

MBIO1100
Biología Celular

Cell Signaling

Unless otherwise noted, all figures are from: Life: the science of Biology, 9th ed.

B. H. Zimmermann, Ph.D.
semestre 01 2023

1

1

Mundo Externo

↓

Cerebro

↓

Imagen selectiva del mundo

Axel R, Angew Chem Int Ed Engl. 2005;44:6110-27. PMID: 16175526

2

2

Los Sentidos

- Visión
- Audición
- Gustación
- Olfato
- Sentido del tacto

3

3

Los Sentidos

- Visión
- Audición
- Gustación
- Olfato
- Sentido del tacto
- Temperatura
- Dolor
- Equilibrio
- Propriocepción

3

4

Los Sentidos

- Visión
- Audición
- Gustación
- Olfato
- Sentido del tacto
- Temperatura
- Dolor
- Equilibrio
- **Propriocepción** — percepción o conciencia de la posición y el movimiento del cuerpo.

3

5

La imagen selectiva está determinada por lo que es importante para la supervivencia y reproducción.

Axel R, Angew Chem Int Ed Engl. 2005;44:6110-27. PMID: 16175526

4

6

La **imagen selectiva** está determinada por lo que es importante para la supervivencia y reproducción.

Murciélagos: biosonar

Serpientes: detectores infrarrojos

Peces: órganos electrosensible

Aves: sensibilidad a los campos magnéticos

Axel R, Angew Chem Int Ed Engl. 2005;44:6110-27. PMID: 16175526

4

7

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017



© Nobel Media. Ill. N. Elmehed
Jeffrey C. Hall
Prize share: 1/3



© Nobel Media. Ill. N. Elmehed
Michael Rosbash
Prize share: 1/3



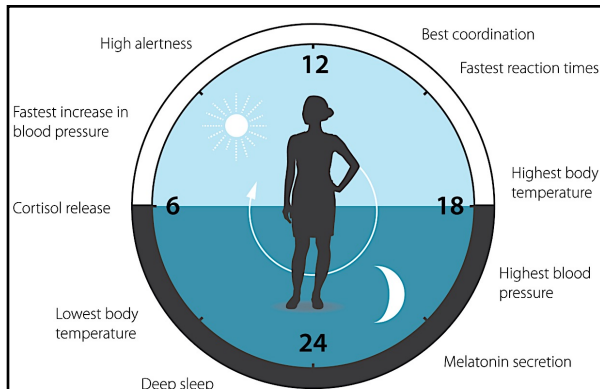
© Nobel Media. Ill. N. Elmehed
Michael W. Young
Prize share: 1/3

Por sus descubrimientos de los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano

5

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>

8



<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>

6

9

Qué son las señales y cómo responde la célula a ellas?

La célula responde utilizando una **ruta de transducción de señales**.



Una secuencia de eventos moleculares y reacciones químicas que conducen a la respuesta de una célula a una señal.

7

10

Características de los Sistemas de Transducción de Señales:

(a) Especificidad

(b) Amplificación

(c) Desensibilización/Adaptación

d) Integración

Lehninger Principles of Biochemistry

8

11

TIPOS DE SEÑALES

SEÑALES

Some Signals to Which Cells Respond

Antigens	Light
Cell surface glycoproteins / oligosaccharides	Mechanical touch
Developmental signals	Neurotransmitters
Extracellular matrix components	Nutrients
Growth factors	Odorants
Hormones	Pheromones
	Tastants

Señales de otras células

Señales del ambiente

9

Lehninger Principles of Biochemistry

12

TIPOS DE SEÑALES - Señales de otras células SEÑALES

Una célula en el interior de un gran organismo multicelular:

- Está muy lejos del entorno exterior
- También recibe señales, en su mayoría señales químicas, de su entorno de líquido extracelular.

10

13

TIPOS DE SEÑALES - Señales de otras células SEÑALES

autocrinas - afectan a la misma célula

paracrin - afectan a las células cercanas

Las señales autocrinas se unen a receptores en la misma célula que las secreta

Las señales paracrin se unen a receptores de células cercanas.

11

14

TIPOS DE SEÑALES - Señales de otras células SEÑALES

endocrinas - transportados a través del sistema circulatorio para llegar a las células diana

Las señales circulantes, como las hormonas, son transportadas por el sistema circulatorio y se unen a receptores en células distantes.

12

15

3 componentes de una vía de transducción de señales:

Señal

- La señal es específica: afecta solo a las células que tienen receptores en su superficie.

Receptor

- Una proteína que interactúa directamente con la señal y es modificada por ella.

Respuesta

- Los cambios en el receptor provocan más cambios dentro de la célula.

13

16

SEÑAL: Los solutos ingresan al espacio entre las dos membranas a través de grandes poros en la membrana externa.

RECEPTOR: La proteína del receptor EnvZ cambia de forma en respuesta a la alta concentración de soluto, catalizando la adición de un fosfato de ATP.

RESPUESTA: El fosfato de EnvZ se transfiere a la proteína OmpR que responde... y el OmpR fosforilado cambia de forma, lo que le permite unirse al ADN y estimular la transcripción del gen *ompC*.

EFECTOS: La proteína OmpC se inserta en la membrana externa, evitando la entrada de solutos y manteniendo el equilibrio osmótico exterior de la célula.

14

17

Características de los Sistemas de Transducción de Señales:

- (a) Especificidad
- (b) Amplificación
- (c) Desensibilización/Adaptación
- (d) Integración

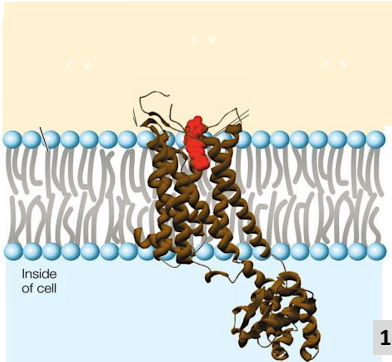
15

18

Cómo inician los receptores de señales una respuesta celular?

Receptores

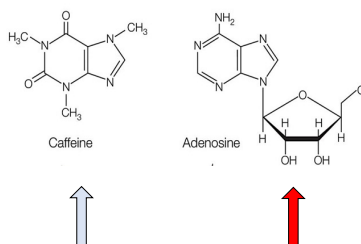
Los receptores tienen sitios de unión específicos para sus **señales**.



16

19

SEÑALES



Caffeine

Adenosine

Antagonista = inhibidor

Señal

Ligando = una molécula señaladora que se une a la proteína receptora

17

20

La unión de señal con el receptor provoca un cambio en la conformación del receptor

18

21

SEÑALES

TIPOS DE RECEPTORES

Receptor Membranal - ligando hidrofílico

Receptor de insulina, Tipo: proteína quinasa

Señal = **Insulina**: la hormona para la absorción y el metabolismo de la glucosa

- Peptido producido en el páncreas
- Liberado en respuesta a nutrientes como la glucosa
- Viaja a las células dianas (hígado, músculo, or células adiposas) a través de la sangre
- Unión al receptor aumenta la absorción y el metabolismo de la glucosa
- Inabilidad de hacer o sentir la insulina → **diabetes**

20

22

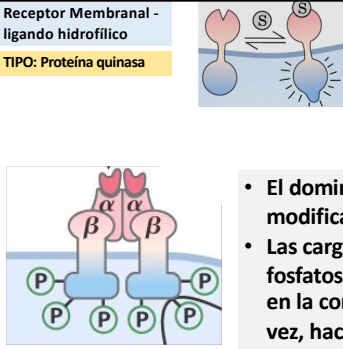
La unión de señal con el receptor provoca un cambio en la conformación del receptor

22

23

Receptor Membranal - ligando hidrofílico

TIPO: Proteína quinasa



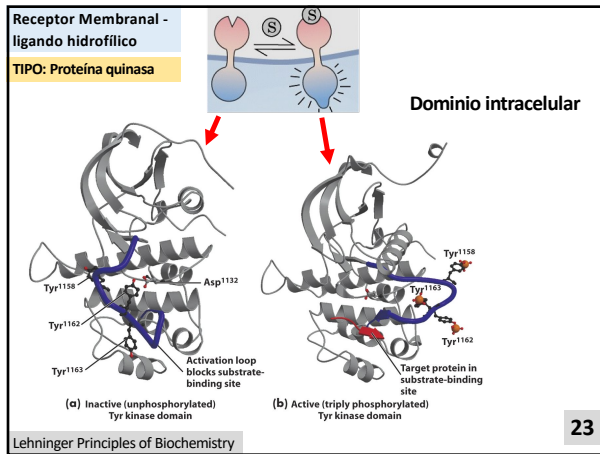
La unión del ligando al dominio extracelular estimula la actividad enzimática en el dominio intracelular

- El dominio intracelular se modifica con tres fosfatos.
- Las cargas negativas de los fosfatos provocan un cambio en la conformación que, a su vez, hace que se fosforile y active otras proteínas en la cascada de señalización.

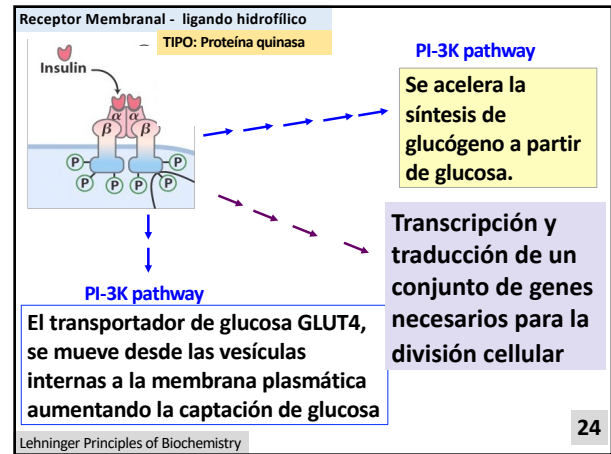
Lehninger Principles of Biochemistry

23

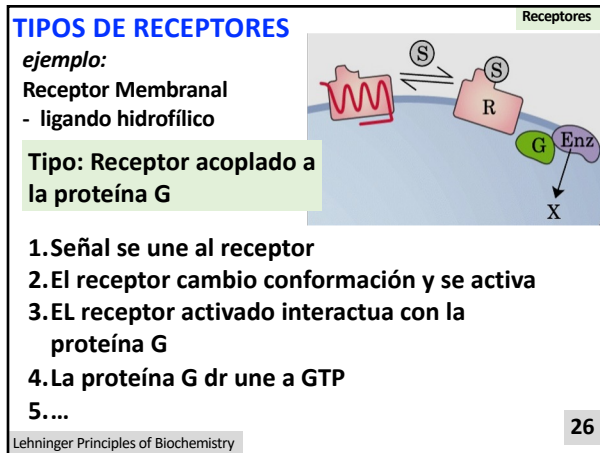
24



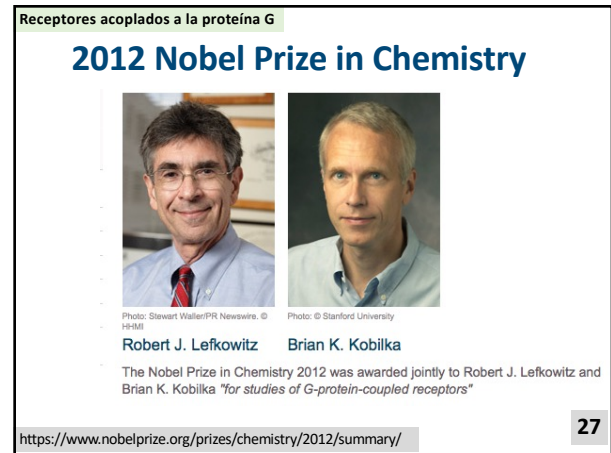
25



26



27



28

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G **SEÑALES**

Epinefrina = Adrenalina

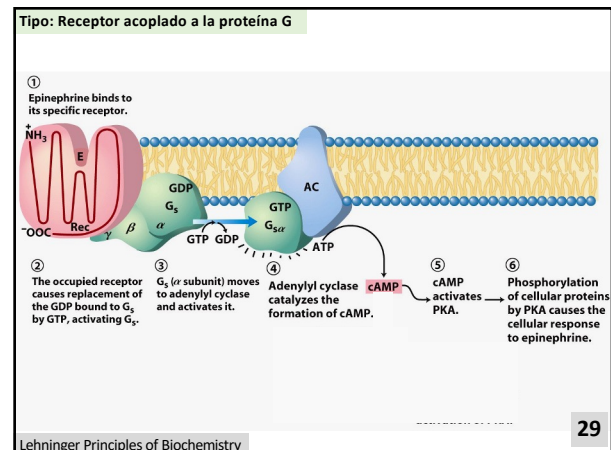
La señal de luchar o huir ("fight or flight")

La adrenalina es una hormona sintetizada por la parte interna de la glándula suprarrenal y liberada a la sangre en condiciones de estrés.

NCC(O)Cc1ccc(O)c(O)c1

www.nichd.nih.gov/health/topics/adrenalgland/conditioninfo/Pages/default.aspx

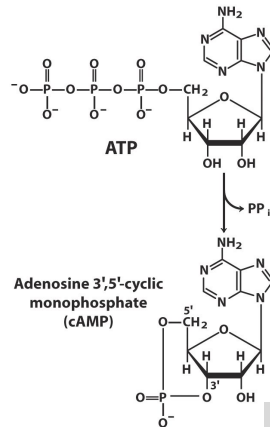
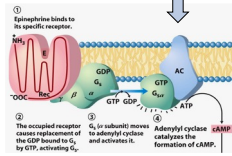
29



30

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G

Paso (4) Reacción catalizada por Adenyl Cyclasa.



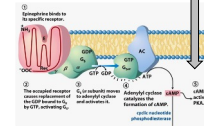
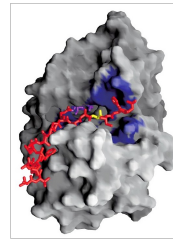
Lehninger Principles of Biochemistry

30

31

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G

Paso (5) cAMP activa PKA (PKA= cinasa dependiente de cAMP).



Subunidad catalítica de PKA
azul = sitio activo
rojo = sustrato peptídico
amarillo = serina a fosforilar

Lehninger Principles of Biochemistry

31

32

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G

Paso (6) La PKA fosforila la fosforilasa b inactiva para producir fosforilasa b activa (activa el glucógeno para su degradación a glucosa).

adrenalina-> -> -> -> ->
glucosa liberada en la sangre

32

33

Características de los Sistemas de Transducción de Señales:

- (a) Especificidad
- (b) Amplificación
- (c) Desensibilización/Adaptación
- d) Integración

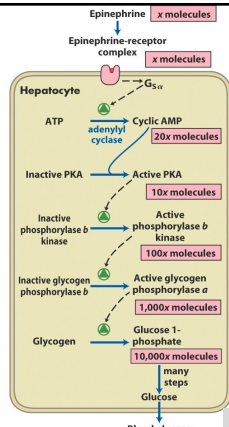
33

34

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G

Una molécula de
epinefrina que se une al
receptor tiene un efecto
de cascada.

Amplification



Lehninger Principles of Biochemistry

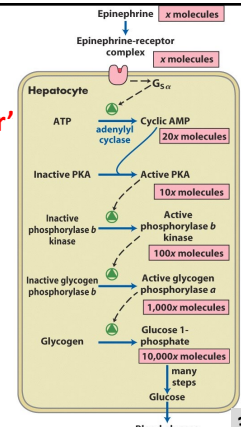
34

35

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G

Epinefrina = Adrenalina
El señal "luchar o huir"

GLUCOSA



Lehninger Principles of Biochemistry

35

36

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G Desensibilización/Adaptación

¿Cómo se apaga la señal?

(= adaptación, desensibilización)

36

37

Características de los Sistemas de Transducción de Señales:

(a) Especificidad

(b) Amplificación

(c) Desensibilización/Adaptación

d) Integración

37

38

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G Desensibilización/Adaptación

① Epinephrine binds to its specific receptor.

② The occupied receptor causes replacement of the GDP bound to G_s by GTP, activating G_s .

③ G_s (α subunit) moves to adenylyl cyclase and activates it.

④ Adenylyl cyclase catalyzes the formation of cAMP.

⑤ cAMP activates PKA.

⑥ Phosphorylation of cellular proteins by PKA causes the cellular response to epinephrine.

⑦ cAMP is degraded, reversing the activation of PKA.

Lehninger Principles of Biochemistry 38

39

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G Desensibilización/Adaptación

Ejemplo de desensibilización/adaptación:

cAMP es de corta duración. Persiste sólo mientras la epinefrina se une al receptor y luego es degradada por **Fosfodiesterasa de Nucleótidos Cíclicos**.

Lehninger Principles of Biochemistry 39

40

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G Desensibilización/Adaptación

① Epinephrine binds to its specific receptor.

② The occupied receptor causes replacement of the GDP bound to G_s by GTP, activating G_s .

③ G_s (α subunit) moves to adenylyl cyclase and activates it.

④ Adenylyl cyclase catalyzes the formation of cAMP.

⑤ cAMP activates PKA.

⑥ Phosphorylation of cellular proteins by PKA causes the cellular response to epinephrine.

⑦ cAMP is degraded, reversing the activation of PKA.

Lehninger Principles of Biochemistry 40

41

Tipo: Receptor acoplado a la proteína G Desensibilización/Adaptación

Ejemplo de desensibilización/adaptación: Autoinactivación de G_s .

① G_s with GDP bound is turned off; it cannot activate adenylyl cyclase.

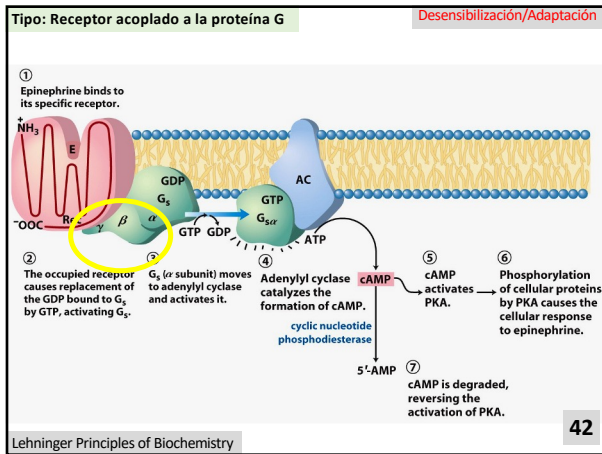
② Contact of G_s with hormone-receptor complex causes displacement of bound GDP by GTP.

③ G_s with GTP bound dissociates into α and $\beta\gamma$ subunits. $G_{s\alpha}$ -GTP is turned on; it can activate adenylyl cyclase.

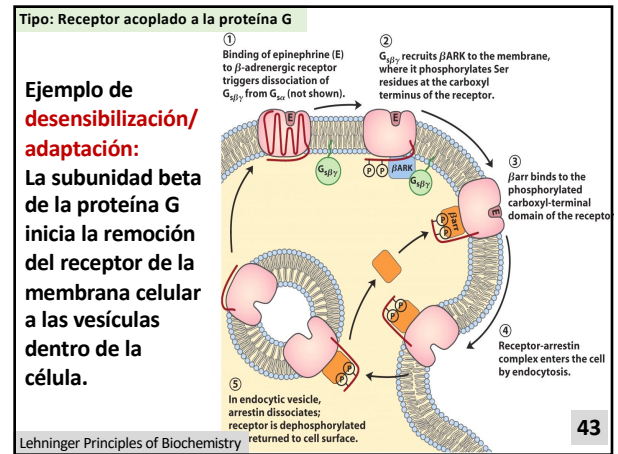
④ GTP bound to $G_{s\alpha}$ is hydrolyzed by the protein's intrinsic GTPase; $G_{s\alpha}$ thereby turns itself off. The inactive α subunit reassociates with the $\beta\gamma$ subunit.

Lehninger Principles of Biochemistry 41

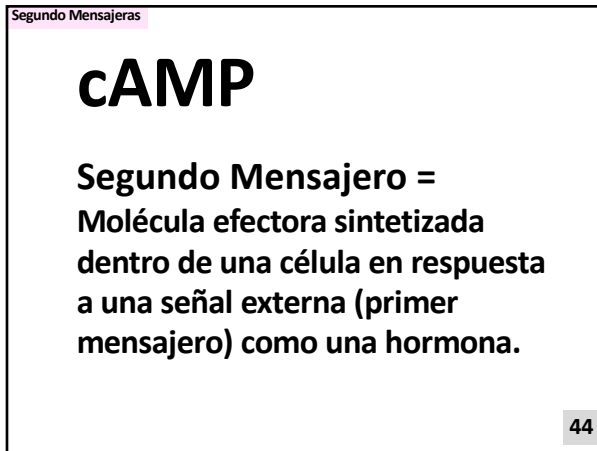
42



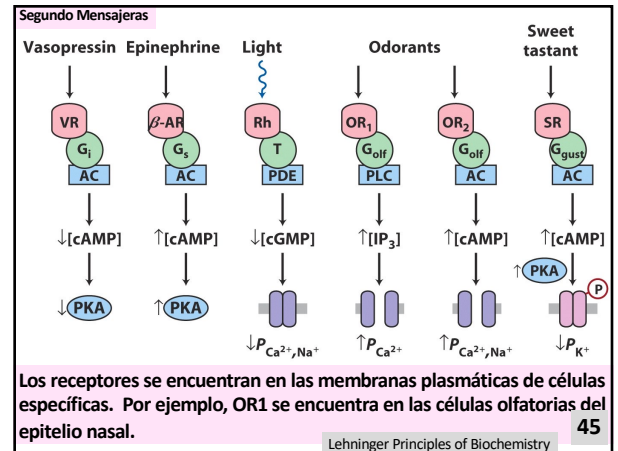
43



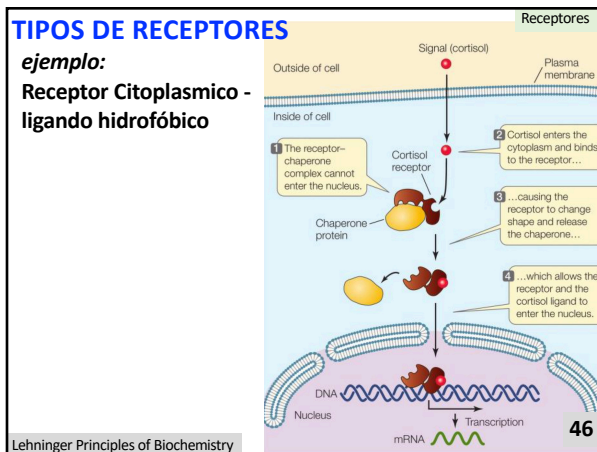
44



45



46



47



48

Antagonistas/agonista

Agonistas = análogos estructurales que se unen a un receptor e imitan los efectos de su ligando natural.

Antagonistas = análogos estructurales que se unen a un receptor sin desencadenar el efecto normal. Bloquean el efecto de los agonistas.

48

49

Antagonistas/agonista

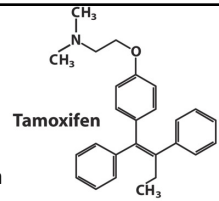
El tamoxifeno imita al estrógeno, una hormona esteroide.

En algunos tipos de cáncer de mama, la división de las células cancerosas depende de la presencia de la hormona estrógeno.

Tamoxifeno compite con el estrógeno por unirse al receptor de estrógeno.

El complejo receptor de tamoxifeno no puede interactuar con HRE y, por lo tanto, detiene o ralentiza el crecimiento de células cancerosas.

El tamoxifeno es un **antagonista** de los estrógenos.



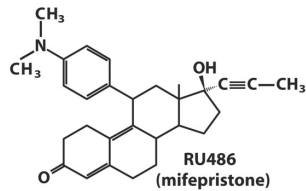
49

50

Antagonistas/agonista

RU486 es un antagonista de la progesterona.

Se une al receptor de progesterona y bloquea la acción de la hormona esencial para la implantación del óvulo fertilizado.



50

Lehninger Principles of Biochemistry

51