

T15. SEÑALIZACIÓN CELULAR (I): RECEPTORES Y TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

Principios de la señalización y transducción celular

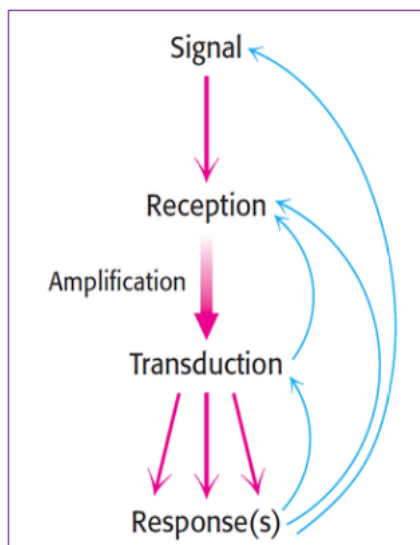
Las células **reciben señales de su entorno** que son interpretadas para elaborar una **respuesta**. Estas **vías de señalización** afectan a todos los **circuitos metabólicos y funciones celulares**.

SEÑALES PROCEDEN: ambiente, internas, células cercanas o distantes.

INFORMACIÓN SOBRE: homeostasis celular, organismo, amenazas externas, disponibilidad de nutrientes.

TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL: un proceso en **varios pasos que amplifica la señal**, permite interacción con otras vías y genera múltiples respuestas.

RESPUESTA: Cambios y ajustes metabólicos o celulares en respuesta a señales químicas del entorno.



Principios de la transducción de señales

Inicialmente se recibe una señal del entorno que interacciona con un componente celular (normalmente un receptor de la superficie celular). La información que porta la señal recibida se transforma en otros compuestos químicos, es decir, se transduce. El proceso de transducción consta, habitualmente, de varias etapas. Con frecuencia la señal se amplifica antes de provocar una respuesta. La retroalimentación de las vías regula por completo el proceso de señalización.

Etapas de la señalización celular:

Las vías de transducción de señales presentan un comportamiento similar que presenta 5 etapas:

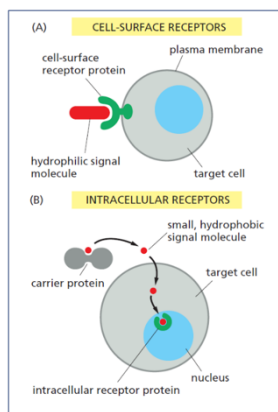
Etapa 1. Liberación del mensajero primario. Un estímulo o señal (del entorno extracelular como intracelular) provoca la liberación de la molécula señalizadora, también llamada **primer mensajero**, como respuesta a un cambio fisiológico (comida). Moléculas pequeñas: **LIGANDO**.

Etapa 2. Receptor del mensajero primario. Localizado en la superficie celular o internamente (de naturaleza proteica) se une a la señal. **INTERACCIÓN RECEPTOR-LIGANDO.**

ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR → DESENCADENA LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL

Cambios en proteínas estructurales, canales/transportadores o enzimas que amplificarán la señal.

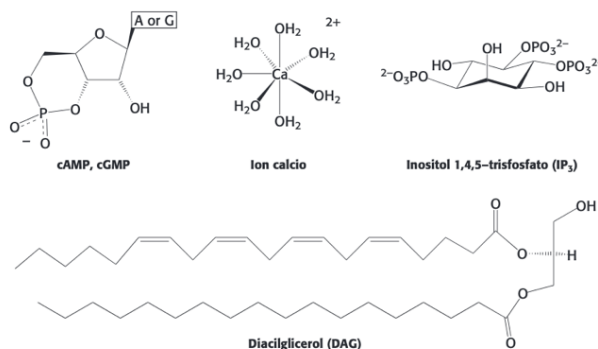
La mayor parte de las moléculas señalizadoras no entran en las células. En vez de eso, las proteínas de membrana actúan como receptores que unen las moléculas señalizadoras y transfieren al interior de la célula la información que estas han recogido del medio. Los receptores atraviesan membrana celular y, por tanto, tienen componentes extracelulares e intracelulares. Un sitio de unión en el lado extracelular reconoce específicamente la molécula señalizadora (llamada habitualmente ligando). Estos centros de unión son análogos al centro activo de los enzimas con la excepción de que no presentan actividad catalítica. La interacción entre el ligando y el receptor altera la estructura terciaria o cuaternaria del receptor, para inducir un cambio estructural en la cara intracelular de la membrana.



○ **Receptor de membrana celular/superficie de la célula:** señales que no entran en la célula.

○ **Receptor intracelular:** señales que pueden entrar en la célula.

Etapa 3. Transmisión y amplificación de la señal con mensajeros secundarios. Los **segundos mensajeros** son pequeñas moléculas intracelulares que se utilizan para la transmisión de la información desde los complejos receptor-ligando. Su concentración cambia como respuesta a esta interacción, es decir, se modifica en respuesta a las señales. Algunos mensajeros secundarios especialmente importantes son: **AMP cíclico (cAMP)**, **GMP cíclico (cGMP)**, **Ión Calcio**, **inositol 1,4,5-trifosfato (IP3)** y **diacilglicerol DAG**.

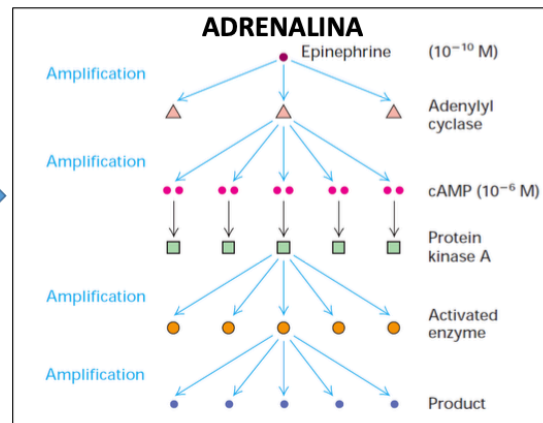


Los segundos mensajeros son moléculas intracelulares que varían en su concentración como respuesta a señales del entorno. Este cambio de concentración transmite la información dentro de la célula.

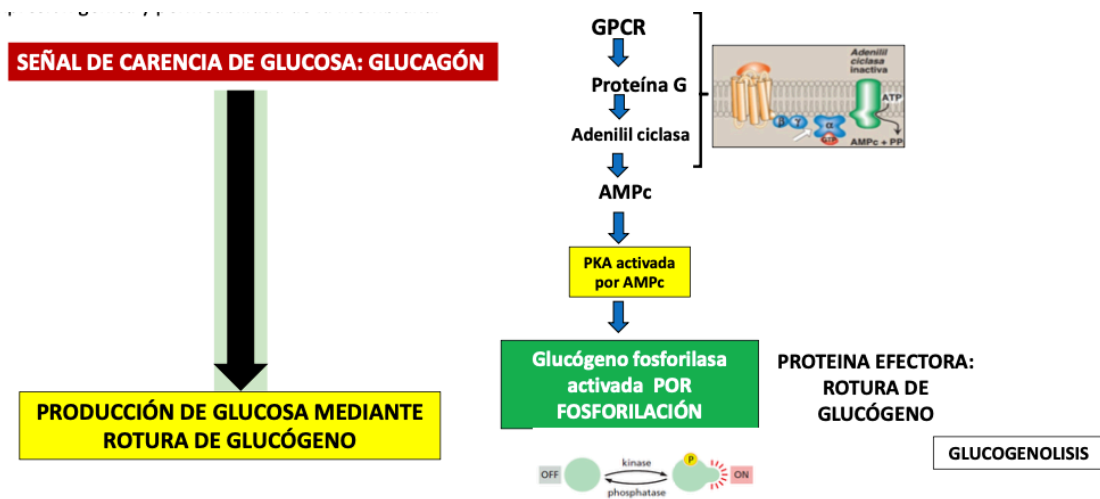
Cascadas de reacciones químicas: Vías paralelas de señalización. La misma señal puede inducir respuestas diferentes en la misma célula o en células diferentes, en función del proceso metabólico que siga (por ejemplo, la insulina en el tejido adiposo favorece la síntesis de triglicéridos y en el músculo lo que hace por ejemplo es favorecer la glucólisis).

Cascadas de reacciones químicas: Proteína quinasas
 -Vías paralelas de señalización

AMPLIFICAN LA SEÑAL, INTERACCIÓN CON OTRAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN.



Etapa 4. Final de la transducción: activación de los efectores que modulan a respuesta fisiológica. El efecto último de la vía de señalización es activar (o inhibir) las bombas, enzimas y factores transcripcionales de genes que directamente controlan rutas metabólicas, la expresión génica y la permeabilidad de la membrana a los iones específicos.

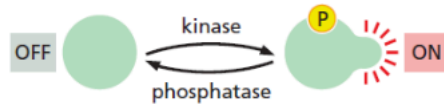


Etaapa 5. Terminación de la señal. Tras la ejecución de los efectos (la célula ha completado su respuesta a la señal), son necesarios mecanismos que reprimen/producen parada de los eventos activados. Un proceso de transducción de señales que no finalice de forma adecuada puede tener consecuencias indeseables (muchos cánceres están asociados a esto).



TERMINACIÓN DE LA SEÑALIZACIÓN:

LAS PROTEÍNAS G NECESITAN GTP PARA ESTAR ACTIVADAS. COMO SON GTPasas se autoinactivan y conducen a la terminación de la señalización.



Características de las señales

Tipos según su origen

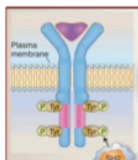
INTERNAS O EXTERNAS:

Las internas pueden propagar señales externas, requieren de **UN RECEPTOR INTRACELULAR** (citoplasma/nuclear) y son originadas intracelularmente.

Las externas requieren un **RECEPTOR EN LA MEMBRANA** o atravesar la membrana y unirse a **UN RECEPTOR INTERNO/NUCLEAR.**

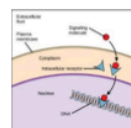
NO ATRAVIESAN MEMBRANA

- Señales eléctricas
- Aas y derivados (adrenalina, GABA, histamina)
- Péptidos (oxitocina, vasopresina)
- Proteínas hormonas metabólicas insulina, glucagón
- Glicoproteínas (hormonas de al hipófisis)



ATRAVIESAN MEMBRANA

- Señales Físicas (**Fotones**) y gases (**Óxido Nítrico**)
- Derivados del colesterol hormonas esteroideas: **cortisol, estradiol**
- Vitaminas **Liposolubles**: Vitamina A
- Ácidos grasos de cadena larga y derivados (Eicosanoides, Prostaglandinas y Leucotrienos)
- Derivados de **Aas hidrofóbicos: derivados de hormonas tiroideas**



Tipos dependiendo de la distancia entre emisor y receptor

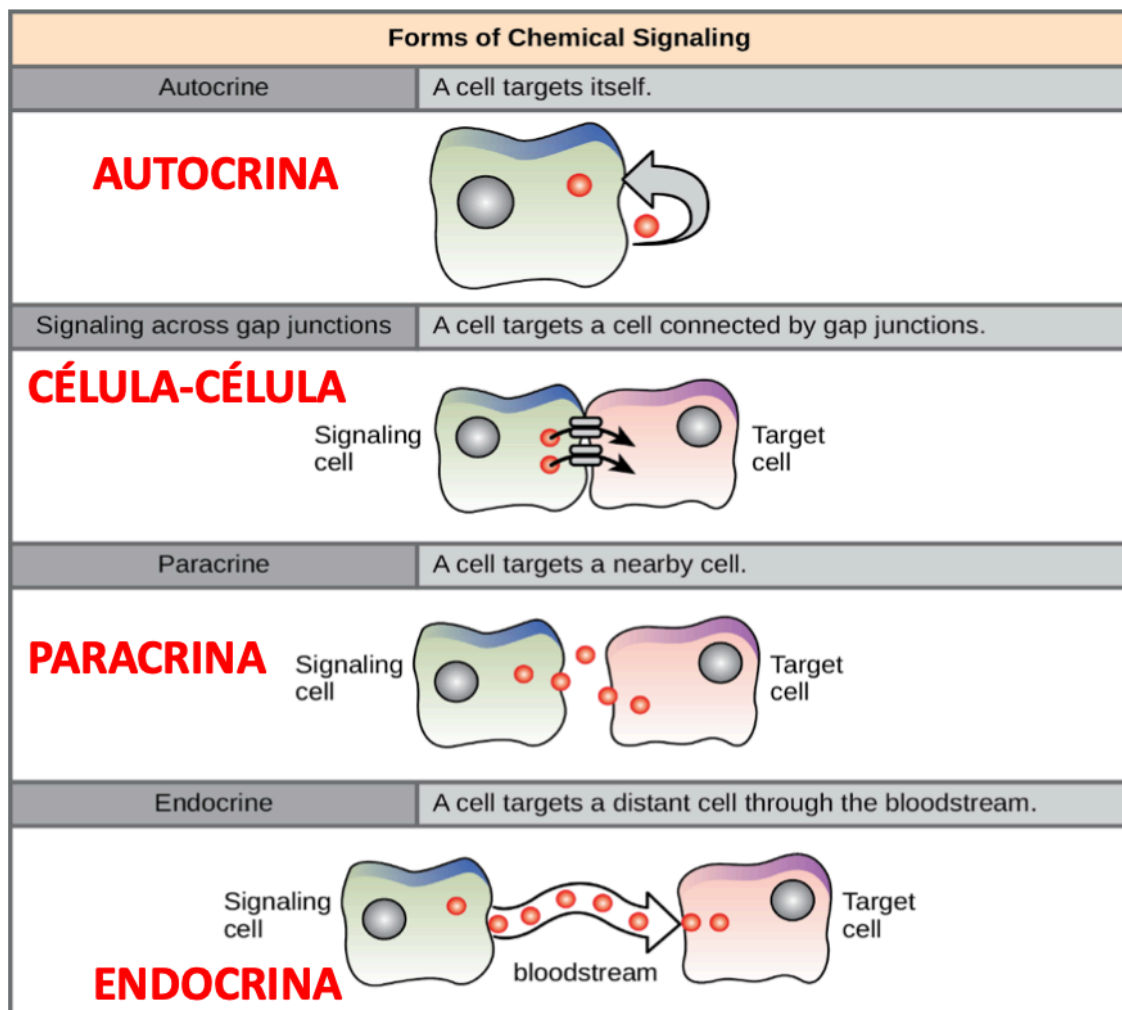
En animales las señales **pueden operar a diferentes distancias** y ser:

Señalización ENDOCRINA: son hormonas y actúan en varios órganos endocrinos. Origen en una **célula distante**. Ej.: insulina, glucagón (*células β del páncreas*). *La célula secretora es aquella capaz de sintetizar y liberar hormonas.*

Señalización PARACRINA: Señales que actúan en **células vecinas** neurotransmisores (entre neuronas, neurona - cél. muscular). Factores de crecimiento durante el desarrollo (forman gradientes). *La señal viaja por el medio extracelular, siendo secuestrada por los receptores de la célula diana.*

Señalización AUTOCRINA: señales producidas por la **propia célula**. Común células tumorales o células en cultivo (factores de crecimiento). *La célula emisora presenta receptores en su membrana que reconocen a la molécula secretada.*

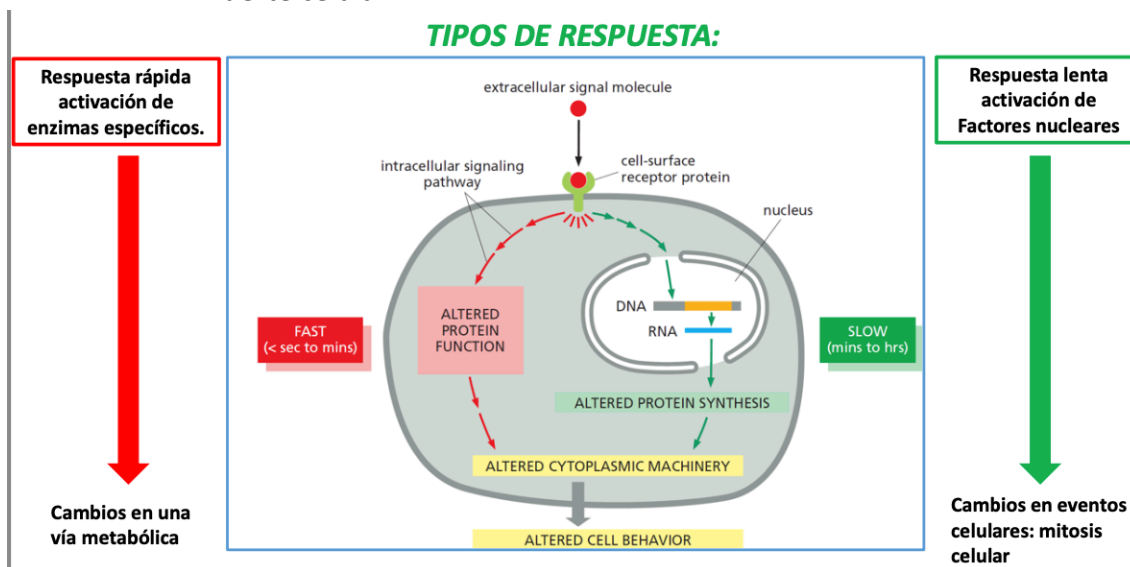
Señal por CONTACTO CÉLULA-CÉLULA: Contacto directo con otra célula o con la matriz extracelular. *La moléculas señal está, de alguna manera, anclada a la membrana de la célula emisora.*



Características de las respuestas fisiológicas

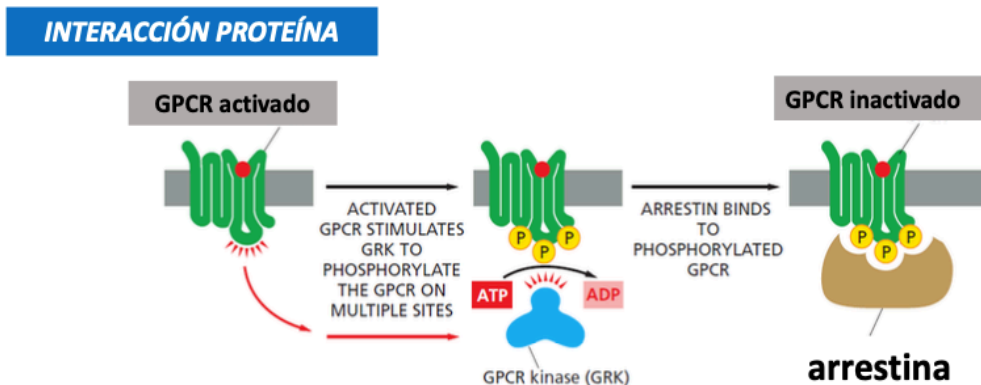
Hay dos tipos de respuestas:

- **Respuestas rápidas y/o transitorias:**
 - **Cambios iónicos:** despolarización de la membrana por ATP (-) canales k⁺ en la célula beta-
 - Regulación inmediata de vías metabólicas: producción y uso energía metabólica
 - Movimiento celular
- **Respuestas lentas y/o sostenidas:**
 - **Regulación de la expresión génica:** traducción o transcripción
 - Eventos permanentes: diferenciación, proliferación (crecimiento) y muerte celular



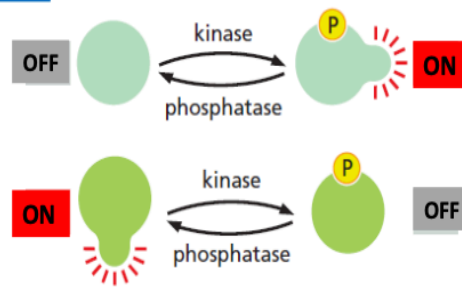
Mecanismos de terminación celular

TERMINACIÓN: tras la ejecución de los efectos son necesarios mecanismos que reprimen/producen parada de los eventos activados.



GPCR se activa por fosforilación y la transducción de la señal termina cuando esta es bloqueada por una proteína blocks el Pi

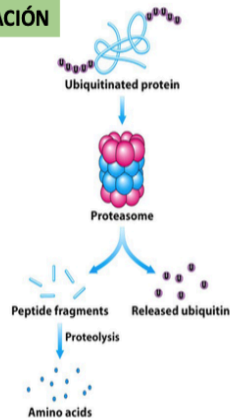
MODIFICACIÓN COVALENTE



Proteína quinasas y fosfatasas

DEGRADACIÓN POR PROTEASOMA

UBIQUITINACIÓN



UBIQUITINA Y PROTEASOMA: COOPERAN PARA DEGRADAR PROTEÍNAS

PROTEASOMA

Complejos proteasas: digieren proteínas que marcadas con UBIQUITINA (Ub).

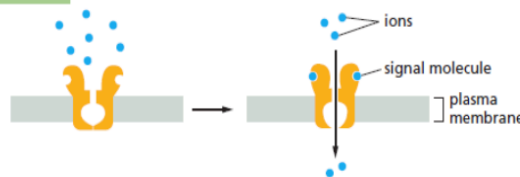
UBIQUITINA

Es una proteína pequeña

Se añade como señal/sistema de marcaje general para la degradación de proteínas.

APERTURA CANAL

CAMBIO CONFORMACIONAL



Tipos de receptores: señalización mediada por receptores de superficie

Características de los receptores de membrana

Los receptores son proteínas que **se extienden y atraviesan la membrana plasmática**. Tiene 3 dominios: su **dominio extracelular** (especializado en unirse a una molécula con gran afinidad y de manera específica), **intracelular** y **transmembrana** (uno o varios que conectan los dominios anteriores).

Cada receptor reconoce a una sola molécula o a unas pocas, por lo tanto, en el genoma existen cientos de genes que codifican receptores de membrana.

Cuando el **dominio extracelular reconoce a un ligando, el receptor se activa** y sufre cambios conformacionales que se transmiten al dominio intracelular, confiriéndole capacidad de acción. En este caso el ligando no atraviesa la MP para penetrar en la célula, lo más frecuente es que provoque la asociación de varias moléculas receptoras (aunque un receptor sencillo puede transducir alguna señal tras la unión del ligando).

Dominio extracelular: reconocimiento de ligando e inducción de cambio conformacional que activa al receptor

Activación del receptor: activación de actividad quinasa, reclutamiento de la quinasa o proteínas asociadas, apertura del canal iónico o producción 2º mensajero

CAMBIOS EN EL RECEPTOR CONDUCE A:

1. Reclutamiento de PROTEÍNAS ASOCIADAS a receptores:

Adaptadores moleculares (Shc) o proteínas que unen GTP (prot. G). Proteína quinasas.

2. Generadores de MENSAJEROS SECUNDARIOS:

Enzimática (Adenil ciclasa, Guanil ciclasa, Fosfolipasa C): AMPc, GMPc, Inositol trifosfato (IP3) Diacil glicerol (DAG)

Cambios en canales: Ca²⁺, Na⁺, K⁺, Cl⁻.

Moléculas pequeñas: Oxido Nítrico **Proteínas de interacción con Ca²⁺:** Calmodulina.

3. Activación de PROTEÍNA QUINASAS INTRACELULARES:

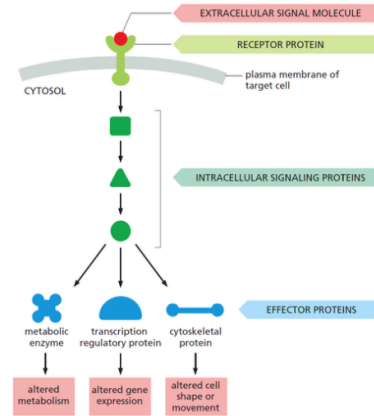
Proteína quinasas generales: PKA, PKB (Akt), PKC, PKG,

Activadas por mitógenos: MAP quinasas

Activadas por citoquinas: JAK quinasas.

4. Cambios en la ACTIVIDAD DE PROTEÍNAS o FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

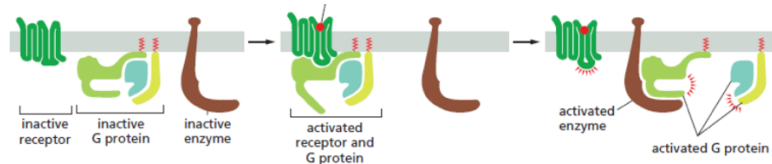
NUCLEARES: STAT, SMAD, NFAT, Jun, Fos, NF-κB



Clasificación de los receptores transmembrana

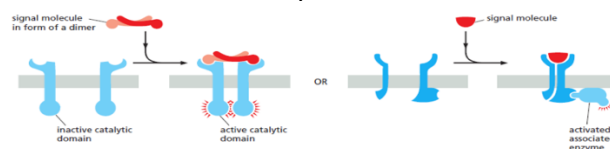
Se pueden encontrar 4 tipos de receptores de membrana que se diferencian en los mecanismos que utilizan para llevar a cabo la transducción de la señal:

- 1- Receptores sin actividad quinasa: receptores asociados a proteína G, GPCR (G coupled protein receptors).** El cambio de estructura que sufre el receptor activa su dominio intracelular con lo que adquiere la capacidad de unirse y activar a las proteínas G heterotriméricas. Todos estos receptores de esta familia presentan una estructura común con **7 segmentos transmembrana**. Actúan de forma indirecta regulando la actividad de una proteína diana unida a la membrana plasmática, que generalmente es una enzima o un canal iónico.

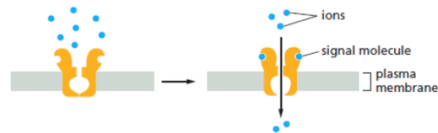


- 2- Receptores de superficie con actividad catalítica/enzimática (quinasa).** El propio dominio intracelular del receptor tiene una actividad enzimática (o actúa asociado a una enzima). Son heterogéneos comparados en estructura comparados con las otras clases. La familia de receptores de este tipo más numerosa es la de los **receptores con actividad tirosina quinasa**.

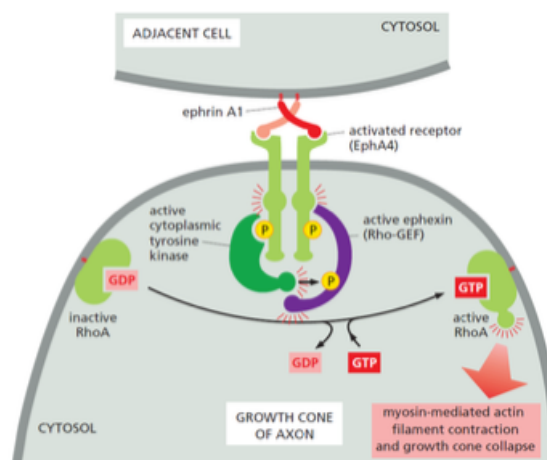
- **Actividad TYR-QUINASA INTRÍNSECA: RECEPTOR DE LA INSULINA**
- Reclutan TYR-QUINASA: receptores de **citoquinas JAK**
- Asociados a proteínas SRINA/TREONINA QUINASA



- 3- **Receptores acoplados a canales de iones.** También conocidos como canales iónicos regulados por unión a ligando. La unión del ligando provoca a apertura del canal y el consiguiente movimiento de iones. Las consecuencias del proceso dependerán de la especificidad del canal y del tipo celular. Están implicados en la señalización de sinapsis rápida entre células nerviosas y otras células excitables (nervio, músculo). Esta mediada por neurotransmisores.



- 4- **Receptores de contacto célula-célula.** Receptor acoplado a Rho-GTPasa.

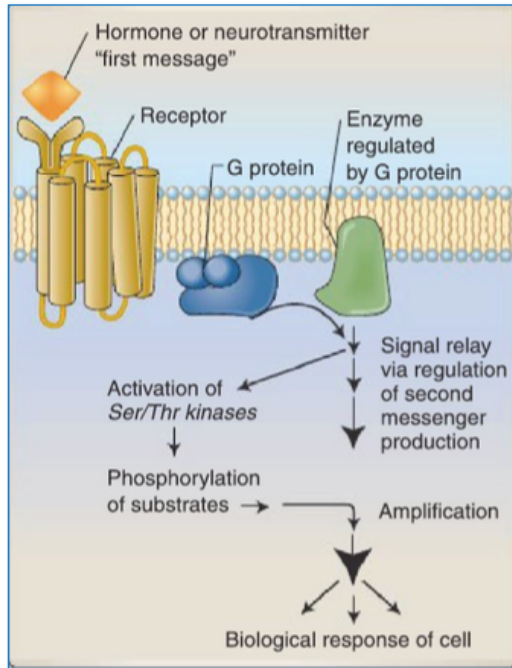


Receptores acoplados a proteínas G (GPCR, G PROTEIN COUPLED RECEPTOR)

- **Receptor:** tienen 7 dominios transmembrana (extremos N en el exterior y el C en el interior). Reciben señales de ligandos extracelulares de muchos tipos (hormonas, neurotransmisores, fotones, ...).
- Acoplados a **proteínas G** (heterotriméricas). Unen GTP y que actúan como transmisoras intracelulares iniciales de la señal detectada (activadoras o inhibitoras). Tienen actividad GTPasa.
- La proteína G **regula una enzima asociada a membrana** que genera el segundo mensajero que amplifica la señal.

ENZIMAS ASOCIADOS Y SEGUNDOS MENSAJEROS:
FOSFOLIPASA C Y ADENILATO CICLASA
FOSFOLIPASA C: **DAG, PI3, Ca²⁺** segundos mensajeros
ADENILATO CICLASA: **AMPc (s)** segundos mensajeros

El segundo mensajero activa SER/THR proteína quinasas que activan/reprimen actividades enzimáticas mediante fosforilación.



Las proteínas G están constituidas por 3 subunidades (α , β , γ) que forman un trímero asociado a la cara citosólica de la membrana, mediante la unión covalente de GTP . La subunidad $G\alpha$ tiene actividad GTPasa; esta enzima se mantiene inactiva mientras presenta GDP en su centro activo y se encuentra asociada al dímero $\beta\gamma$. Ante la llegada del agonista y la activación del receptor, éste desencadena la activación de la proteína G al inducir la salida de GDP y la entrada de GTP . La entrada de este nucleótido provoca un cambio de estructura que rompe el trímero y permite que la subunidad $G\alpha$ y el dímero $\beta\gamma$ influyan en la actividad de distintas enzimas efectoras. Al tiempo la subunidad $G\alpha$

hidroliza el GTP que se encuentra en el centro activo con lo que se inactiva y se vuelve a asociar al dímero. Por lo tanto, dicha subunidad con función enzimática funciona como interruptor molecular.

Numerosas moléculas de señalización intracelular transmiten las señales recibidas por los receptores de la superficie celular hacia el interior de la célula. La cadena resultante de eventos de señalización intracelular finalmente altera las proteínas efectoras que son responsables de modificar el comportamiento de la célula.

Algunas moléculas de señalización intracelular son pequeñas sustancias químicas, que a menudo se denominan **segundos mensajeros** (siendo los primeros mensajeros las señales extracelulares). Se generan en grandes cantidades en respuesta a la activación del receptor y se difunden hacia su fuente, propagando la señal a otras partes de la célula.

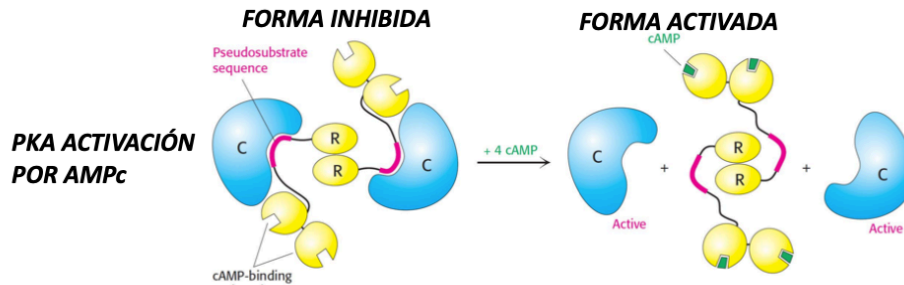
Muchas moléculas señal intracelulares son proteínas, que ayudan a transmitir la señal a la célula generando segundos mensajeros o activando la siguiente proteína de señalización o efectora en la vía. Muchas de estas proteínas se comportan como interruptores moleculares. Cuando reciben una señal, pasan de un estado inactivo a uno activo, hasta que otro proceso los apaga. La clase más grande de interruptores moleculares consiste en proteínas que se activan o desactivan por fosforilación. En el caso de estas proteínas, el interruptor es lanzado en una dirección por una proteína quinasa, que agrega covalentemente uno o más grupos fosfato a aminoácidos específicos en la proteína señalizadora (proteína fosfatasa).

Hay dos grandes grupos de proteinquinasa: el más grande, serina/treonina quinasa (que fosforilan los grupos hidroxilo de serinas y treoninas en sus objetivos) y tirosina quinasa (que fosforilan proteínas en tirosinas).

Ejemplos de segundos mensajeros

Adenilato ciclasa y AMPc

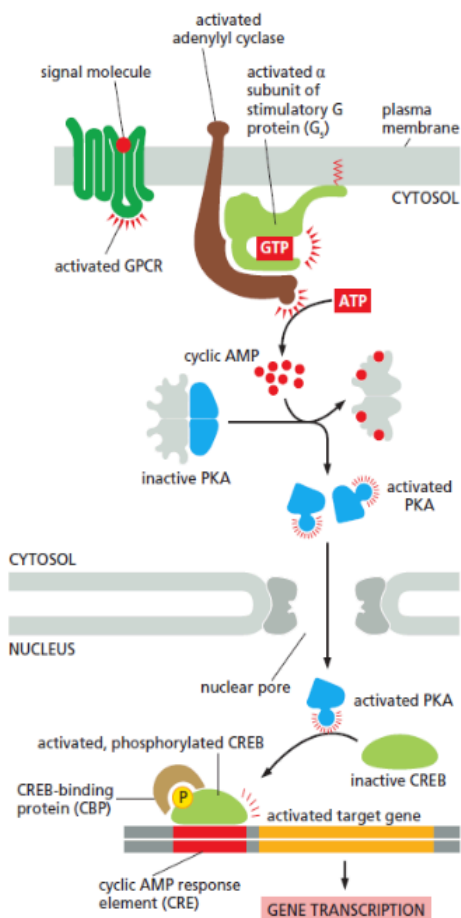
Cataliza la conversión de ATP a AMPc y pirofosfato
 AMPc activa una proteína quinasa específica (PKA)



R: subunidad reguladora

C: subunidad catalítica (actividad quinasa)

Existe una secuencia “**pseudosustrato**” en la subunidad R que oculta el centro activo donde entran los sustratos fosforilables en C. El AMPc libera la subunidad R, la región con actividad quinasa en C se expone y puede aceptar sustratos para poder fosforilarlos.



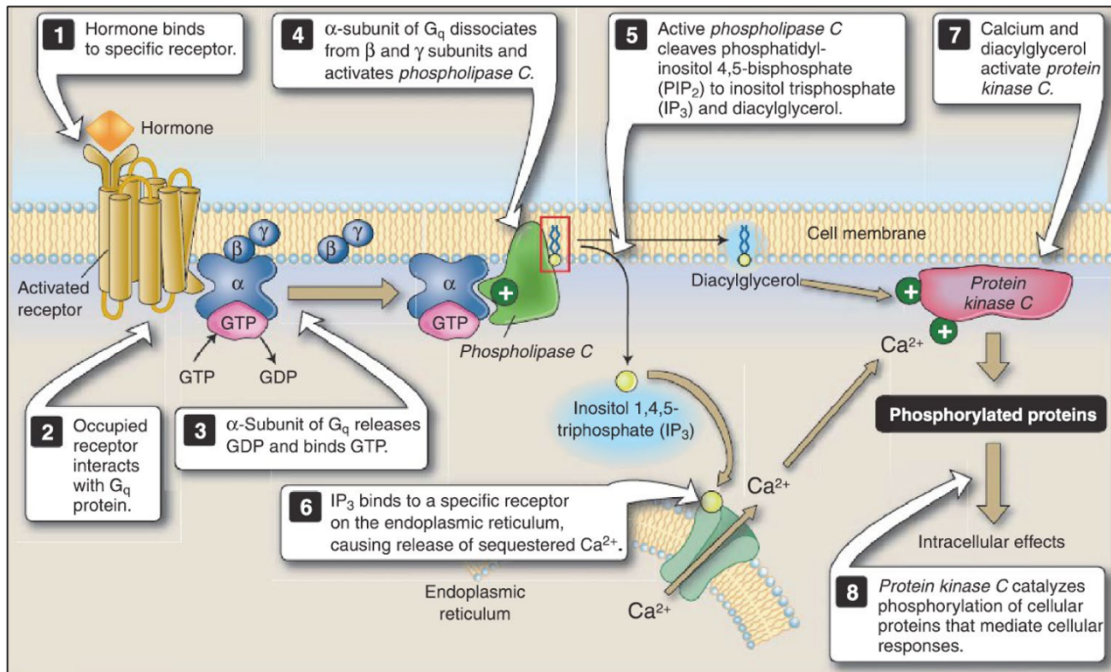
Efectos genómicos de la señalización de las proteínas GPCR.

Cómo un aumento en la concentración de AMP cíclico intracelular puede alterar la transcripción de genes.

La unión de una molécula de señal extracelular a su GPCR activa la adenilato ciclasa a través de Gs y, por lo tanto, aumenta la concentración de AMPc en el citosol. Este aumento **activa la PKA**, y las subunidades catalíticas liberadas de la PKA pueden **entrar en el núcleo** donde fosforilan la proteína reguladora de la **transcripción CREB**. Una vez fosforilado, CREB recluta al coactivador CBP, que estimula la transcripción génica

Fosfolipasa C y I3P, DAG (receptores α -adrenérgicos)

**Activada por G-GTP libera IP3 y DAG
 DAG y Ca^{2+} activan PKC**



Receptores con actividad catalítica

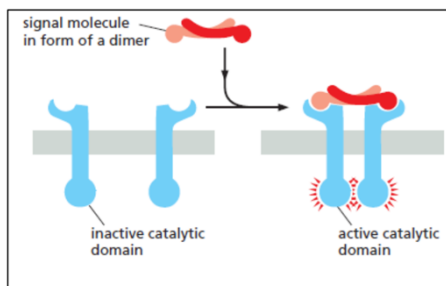
Receptores con actividad tirosina quinasa intrínseca

Son receptores de **factores de crecimiento**, **hormonas** y de **antígenos**.

En algunos casos: dimerización del receptor y la estimulación de la actividad tirosina quinasa intrínseca (**AUTOFOSFORILACIÓN**).

Fosforilación de proteínas adyacentes y/o generación de sitios de unión para adaptadores y proteínas funcionales (Grb2, PI3K, fosfolipasa C, etc.).

Dimerización y autofosforilación



Segundos mensajeros: PIP3 y DAG (movilización de Ca^{2+}) y activan:

- Fosforilan y activan enzimas de **rutas metabólicas**.
- Fosforilan proteínas que se translocan al núcleo y actúan como **factores de transcripción**.

Supervivencia y crecimiento: críticos en cáncer
 Hormonas: insulina
 Receptores de células inmunes/inflamatorias

Receptor con proteína asociada con actividad tirosina quinasa: JAK receptor de citocinas

- Receptores de citoquinas y hormonas
- Sin actividad pero **reclutan y se unen no covalentemente a Tyr-proteínas quinasas** que fosforilan al receptor y lo activan
- Una de las familias más conocidas son la **familia de las quinasas Janus (JAK)**

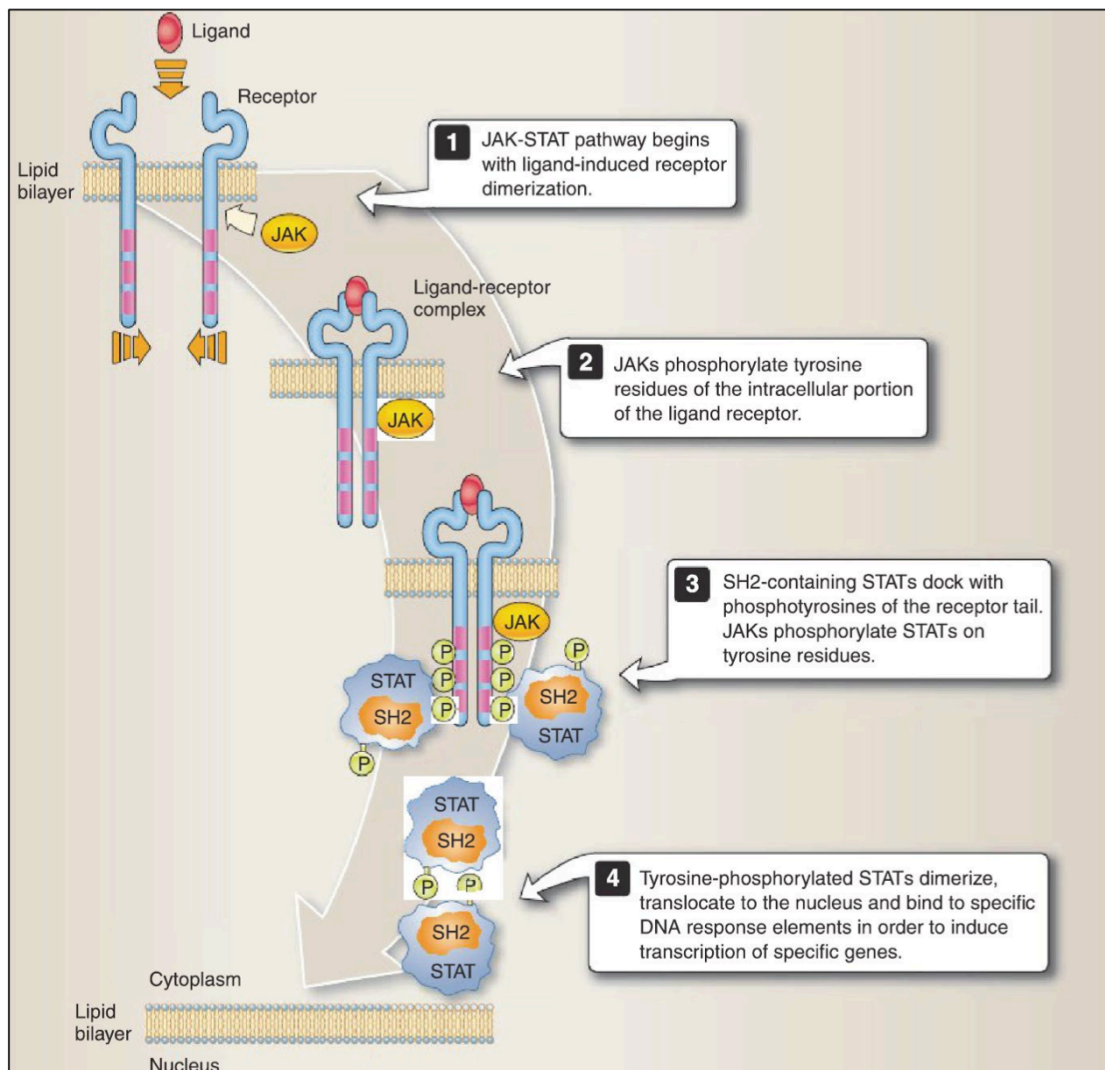
Mecanismo

RECEPTOR se fosforila por JAK RECEPTOR-PI une los factores transcripcionales STAT que son fosforilados por JAK.

STAT-PI translocados al núcleo y activan transcripción de genes.

EJEMPLO: activación de genes de diferenciación de células inmunes **STAT5/FOXP3**

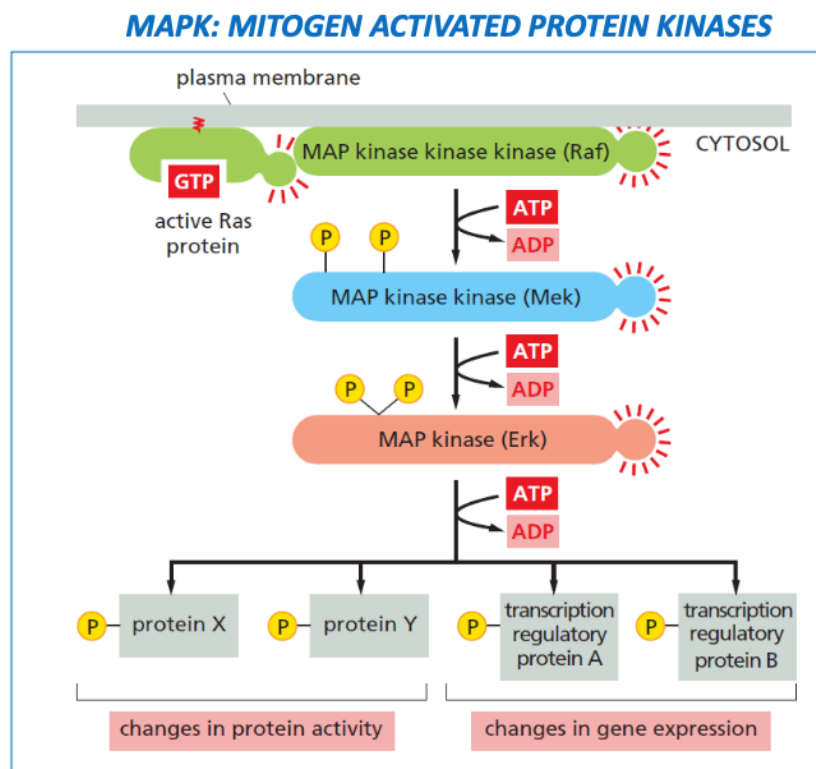
VÍA DE SEÑALIZACIÓN JAK-STAT



Las proteínas JAK son quinasas que fosforilan residuos de triosina y se encuentran permanentemente unidas a los receptores de citoquinas (moléculas señaladoras que actúa en la respuesta inmune). Carecen de actividad enzimática propia, pero el mecanismo es similar al de los receptores con actividad tirosina quinasa: cuando el ligando se une a su receptor, éste se asocia con otro del mismo tipo y las quinasas JAK quedan lo suficientemente cerca como para fosforilarse una a la otra (transactivación). Una vez activadas, las JAK también fosforilan al receptor creando puntos de unión para los factores de transcripción STAT, que permanecían inactivos en el citosol. El factor STAT unido al receptor se fosforila por JAK y ahora dos moléculas de STAT fosforiladas son capaces de formar un dímero que se transporta al núcleo donde activará la expresión génica.

Otros ejemplos de transducción de los receptores de membrana:

Cascada de fosforilación de rutas metabólicas acopladas a GPCR: adrenalina glucagón, mitógenos

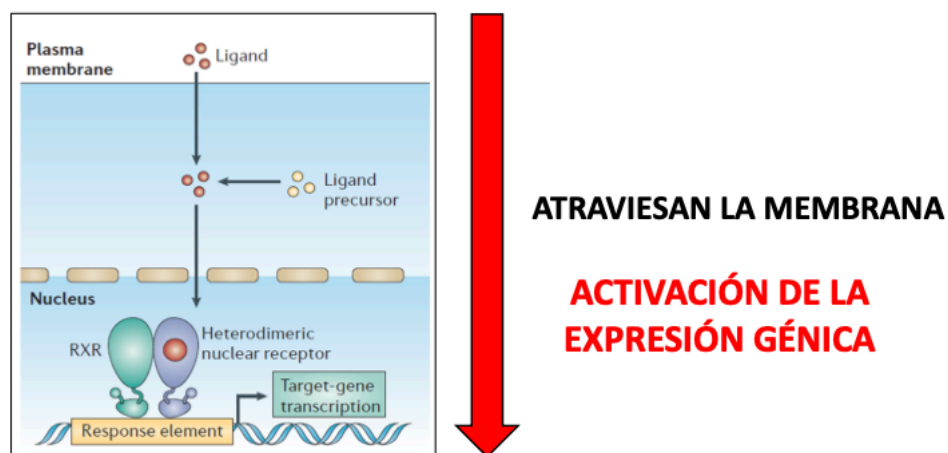


El módulo MAP quinasa activado por Ras. El módulo de tres componentes comienza con una MAP quinasa quinasa quinasa llamada Raf. Ras atrae a Raf a la membrana plasmática y ayuda a activarla. Raf luego activa la MAP quinasa quinasa Mek, que luego activa la MAP quinasa Erk. Erk, a su vez, fosforila una variedad de proteínas, incluidas otras proteínas quinasas, así como reguladores de la transcripción en el núcleo. Los cambios resultantes en la activación de proteínas y la expresión génica provocan cambios complejos en el comportamiento celular.

Señalización mediada por receptores nucleares

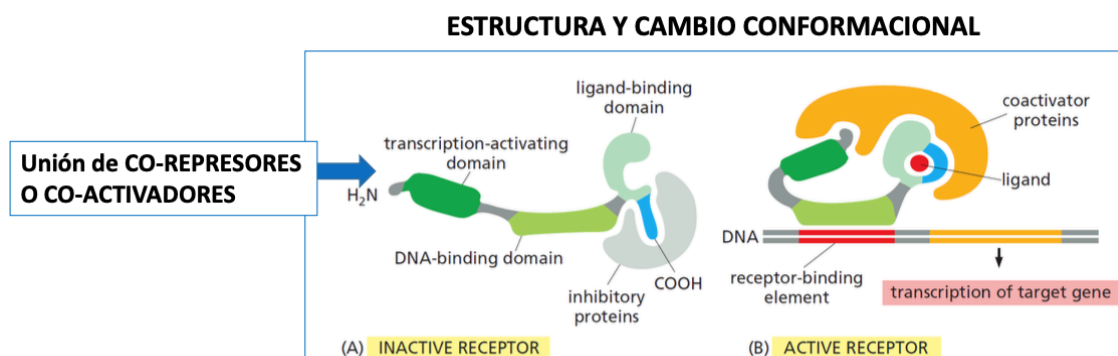
Características:

- Proteínas intracelulares que responden a la presencia de **señales que son moléculas liposolubles** que atraviesan la membrana.
- **Receptores:** proteínas intracelulares que actúan como **factores de transcripción** y producen una regulación de la expresión génica. Están en el núcleo o tras la unión de un ligando se translocan.
- **Efectos en:** controlan el **desarrollo, la homeostasis y el metabolismo** del organismo.
- **Unión al ADN:** el receptor es un factor transcripcional que tiene elementos de unión al ADN.

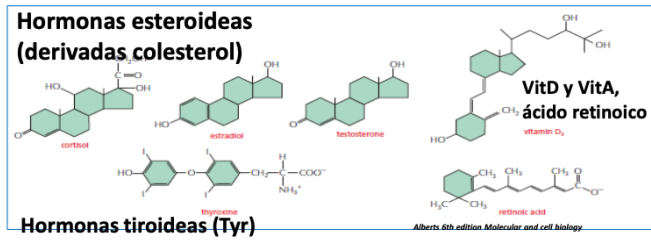


Mecanismo

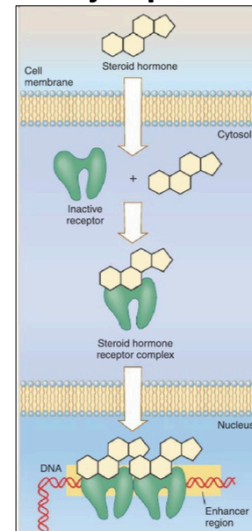
El **ligando** introduce un **cambio conformacional** en el receptor que lo activa y capacita para estimular la expresión génica.



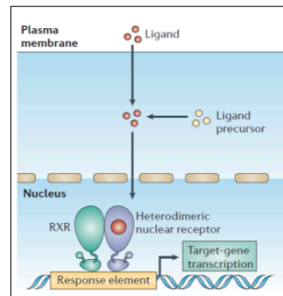
RECEPTORES NUCLEARES: LIGANDOS LIPOFÍLICOS O HIDROFÓBICOS



Ejemplo 2



Ejemplo 1



ACTIVACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA