragmentación nuclear



Fragmentación mitocondrial



Señales que gatillan apoptosis

◊ Fisiológicas:

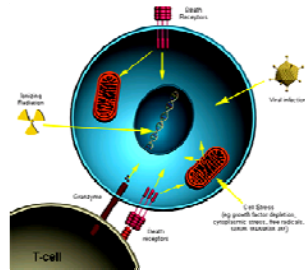
- ✓ Control de vida media de células del sistema inmune
- ✓ Programa genético del desarrollo embrionario

◊ Ligandos:

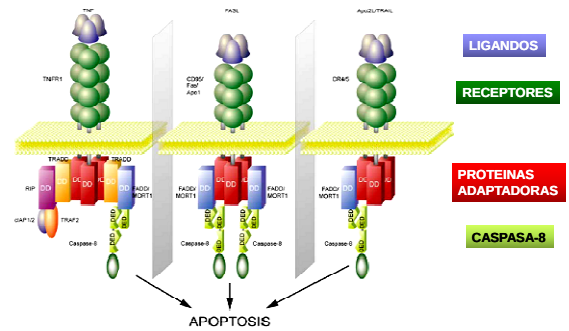
- ✓ Citoquinas, TNF- α o TGF- β
- ✓ Fas ligando

◊ Estrés o daño celular:

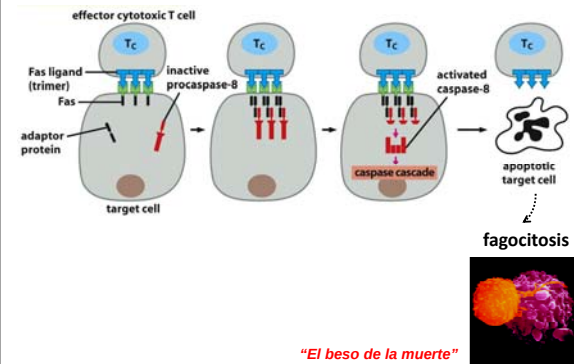
- ✓ Radiaciones UV o gama
- ✓ Drogas quimioterapéuticas
- ✓ Escasez de factores de crecimiento



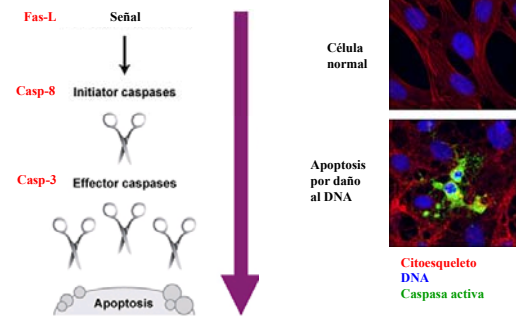
Apoptosis por ligandos extracelulares



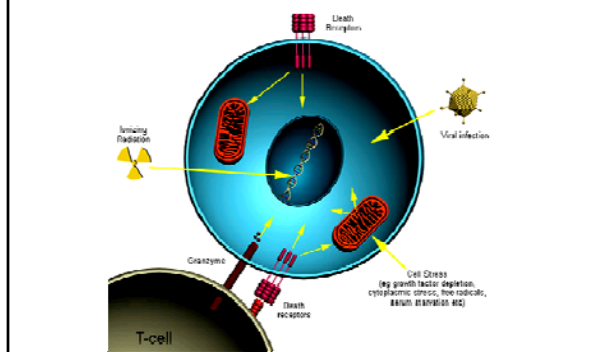
Apoptosis en el sistema inmune



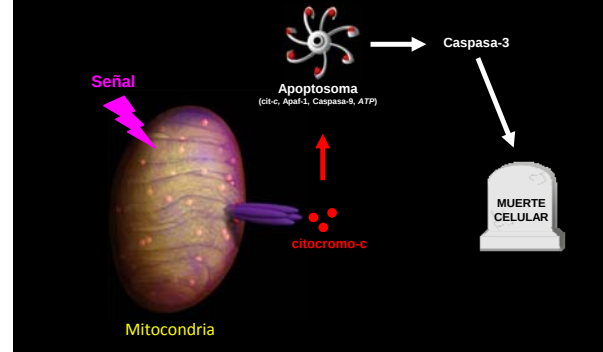
"Vía extrínseca de la apoptosis" ligando extracelular/receptor → caspasa-8

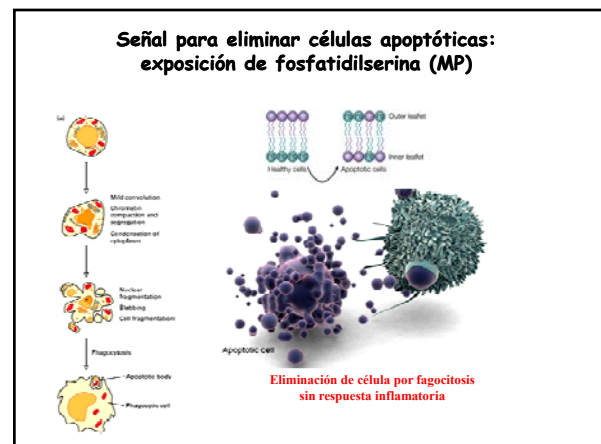
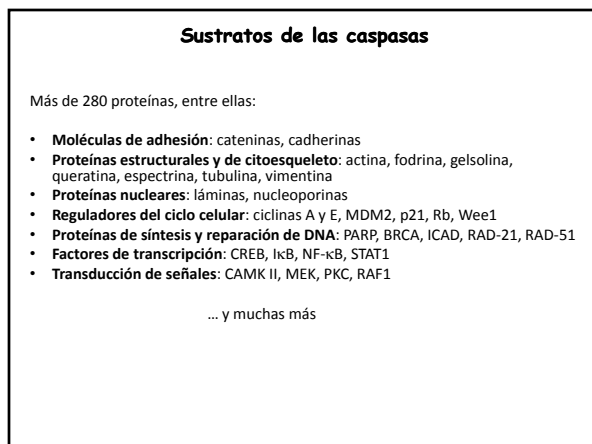
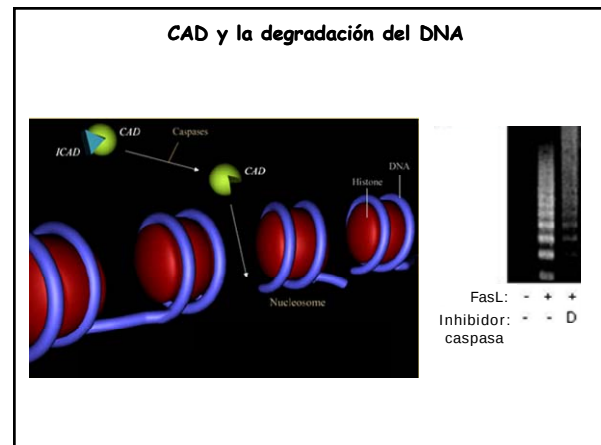
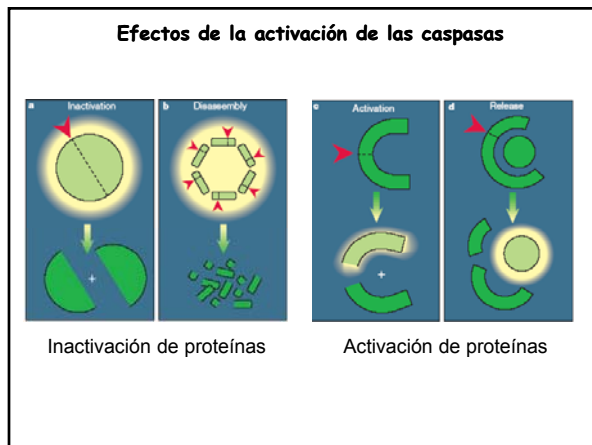
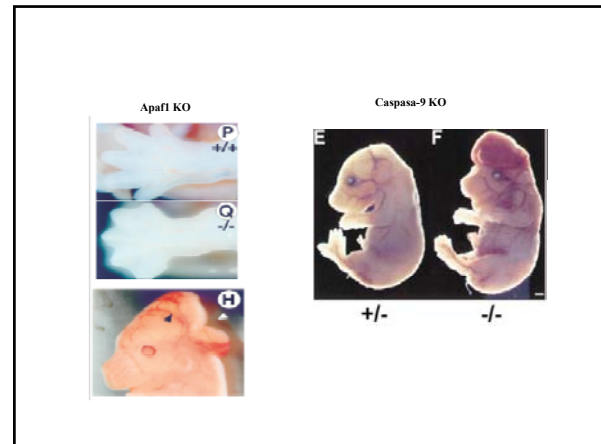
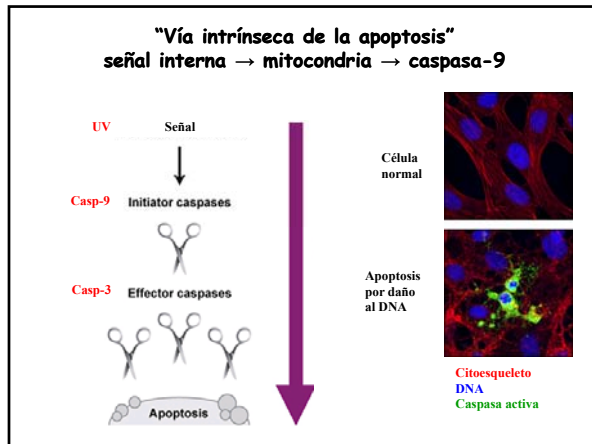


Apoptosis por señales que afectan la integridad de las mitocondrias



Liberación de citocromo-c desde la mitocondria y activación de caspasa-9





Comunicación y convergencia de las dos rutas

