

T16. SEÑALIZACIÓN CELULAR (II): INTRODUCCIÓN A LA SEÑALIZACIÓN POR HORMONAS

Características de las hormonas

Las **hormonas** son moléculas (**mensajeros primarios químicos**) que **tras la unión a un receptor promueven la señalización celular** con la finalidad de producir cambios.

- **ENDOCRINAS:** producidas en órganos especializados, liberadas a la circulación para la señalización en varios órganos diana.
- **PARACRINAS:** actúan a distancia menor
- **AUTOCRINAS:** sobre las células productoras.

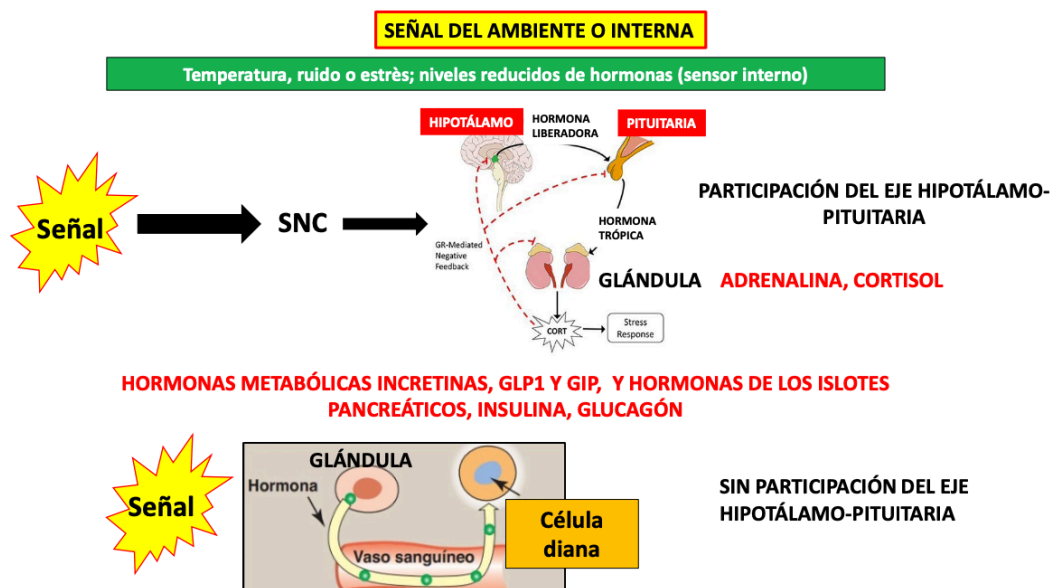
Síntesis: órganos especializados, **islotes pancreáticos (GLUCAGÓN, INSULINA) / corteza-médula adrenal (ADRENALINA, CORTISOL)**, en **células epiteliales** u otro tipo de diferentes tejidos ejemplo de las células L, K del **intestino: INCRETINAS, GLP1 Y GIP**).

TRANSPORTE: circulación sanguínea o intersticial. **Libres** (hormonas hidrosolubles) o **unidas a proteínas** (mayor estabilidad, moléculas hidrofóbicas que no pueden viajar por el plasma solas).

CONCENTRACIÓN EN SANGRE: altamente regulada, pg a ng/mL; mecanismos rápidos y eficientes de eliminación (minutos).

Pertenecen al SISTEMA ENDOCRINO.

- **REGULACIÓN POR EL SISTEMA NERVIOSO:** que **inhibe o estimula la secreción de hormonas**. **SN y ENDOCRINO se coordinan** para mantener las funciones del organismo.
- **NO REGULADAS POR EL SISTEMA NERVIOSO:** INSULINA, GLUCAGÓN, INCRETINAS.

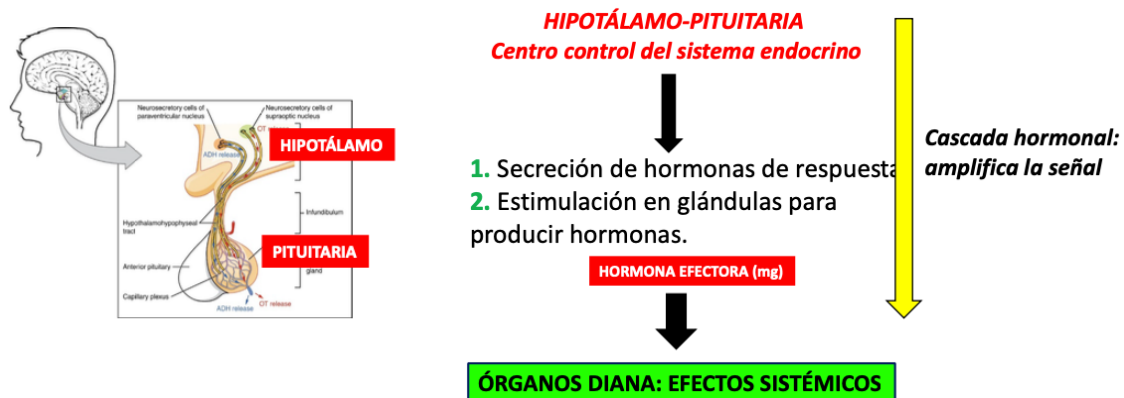


Señalización de las hormonas importantes en metabolismo

HORMONA	GLÁNDULA	RECEPTOR	ADAPTADOR	GENERADOR DE SEGUNDO MENSAJERO Y SEGUNDO MENSAJERO	PROTEÍNA QUINASA	EFECTO CELULAR
T3 Y T4 (efectoras)	G.TIROIDES	Nuclear	-	-	-	G.TIROIDES Aumento tasa metabólica
ADRENALINA	ADRENAL (MÉDULA)	De superficie: GPCR α, β adrenérgicos	Proteína G	α : fosfolipasa C, Ca^{2+} , IP3, DAG β : Adenilato ciclasa, AMPc	α : PKC β : PKA	Activación glucogenólisis e inhibición glucogénesis lipólisis en adipocitos
CORTISOL	ADRENAL (CORTEZA)	Receptor nuclear (RG)	-	-	-	Disminución inflamación. Aumento glucosa en sangre
INSULINA	PÁNCREAS Células β	De superficie: Receptor tirosina quinasa	Irs, Grb2	PI3K, AMPc	PKA, AKT, PKC, MAPK	Anabolismo (prot. Glucogénesis, síntesis ác.grasos) Disminución de glucosa en sangre
GLUCAGÓN	PÁNCREAS Células α	De superficie: GPCR	Proteína G	Adenilato ciclasa AMPc	PKA, MAPK	Aumento glucosa en sangre. Catabolismo

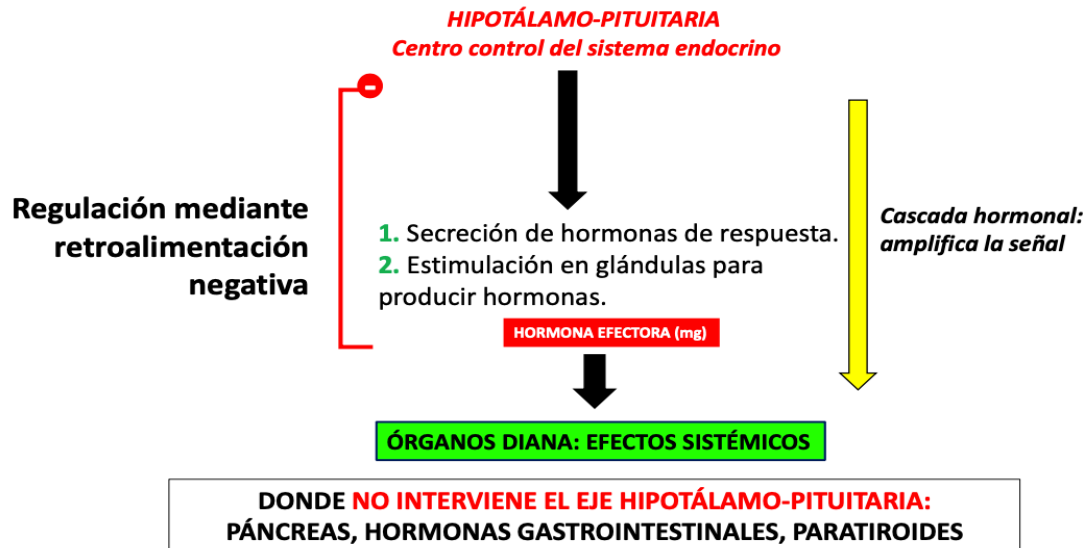
Estructura complejo hipotálamo-pituitaria: estimulación de la secreción hormonal

Coordina los mensajes entre el sistema endocrino y el nervioso. El **SNC recibe el estímulo** que es comunicado a este complejo que aumenta la producción hormonal.



El complejo hipotálamo-hipófisis puede ser considerado como el "centro de mando" del sistema endocrino. Este complejo secreta varias hormonas que producen respuestas directamente en los tejidos diana, así como hormonas que regulan la síntesis y secreción de hormonas de otras glándulas. Además, el complejo hipotálamo-hipófisis coordina los mensajes de los sistemas endocrino y nervioso. En muchos casos, un estímulo recibido por el sistema nervioso debe pasar a través del complejo hipotálamo-hipófisis para traducirse en hormonas que pueden iniciar una respuesta.

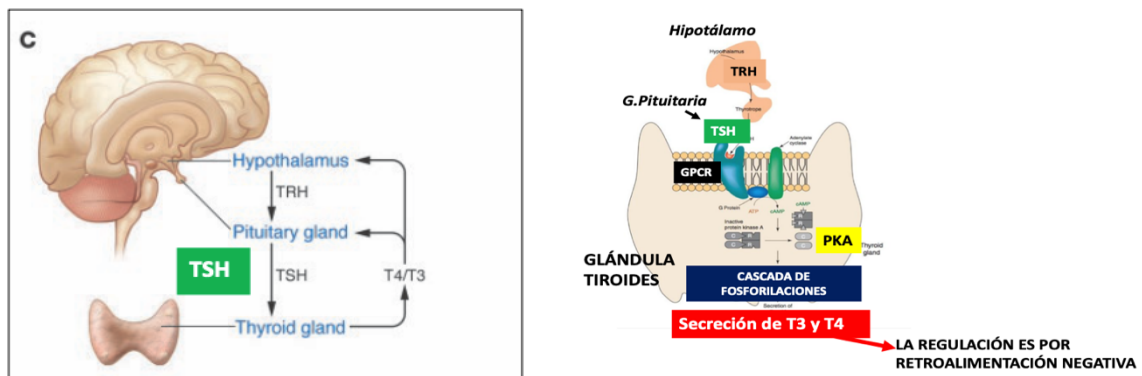
El hipotálamo es una estructura del diencefalo del cerebro ubicado anterior e inferior al tálamo. Tiene funciones neuronales y endocrinas, produciendo y secretando muchas hormonas. Además, el hipotálamo está anatómicamente y funcionalmente relacionado con la glándula pituitaria (o glándula pituitaria), un órgano del tamaño de un frijol suspendido de ella por un tallo llamado infundíbulo (o tallo hipofisario). La glándula pituitaria está acunada dentro de la silla turca del hueso esfenoidal del cráneo. Consiste en dos lóbulos que surgen de partes distintas del tejido embrionario: la hipófisis posterior (neurohipófisis) es tejido neural, mientras que la hipófisis anterior (también conocida como adenohipófisis) es tejido glandular que se desarrolla a partir del tracto digestivo primitivo.



Hormonas tiroideas: cascada hormonal y mecanismos de señalización

La **hormona liberadora de tirotropina (TRH)**, producida en el hipotálamo estimula la producción de la hormona estimuladora de tiroides (TSH) en la G. pituitaria.

El **inicio** de la cascada es una **señal de baja cantidad circulante de hormona tiroidea**.



Hormonas tiroideas T3 y T4 tienen receptores nucleares: efectos celulares

Las T3 y T4 son transportadas al interior celular con el **transportador de la hormona tiroidea**.

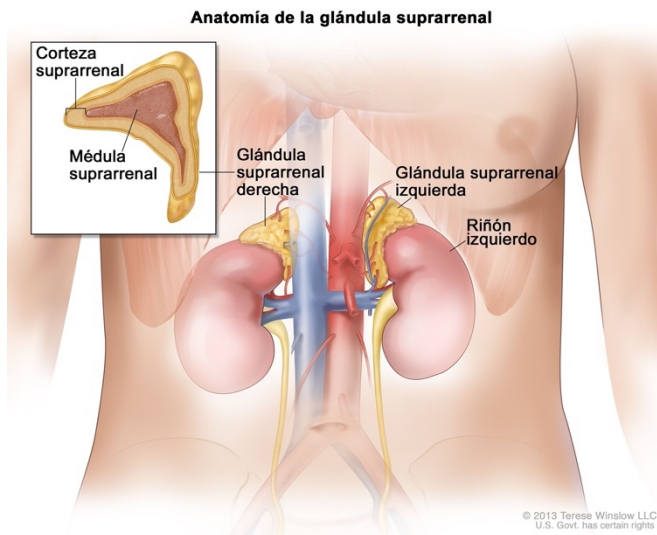
Efectos en los receptores de las mitocondrias: aumentan la **velocidad basal**. El proceso es ineficiente y aumenta la temperatura corporal.

Efectos nucleares: En el núcleo T3 se une a su receptor TR, dimerizan con receptores nucleares para la **activación de genes del metabolismo lipídico y de carbohidratos** (oxidación de la glucosa). **Aumentan la sensibilidad a la adrenalina** aumentando la expresión génica de los receptores de ésta: **AUMENTA LA EXPRESIÓN DE GENES DE CATABOLISMO**.

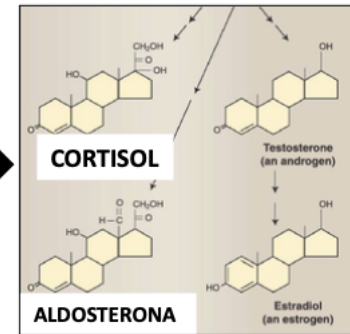
Hormonas de la corteza de la glándula adrenal: glucocorticoides (derivadas del cortisol) tienen receptores nucleares

La **corteza adrenal** produce **hormonas derivadas del colesterol (hormonas esteroideas): cortisol, aldosterona**.

Se liberan estimuladas por **estrés grave o intenso** (infección).



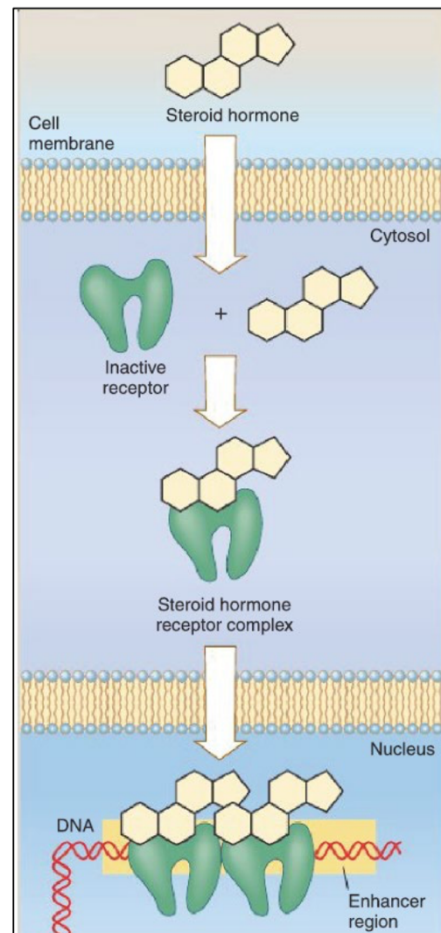
DERIVADOS DEL COLESTEROL

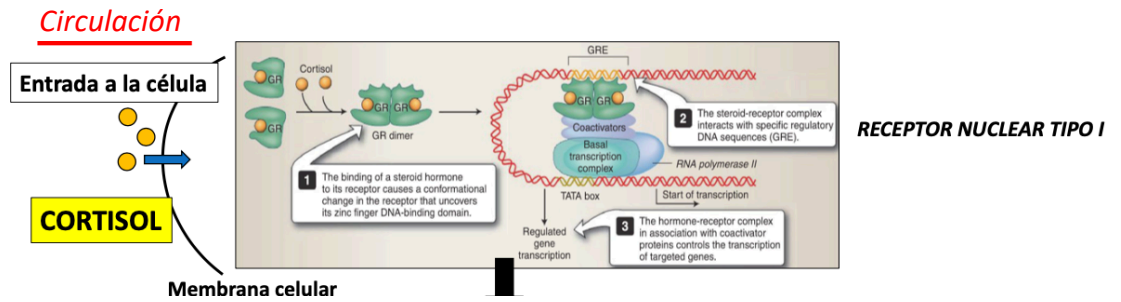


La secreción de **aldosterona** (principal y más potente mineralocorticoide) es inducida por: niveles aumentados de K^+ y H^+ , eje renina-angiotensina-aldosterona, hormona hipofisaria ACTH.

Actúa a través de **receptores nucleares** que controlan genes cruciales en el transporte trans-epitelial de Na^+ (subunidades de canales epiteliales de sodio, bomba Na^+/K^+).

Estimula a nivel renal la reabsorción de Na^+ y secreción de K^+ .



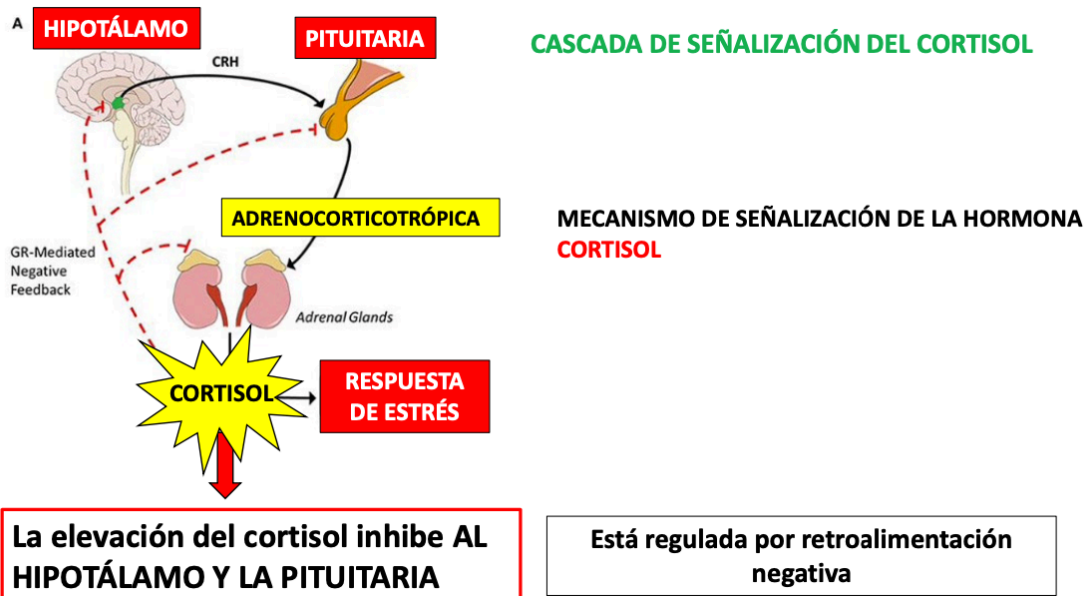


El **cortisol** tiene un **receptor nuclear (tipo I)** en la célula diana.

Estimula mecanismos que mantienen la glucemia en estado de ayuno: estimula la **gluconeogénesis**, especialmente en el hígado (activación de glucosa-6-fosfatasa y tirosina aminotransferasa) con aumento de la glucosa en sangre.

Además, **disminuye la respuesta inmune**: inhibe el factor transcripcional de las moléculas inflamatorias.

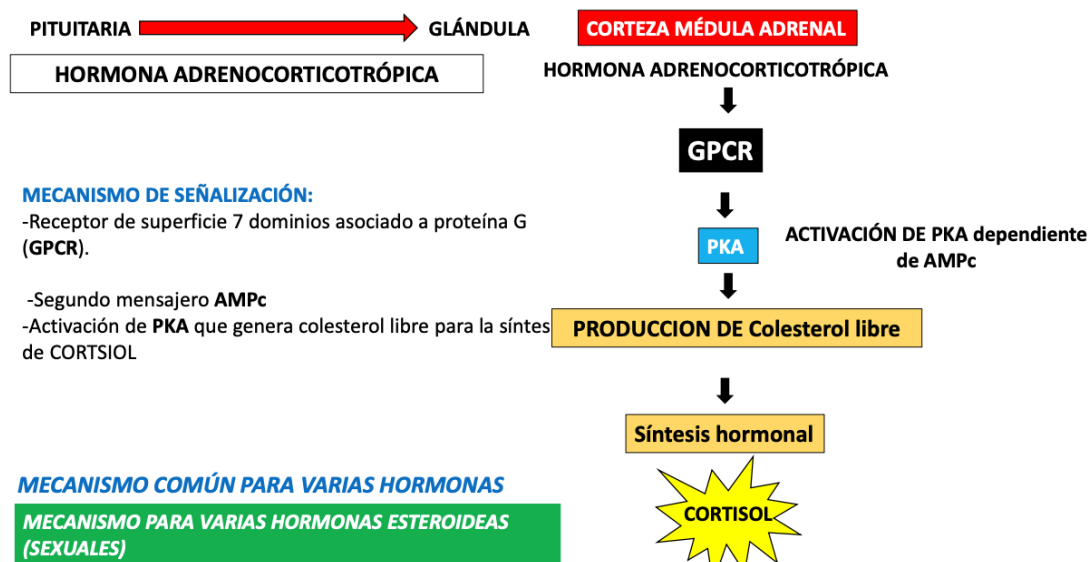
Eje hipotálamo-pituitaria → glándula adrenal



En respuesta a los factores estresantes, las entradas neuronales excitatorias activan el eje HPA y se transforman en comunicación hormonal, representada por líneas negras sólidas, para producir una respuesta fisiológica al estrés. La activación a través de las entradas neuronales excitatorias al PVN hipotalámico libera CRH y AVP a través de la eminencia mediana en el circuito portal hipofisario hipotalámico a la hipófisis anterior. El CRH induce corticotrópicos en la hipófisis anterior para estimular la producción de ACTH. ACTH se libera en la sangre y viaja a las glándulas suprarrenales, superior a los riñones. En las glándulas suprarrenales, ACTH inicia la **síntesis de CORT**. A continuación, el CORT se libera en la sangre para actuar sobre múltiples tejidos como los pulmones, el corazón y los músculos para inducir una respuesta al estrés. Representado por líneas rojas discontinuas, CORT actúa a través de la **retroalimentación mediada por GR** en

todos los niveles para regular negativamente la activación de HPA y reducir la producción de CORT. TBI induce hipopituitarismo y da como resultado la activación suprimida de HPA en respuesta a un factor estresante, representado por líneas negras punteadas. El hipopituitarismo indica una disminución de la producción de ACTH, por lo que hay una disminución de la estimulación de las glándulas suprarrenales y menos producción de CORT. Los niveles de CORT suprimidos no pueden inhibir la activación continua de HPA a través de la retroalimentación negativa mediada por GR, como lo representan las líneas rojas discontinuas, lo que resulta en una retroalimentación negativa mediada por GR alterada y la perpetuación de la respuesta al estrés que conduce a un mayor tiempo de recuperación después de la exposición a un factor estresante. La disminución del CORT se asocia con un aumento de la inflamación que podría contribuir a las secuelas psiquiátricas, por lo que la supresión del eje HPA inducida por lesiones representa un mecanismo a través del cual pueden ocurrir las consecuencias posteriores al TBI.

Hormonas de la corteza de la glándula adrenal: **hormona adrenocorticotrópica (ACTH)**



Hormonas de la médula de la glándula adrenal: **adrenalina y noradrenalina**

Participan en la **integración del metabolismo energético** como **respuesta al estrés a corto plazo** (infección, hipoxia y ejercicio vigoroso).

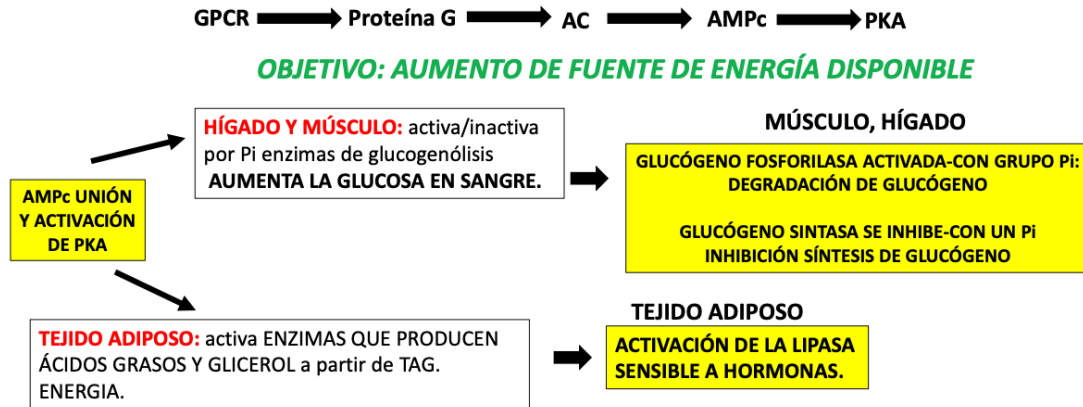
La función de la adrenalina es la **movilización rápida de combustible**.

Las **aminas biogénicas** son pequeños compuestos nitrogenados, no proteicos, que contienen uno o más grupos amino y que se forman por descarboxilación enzimática de determinados aa. Estas se sintetizan a partir de **tirosina**.

Estimula la actividad del corazón (**aumenta la frecuencia cardíaca**), aumentan la tensión arterial, y actúan sobre la **vasodilatación** (aumento de O₂). Además, intervienen en el metabolismo de glucosa y lípidos: **glucogenólisis o gluconeogénesis**.

Estas hormonas actúan a través de **receptores de superficie de membrana: α y β adrenérgicos**.

Los **receptores β adrenérgicos** se encuentran en **músculo, hígado y tejido adiposo**.

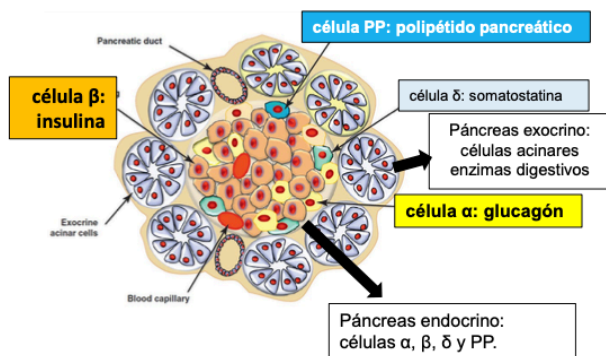


Señalización de hormonas producidas en órganos endocrinos: páncreas

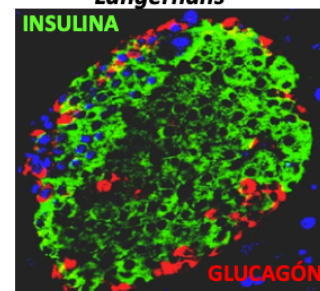
La mayor parte del **páncreas** es una glándula exocrina que libera enzimas en el duodeno. En cuanto al páncreas endocrino, hacemos referencia directa a los **islote de Langerhans**:

- **Células α :** secreción de **glucagón**
- **Células β :** secreción de **insulina**

En este **no interviene el eje hipotálamos-pituitaria**, sino que la regulación es mediada por **disponibilidad de nutrientes: hormonas que responden al ciclo ayuno-alimentación**.



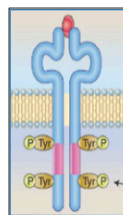
Islote pancreático/Islote de Langerhans



Insulina: disponibilidad de nutrientes **Efectos anabólicos**

- En estado de alimentación
- Objetivo:** Disminución glucosa en sangre favoreciendo la captación por tejidos sensibles.
- Estimulación de la síntesis de lípidos (lipogénesis), glucogenogénesis y síntesis proteica.

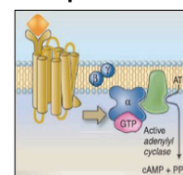
Señalización receptor: TIPO TIROSINA QUINASA



Glucagón: **Efectos catabólicos**

- Aumento de la glucosa en sangre desde el hígado
- Glucogenolisis, gluconeogénesis y lipolisis.

Señalización receptor: TIPO GPCR, AMPc y PKA



Señalización del glucagón: receptor de membrana GPCR acoplado a adenilato ciclasa

LA SECRECIÓN DE GLUCAGÓN

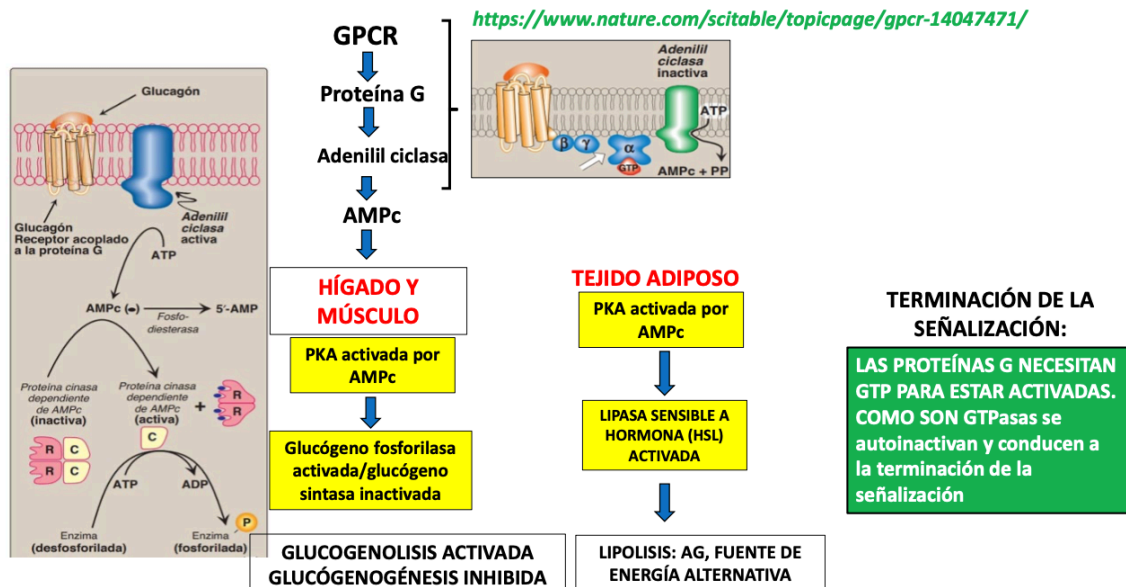
El glucagón **MANTIENE LOS NIVELES SANGUÍNEOS DE GLUCOSA** activando **GLUCOGENÓLISIS** Y **GLUCONEOGÉNESIS** hepáticas.

ACTIVA LA **LIPOLISIS**: MOVILIZACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS.

GLUCAGÓN: producido por las **CELULAS α** . Se eleva en situaciones de ayuno.

GLUCAGÓN AUMENTA:

- 1.- NIVELES EN SANGRE DE **GLUCOSA**.
 - 2.- EN PREVISIÓN de bajos niveles glucosa: eleva los niveles de insulina, **CATECOLAMINAS** (uso de glucosa masiva)
 - 3.- EN TEJIDO ADIPOSO: aumenta la disponibilidad de **AG LIBRES**, **LIPOLISIS**, como fuente de energía alternativa
- EJEMPLO: hipoglucemia nocturna



- El glucagón se une al receptor de glucagón, un GPCR en la membrana de plasma.
- El cambio de conformación en el receptor activa la proteína G, y una subunidad activa la adenilato ciclasa.
- La adenilato ciclasa produce cAMP, que activa la proteína quinasa A.
- PKA activa la fosforilasa quinasa que fosforila la glucógeno fosforilasa y la convierte en la forma activa (fosforilasa A).
- La fosforilasa A libera glucosa- 1 -fosfato a partir del glucógeno.
- PKA fosforila la fructosa 6 bifosfato quinasa, una enzima gluconeogénico.
- El glucagón estimula la gluconeogénesis principalmente por el aumento de la tasa de producción de fosfoenolpiruvato y la disminución de la tasa de su eliminación por la quinasa de piruvato.

Los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) son el grupo más grande y diverso de receptores de membrana en los eucariotas. Estos receptores de superficie celular actúan como una bandeja de entrada para mensajes en forma de energía ligera, péptidos, lípidos, azúcares y proteínas. Dichos mensajes informan a las células sobre la presencia o ausencia de luz o nutrientes que mantienen la vida en su entorno, o transmiten información enviada por otras células.

Los GPCR desempeñan un papel en una increíble variedad de funciones en el cuerpo humano, y una mayor comprensión de estos receptores ha afectado en gran medida a la medicina moderna. De hecho, los investigadores estiman que entre un tercio y la mitad de todos los medicamentos comercializados actúan al unirse a los GPCR.

Los GPCR consisten en un solo polipéptido que se dobla en forma globular y se incrusta en la membrana plasmática de una célula. Siete segmentos de esta molécula abarcan todo el ancho de la membrana, explicando por qué los GPCR a veces se llaman receptores de siete transmembrana, y las porciones intermedias se enrollan tanto dentro como fuera de la célula. Los bucles extracelulares forman parte de los bolsillos en los que las moléculas de señalización se unen al GPCR.

Los GPCR interactúan con las proteínas G en la membrana plasmática. Cuando una molécula de señalización externa se une a una GPCR, causa un cambio conformacional en la GPCR. Este cambio desencadena la interacción entre el GPCR y una proteína G cercana.

Las proteínas G son proteínas especializadas con la capacidad de unirse a los nucleótidos guanosina trifosfato (GTP) y guanosina difosfato (GDP). Algunas proteínas G, como la proteína de señalización Ras, son pequeñas proteínas con una sola subunidad. Sin embargo, las proteínas G que se asocian con los GPCR son heterotréricas, lo que significa que tienen tres subunidades diferentes: una subunidad alfa, una subunidad beta y una subunidad gamma. Dos de estas subunidades, alfa y gamma, están unidas a la membrana plasmática mediante anclajes lipídicos.

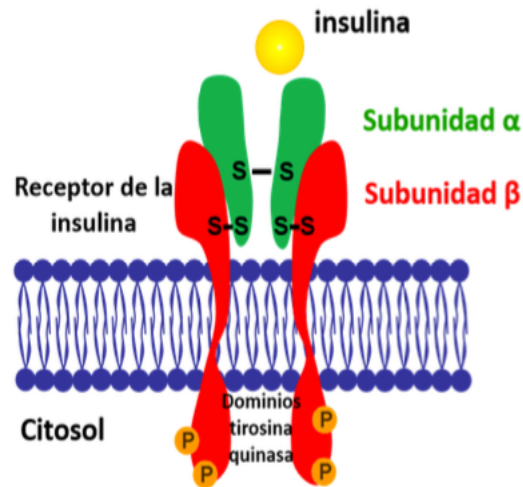
La activación de una sola proteína G puede afectar la producción de cientos o incluso miles de segundas moléculas mensajeras. (Recuerde que los segundos mensajeros, como el AMP cíclico [cAMP], el diacilglicerol [DAG] y el inositol 1, 4, 5-trifosfato [IP3], son pequeñas moléculas que inician y coordinan las vías de señalización intracelular). Un objetivo especialmente común de las proteínas G activadas es la adenilil ciclasa, una enzima asociada a la membrana que, cuando se activa por la subunidad alfa unida a GTP, cataliza la síntesis del segundo cAMP mensajero a partir de moléculas de ATP. En los seres humanos, el cAMP está involucrado en las respuestas a la entrada sensorial, las hormonas y la transmisión nerviosa, entre otros.

La fosfolipasa C es otro objetivo común de las proteínas G activadas. Esta enzima asociada a la membrana cataliza la síntesis de mensajeros no de uno, sino de dos segundos, DAG e IP3, del lípido fosfatidilo inositol de la membrana. Esta vía en particular es fundamental para una amplia variedad de procesos corporales humanos. Por ejemplo, los receptores de trombina en las plaquetas utilizan esta vía para promover la coagulación de la sangre.

Señalización de la **insulina**: receptor de membrana con actividad tirosina quinasa

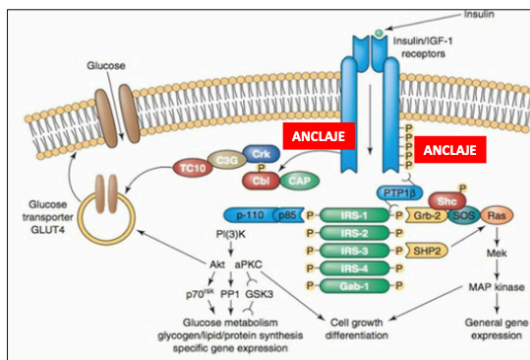
El **receptor de la insulina** es un receptor de membrana tirosina quinasa. Con dos subunidades α y β unidas por puentes de disulfuro. Tiene **múltiples sitios de fosforilación**.

La **secreción de insulina** tiene lugar en las **células β** : GLUT2 en la célula β actúa como sensor de glucosa que promueve la secreción de insulina mediante cambios en los canales Ca^{2+} que favorecen la movilización de vesículas con insulina.



Mecanismos similares existen para la detección de la **presencia de Aas y ácidos grasos**.

Las **hormonas gastrointestinales (incretinas, GLP1, GIP)** también promueven la secreción de insulina.



1. IR fosforila: polipéptido β IRS, Grb2/SHC, CBL.

2. Las proteínas fosforiladas sirven de anclaje de otras proteínas que activan vías de señalización a corto y largo plazo.

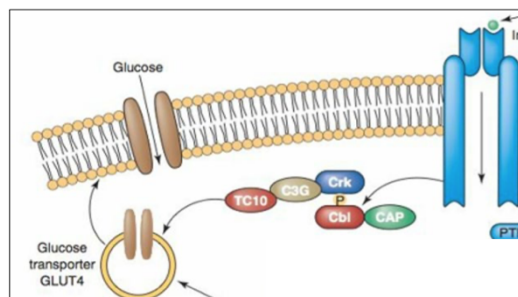
3. EFECTOS CELULARES:

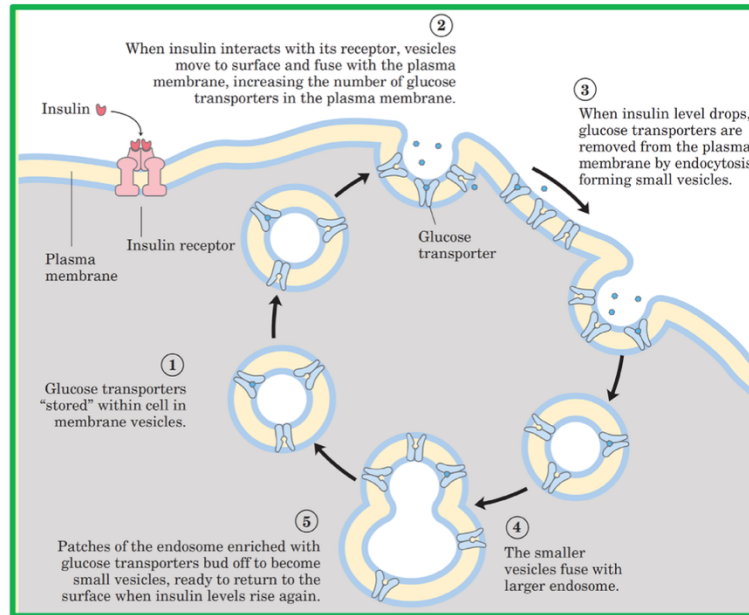
-**ANABÓLICOS**: síntesis proteínas, glucogénesis y síntesis de lípidos.

-**TRANSLOCACIÓN DE GLUT4** y disminución de la glucosa en sangre.

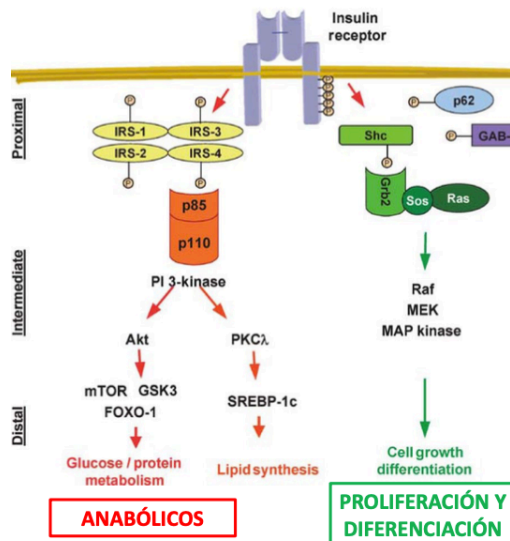
IRS interacciona con p85, subunidad reguladora de PI3 quinasa activándola. IRS forma un complejo con proteínas como Grb2 a través de la proteína adaptadora SHC y activa mediante SOS a RAS y las MAP quinasas.

Efecto a corto plazo: translocación de Glut4 en tejidos sensibles a insulina como **músculo y el tejido adiposo** para la captación de glucosa. El **efecto es mediado por TC10** una proteína de unión a GTP que promueve la traslocación de Glut4.





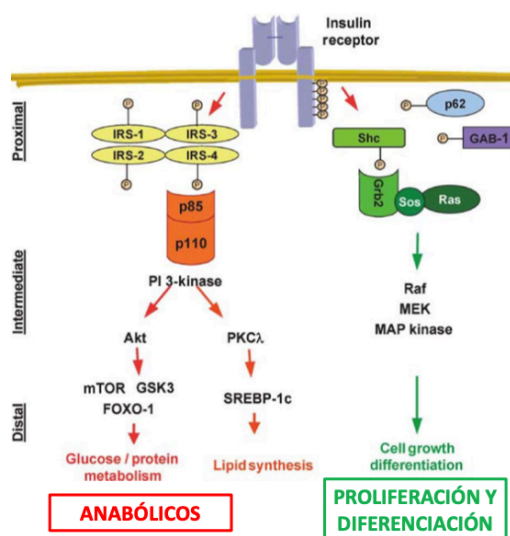
EFFECTOS A MEDIO PLAZO



SEÑALIZACIÓN A TRAVÉS DE PROTEÍNAS IRS:

1. IRS-Pi se une a p85 y activa p110 de PI3K.
2. PI3K genera 2º mensajero PIP3 que activan PKC Y PDK1.
3. **GLUCOGÉNESIS Y AMINOÁCIDOS:**
PDK1 fosforila y activa a AKT y ésta cascadas de fosforilaciones que conducen a la **activación de mTOR** y la inhibición de GSK3 (glucógeno sintasa quinasa, que fosforila e inactiva a la glucógeno sintasa).
4. **SÍNTESIS DE LÍPIDOS:**
PKC conduce a la activación de SREBP1c activa síntesis de colesterol.

EFFECTOS A LARGO PLAZO: genómicos



Señalización a través de proteínas Shc:

1. Shc-Pi une Grb.
2. Grb recluta Ras (proteína G) a través de Sos
3. Ras activa mediante cascadas de Pi la vía de las MAP quinasas (Raf, MEK, ERK).

VIDA MEDIA DE LA INSULINA:

Tras señalizar la insulina se internaliza con el receptor lo que resulta en una vida media corta.

Señalización del receptor de la insulina: terminación

Las proteínas fosforiladas en residuos de serina, treonina o tirosina son muy estables.

Se requieren **FOSFATASAS DE PROTEÍNAS**: Enzimas que eliminan los grupos Pi para terminar la señalización.

ORIGEN DE LAS FOSFATASAS DE TERMINACIÓN: las fosfatasa se activan o reclutan como **parte de la respuesta a la insulina**.

LA PROPIA VÍA DE SEÑALIZACIÓN **PREPARA PARA SU TERMINACIÓN**.

