

BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR

Señales y
comunicación celular

Una vía sencilla de señalización intracelular activada por una molécula señal extracelular

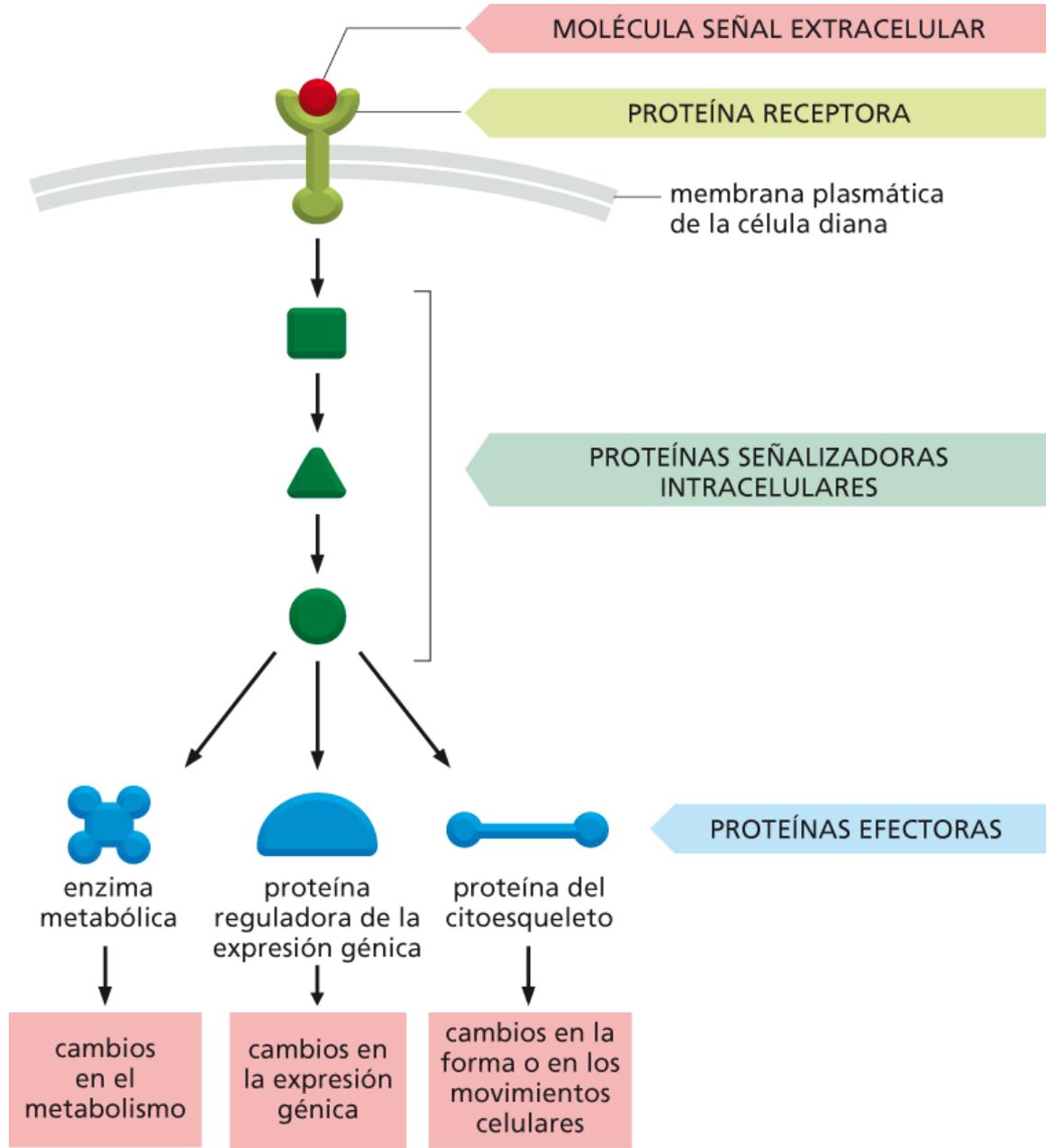
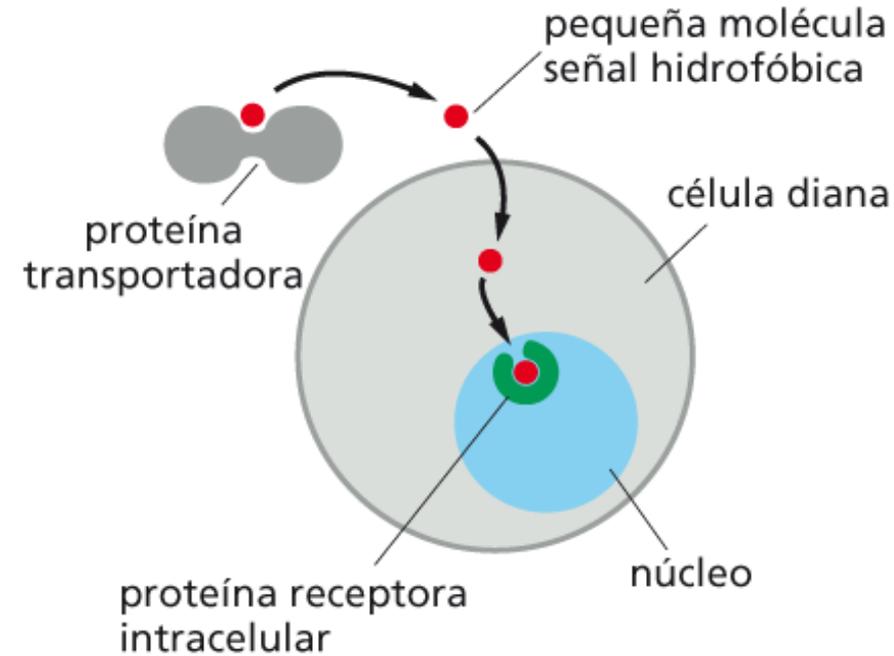


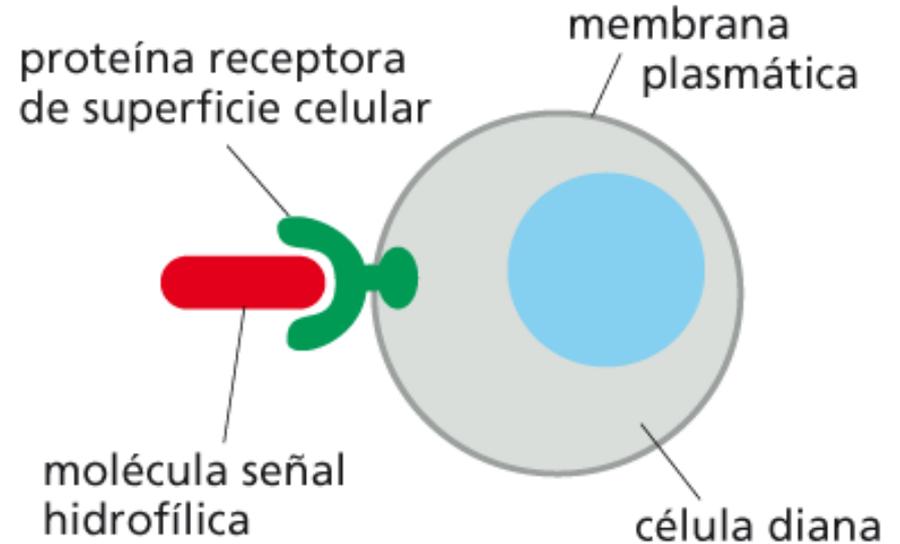
Figura 15-1 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Las moléculas señal se unen a receptores de la superficie celular o receptores intracelulares

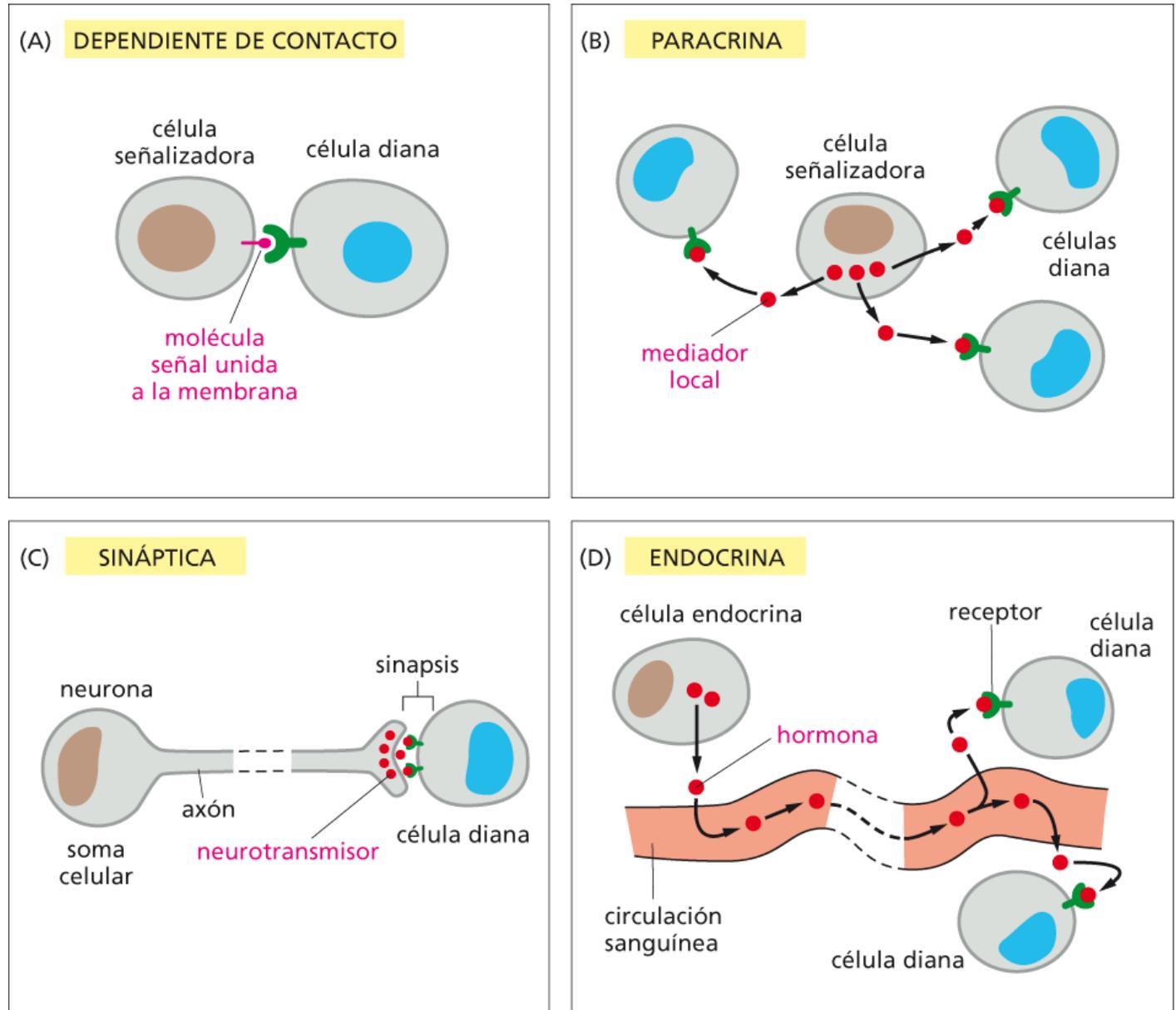
RECEPTORES INTRACELULARES



RECEPTORES DE SUPERFICIE CELULAR



Cuatro formas de señalización entre células



Señalización endócrina y nerviosa coordinando actividades del organismo

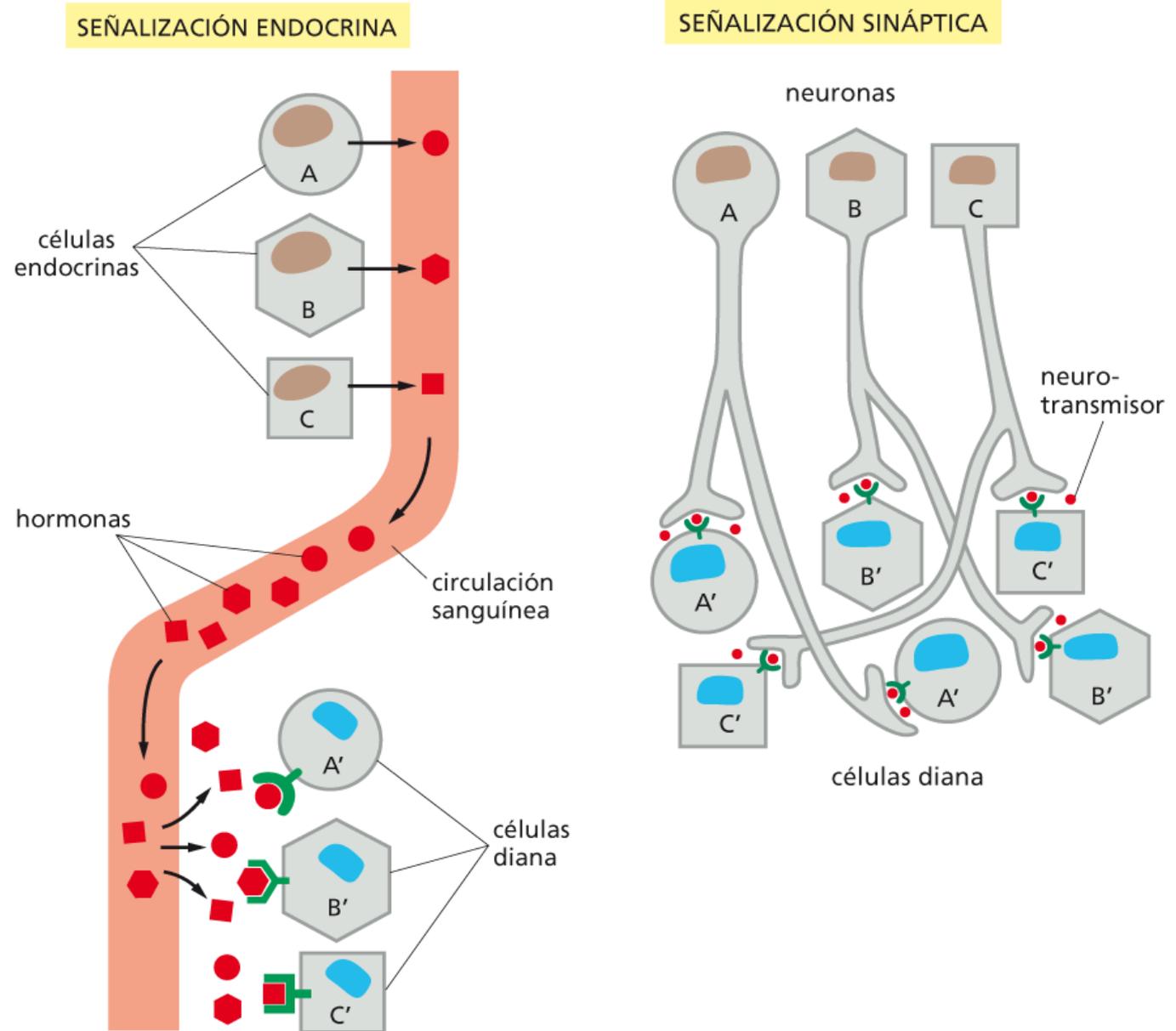


Figura 15-5 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Las señales extracelulares actúan de manera lenta o rápida, cambiando el comportamiento de la célula diana

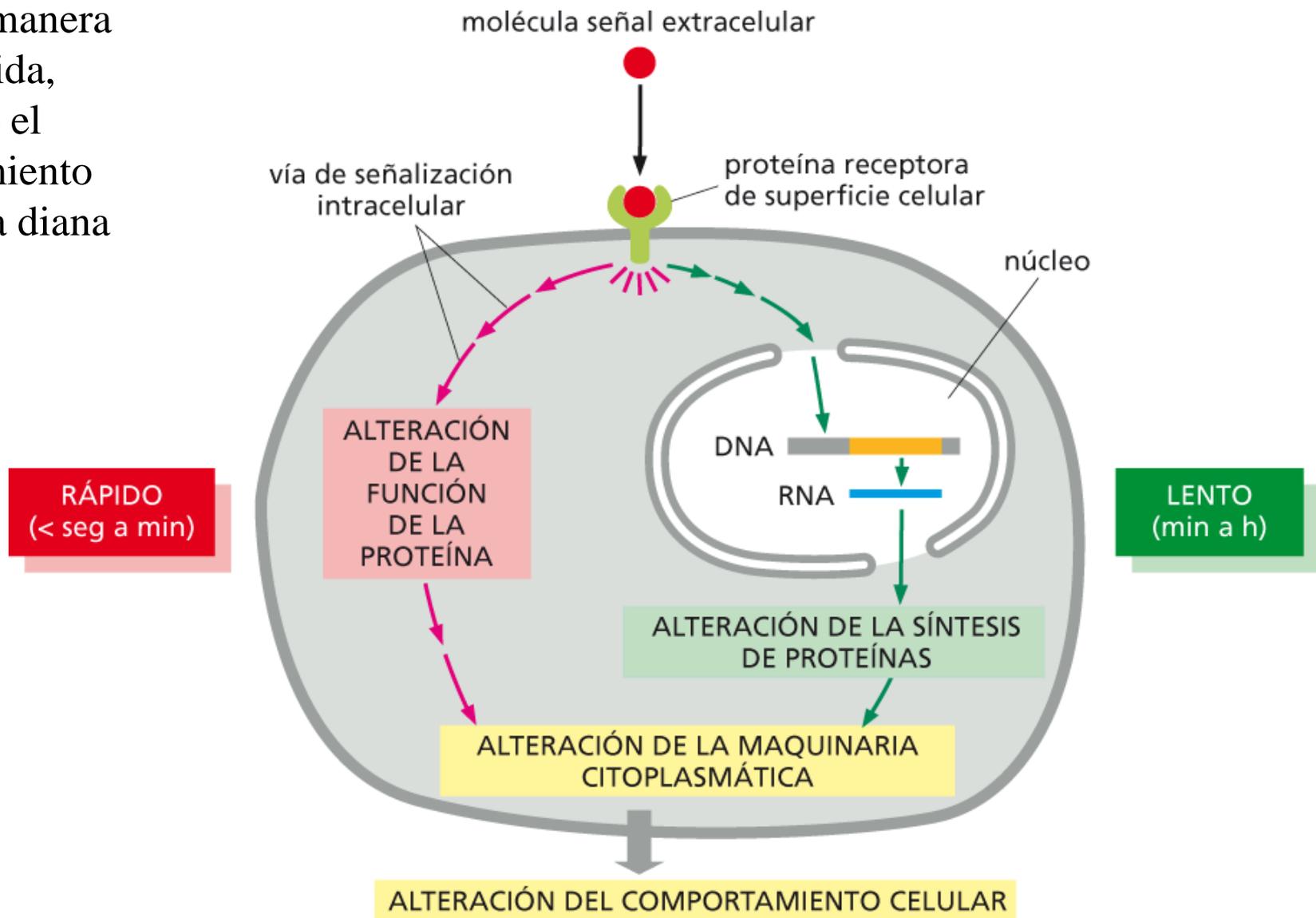
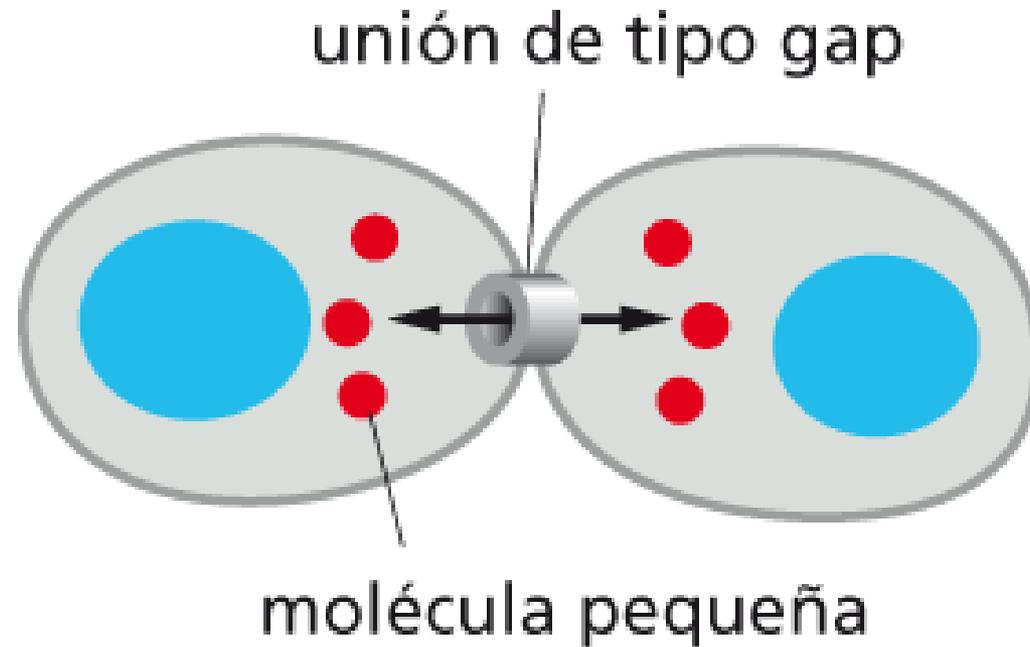
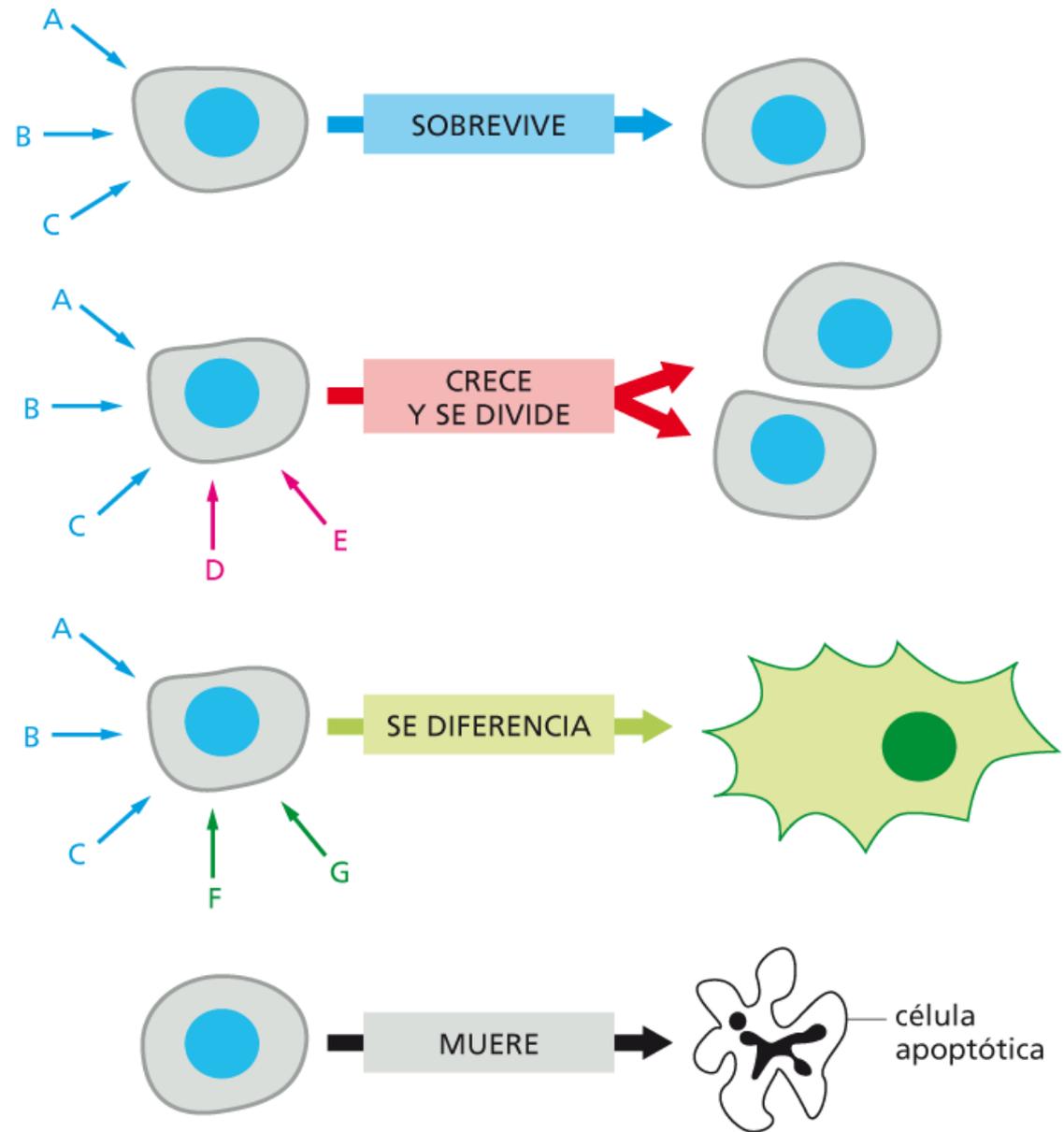


Figura 15-6 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Señalización a través de uniones de tipo gap. Las células comparten moléculas señalizadoras pequeñas
Ej. AMP cíclico, Ca^{++}

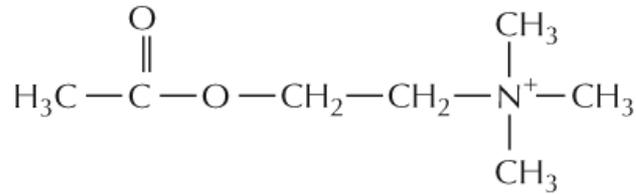


Dependencia de
múltiples moléculas
señalizadoras
extracelulares

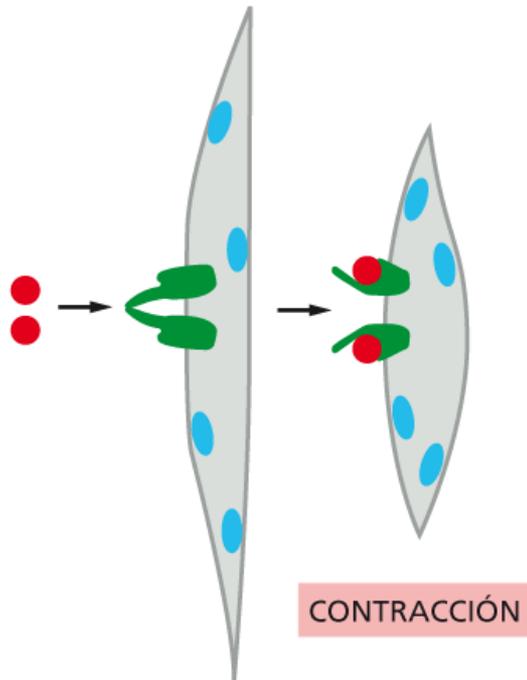


Diferentes respuestas inducidas por un mismo ligando señalizador

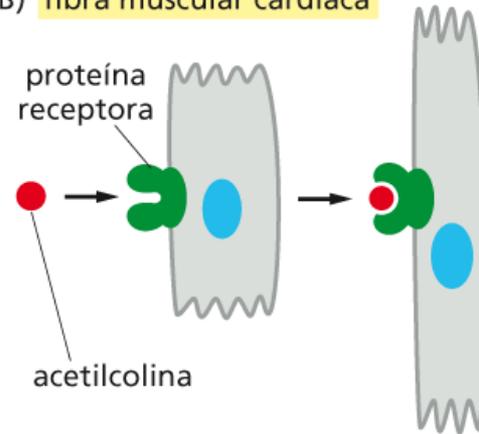
(A) acetilcolina



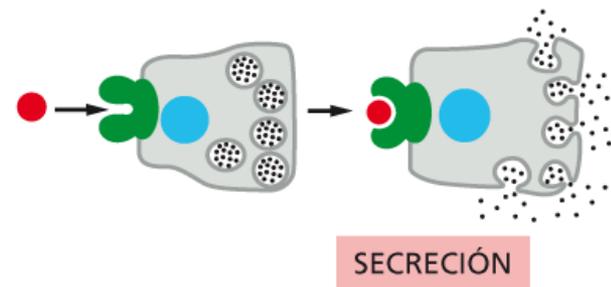
(C) fibra muscular esquelética



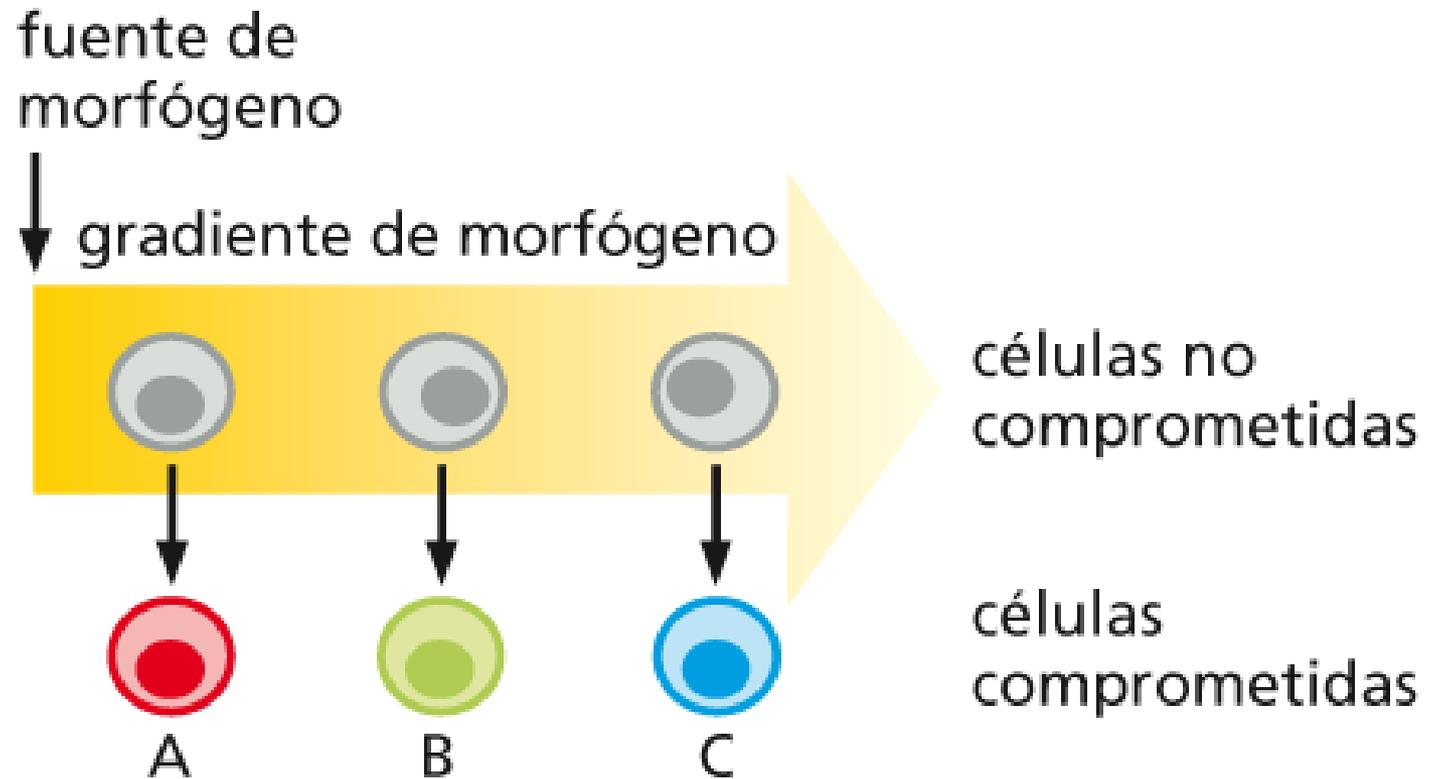
(B) fibra muscular cardíaca



(D) célula de la glándula salival



Diferentes destinos de acuerdo con un gradiente de morfógeno durante el desarrollo



Papel de óxido nítrico (NO) en la relajación de la musculatura lisa de la pared de los vasos sanguíneos

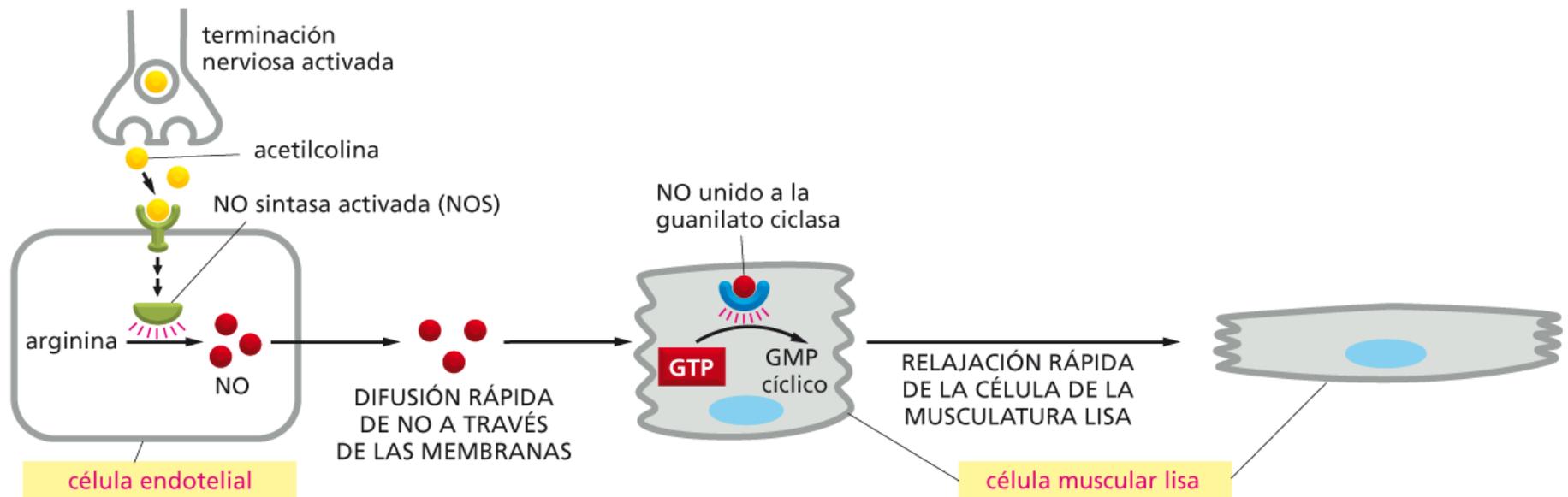


Figura 15-12 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Algunas moléculas señalizadoras
no gaseosas que se unen a
receptores nucleares. Todas son
pequeñas e hidrofóbicas

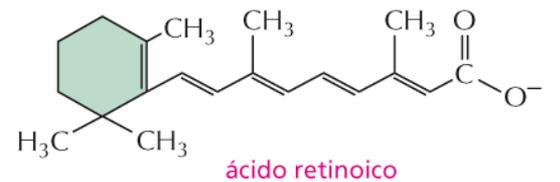
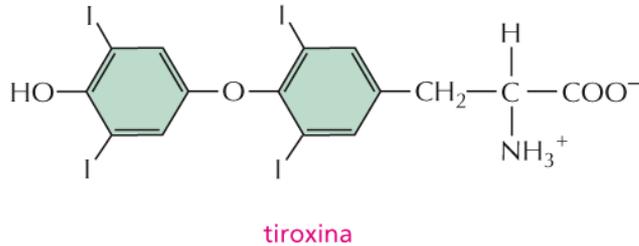
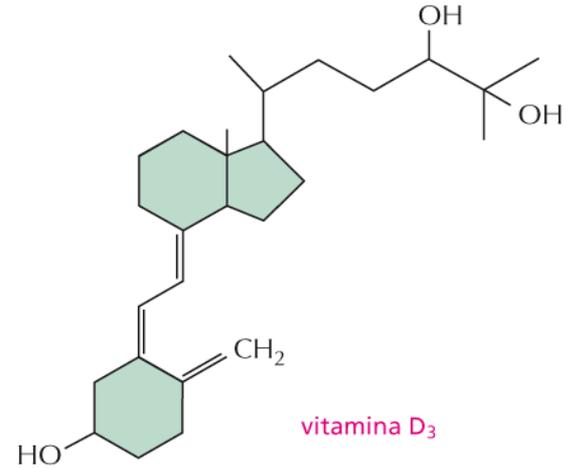
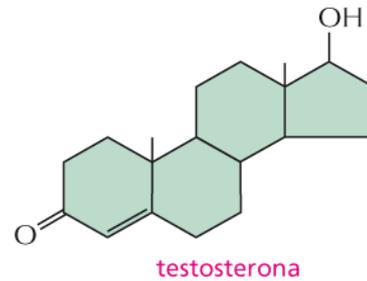
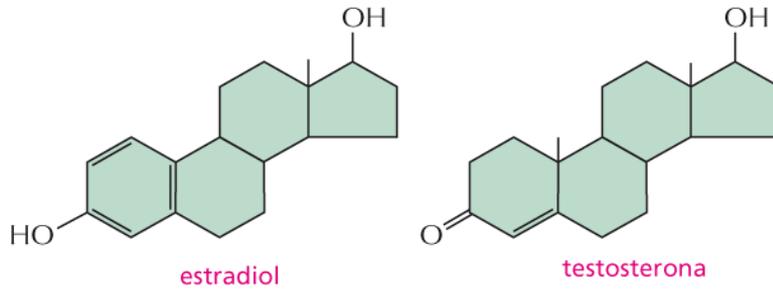
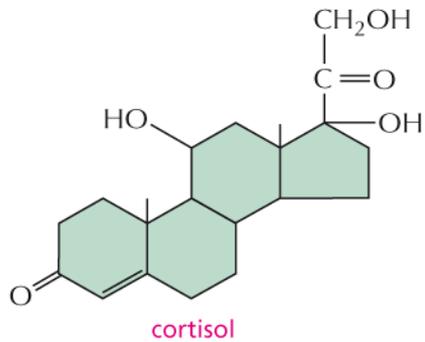


Figura 15-13 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

La superfamilia de los receptores nucleares

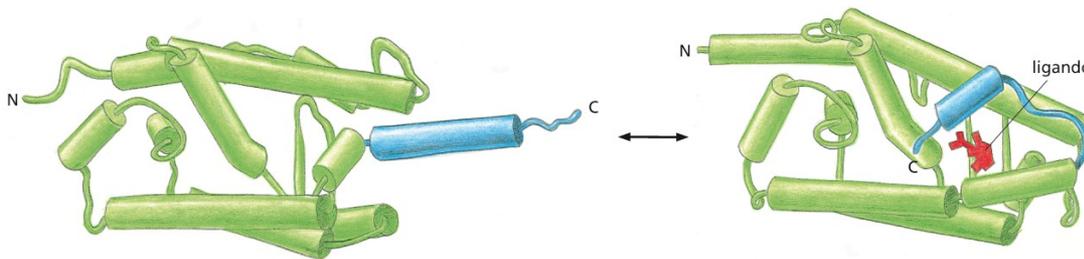
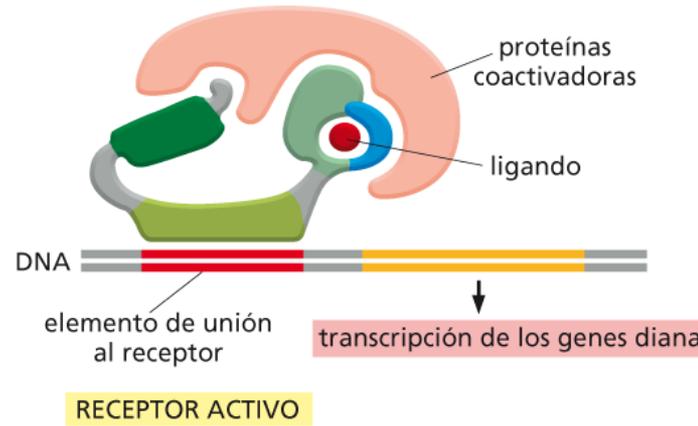
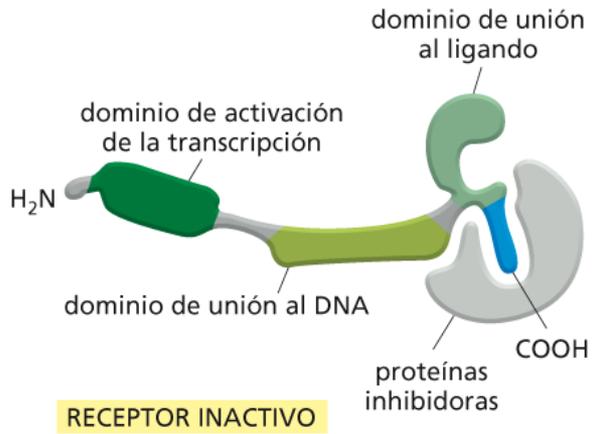
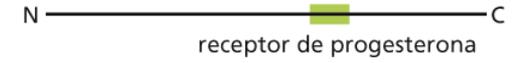
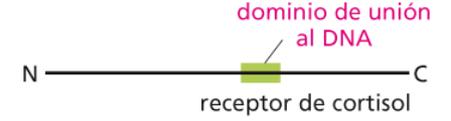
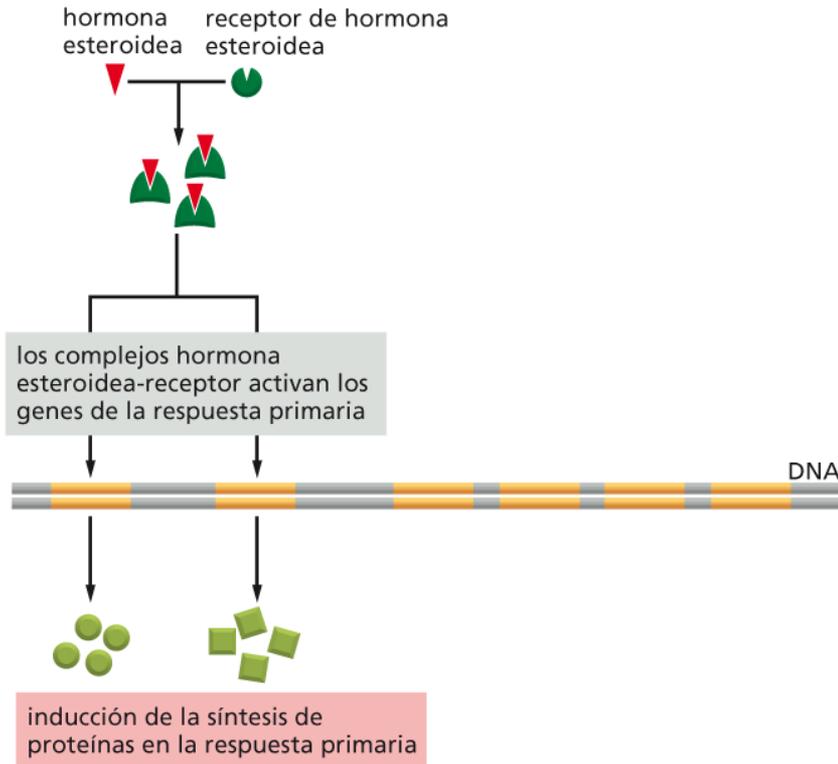


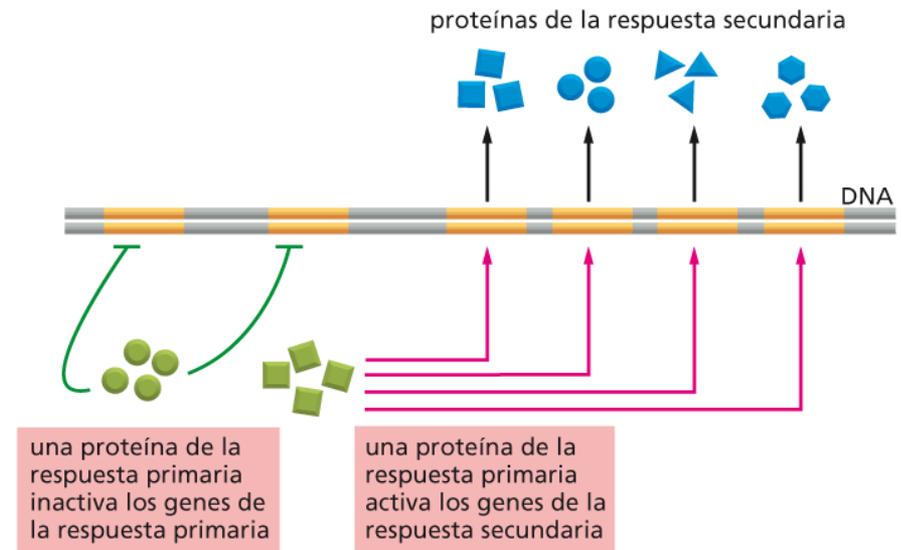
Figura 15-14 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Respuestas primaria y secundaria inducidas por la activación de un receptor nuclear de hormonas

(A) RESPUESTA PRIMARIA (TEMPRANA) A HORMONA ESTEROIDEA



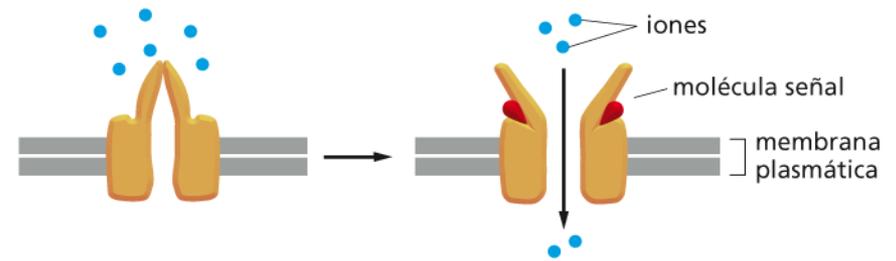
(B) RESPUESTA SECUNDARIA (RETARDADA) A HORMONA ESTEROIDEA



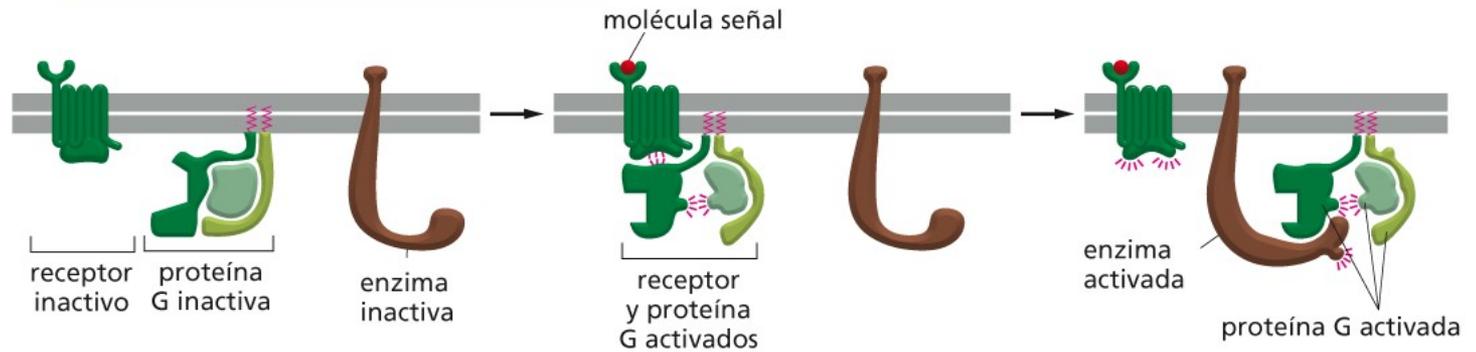
Tres clases de receptores de superficie celular

1. Acoplados a canales iónicos
2. Acoplados a proteínas G
3. Acoplados a enzimas

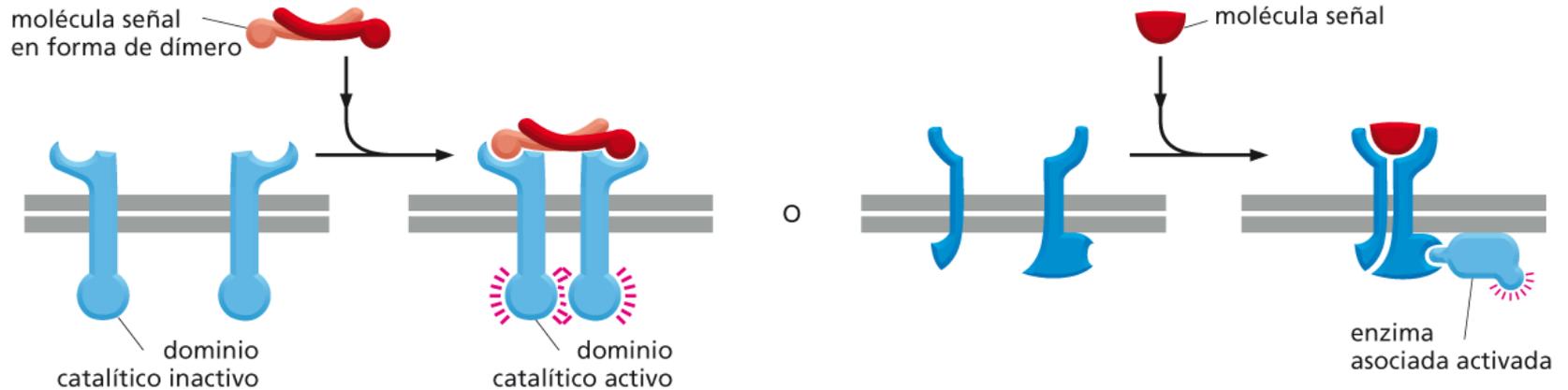
RECEPTORES ACOPLADOS A CANALES IÓNICOS



RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G



RECEPTORES ACOPLADOS A ENZIMAS



Vía hipotética de señalización intracelular desde un receptor de membrana hasta el núcleo

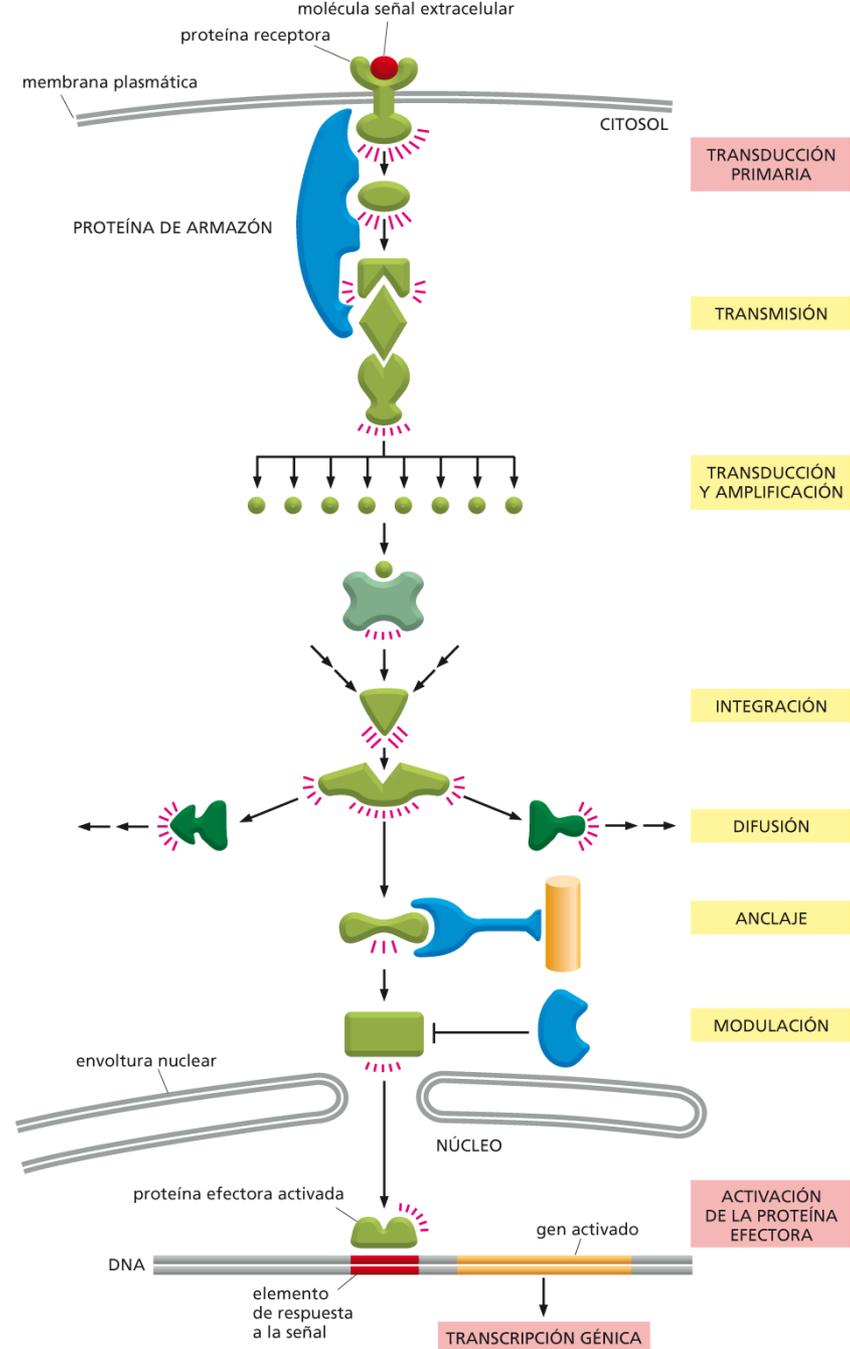
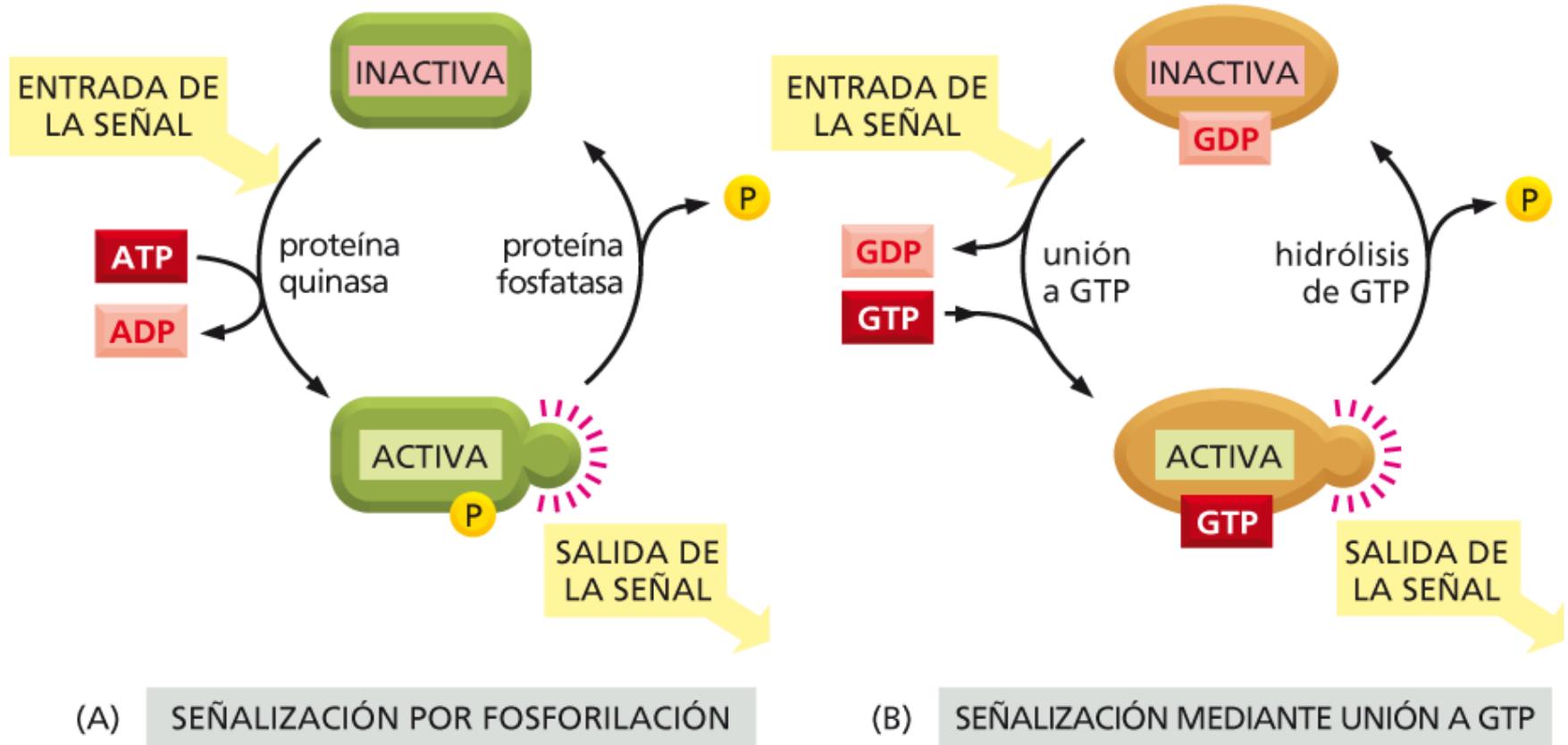
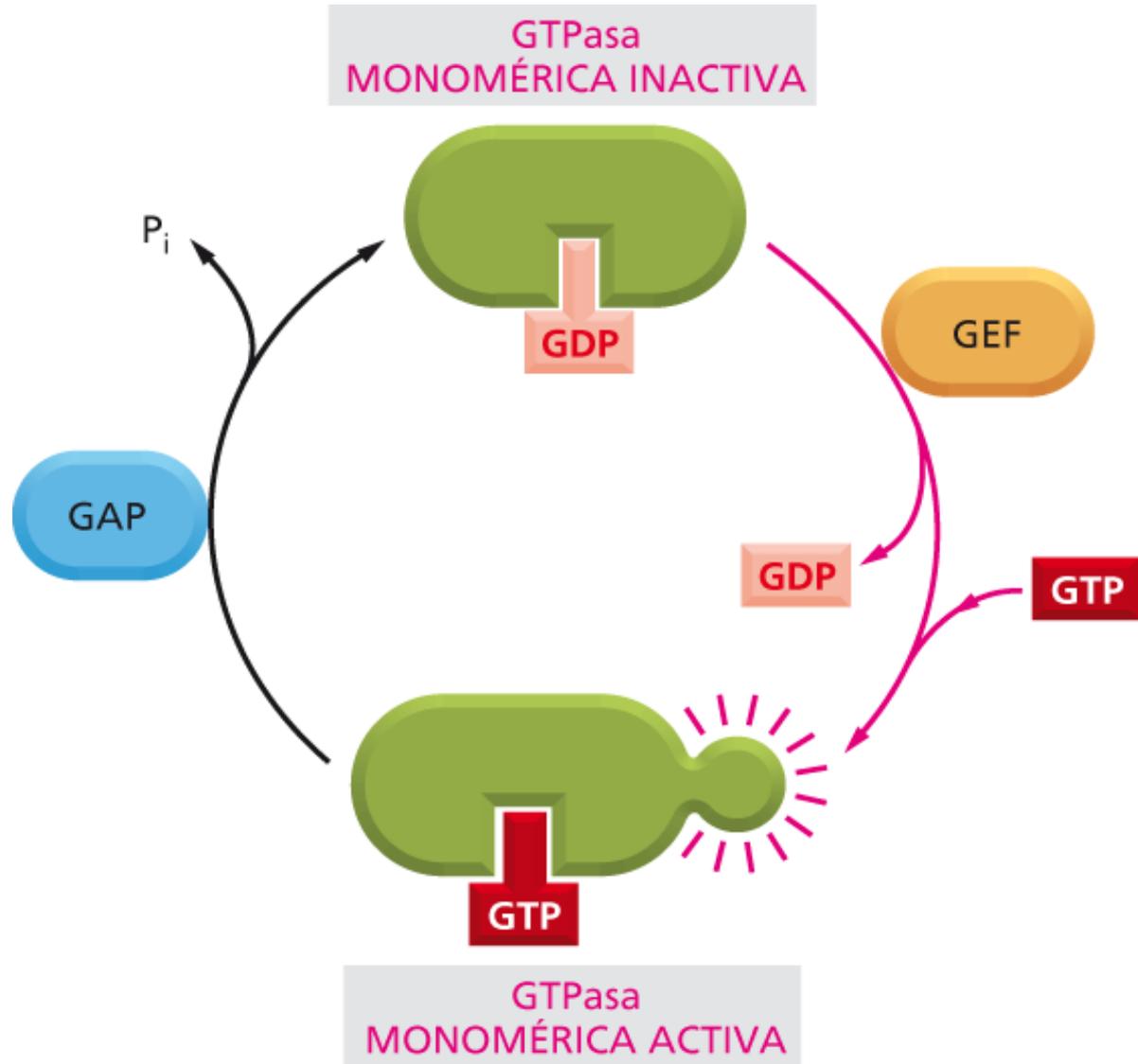


Figura 15-17 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

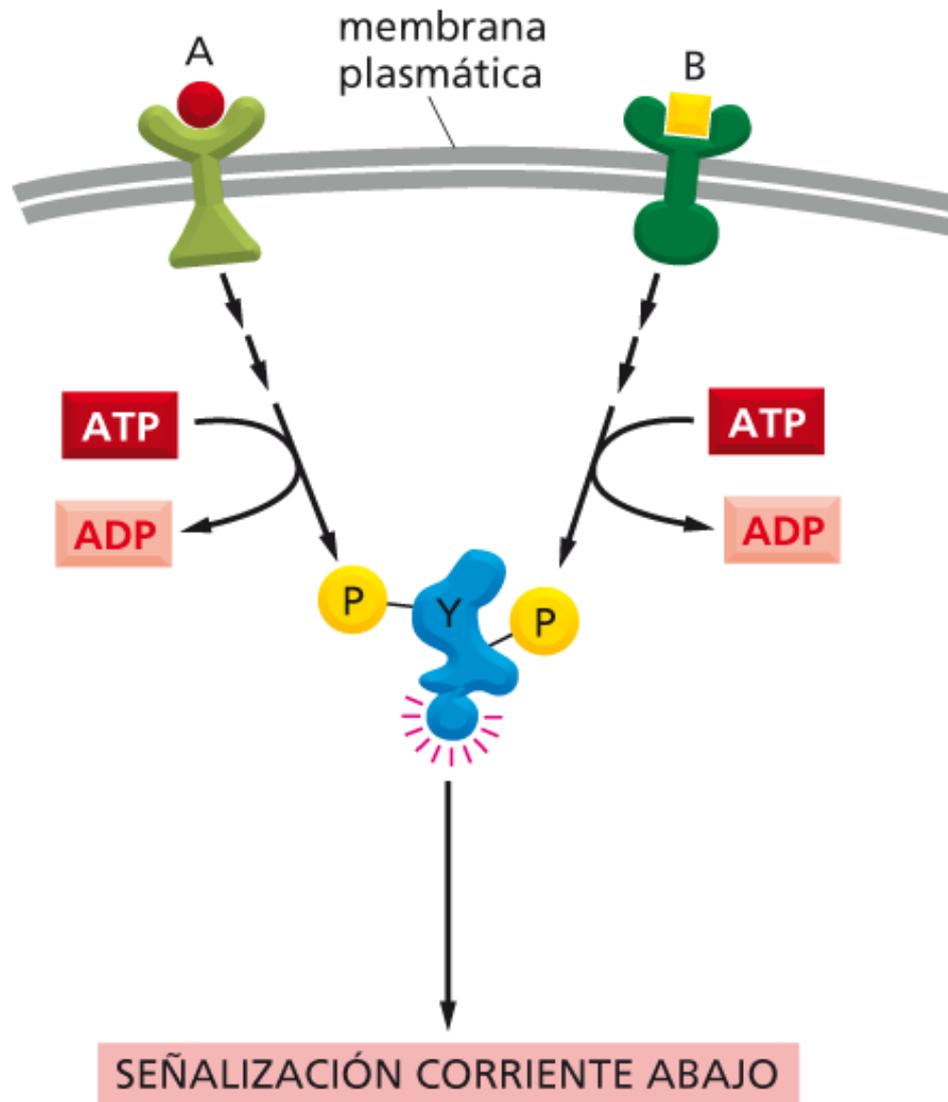
Dos tipos de proteínas de señalización intracelular que actúan como “interruptores moleculares”



Regulación de GTPasa monomérica



Integración de señales



Tres tipos de complejos de señalización intracelular

1. Preformado
2. Sobre receptor activado
3. Sobre fosfoinositol

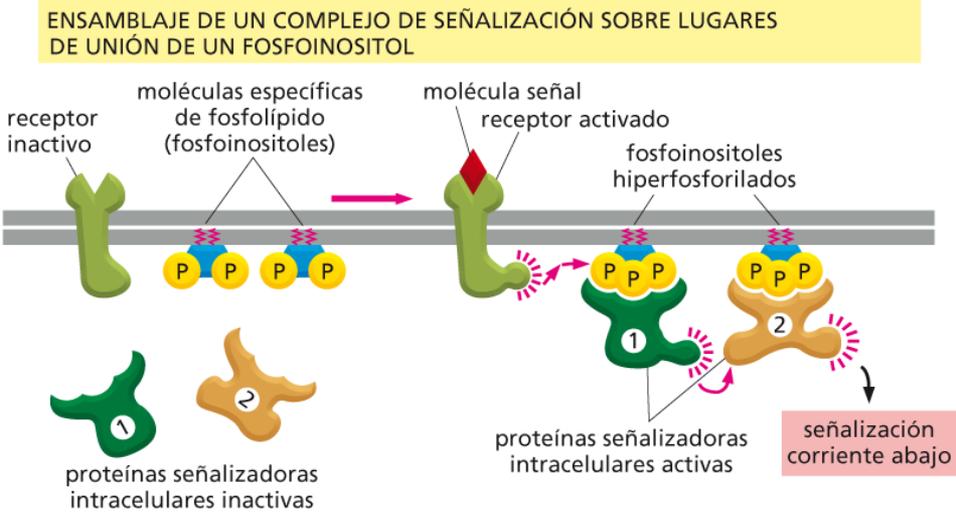
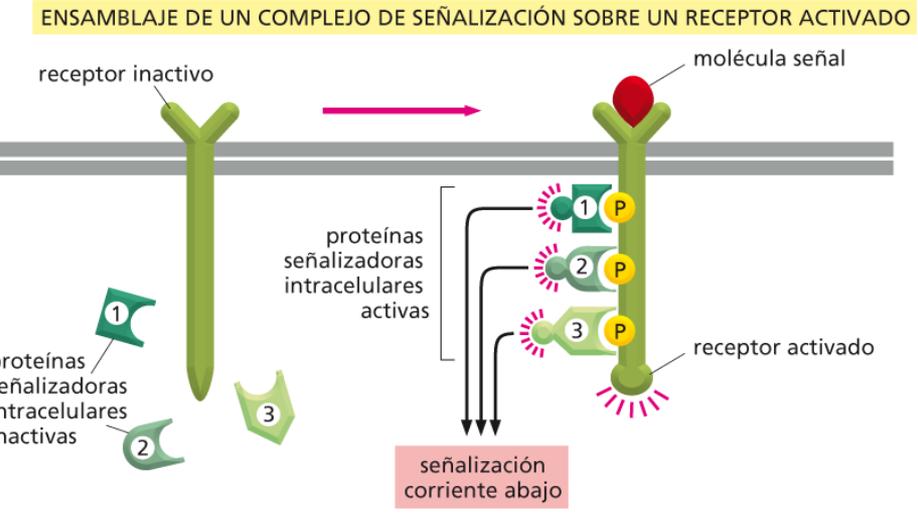
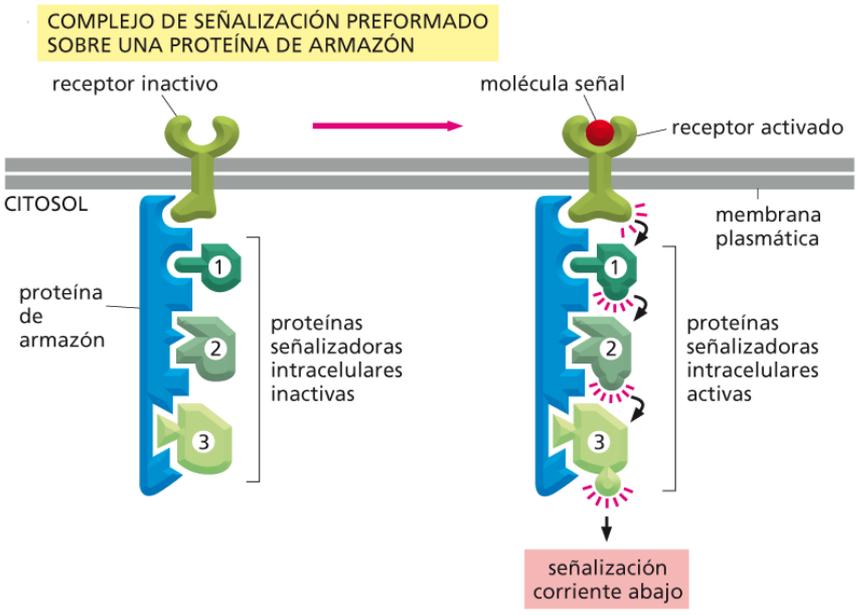
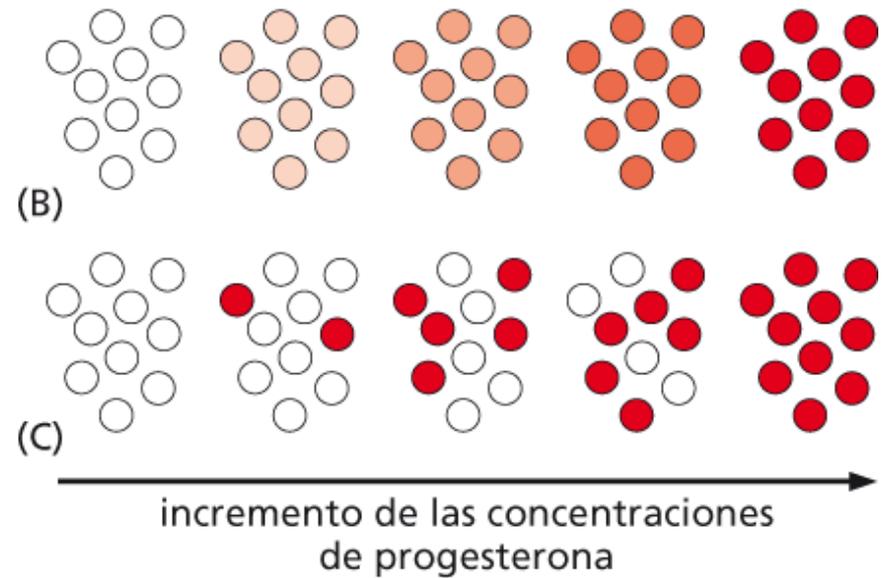
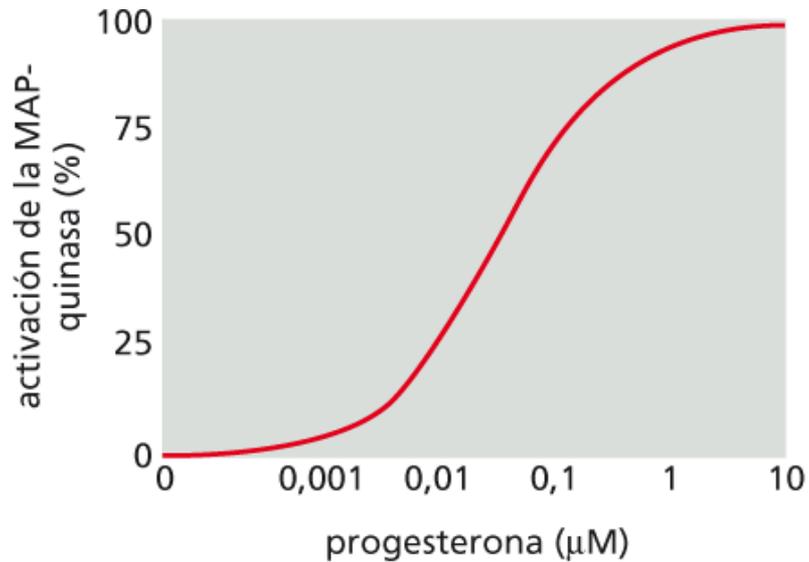
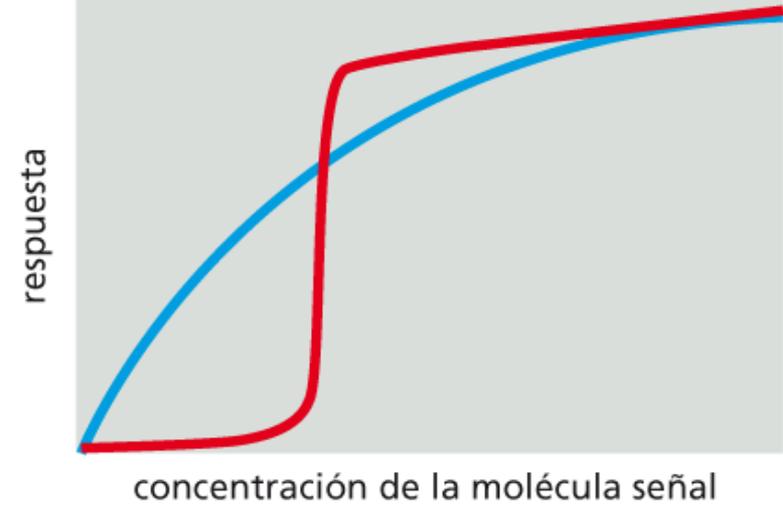


Figura 15-21 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Respuestas a señales graduales y respuestas de tipo interruptor. La importancia de analizar las células individualmente para detectar respuestas todo o nada



Retroalimentación positiva o negativa en la señalización

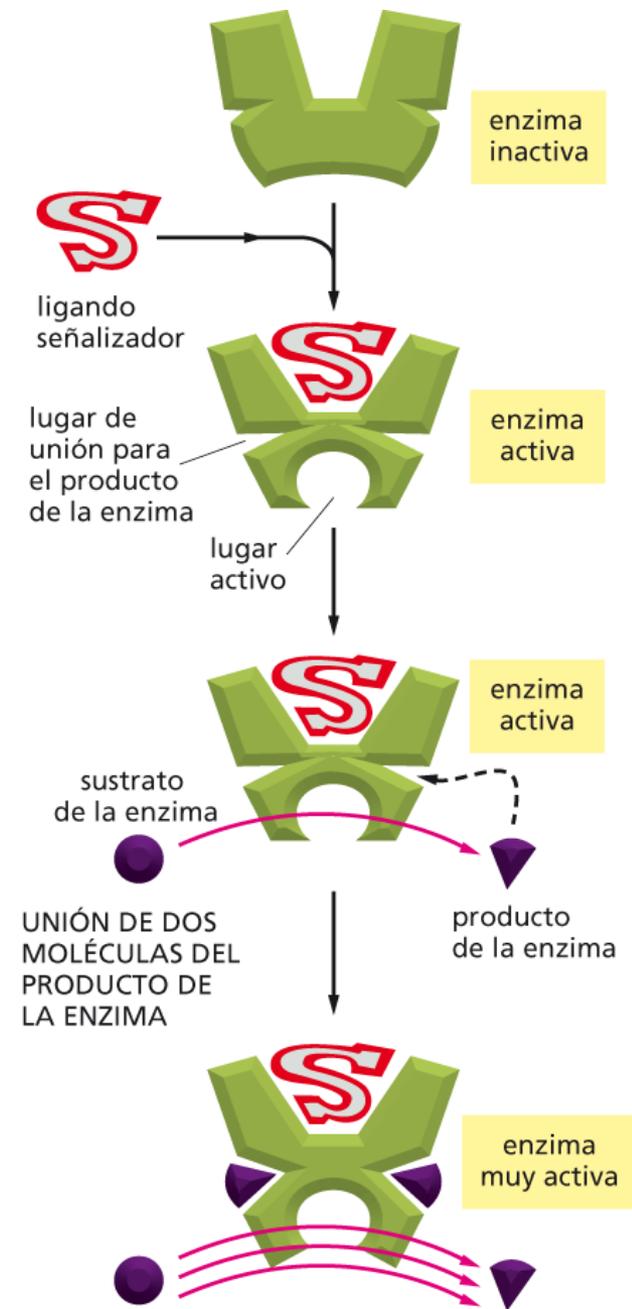
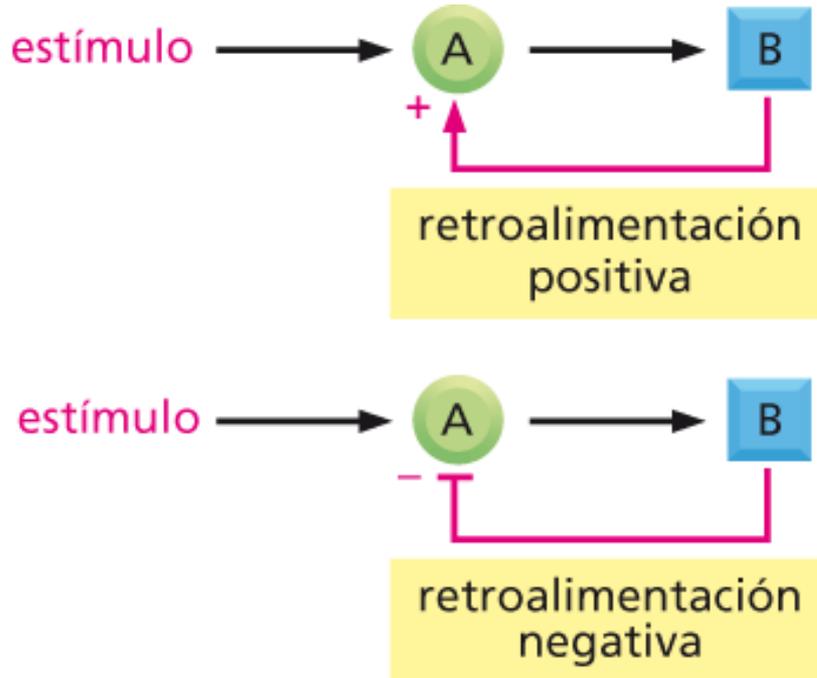


Figura 15-26 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Algunos mecanismos que permiten la desensibilización (adaptación) de las células diana a una señal extracelular

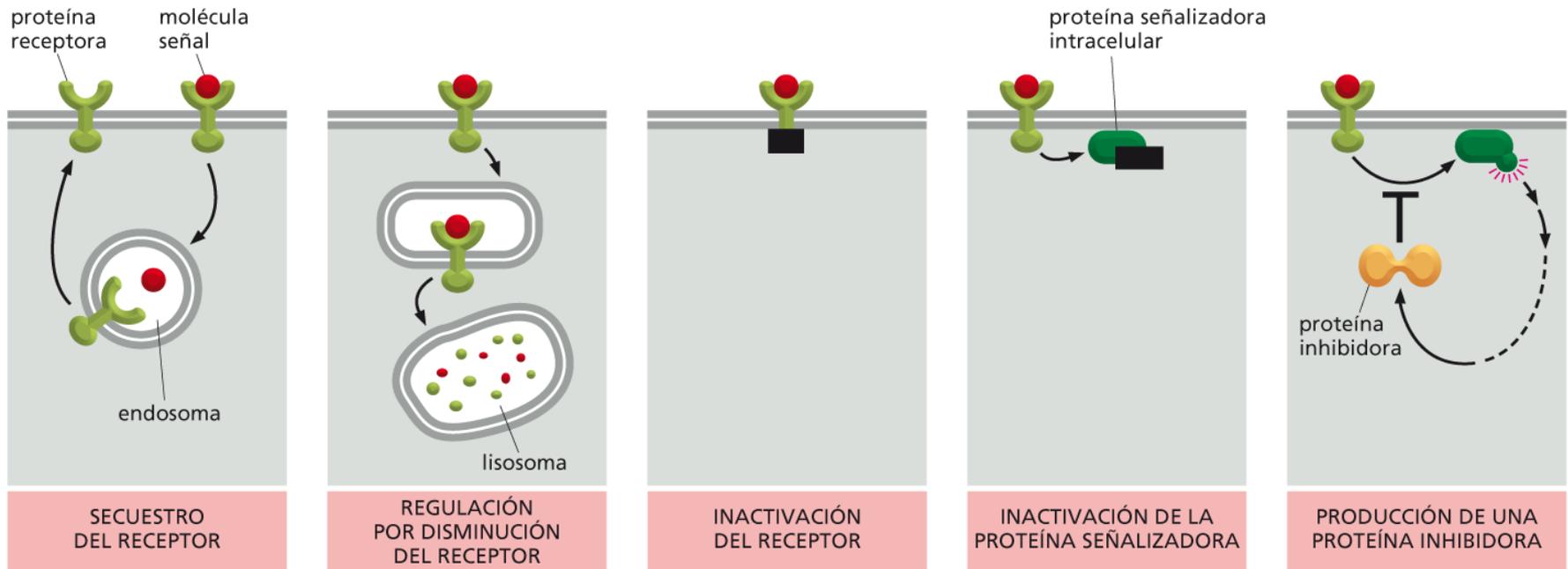
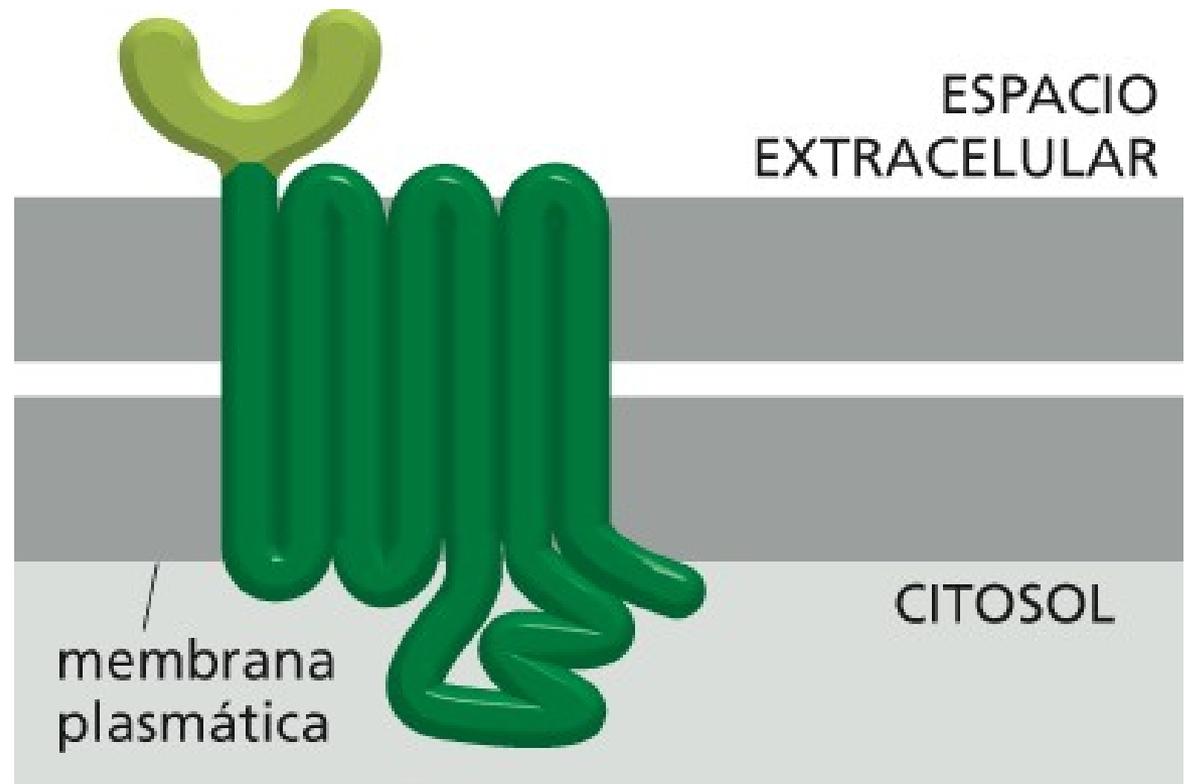


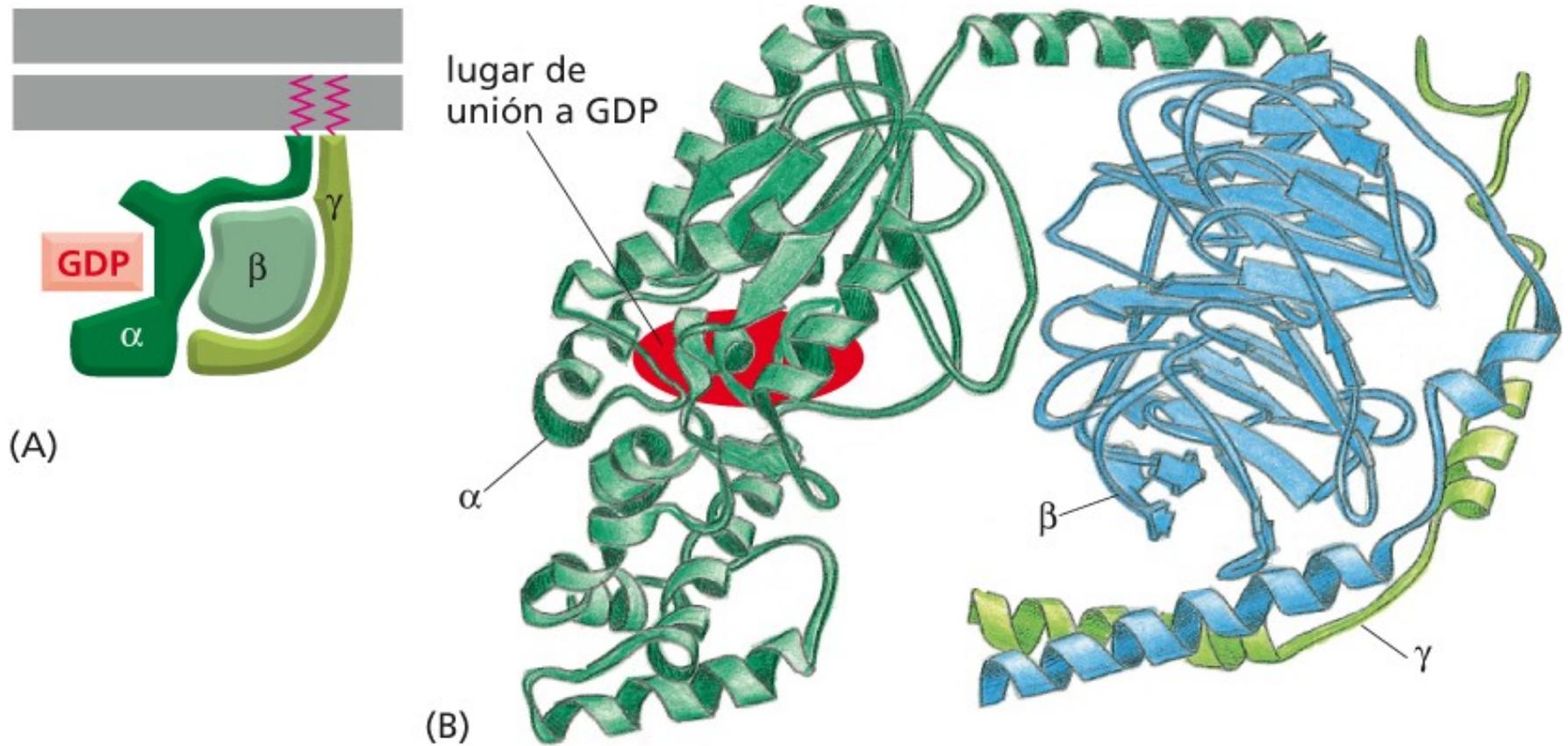
Figura 15-29 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

SEÑALIZACIÓN A TRAVÉS
DE RECEPTORES DE
SUPERFICIE CELULAR
ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Esquema de un receptor acoplado a
proteína G
(GPCR: *G-protein-coupled receptors*)



Estructura de una proteína G (trimérica)



Activación de una proteína G mediante un GPCR activado

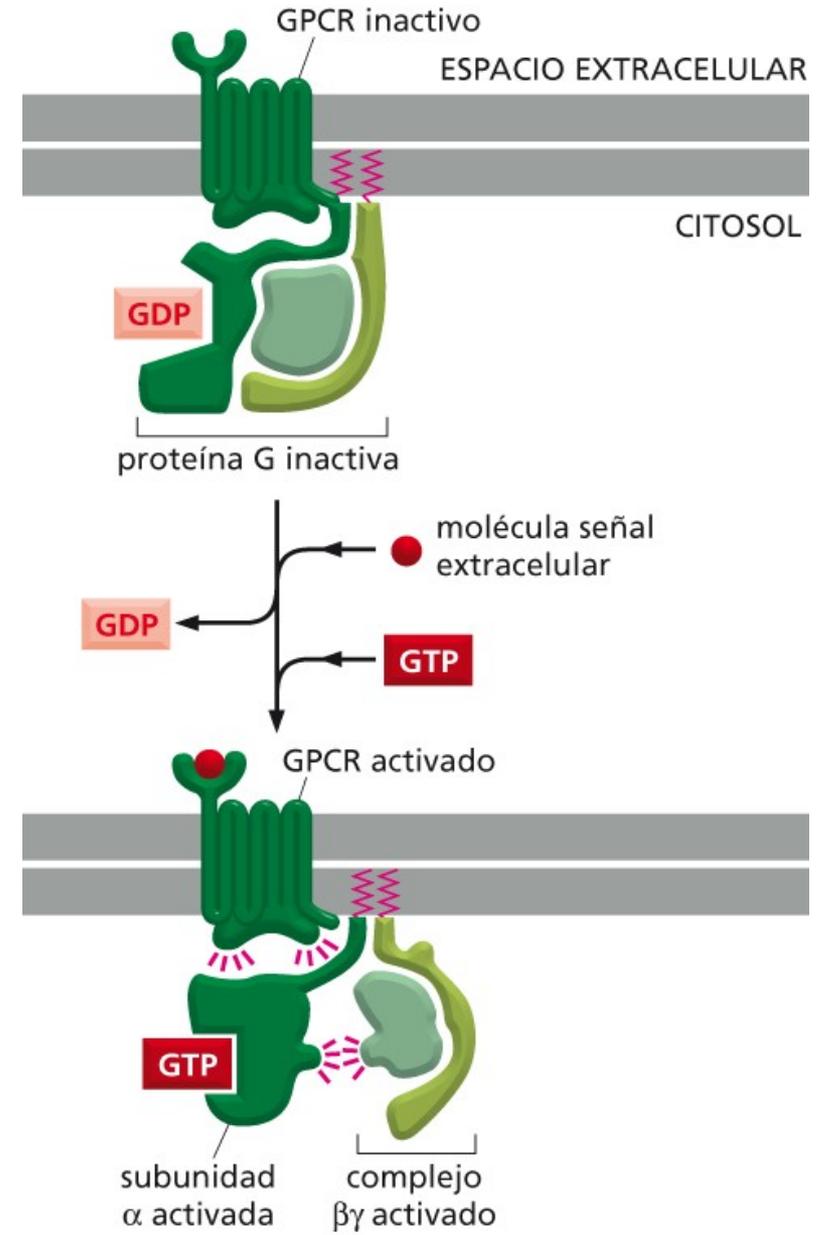


Figura 15-32 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Síntesis/degradación del AMP cíclico y activación de la proteína kinasa dependiente de AMP cíclico (PKA)

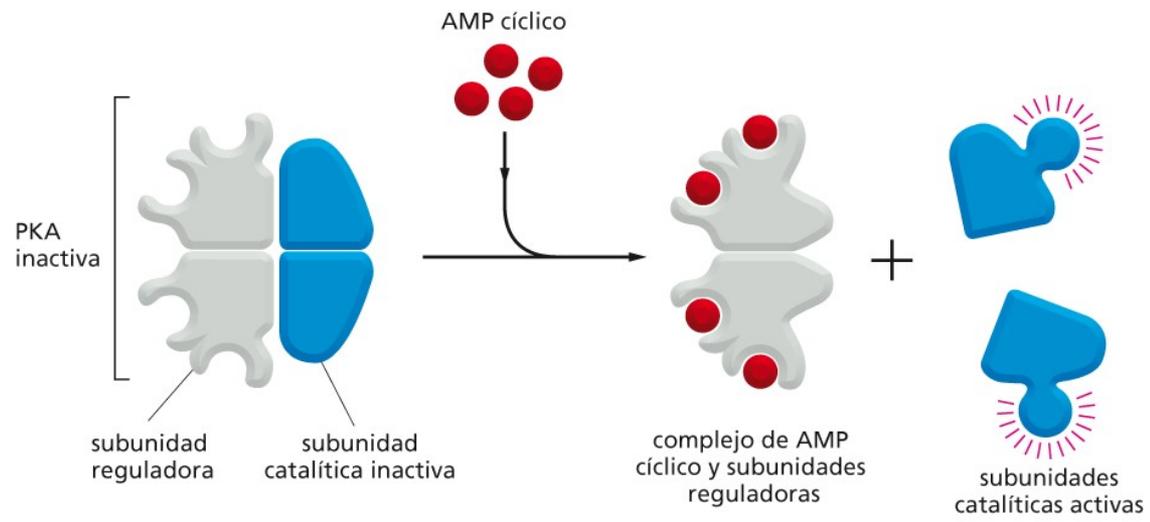
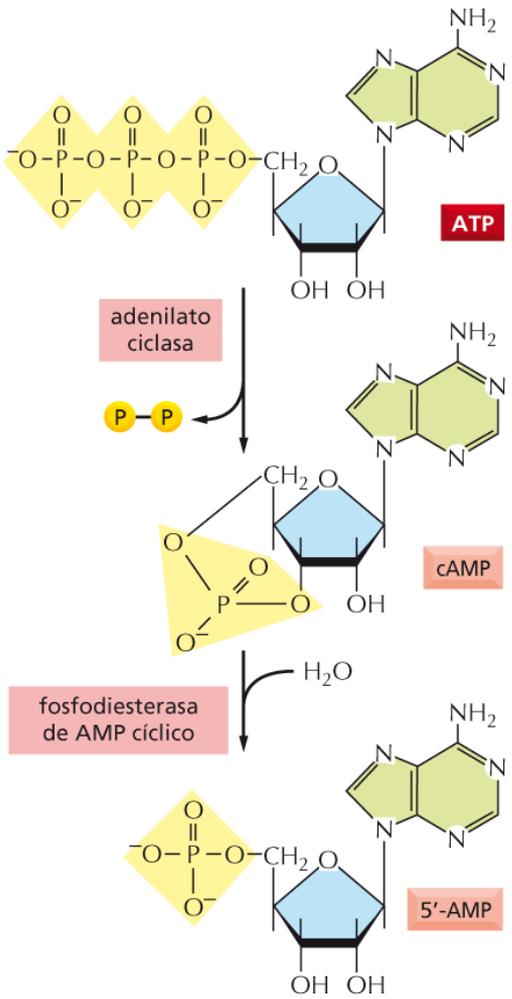


Figura 15-34 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tabla 15–1 Algunas respuestas celulares inducidas por hormonas, que son mediadas por AMP cíclico

TEJIDO DIANA	HORMONA	RESPUESTA PRINCIPAL
Glándula tiroides	hormona estimuladora de la tiroides (TSH)	síntesis y secreción de hormonas tiroideas
Corteza adrenal	hormona adrenocorticotropa (ACTH)	secreción de cortisol
Ovario	hormona luteinizante (LH)	secreción de progesterona
Músculo	adrenalina	degradación de glucógeno
Hueso	parathormona	resorción del hueso
Corazón	adrenalina	incremento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción del corazón
Hígado	glucagón	degradación de glucógeno
Riñón	vasopresina	reabsorción de agua
Tejido adiposo	adrenalina, ACTH, glucagón, TSH	degradación de triacilglicéridos

Regulación de la expresión génica como resultado del aumento del AMP cíclico intracelular

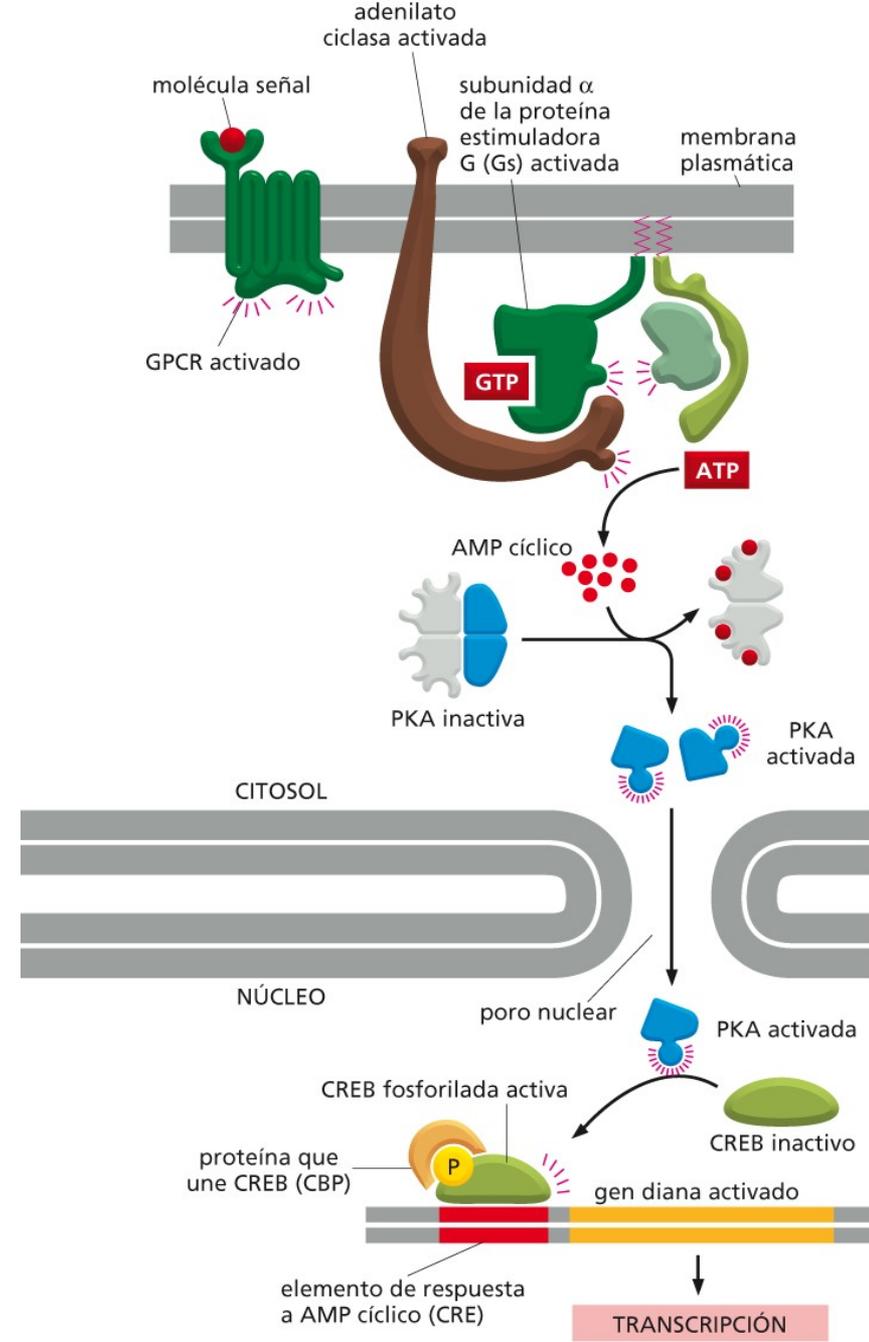


Figura 15-36 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Las proteínas G también pueden activar una vía de señalización de fosfolípidos de inositol y fosfolipasa C (PLC β)

Tabla 15–2 Algunas respuestas celulares en las que GPCR activa PLC β

TEJIDO DIANA	MOLÉCULA SEÑAL	RESPUESTA PRINCIPAL
Hígado	vasopresina	degradación del glucógeno
Páncreas	acetilcolina	secreción de amilasa
Músculo liso	acetilcolina	contracción muscular
Plaquetas sanguíneas	trombina	agregación plaquetaria

Síntesis de fosfoinosítidos - PI(4,5)P₂

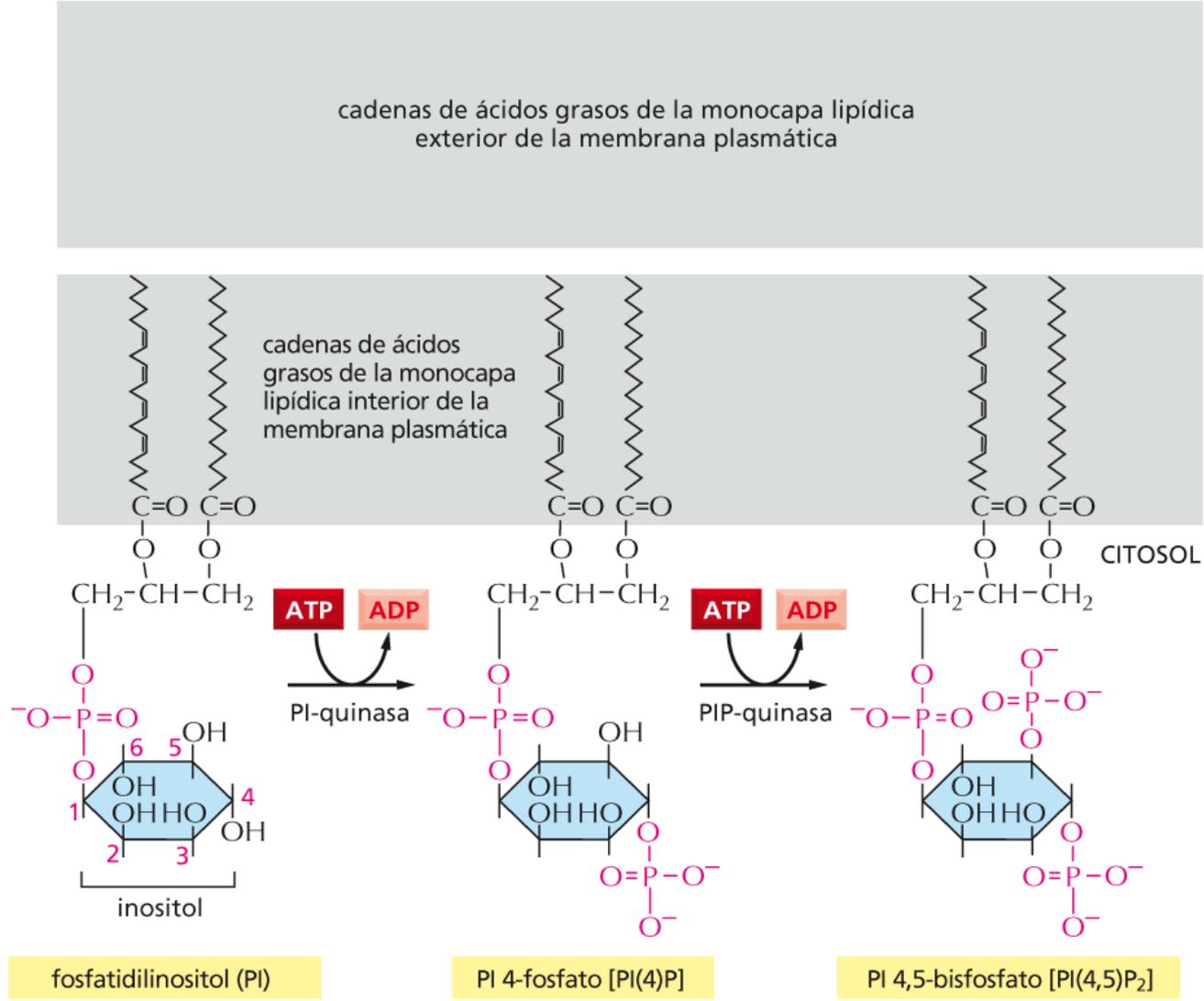
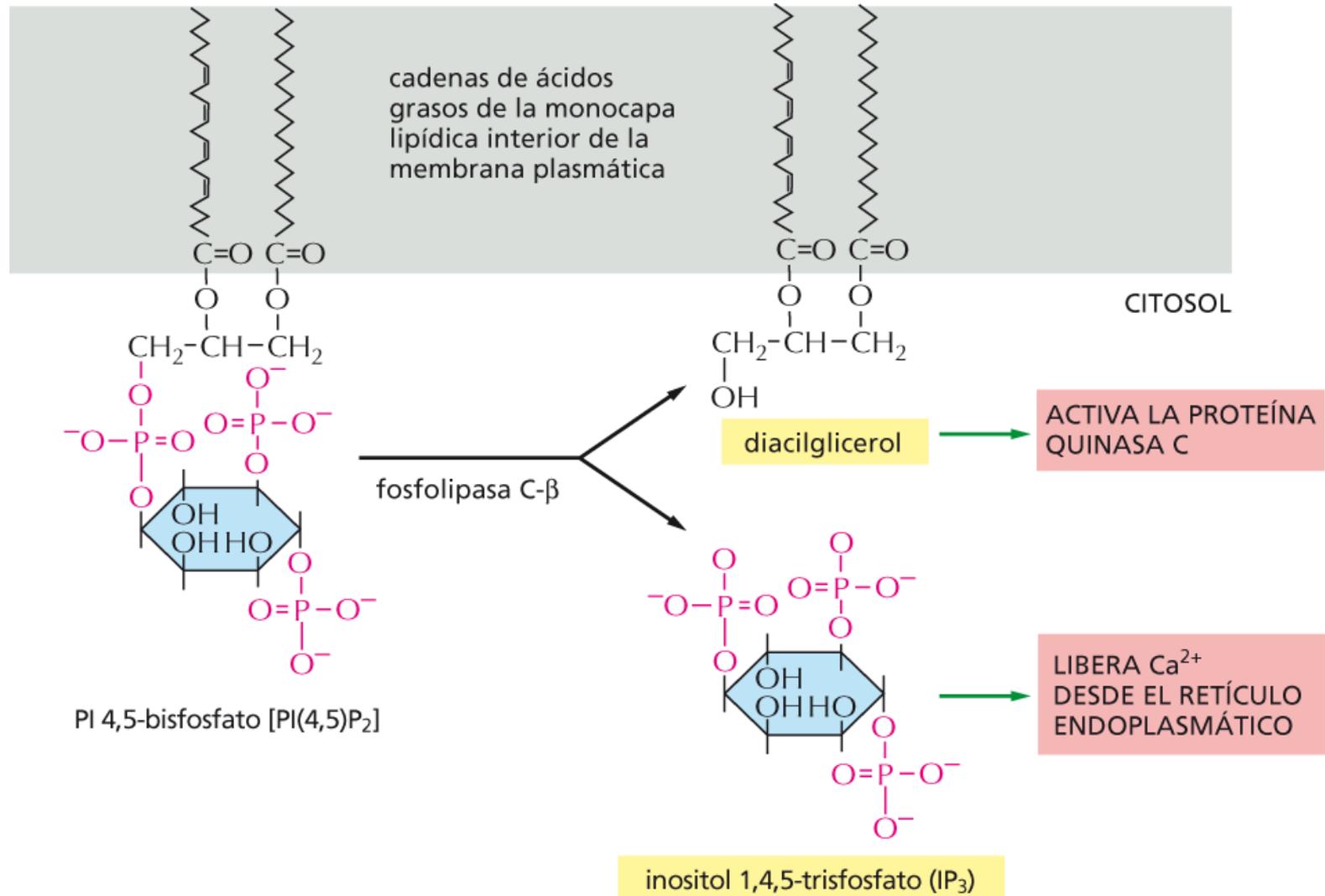


Figura 15-37 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Hidrólisis de PI(4,5)P₂ por PLCβ



Activación de PKC por activación de GPCR y aumento del calcio citosólico

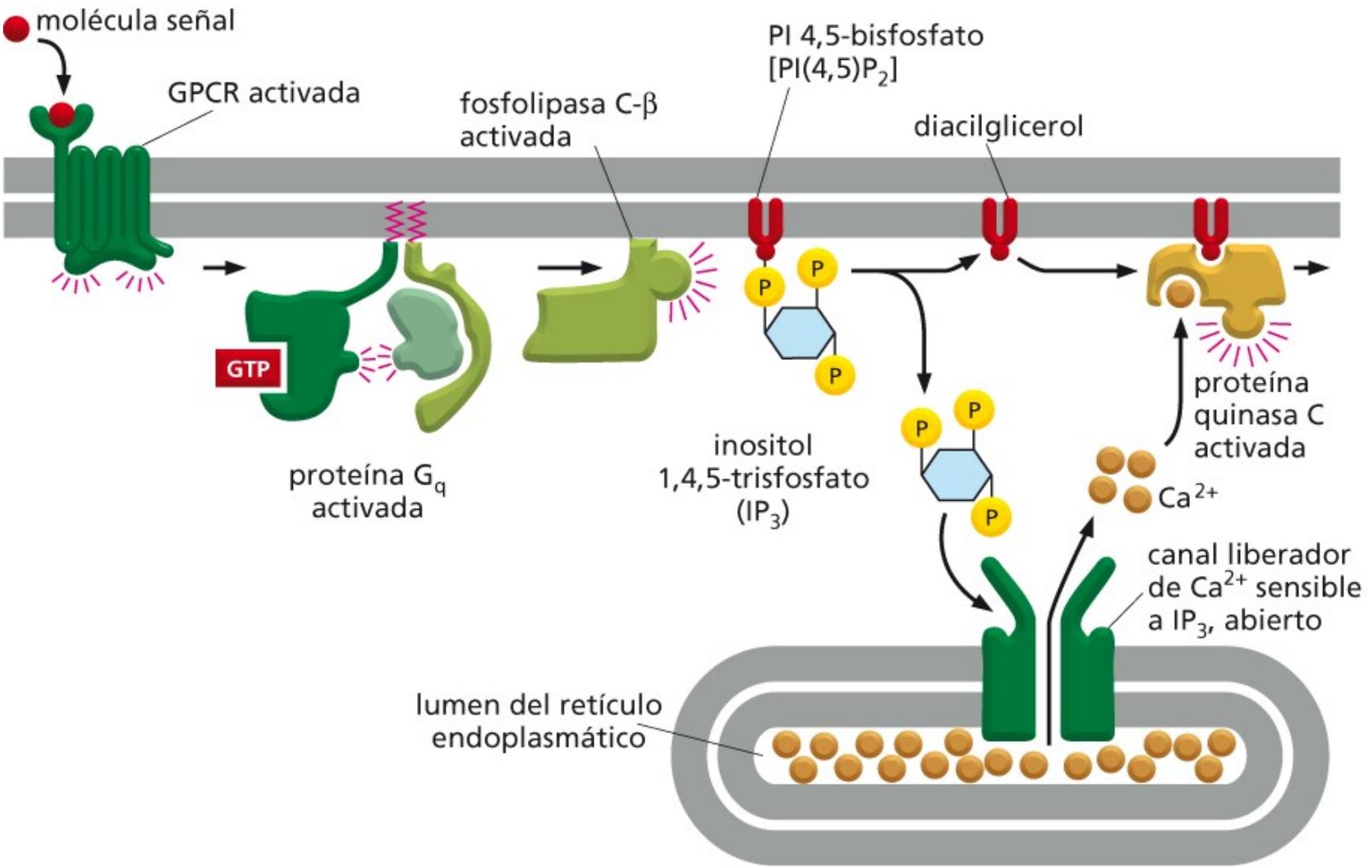
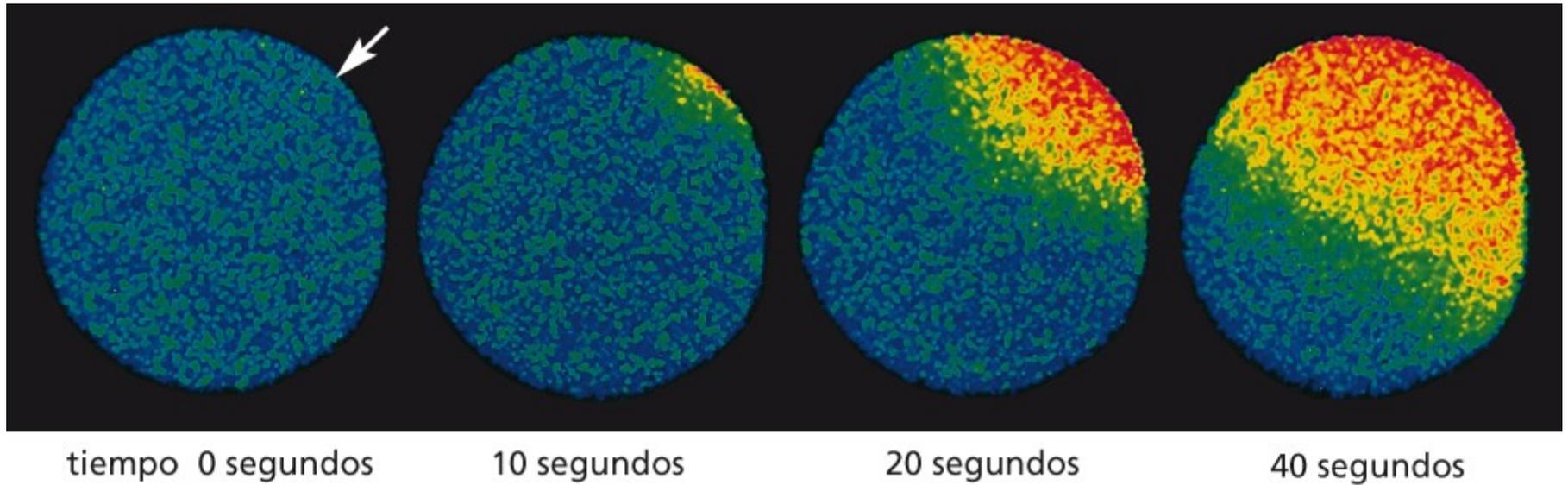
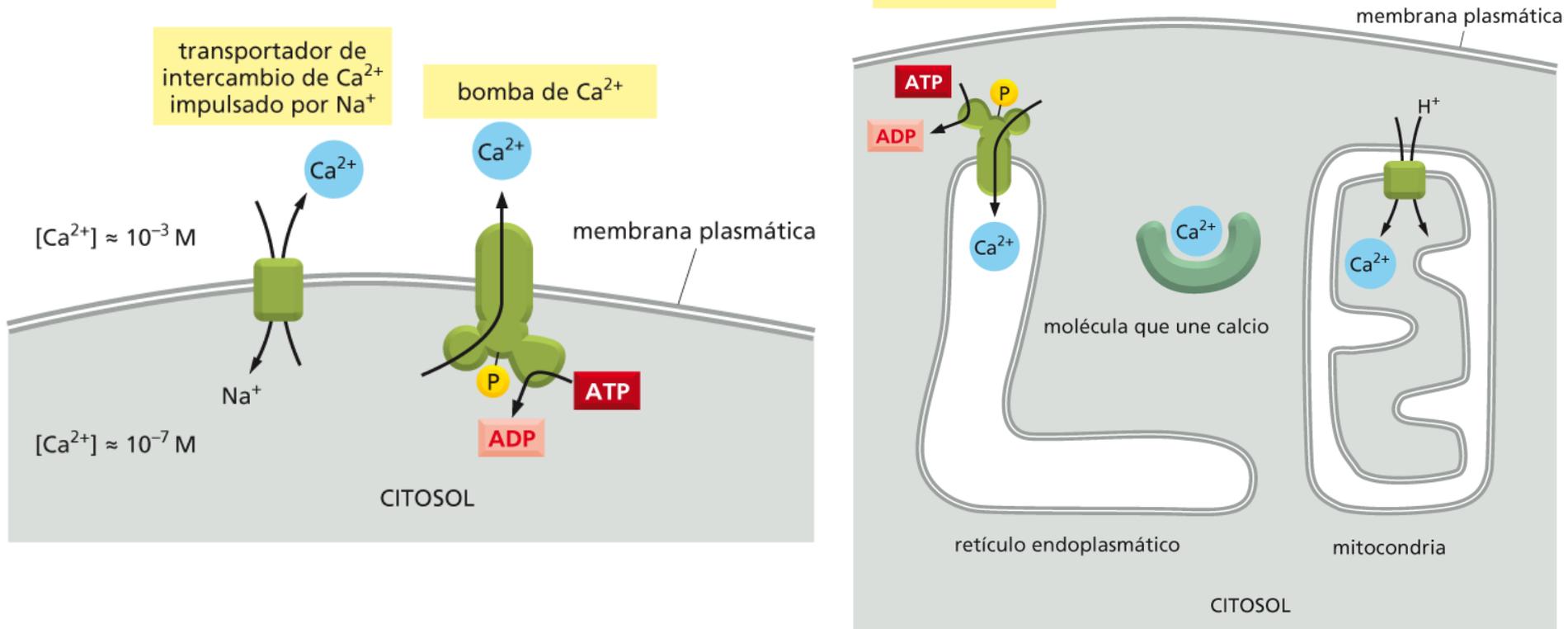


Figura 15-39 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

La fecundación causa un aumento del calcio citosólico



Principales mecanismos para mantener concentraciones muy bajas de calcio



Papel de la Ca^{++} /calmodulina en la regulación de CAM-kinasa II

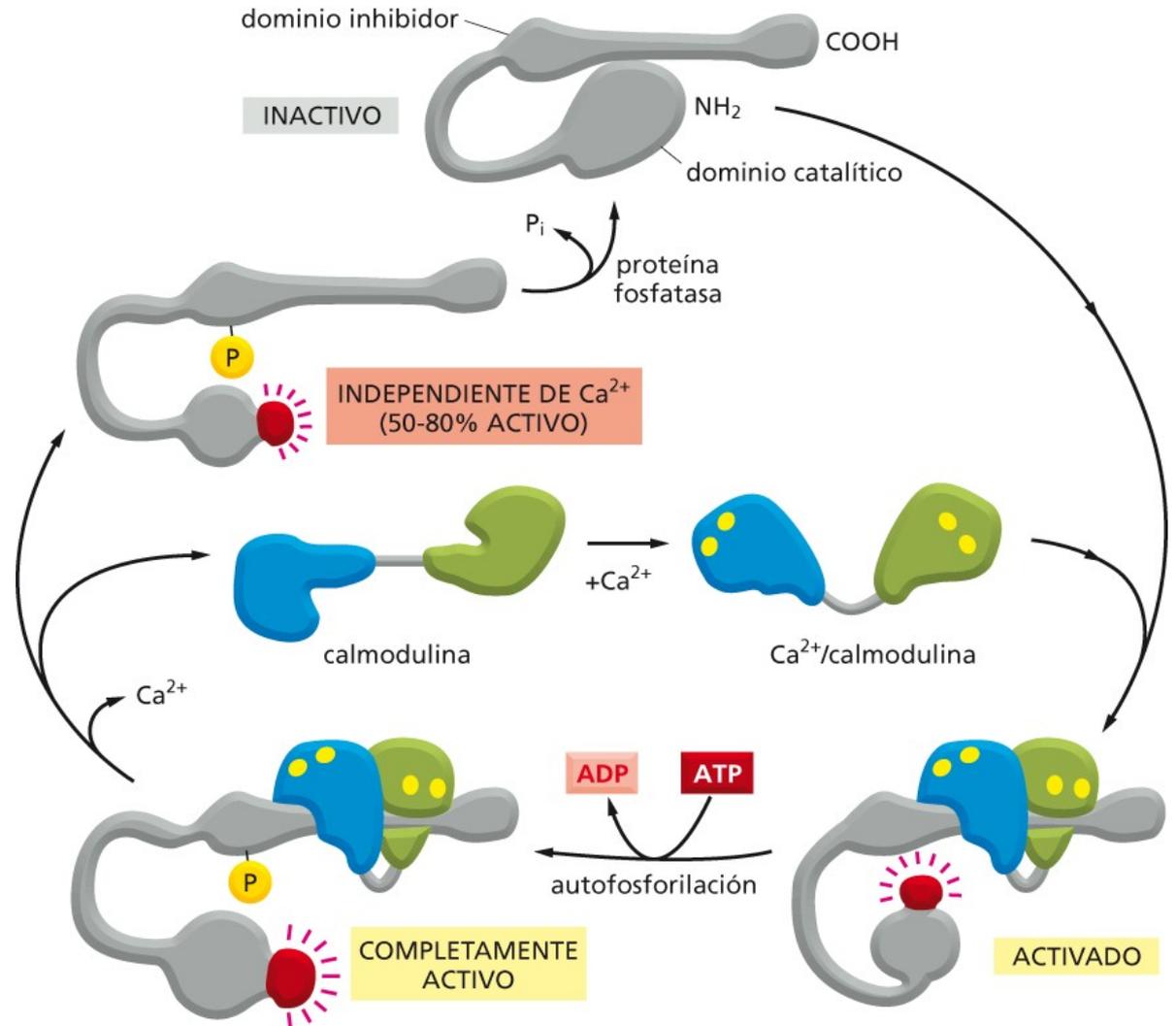


Figura 15-44 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Algunas proteínas G regulan canales iónicos. En olfato y vista (bastones) lo hacen a través de GMP cíclico

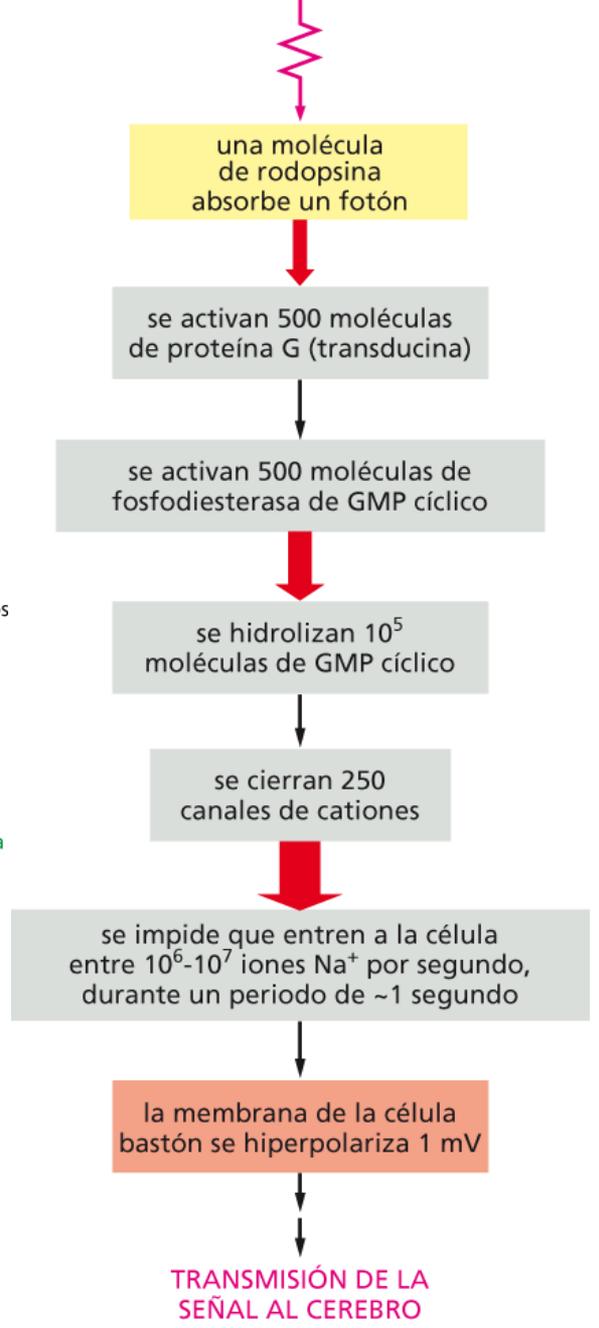
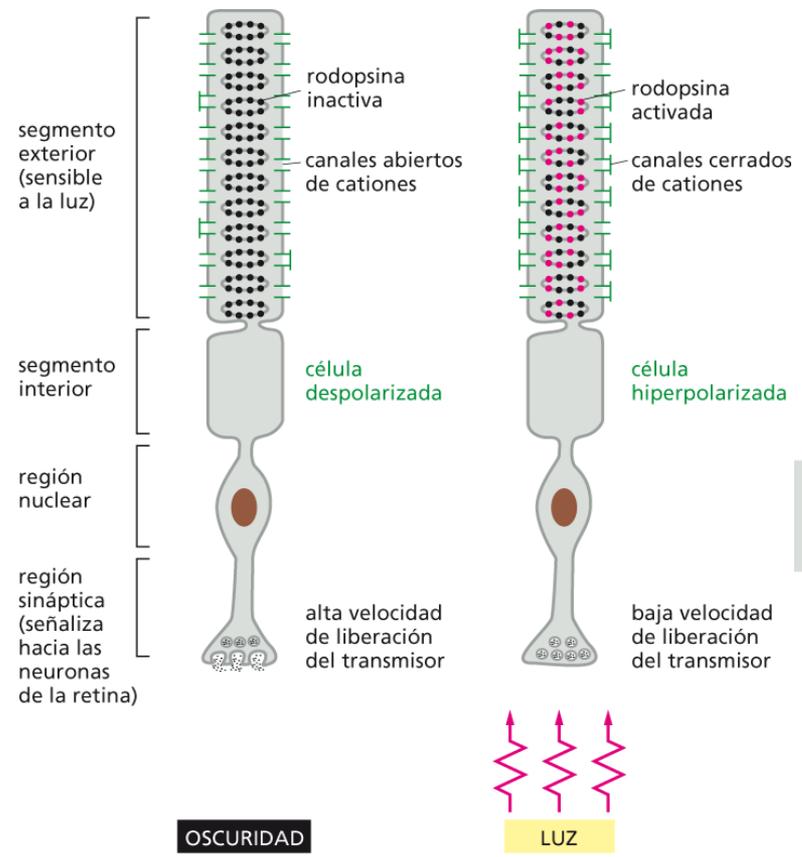
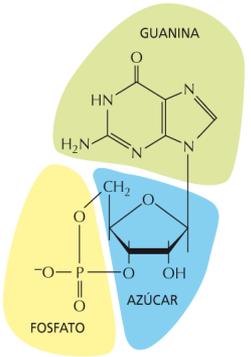


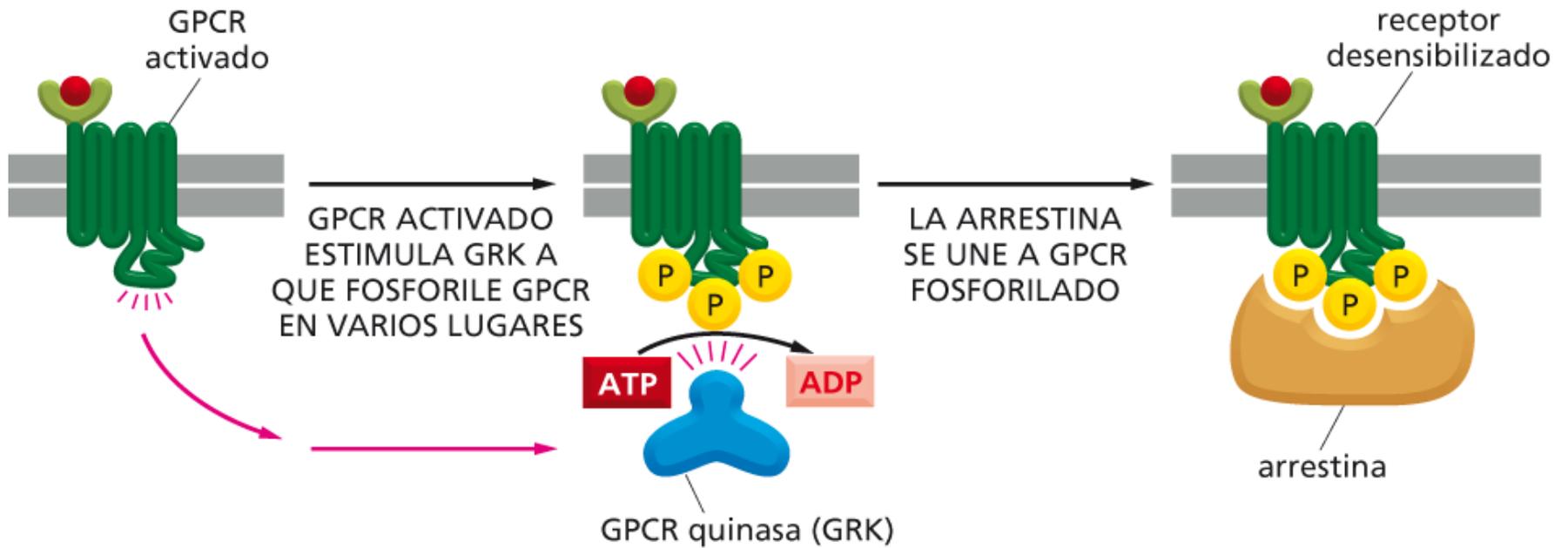
Figura 15-47 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tabla 15–3 Las cuatro principales familias de proteínas G triméricas*

FAMILIA	ALGUNOS MIEMBROS DE LA FAMILIA	SUBUNIDAD QUE MEDIA LA ACCIÓN	ALGUNAS FUNCIONES
I	G _s	α	activa adenilato ciclasa; activa canales de Ca ²⁺
	G _{olf}	α	activa adenilato ciclasa en neuronas sensoriales del olfato
II	G _i	α	inhibe adenilato ciclasa
	G _o	βγ	activa canales de K ⁺
		βγ	activa canales de K ⁺ ; inactiva canales de Ca ²⁺
	G _t (transducina)	α y βγ	activa fosfolipasa C-β
		α	activa fosfodiesterasa de GMP cíclico en bastones fotorreceptores de vertebrados
III	G _q	α	activa fosfolipasa C-β
IV	G _{12/13}	α	activa GTPasas monoméricas de la familia Rho (vía Rho-GEF) regulando el citoesqueleto de actina

* Las familias se determinan por la relación entre las secuencias de aminoácidos de las subunidades α. Únicamente se incluyen ejemplos seleccionados. En humanos se han descrito unas 20 subunidades α y, al menos, 6 subunidades β y 11 subunidades γ.

GRK y arrestinas en la desensibilización de GPCR



SEÑALIZACIÓN A TRAVÉS DE RECEPTORES DE SUPERFICIE CELULAR ACOPLADOS A ENZIMAS

1. Receptores de tirosín kinasa
2. Receptores asociados a tirosín kinasa
3. Receptores de serin/treonín kinasa
4. Receptores asociados a histidina kinasa
5. Receptores de guanilato kinasa
6. Receptores de tirosín fosfatasa

Receptores de tirosín kinasa (TRK) y subfamilias

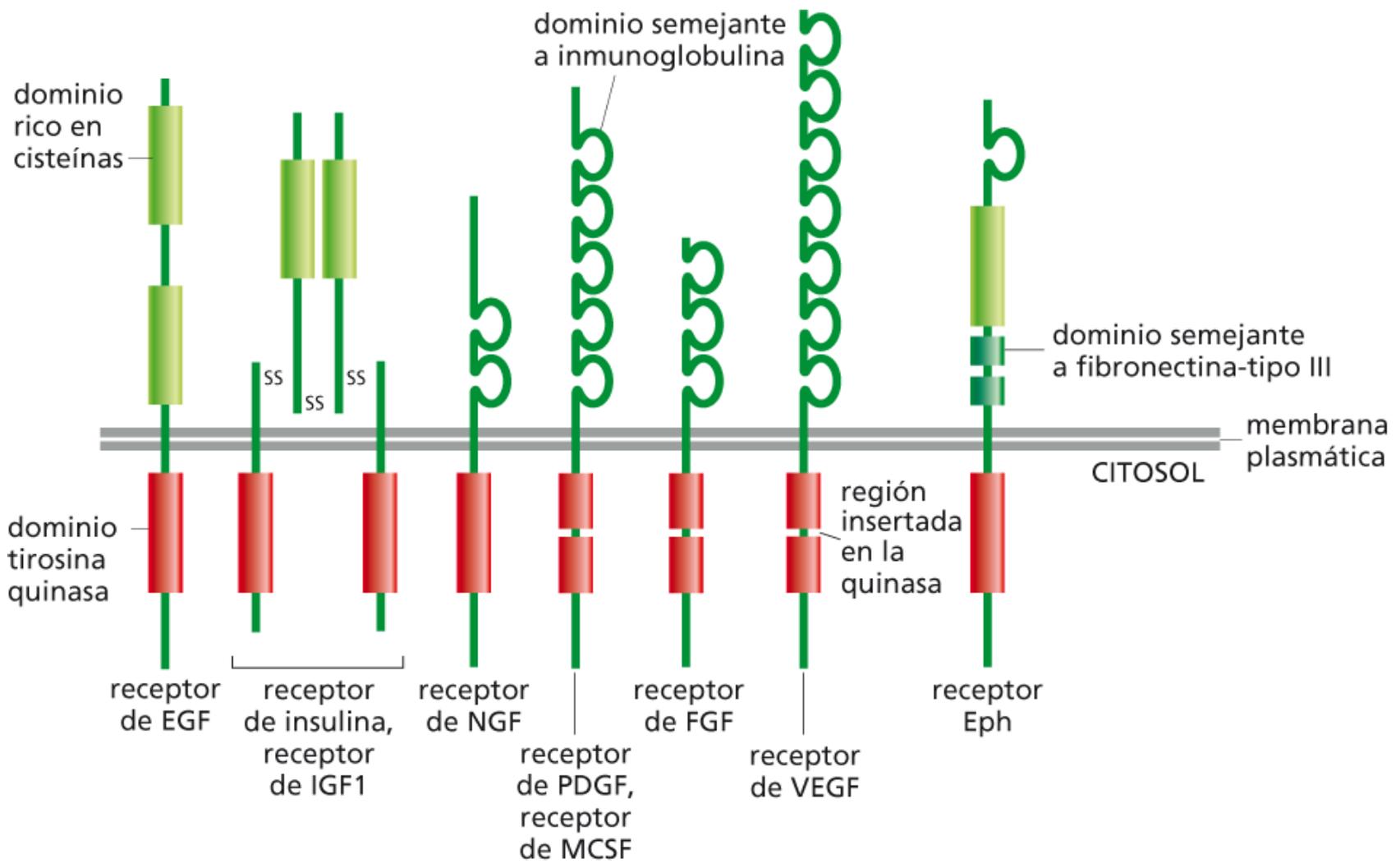
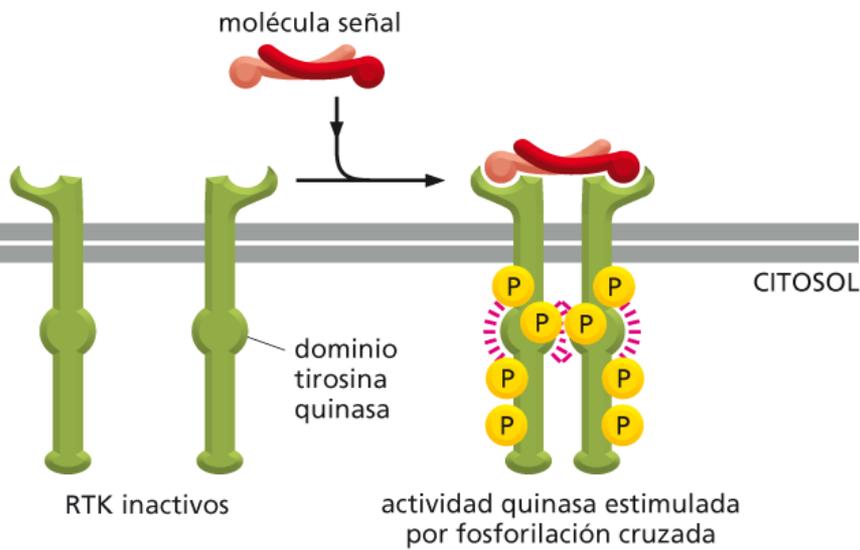


Figura 15-52 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

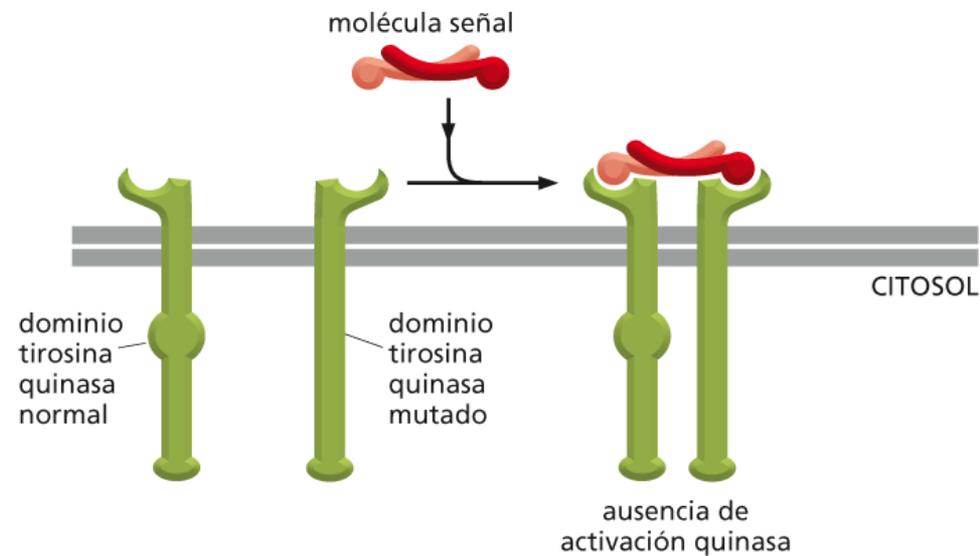
Tabla 15–4 Algunas proteínas señalizadoras que actúan mediante receptores tirosina quinasa (RTK)

PROTEÍNA SEÑALIZADORA	RECEPTORES	ALGUNAS RESPUESTAS REPRESENTATIVAS
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	receptor de EGF	estimula la supervivencia, crecimiento y proliferación o diferenciación de varios tipos celulares; actúa como señal inductora en el desarrollo
Insulina	receptor de insulina	estimula la utilización de carbohidratos y la síntesis proteica
Factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF1 y IGF2)	receptor de IGF1	estimulan el crecimiento y la supervivencia en varios tipos celulares
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Trk A	estimula la supervivencia y el crecimiento de algunas neuronas
Factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF AA, BB, AB)	receptores de PDGF (α y β)	estimula la supervivencia, crecimiento, proliferación y migración de varios tipos celulares
Factor estimulador de la formación de colonias de macrófagos (MCSF)	receptor de MCSF	estimula la proliferación y diferenciación de monocitos/macrófagos
Factores de crecimiento de fibroblastos (FGF1 a FGF24)	receptores de FGF (FGFR1, FGFR4, y varias isoformas de cada uno de ellos)	estimulan la proliferación de varios tipos celulares; inhibe la diferenciación de algunas células precursoras; actúan como señal inductora en el desarrollo
Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	receptor de VEGF	estimula la angiogénesis
Efrinas (tipos A y B)	receptores Eph (tipos A y B)	estimulan la angiogénesis; guían la migración de células y axones

Activación e inactivación de RTK por dimerización.
El receptor mutado puede dimerizar pero no permite su activación (“regulación dominante negativa”, útil a nivel experimental).



ACTIVACIÓN NORMAL DEL RTK



INHIBICIÓN DOMINANTE NEGATIVA POR UN RTK MUTADO

Anclaje de proteínas señalizadoras intracelulares a fosfotirosinas en un RTK activado

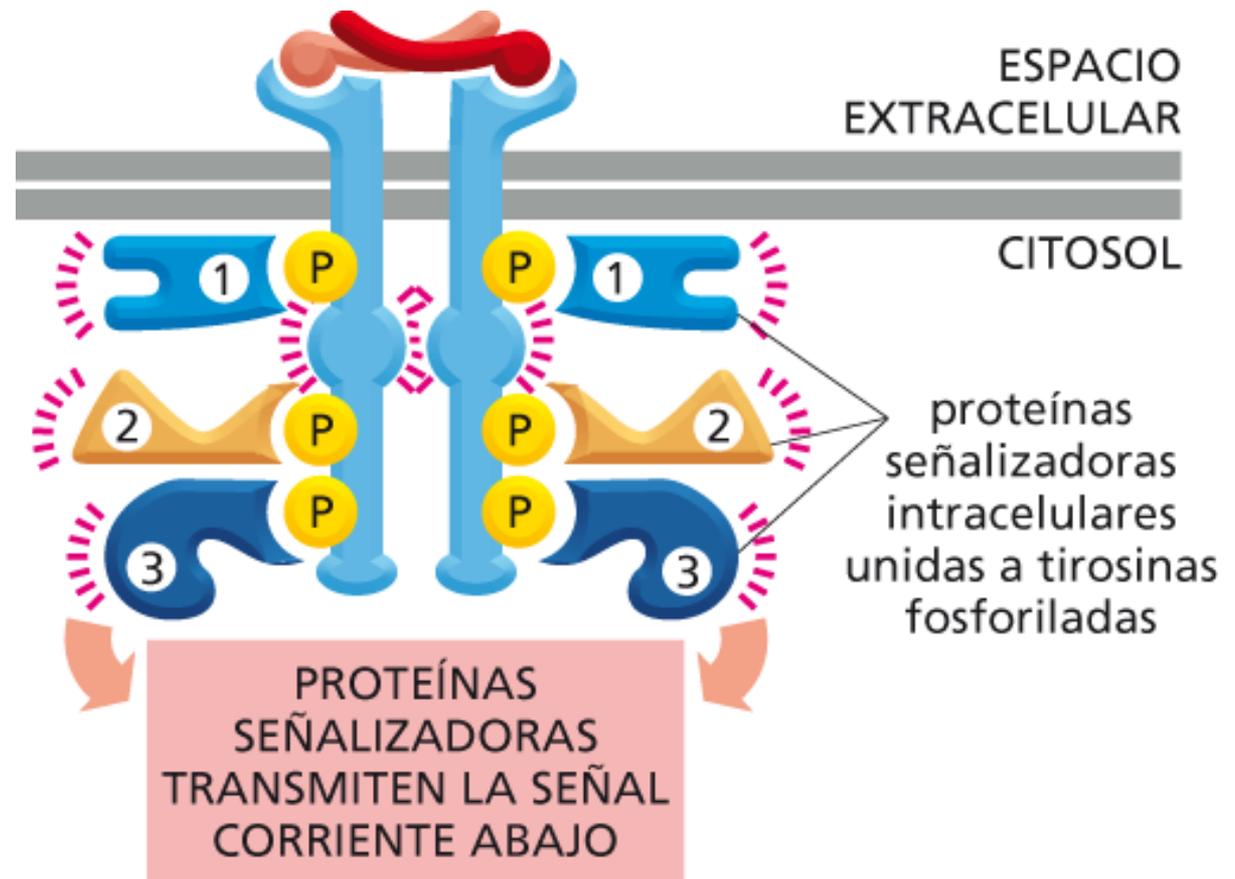


Figura 15-54 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Unión de un receptor activado de PDGF a proteínas que contienen dominio SH2

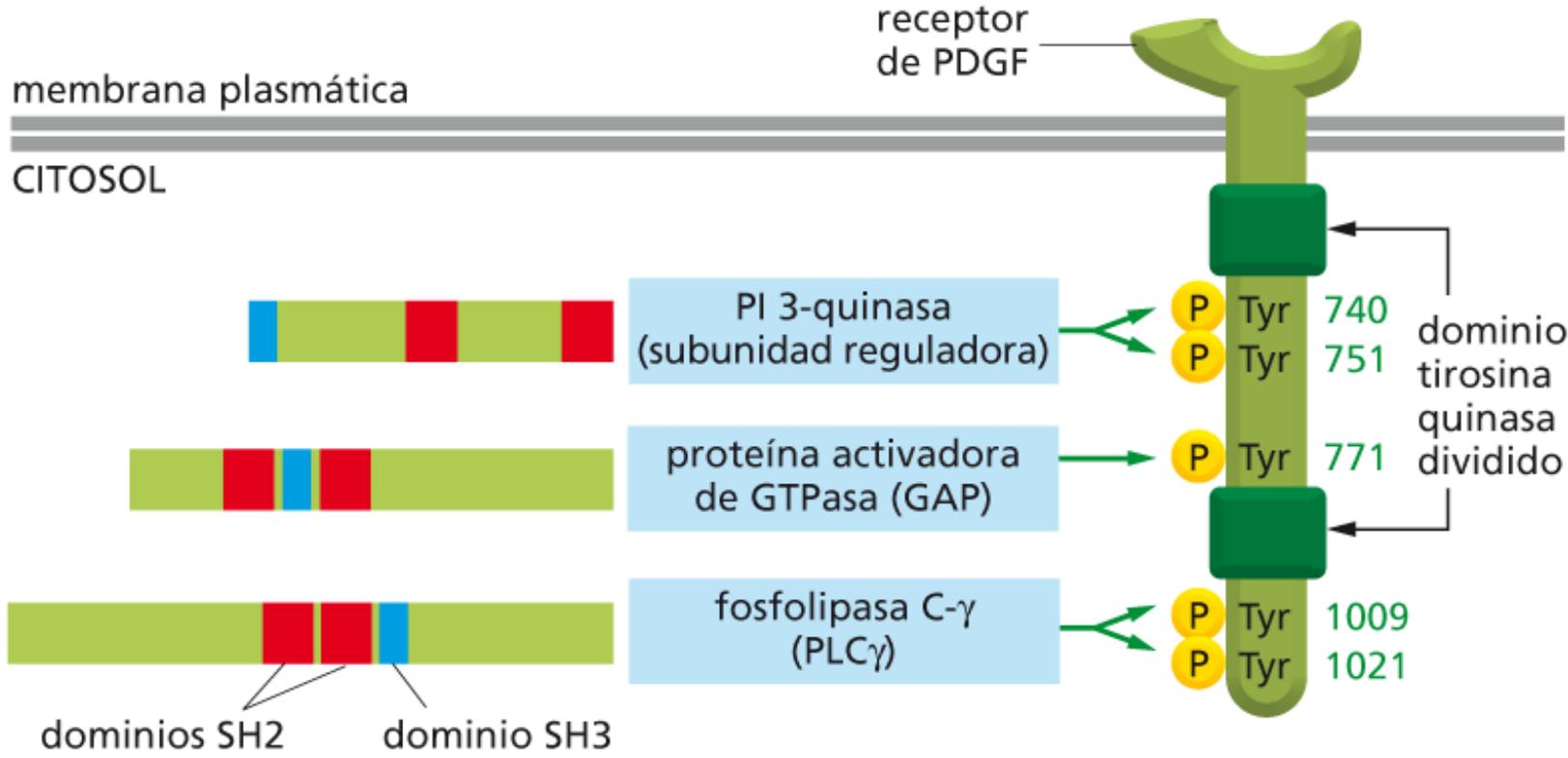


Figura 15-55 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

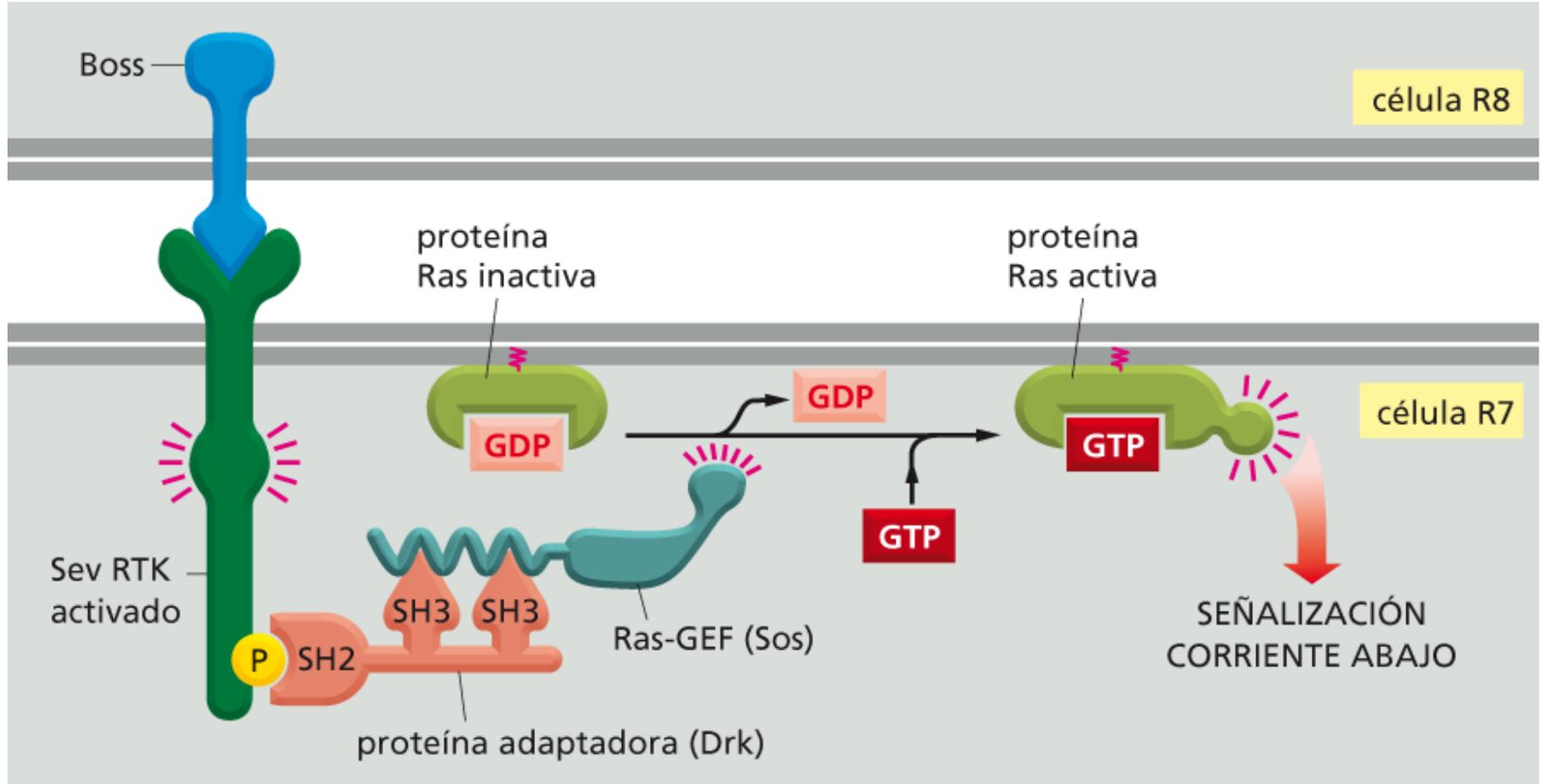
Tabla 15–5 La familia Ras de GTPasas monoméricas

FAMILIA	ALGUNOS MIEMBROS DE LA FAMILIA	ALGUNAS FUNCIONES
Ras	H-Ras, K-Ras, N-Ras Rheb Rep1	transmite señales desde los RTK activa mTOR que estimula el crecimiento celular activado por GEF dependiente de AMP-cíclico; influye en la adhesión celular mediante la activación de integrinas
Rho*	Rho, Rac, Cdc42	transmite señales desde los receptores de membrana al citoesqueleto y a otros lugares
ARF*	ARF1-ARF6	regula el ensamblaje de proteínas de recubrimiento en vesículas intracelulares
Rab*	Rab1-60	regula el tráfico intracelular de vesículas
Ran*	Ran	regula el ensamblaje del huso mitótico y el transporte nuclear de RNA y proteínas

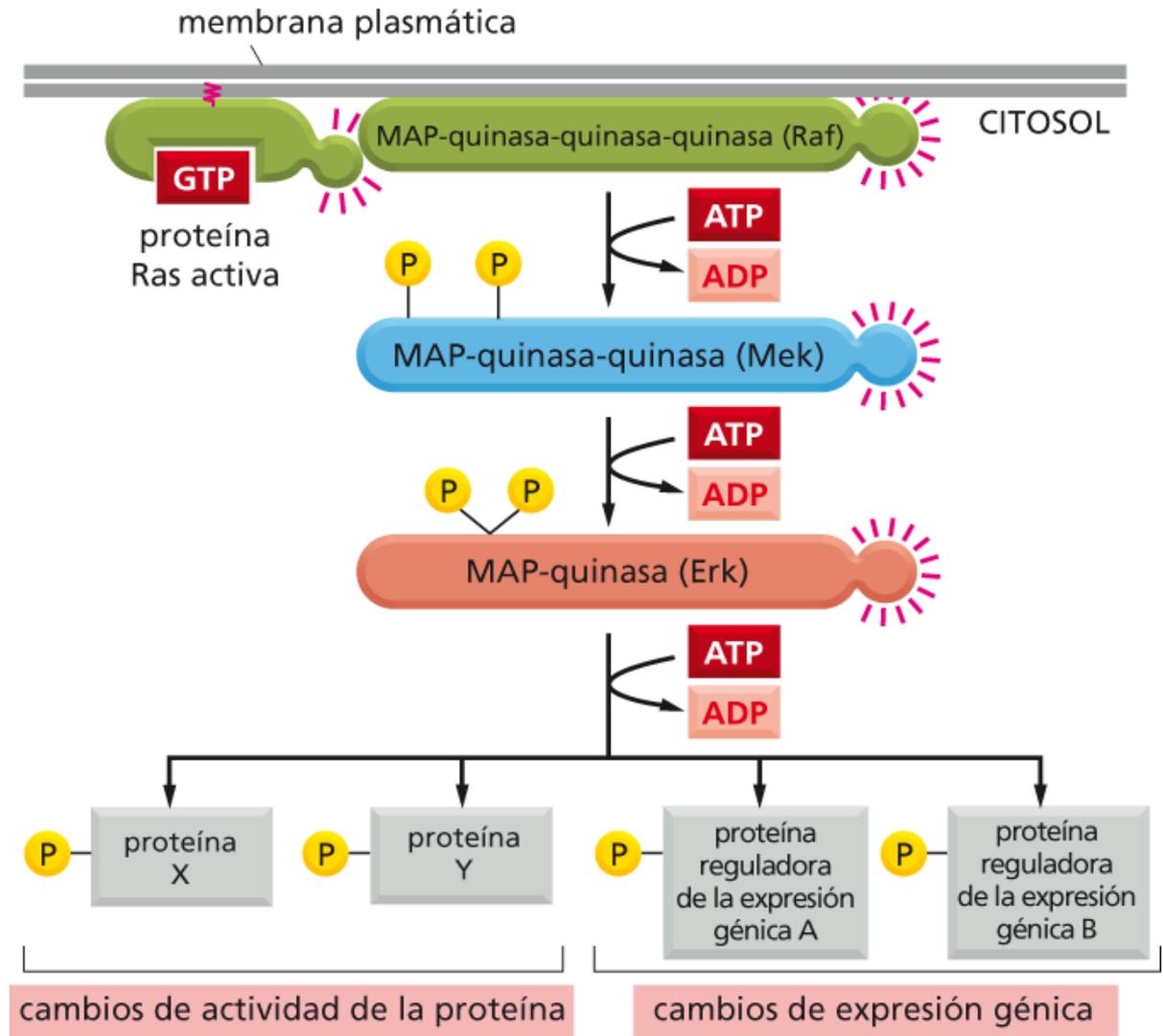
*La familia Rho se trata en el Capítulo 16, las proteínas ARF y Rab en el Capítulo 13, y la proteína Ran en los Capítulos 12 y 17. En la Figura 3-72 se muestra la estructura tridimensional de Ras.

Activación de Ras por RTK activado

Ej. Diferenciación en ojo de mosca



El módulo de fosforilación serin/treonin de MAP kinasa activado por Ras



Generación de sitios de unión a fosfoinosítoles por PI3-3 quinasa

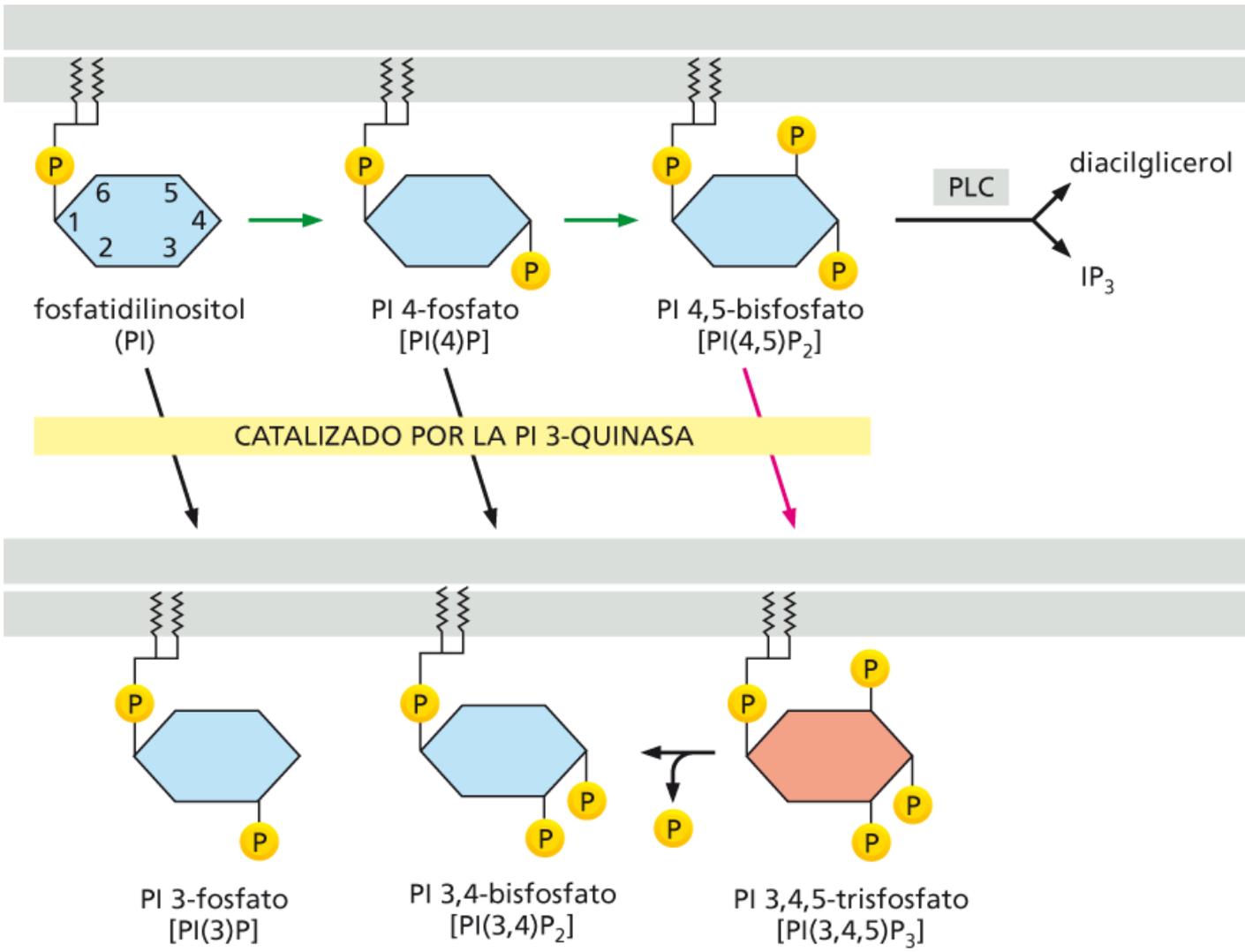


Figura 15-63 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Estimulación de la supervivencia celular a través de la señalización por PI³-kinasa

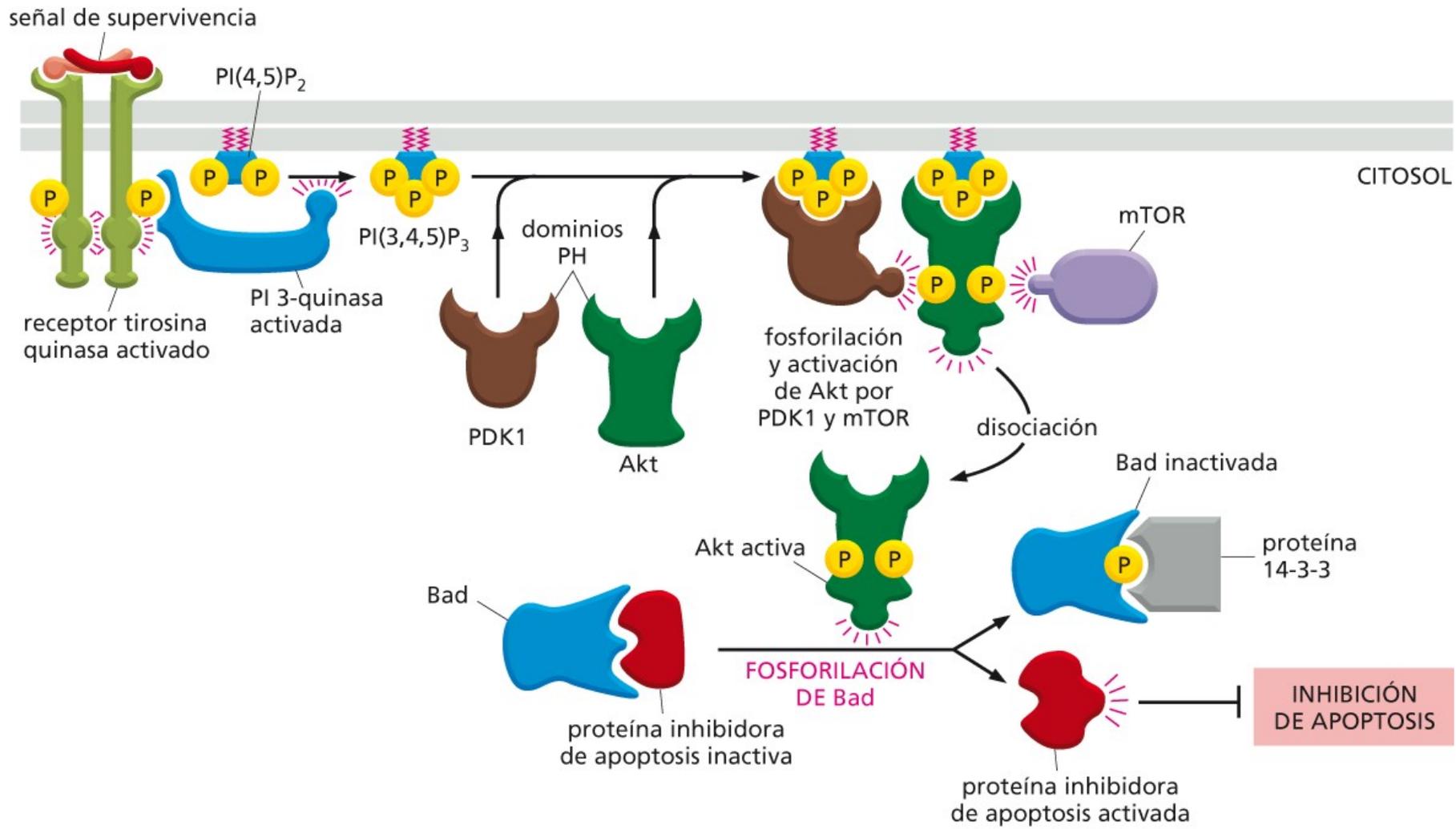


Figura 15-64 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Cinco vías activadas por GPCR, RTK o ambas

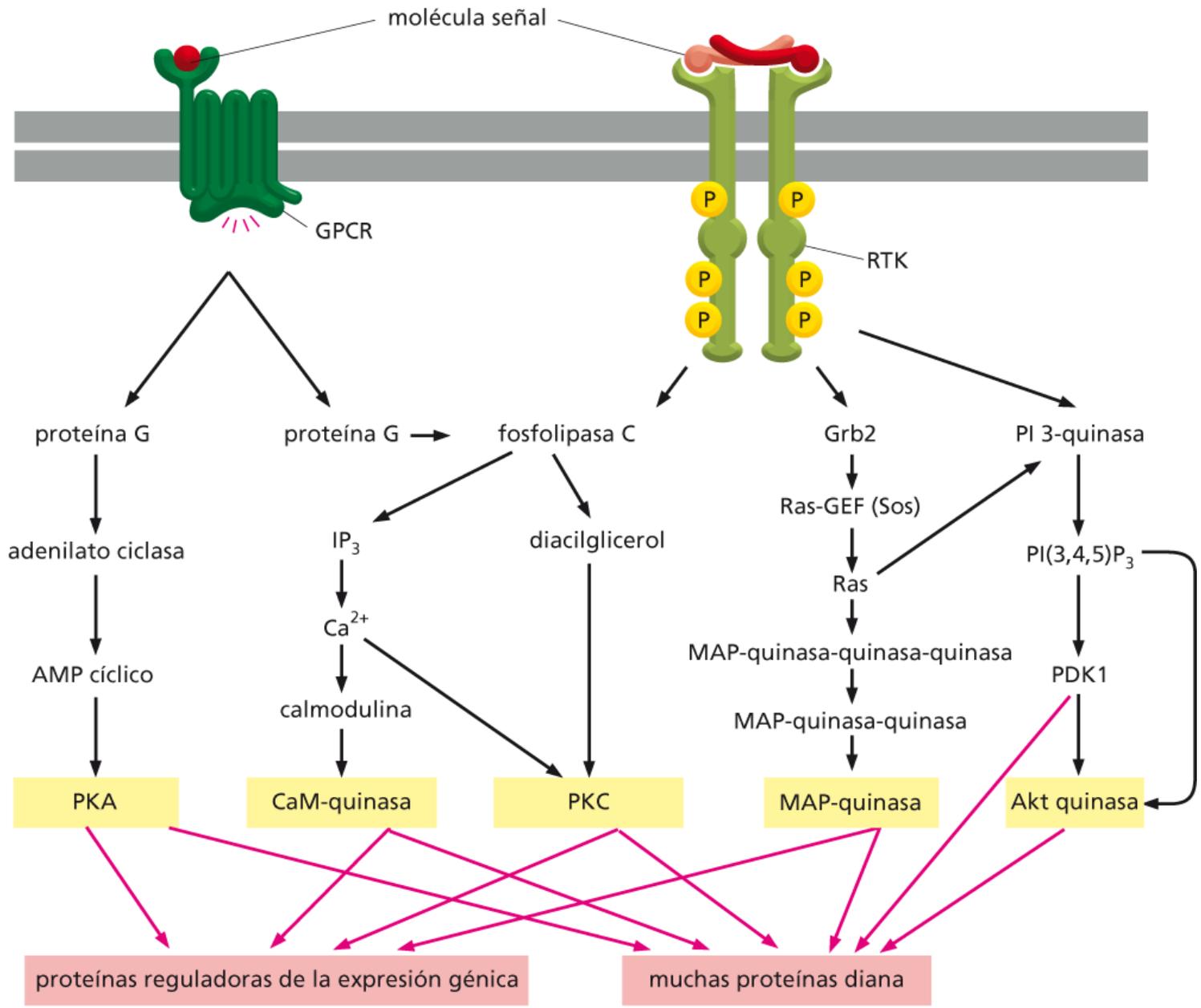


Figura 15-66 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Vía "rápida" de JAK-STAT activada por citocinas

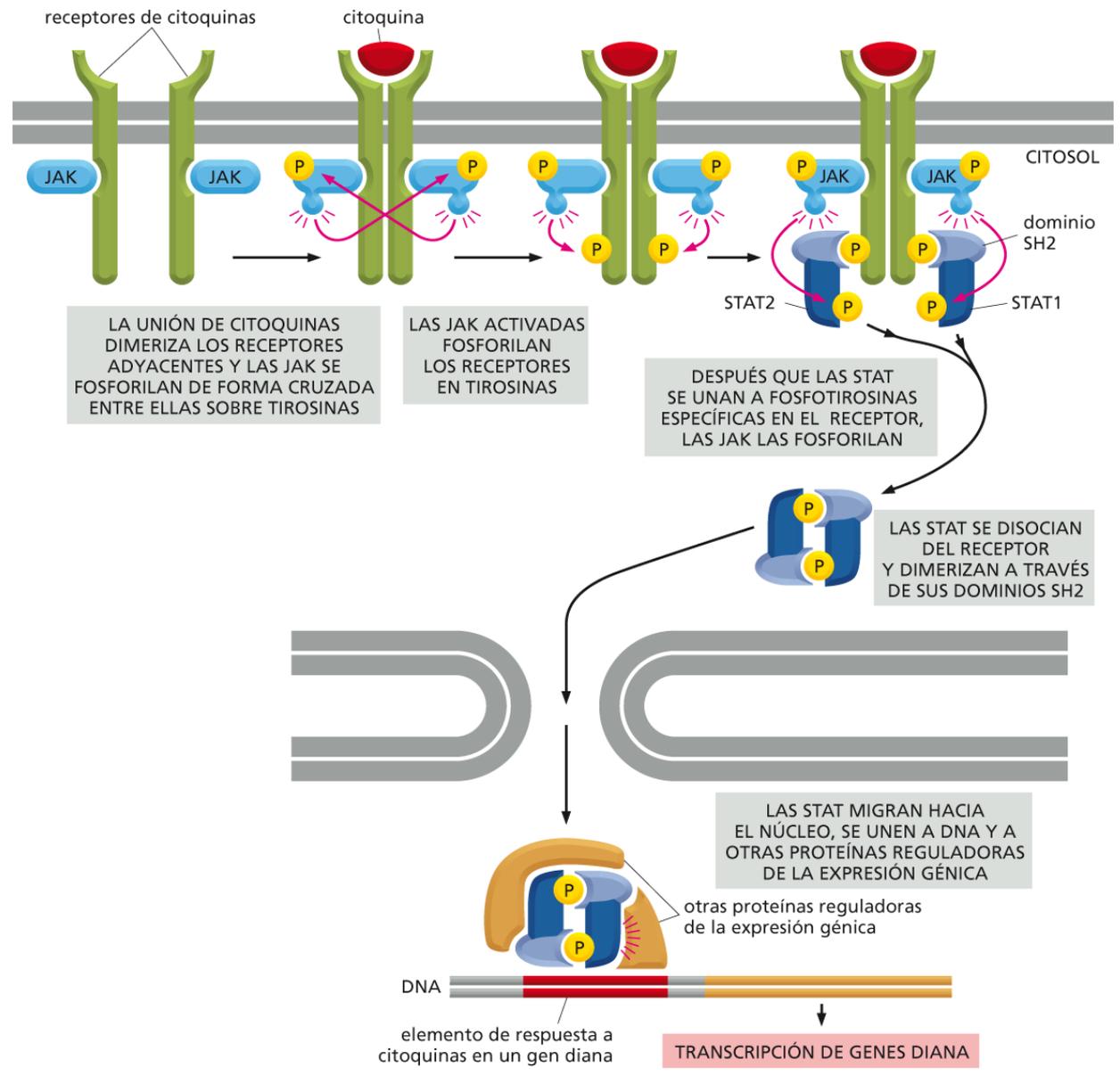


Figura 15-68 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Tabla 15-6 Algunas proteínas extracelulares señalizadoras que actúan mediante receptores de citoquinas y la vía de señalización JAK-STAT

PROTEÍNA SEÑALIZADORA	JAK ASOCIADAS AL RECEPTOR	STAT ACTIVADAS	ALGUNAS RESPUESTAS
γ -interferón	JAK1 y JAK2	STAT1	activa los macrófagos
α -interferón	Tyk2 y JAK2	STAT1 y STAT2	incrementa la resistencia celular a infecciones víricas
Eritropoyetina	JAK2	STAT5	estimula la producción de eritrocitos
Prolactina	JAK1 y JAK2	STAT5	estimula la producción de leche
Hormona del crecimiento	JAK2	STAT1 y STAT5	estimula el crecimiento induciendo la producción de IGF1
GMCSF	JAK2	STAT5	estimula la producción de granulocitos y de macrófagos

Vía "rápida" dependiente de SMAD activada por TGFβ

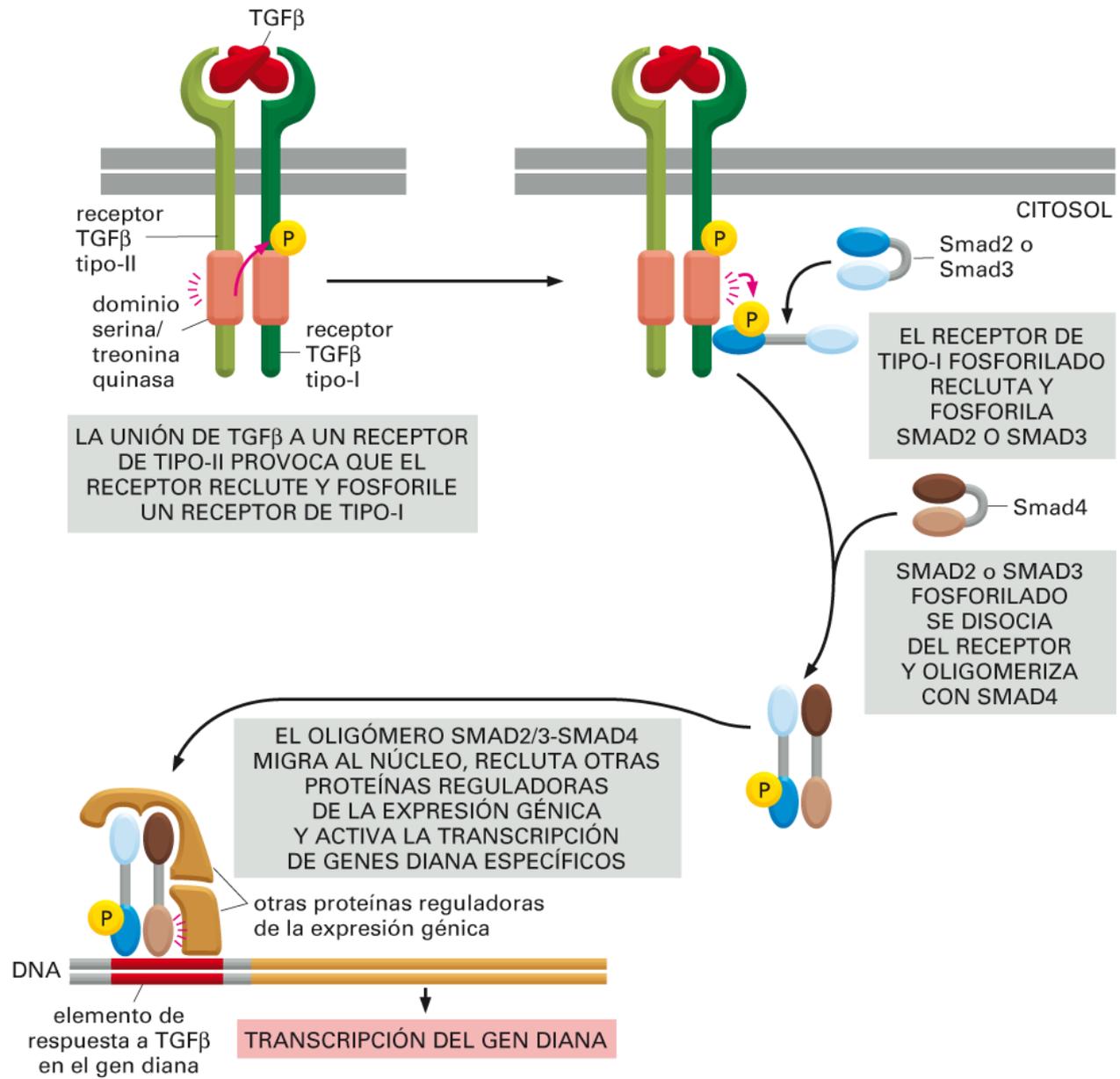


Figura 15-69 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Vía Notch por "proteólisis regulada"

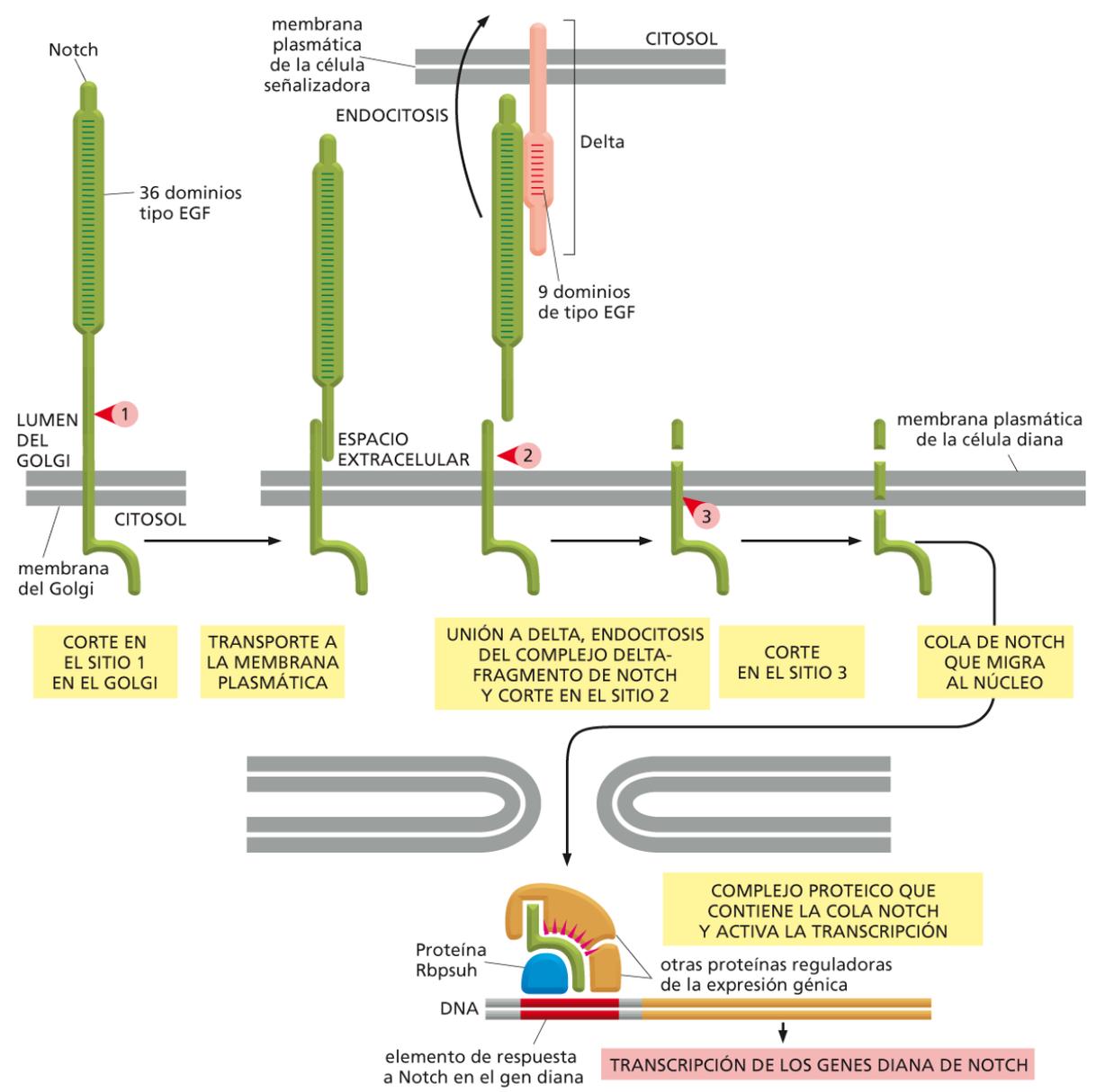


Figura 15-76 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Vía Wnt/ β -catenina por "proteólisis regulada"

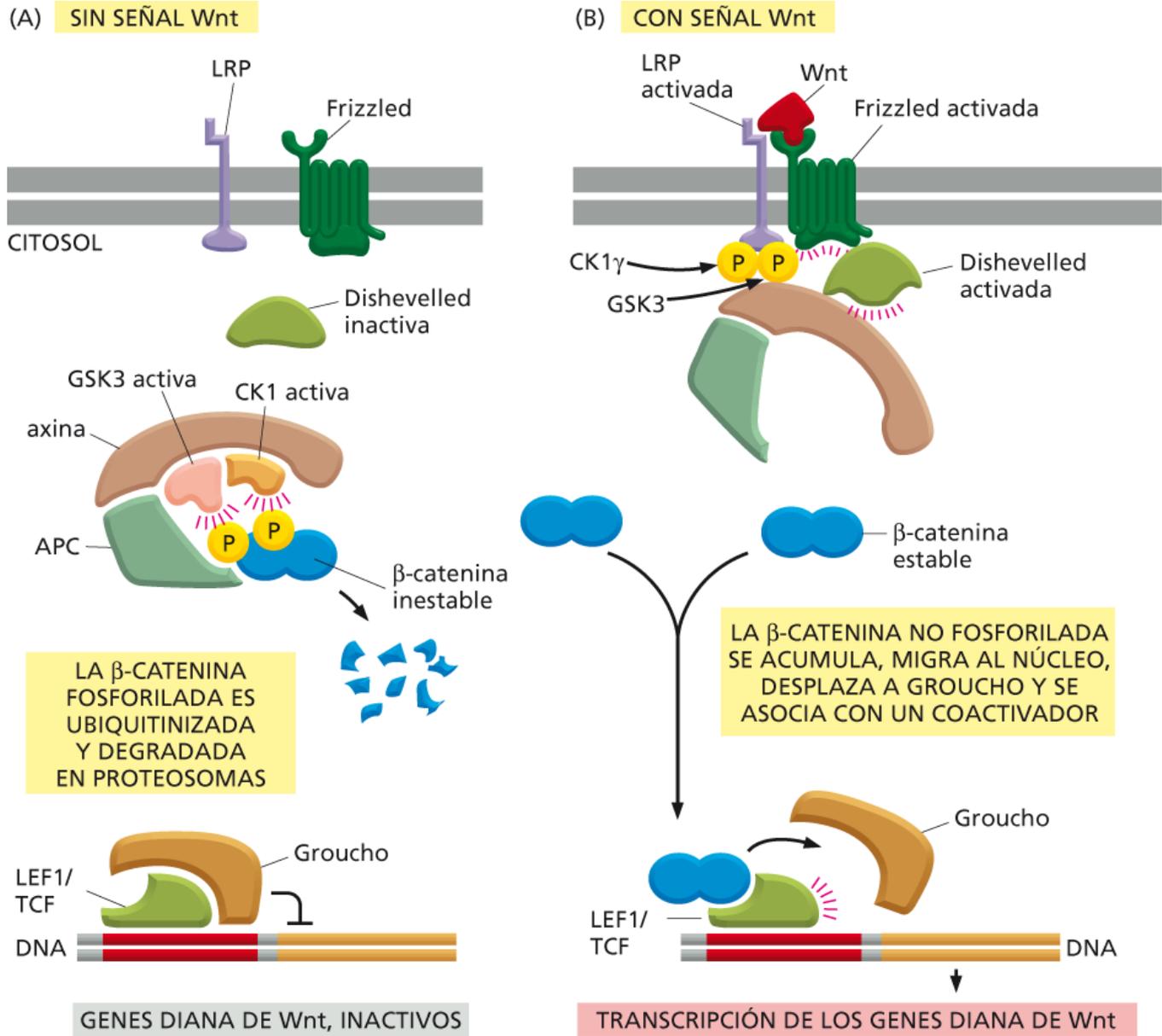


Figura 15-77 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Activación de NFκB por TNFα

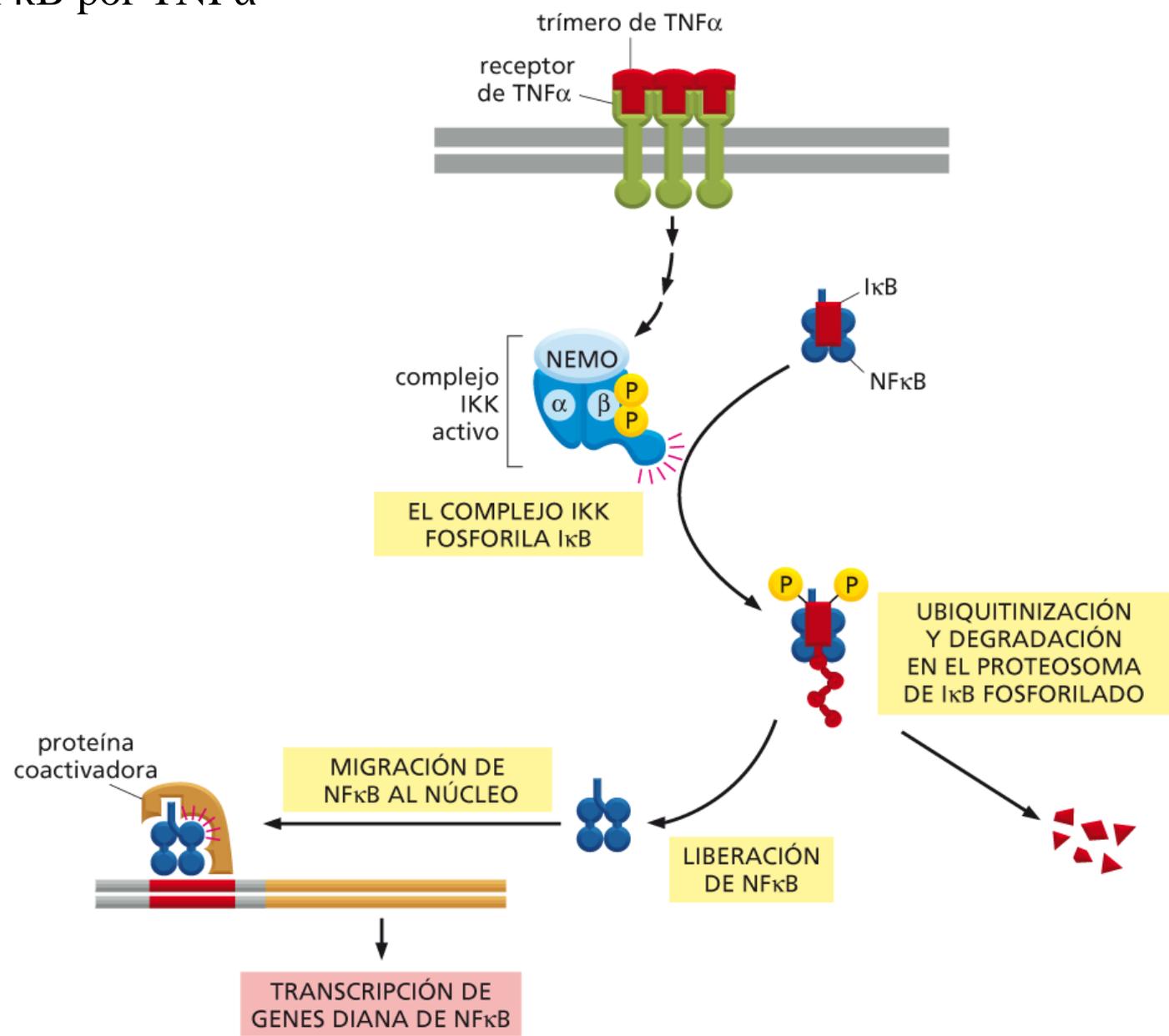


Figura 15-79 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

Algunas de las quinasas más descritas. Los dominios catalíticos tienen una secuencia similar ¿evolucionaron de una quinsa primordial común?

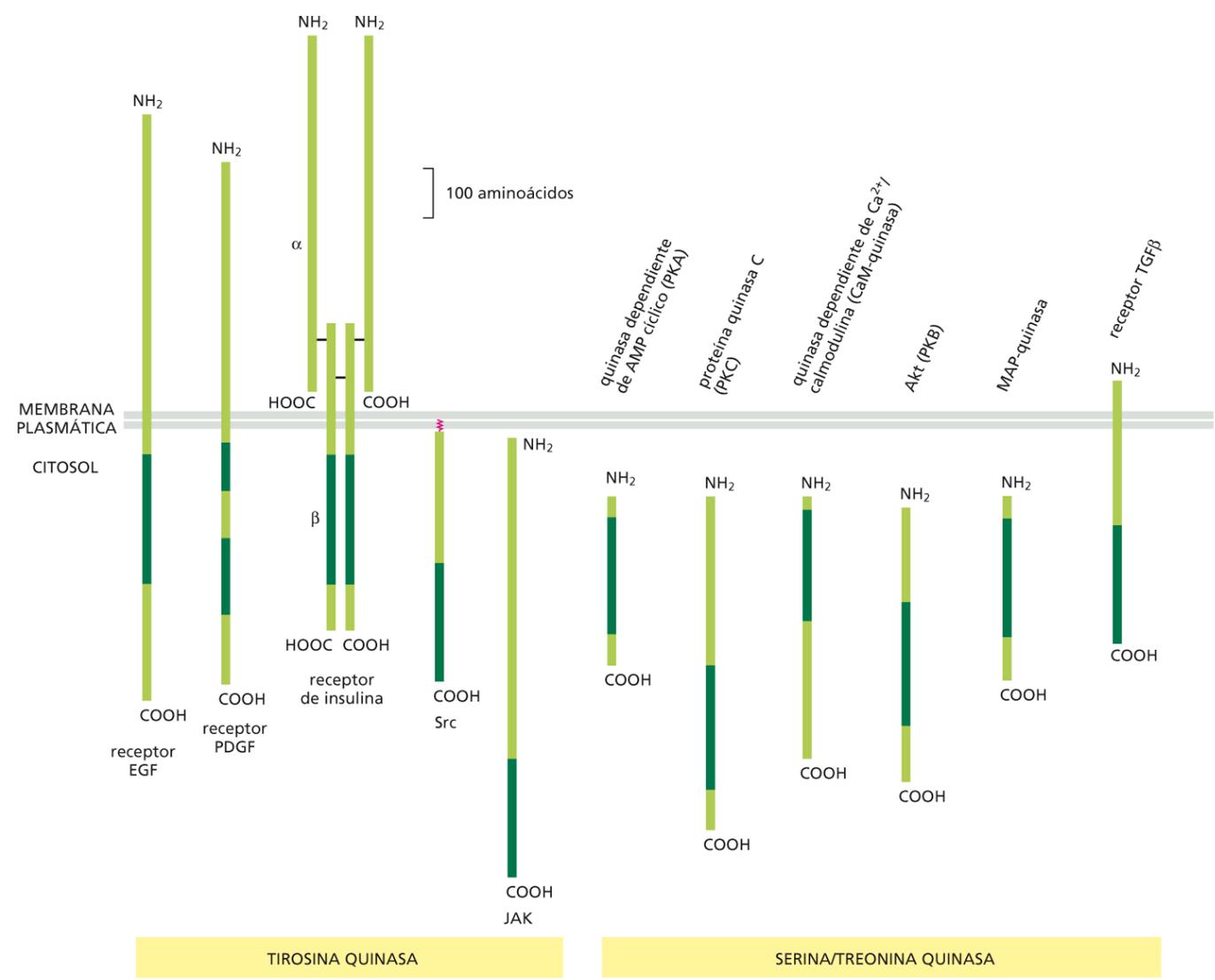


Figura 15-70 *Biología molecular de la célula*, quinta edición (© Garland Science 2008 y Ediciones Omega 2010)

La pluricelularidad y la comunicación celular evolucionaron de manera independiente en animales y plantas

