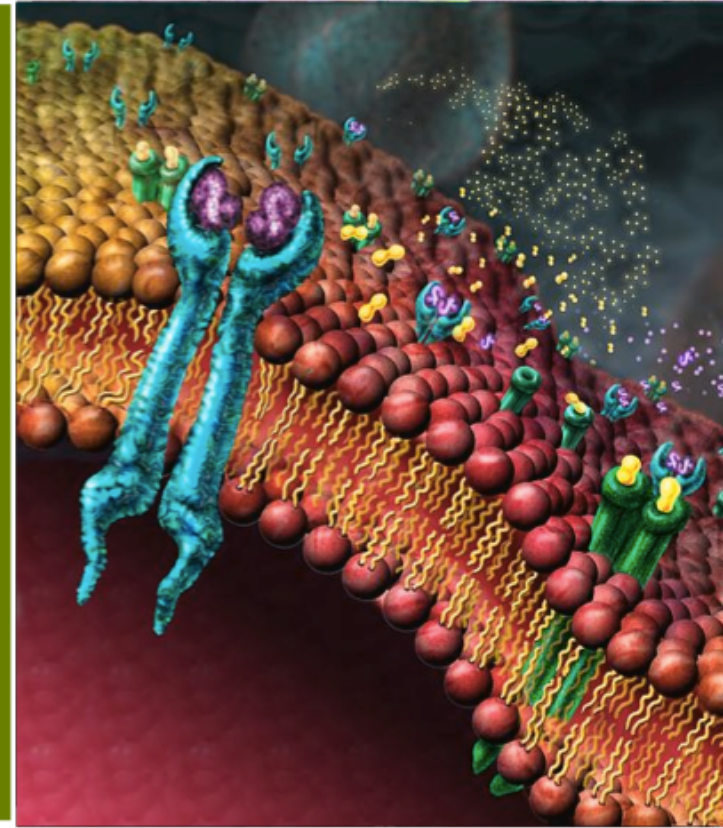


# Comunicación celular 3

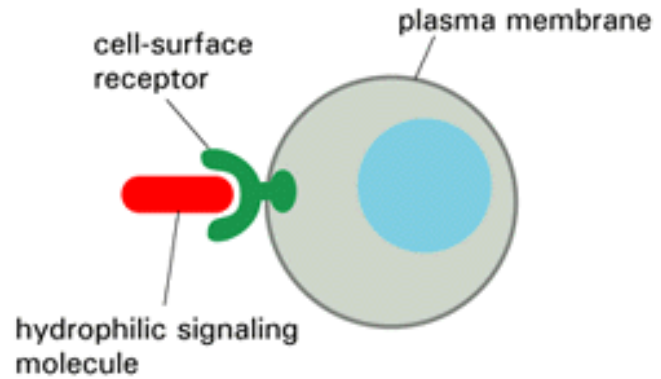
Receptores con actividad enzimática



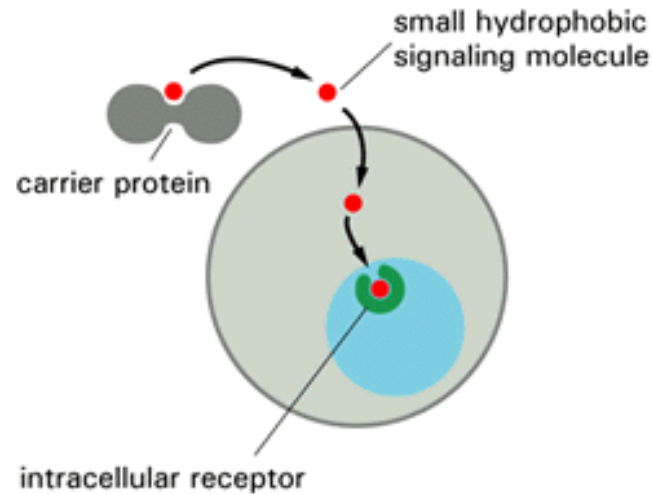
# Receptores: de superficie e intracelulares

---

## CELL-SURFACE RECEPTORS

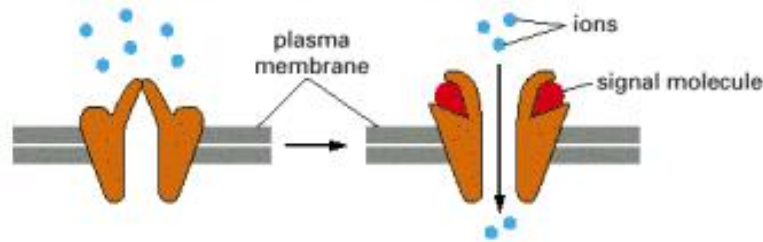


## INTRACELLULAR RECEPTORS

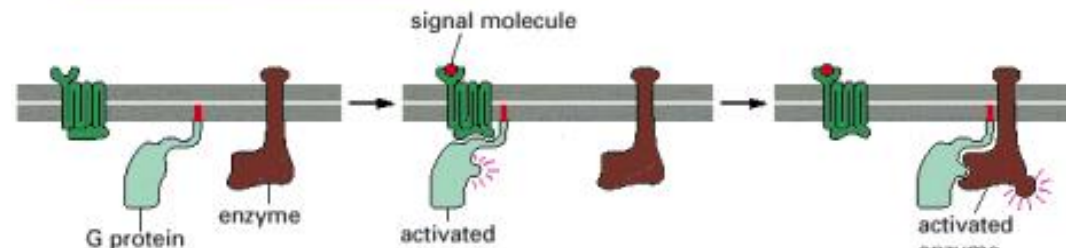


# Receptores de superficie

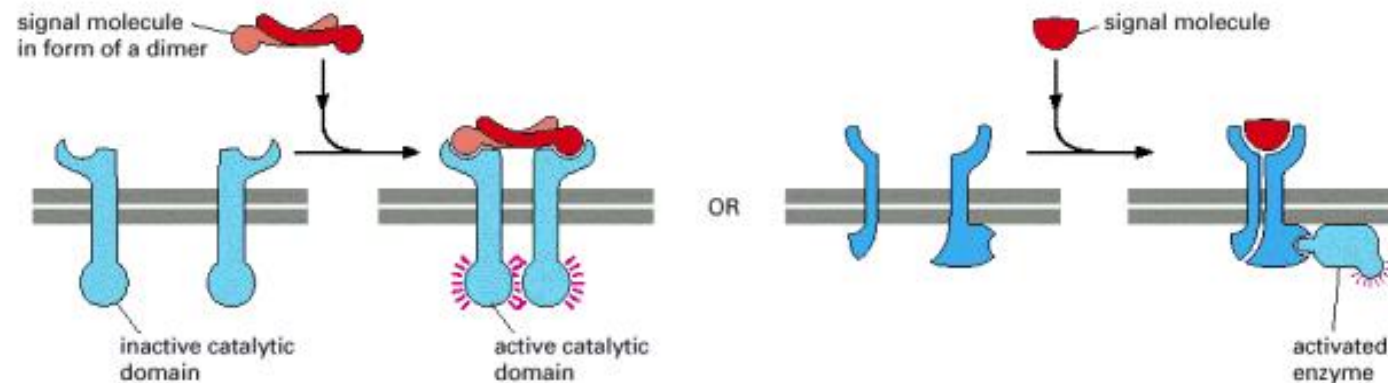
## Acoplados a canales iónicos (dependientes de ligando)



## Acoplados a proteína G

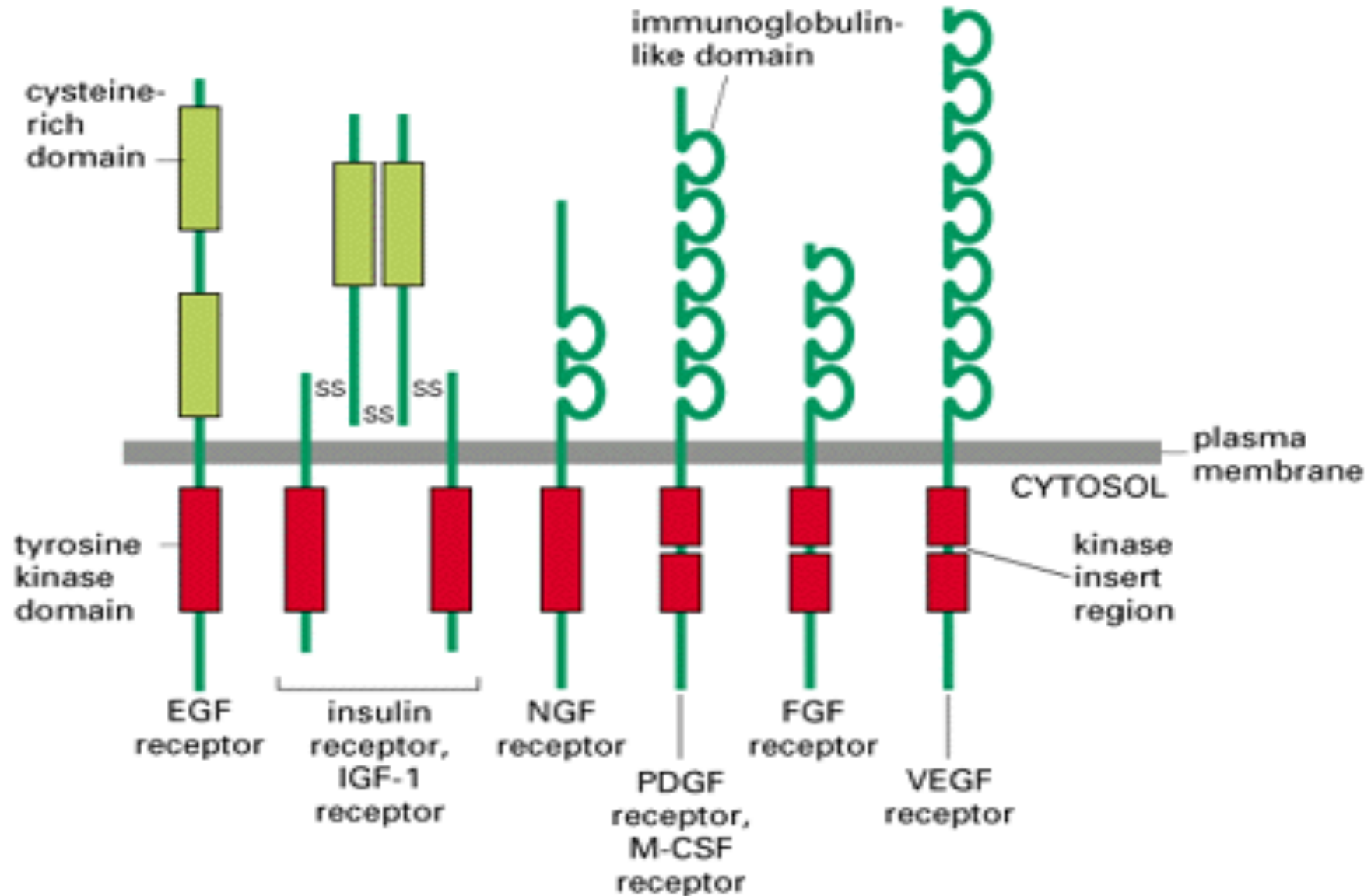


## Receptor con actividad enzimática o acoplados a enzimas



## **Receptores con actividad enzimática o acoplados a enzimas**

# Receptores de tipo tirosina quinasa



# **Receptores tirosina quinasas (RTK) y sus señales**

---

**EGF/EGFR supervivencia, proliferación o diferenciación**

**Insulina/InsR estimula utilización de carbohidratos y síntesis proteica (crecimiento)**

**NGF/TrkA supervivencia y crecimiento de neuronas**

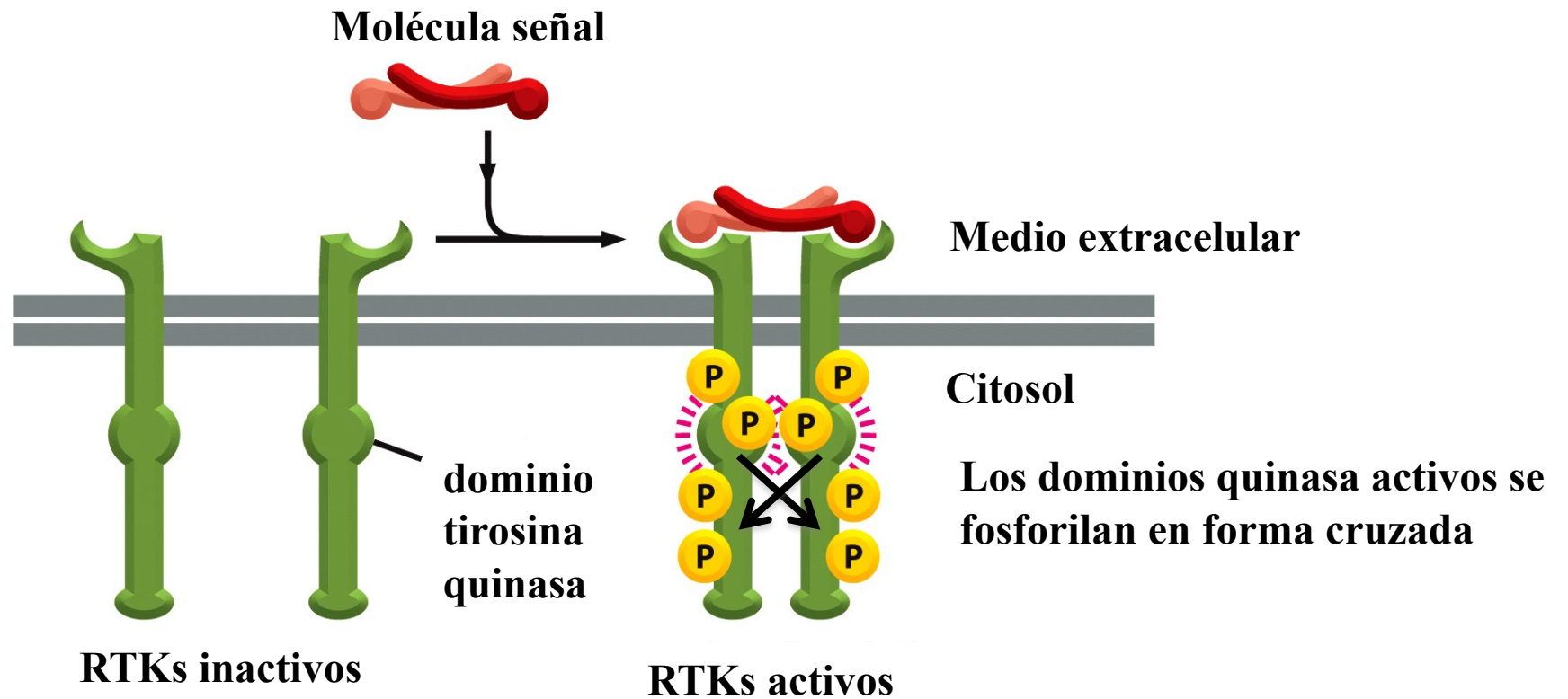
**FGF/FGFR proliferación, inhibe diferenciación, desarrollo**

**Efrinas/EphR migración axonal**

# Receptores con actividad tirosina quinasa (RTKs)

---

Estos receptores funcionan como dímeros



**Activación de RTKs**



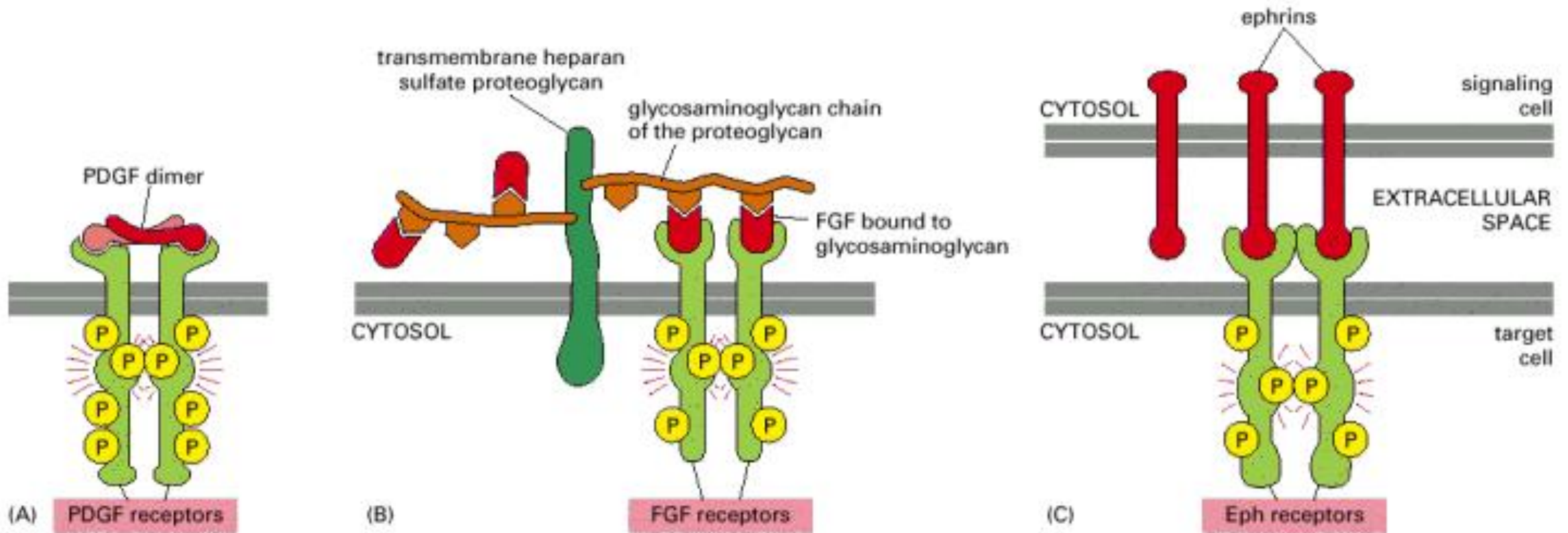
# Receptores tirosina quinasa y tipos de señales

---

Señales solubles

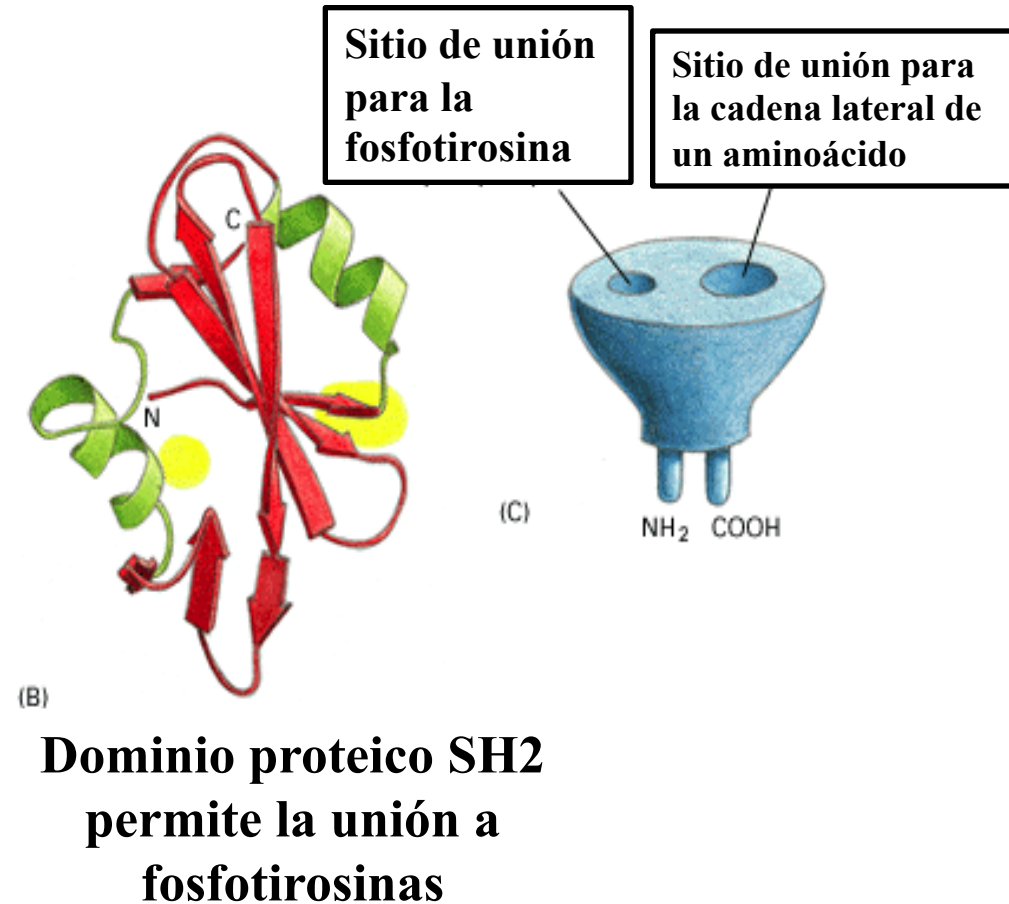
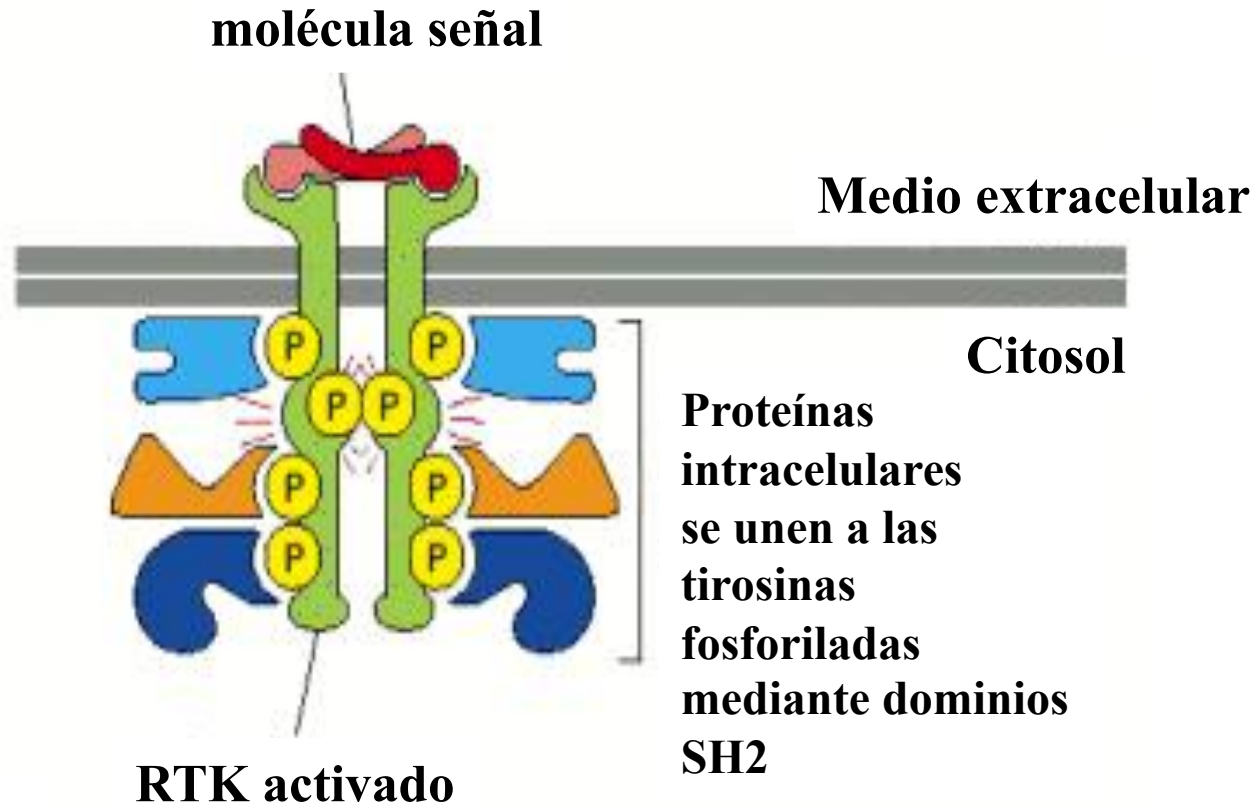
Señales que requieren presentador

Señales de membrana

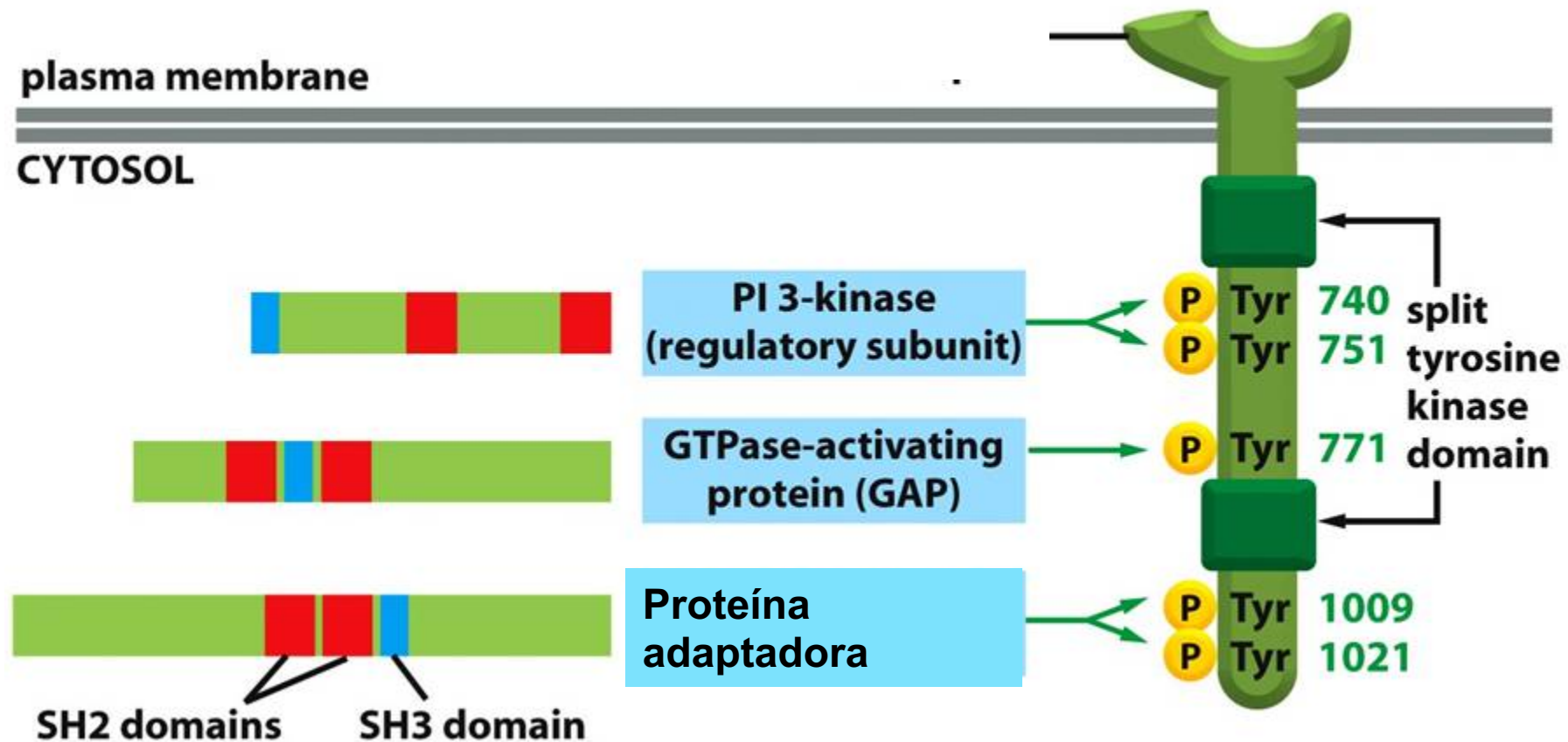




# Fosfotirosinas: Transductores



# La activación de un receptor tirosina kinasa estimula la formación de un complejo de señalización intracelular



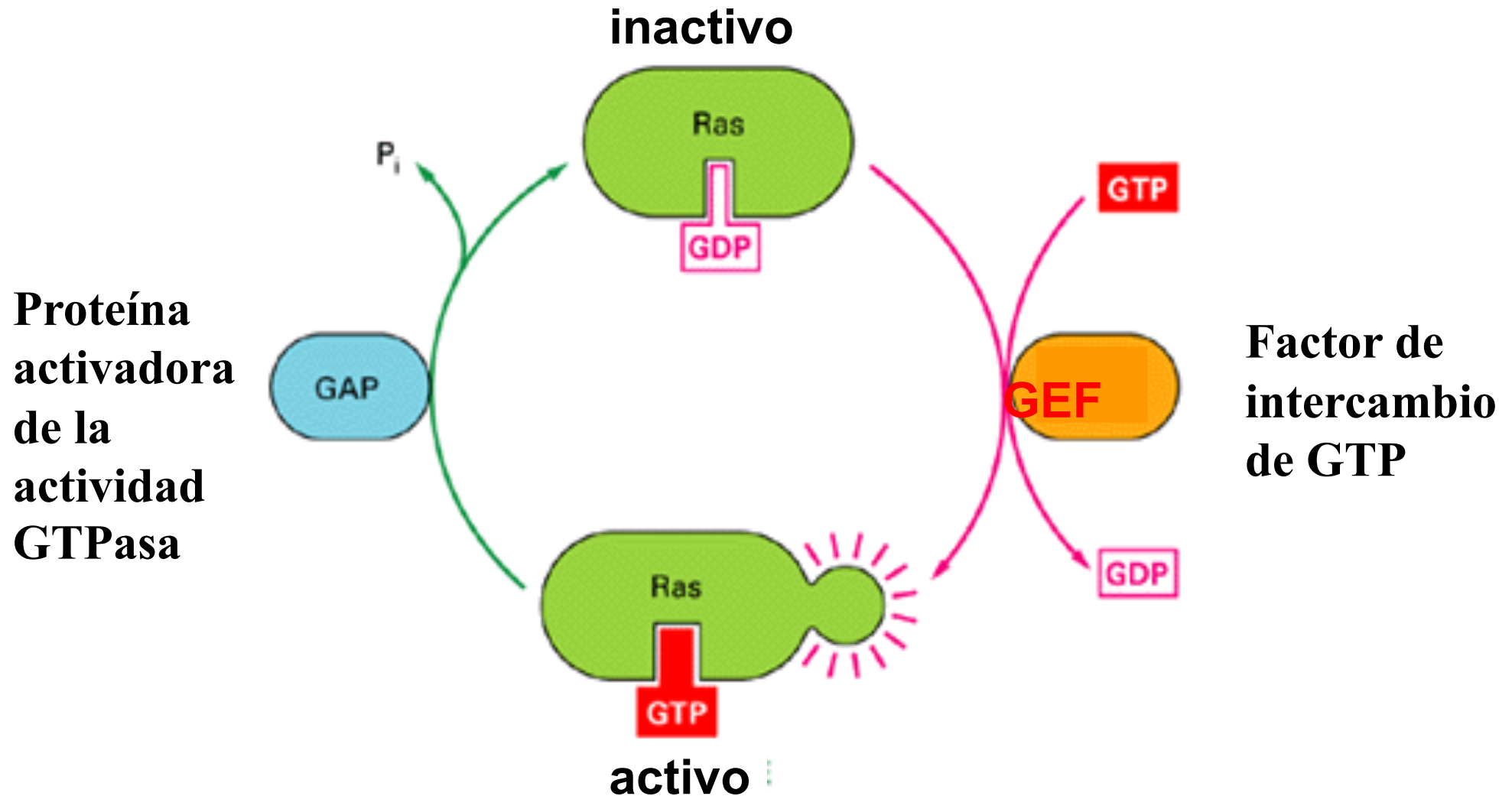
**SH2: dominio de unión a fosfotirosinas**

**SH3: dominio de unión proteína-proteína**

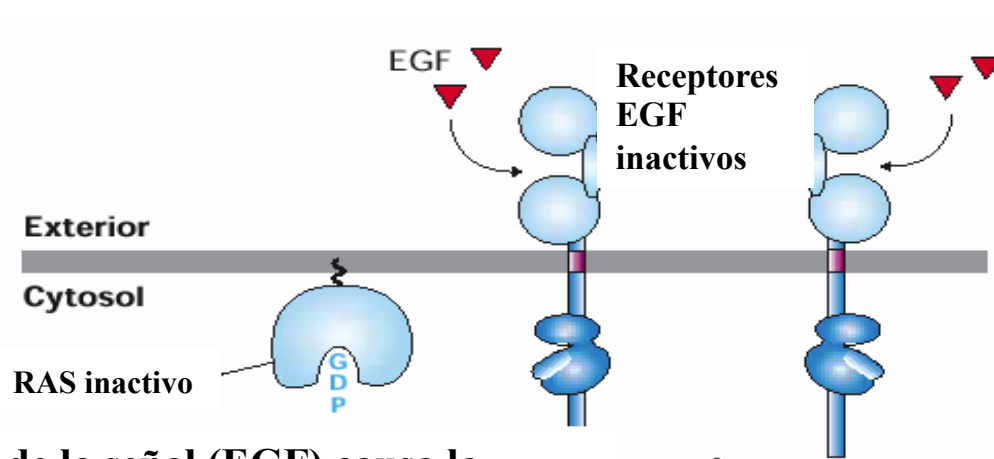
# Los receptores tirosina quinasa activan a la proteína Ras

## Proteína Ras: interruptor molecular (GTPasa monomérica)

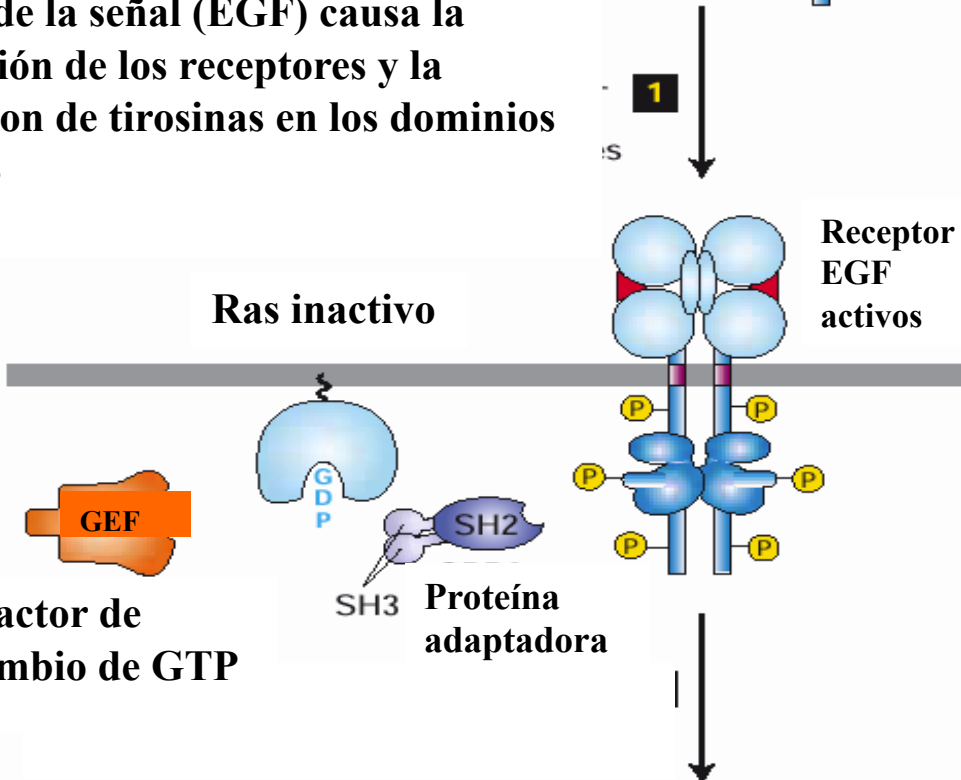
---



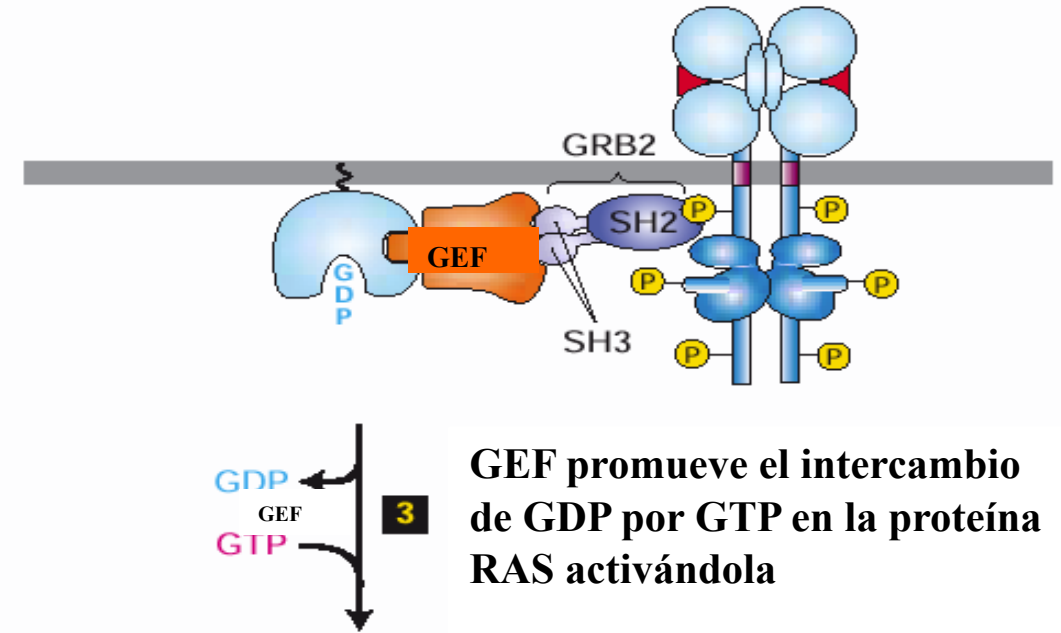
# Señalización por RTK: EGF/EGFR-Ras-MAPK (proliferación)



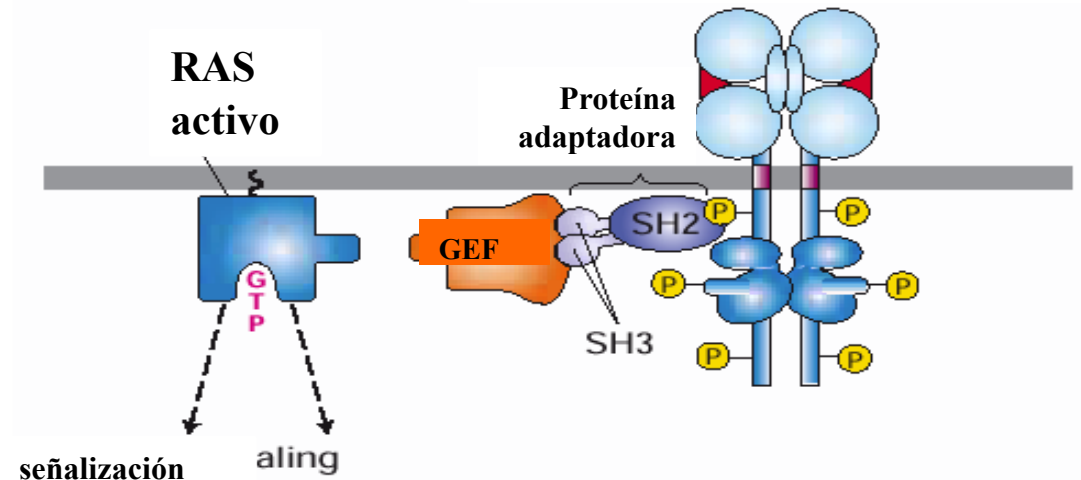
La unión de la señal (EGF) causa la dimerización de los receptores y la fosforilación de tirosinas en los dominios citosólicos



GEF: factor de intercambio de GTP

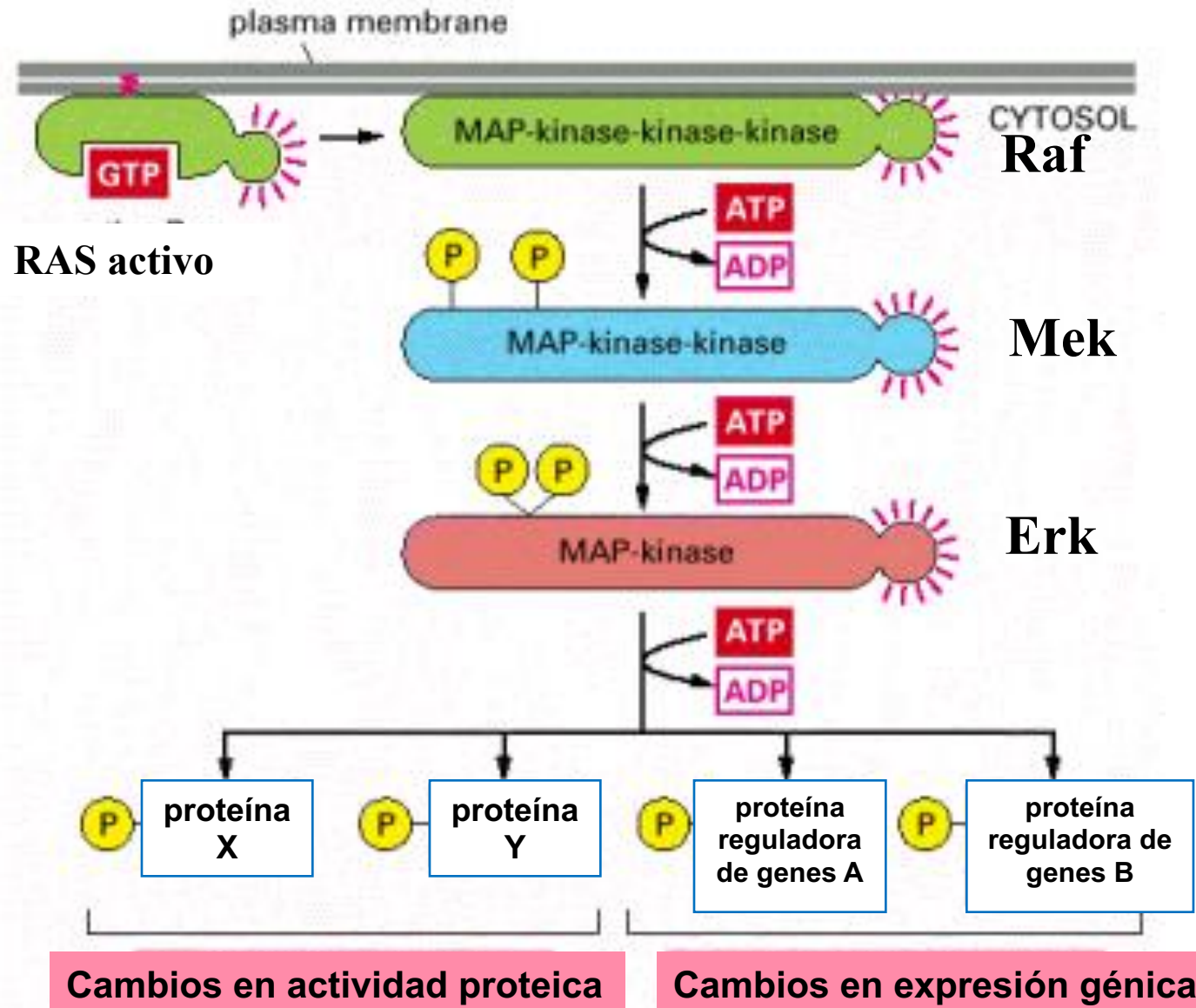


GEF promueve el intercambio de GDP por GTP en la proteína RAS activándola



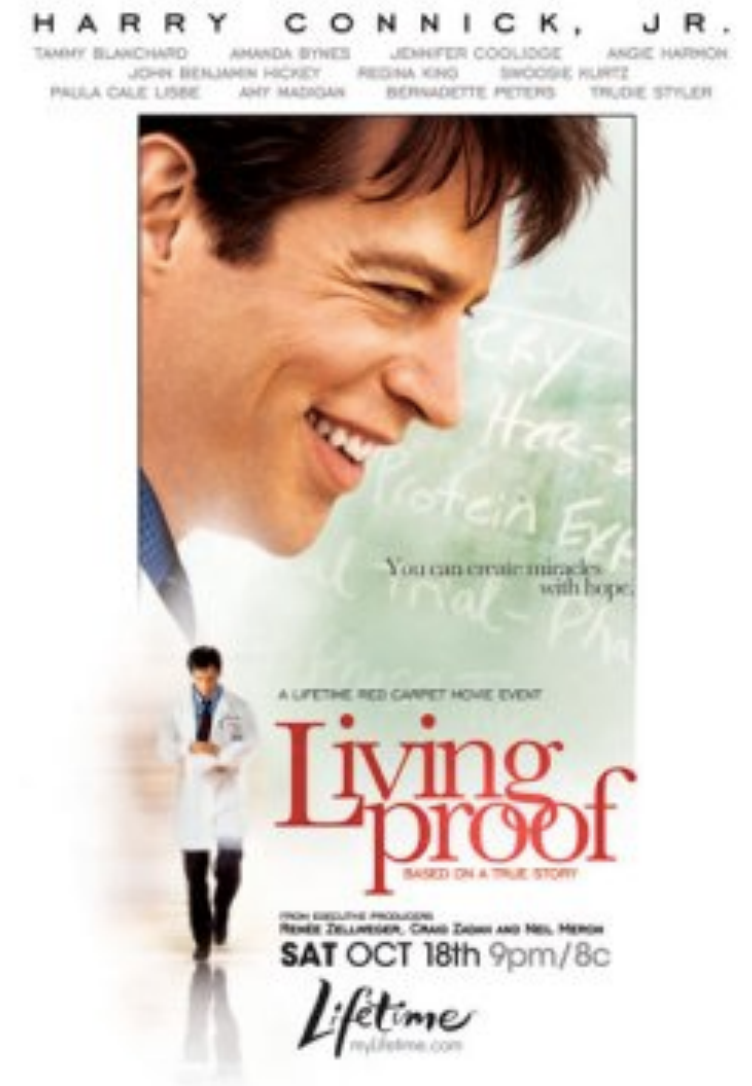
# Activación de las MAP quinasas (MAPK)

## Cascada de quinasas (Thr/Ser). (Proliferación)



En su estado activo Ras promueve la activación de una cascada de fosforilación (cascada de MAP-quinasas, que transporta la señal desde la membrana plasmática hasta el núcleo) y activa la proliferación (mitosis).

<https://www.youtube.com/watch?v=RkkmMYkwq6E>



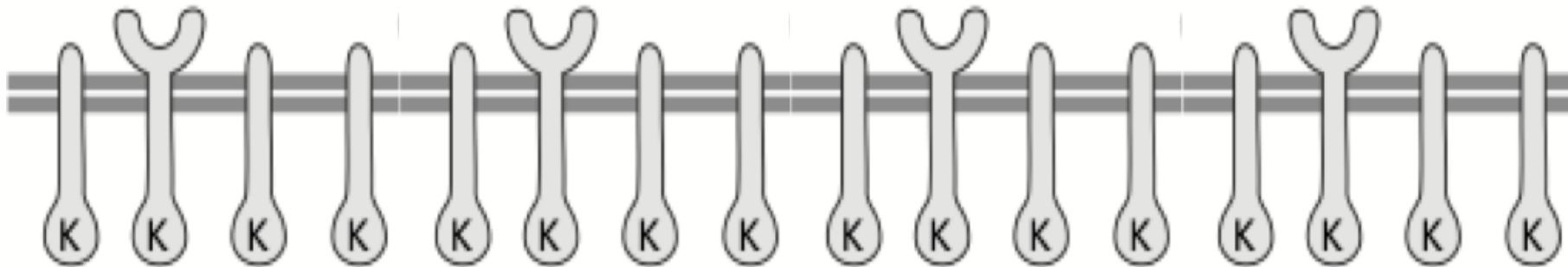
**Descubrimiento de Herceptina  
Dr. Dennis Slamon**



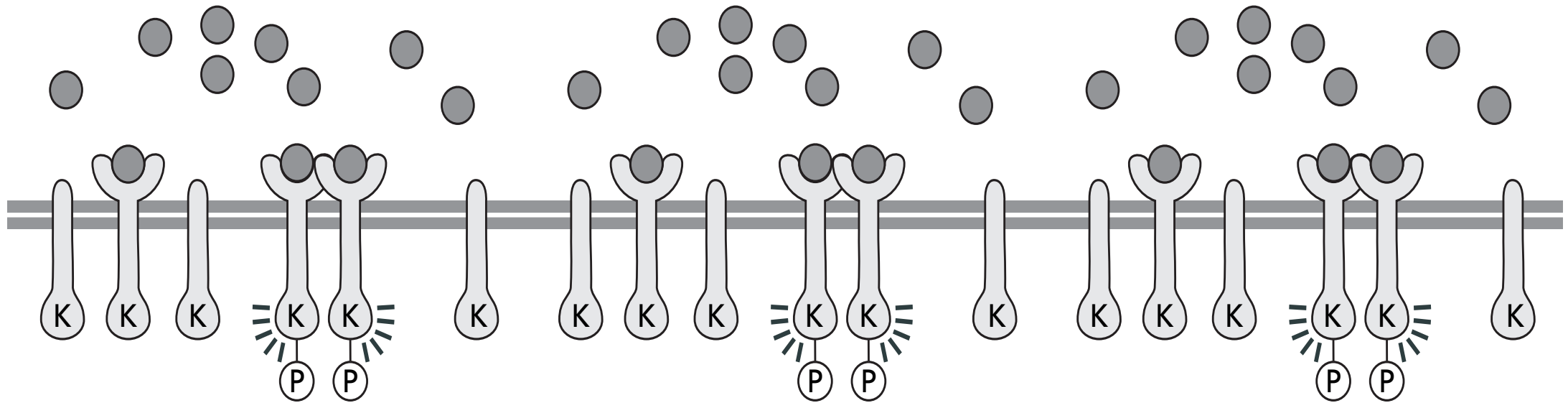
# Problema

Genes que codifican formas mutantes de receptores de tipo tirosina kinasa pueden ser introducidos en células que expresan en receptor normal a partir de su propio genoma. Si los receptores mutantes son expresados a niveles considerablemente más altos que los receptores endógenos (normales), ¿cuáles serían las consecuencias cuando se introducen genes para los siguientes receptores mutantes?

- A)** Un receptor tirosina kinasa que carece del dominio extracelular.

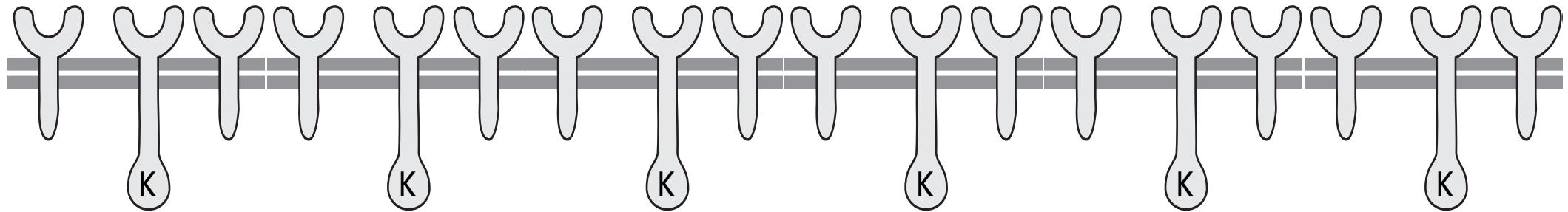


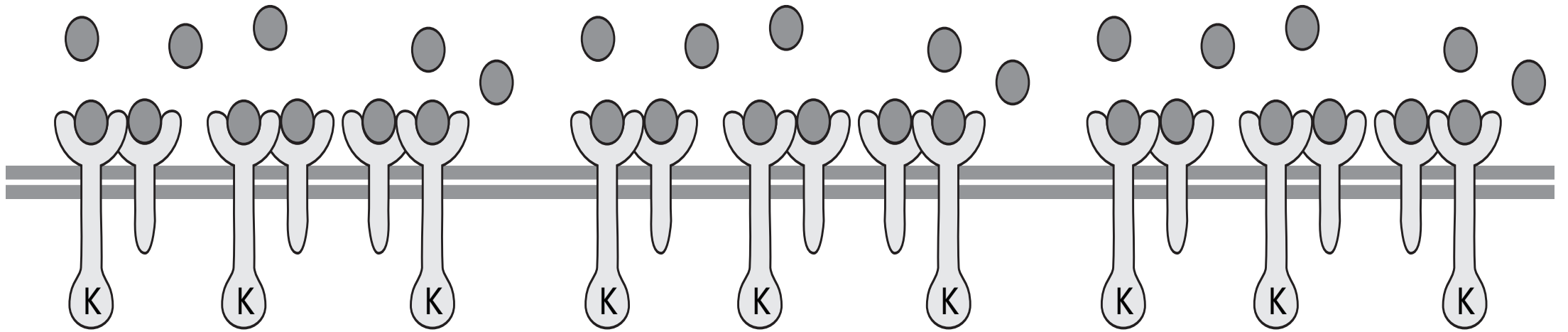




**¿La señalización es normal o no ocurre señalización?**

**B)** Un receptor tirosina kinasa que carece del dominio intracelular.

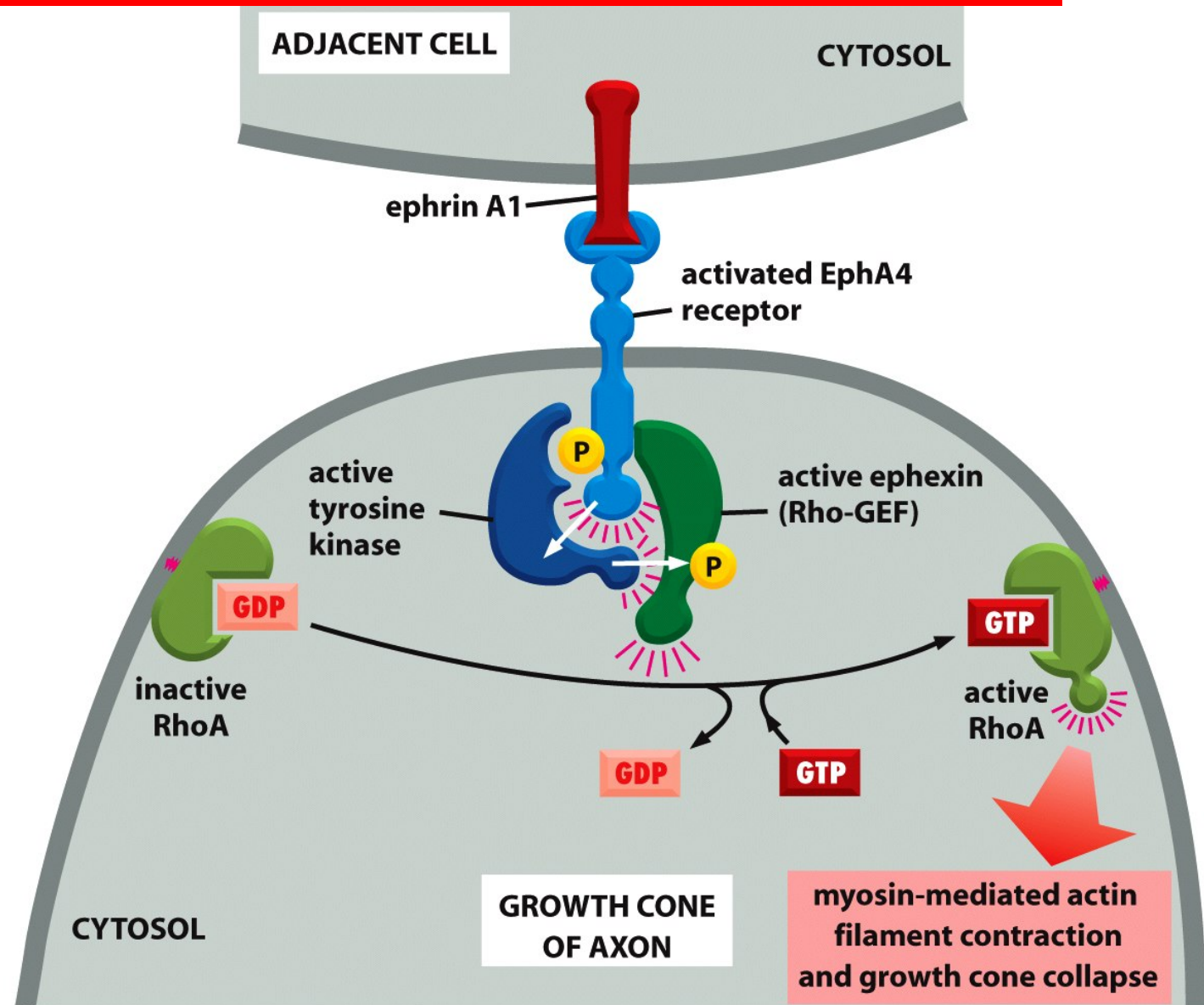




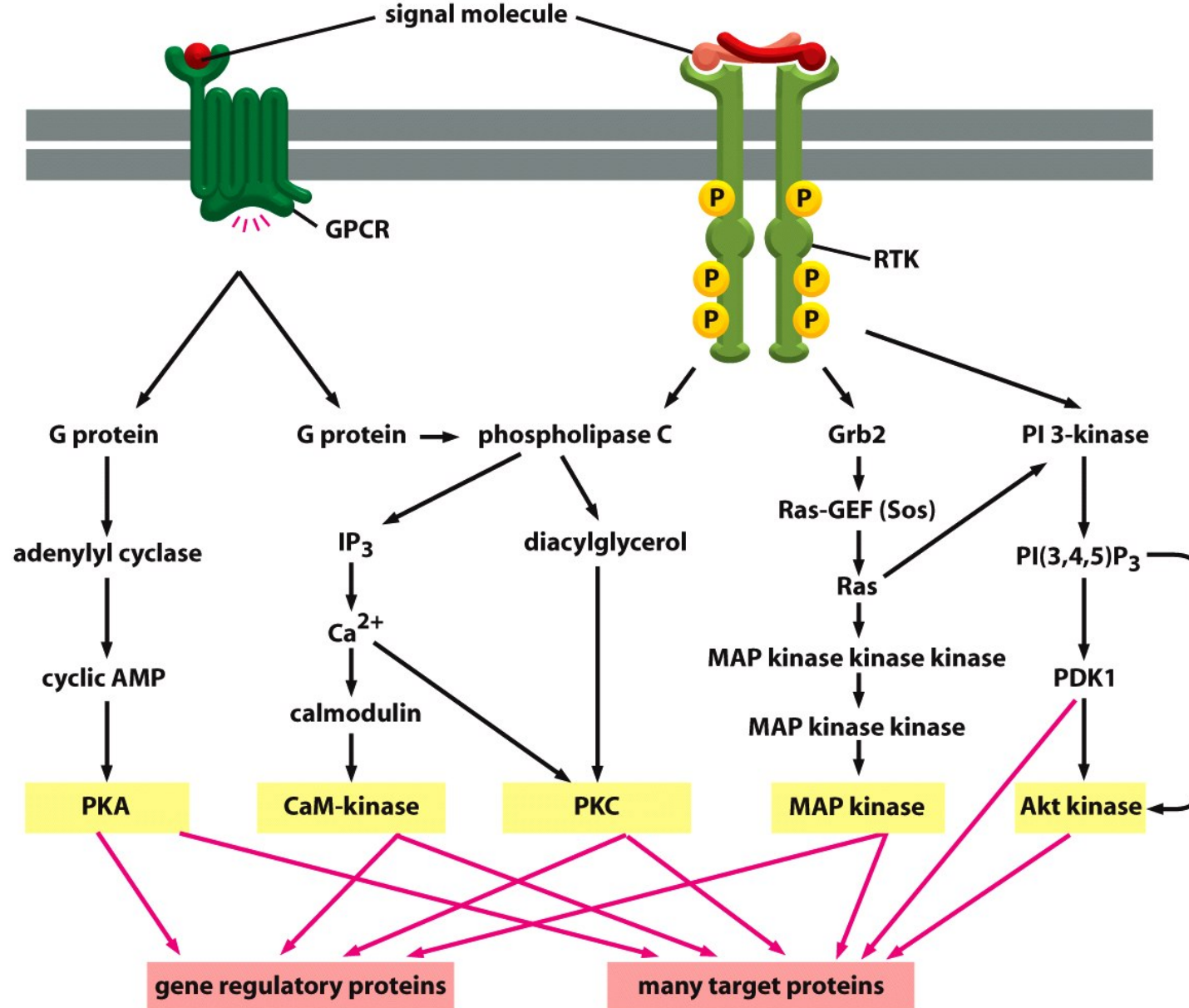
**¿Hay señalización o está fuertemente disminuída?**

# Cambios a nivel del citoesqueleto: colapso del cono de crecimiento mediado por Rho GTPasas

Algunos receptores de tipo tirosina quinasa promueven cambios rápidos en el citoesqueleto

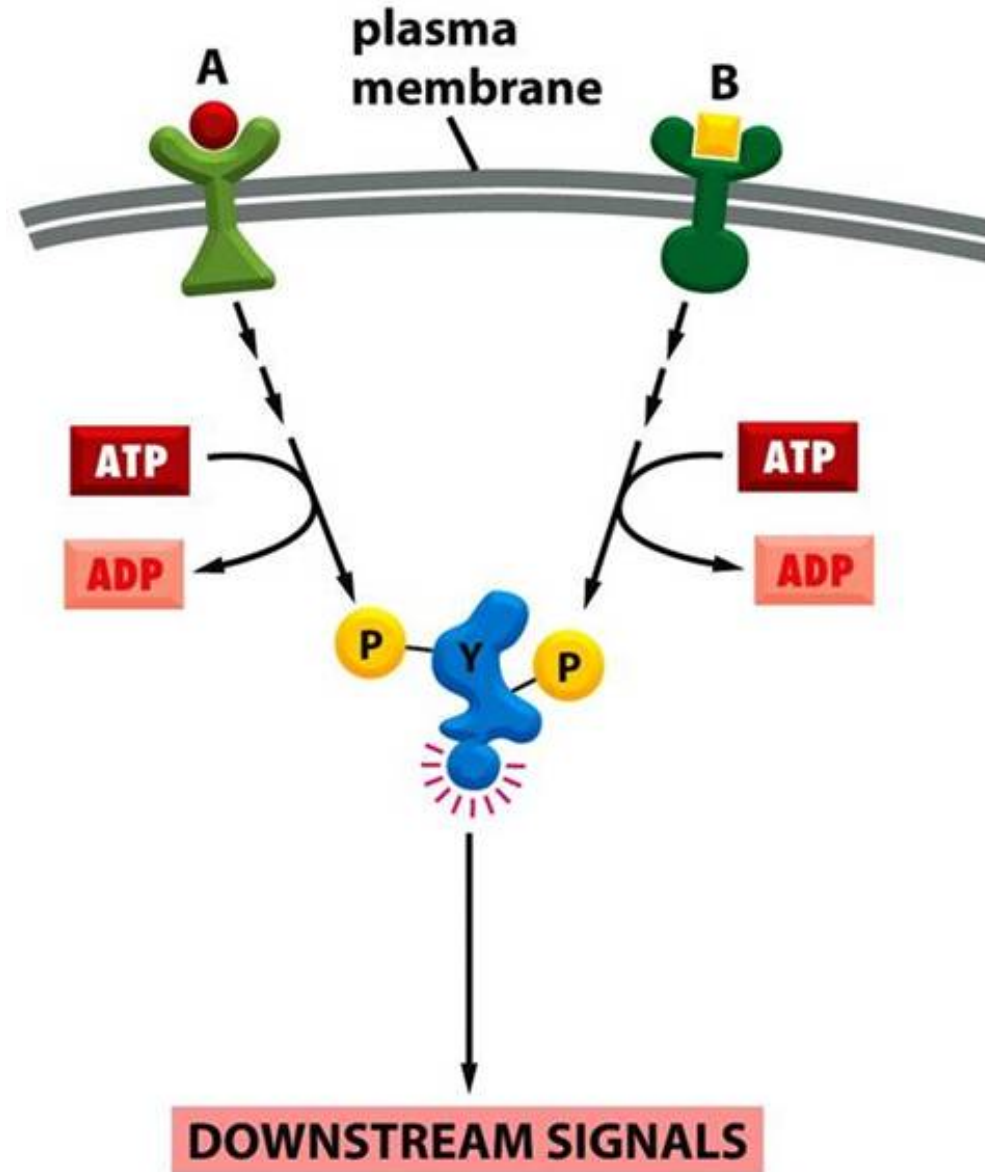


# Las vías de señalización pueden estar interconectadas

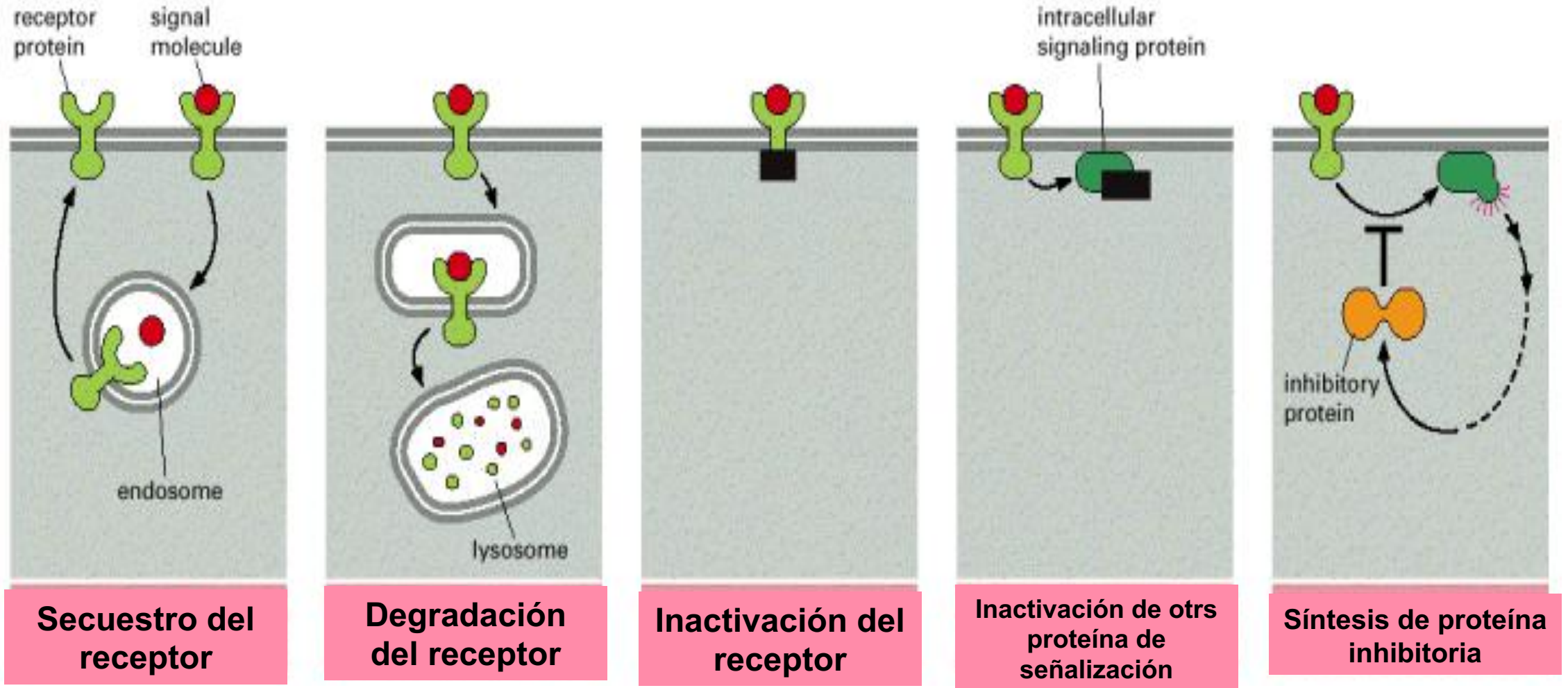


# Algunas proteínas de señalización intracelular integran las señales recibidas

---



# Término o modulación de la señalización



**FOSFATASAS**



## Resumen

---

- Existen 3 tipos principales de receptores de superficie: 1) asociados a canales iónicos, 2) asociados a proteína G y 3) con actividad enzimática o asociados a enzimas .
- Los receptores con actividad enzimática tienen dominios proteicos intracelulares que actúan como enzimas; la mayoría son receptores de tipo tirosina quinasa (RTK).
- Los RTK activados gatillan el ensamblaje de un complejo señalizador intracelular. Una parte de este complejo activa a Ras, una pequeña proteína de unión a GTP (GTPasa monomérica) que activa una cascada de proteínas quinasas (Ser/Thr) que transmiten la señal hacia el núcleo.

-Las mutaciones que estimulan la proliferación celular porque determinan que Ras permanezca activo constantemente constituyen una característica común de muchos cánceres.

-Algunos RTKs promueven cambios rápidos en el citoesqueleto activando GTPasas monoméricas distintas de Ras.

- Las diferentes vías de señalización (gatilladas por canales iónicos dependientes de ligando, receptores acoplados a proteína G, receptores con actividad tirosina kinasa y otras) interactúan, lo que permite que las células produzcan la respuesta adecuada a una compleja combinación de señales.