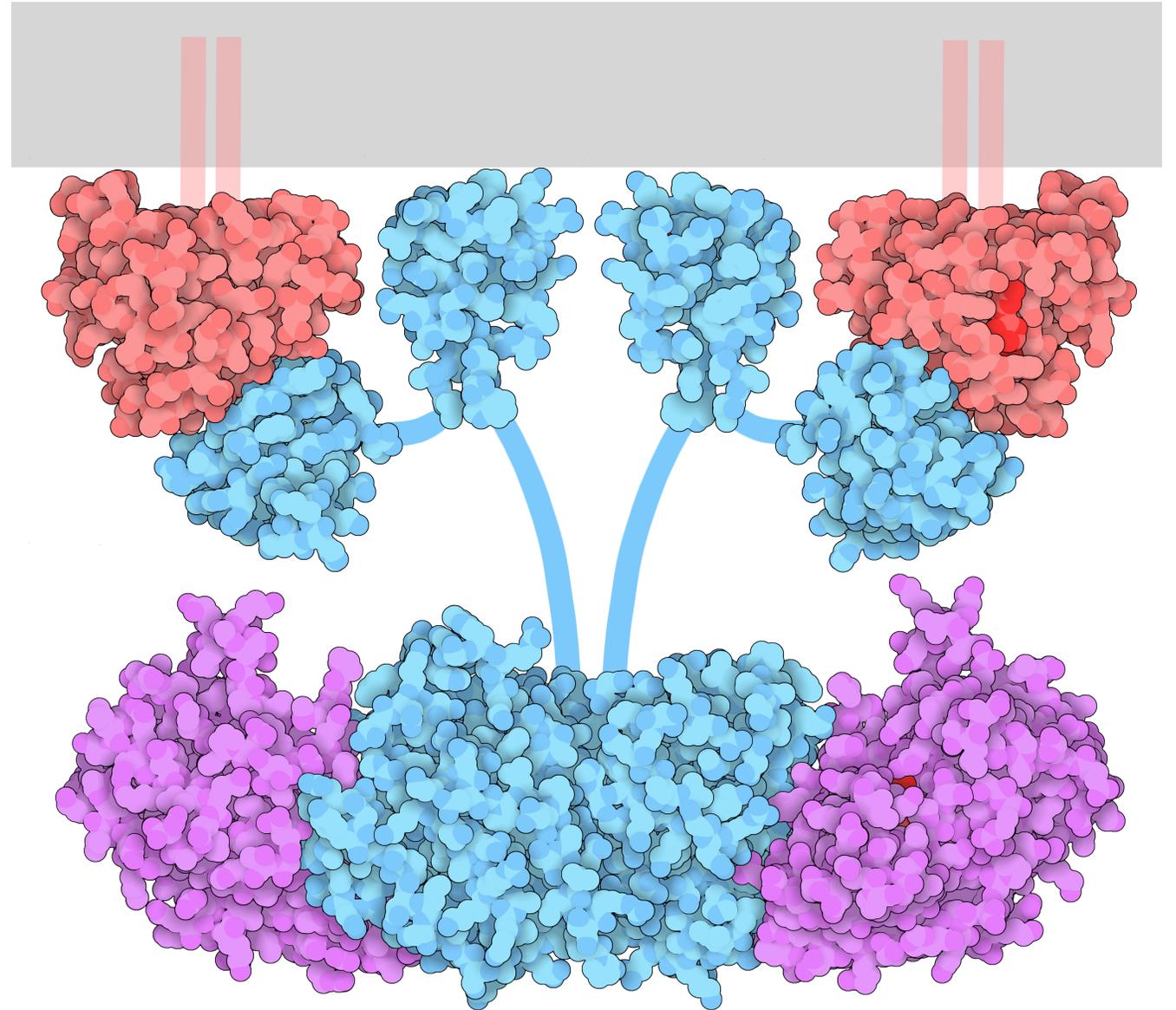




FACULTAD DE
CIENCIAS
UNIVERSIDAD DE CHILE

Señalización celular II

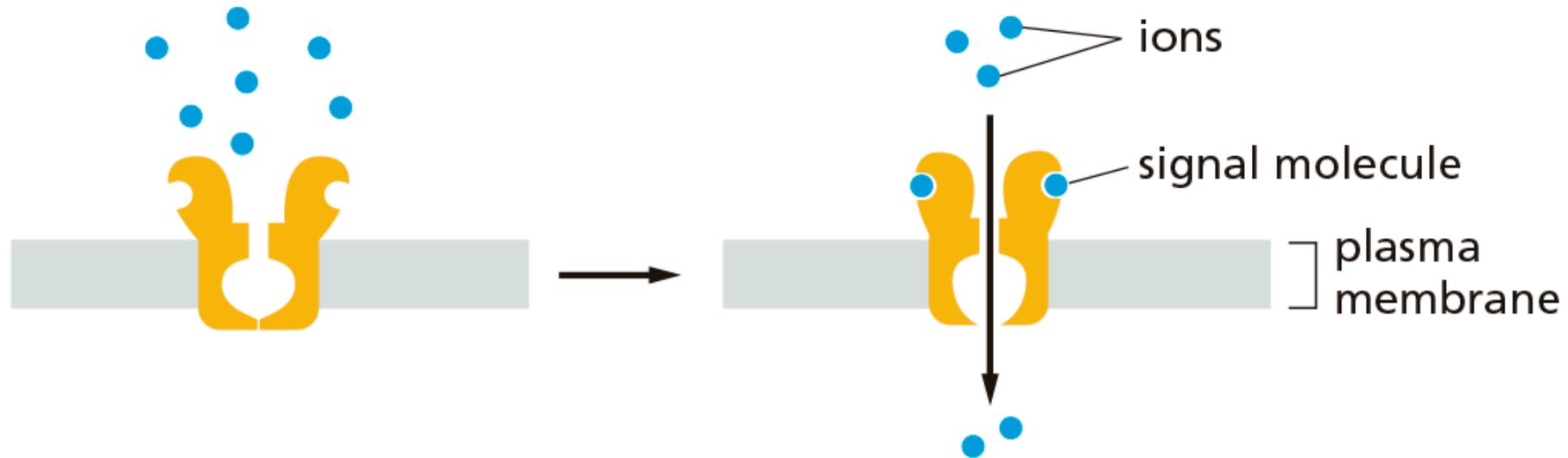
Pamela Urrutia PhD



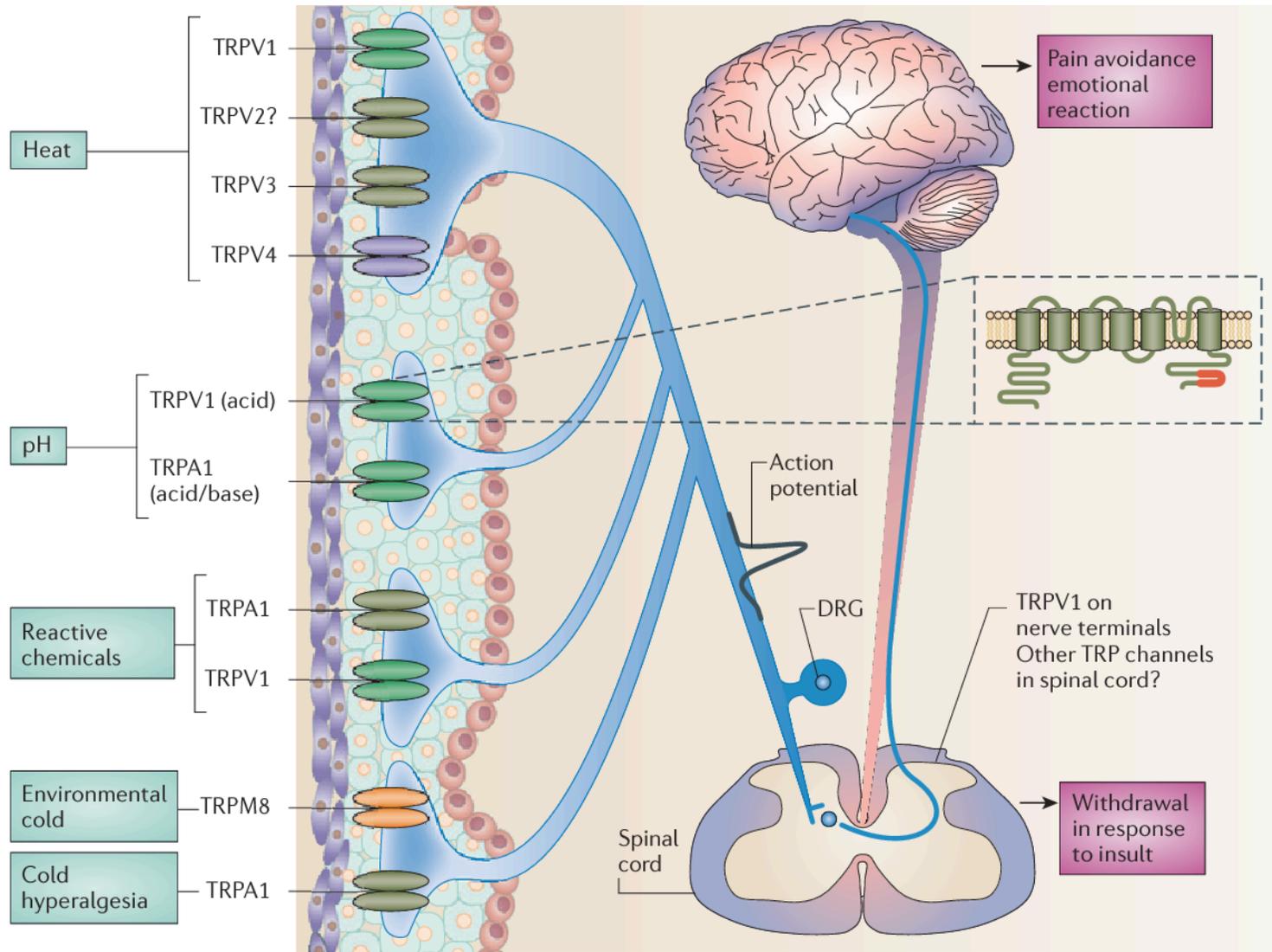
David Goodsell. Complejo Ras-Raf-MEK

Receptores Ionotrópicos

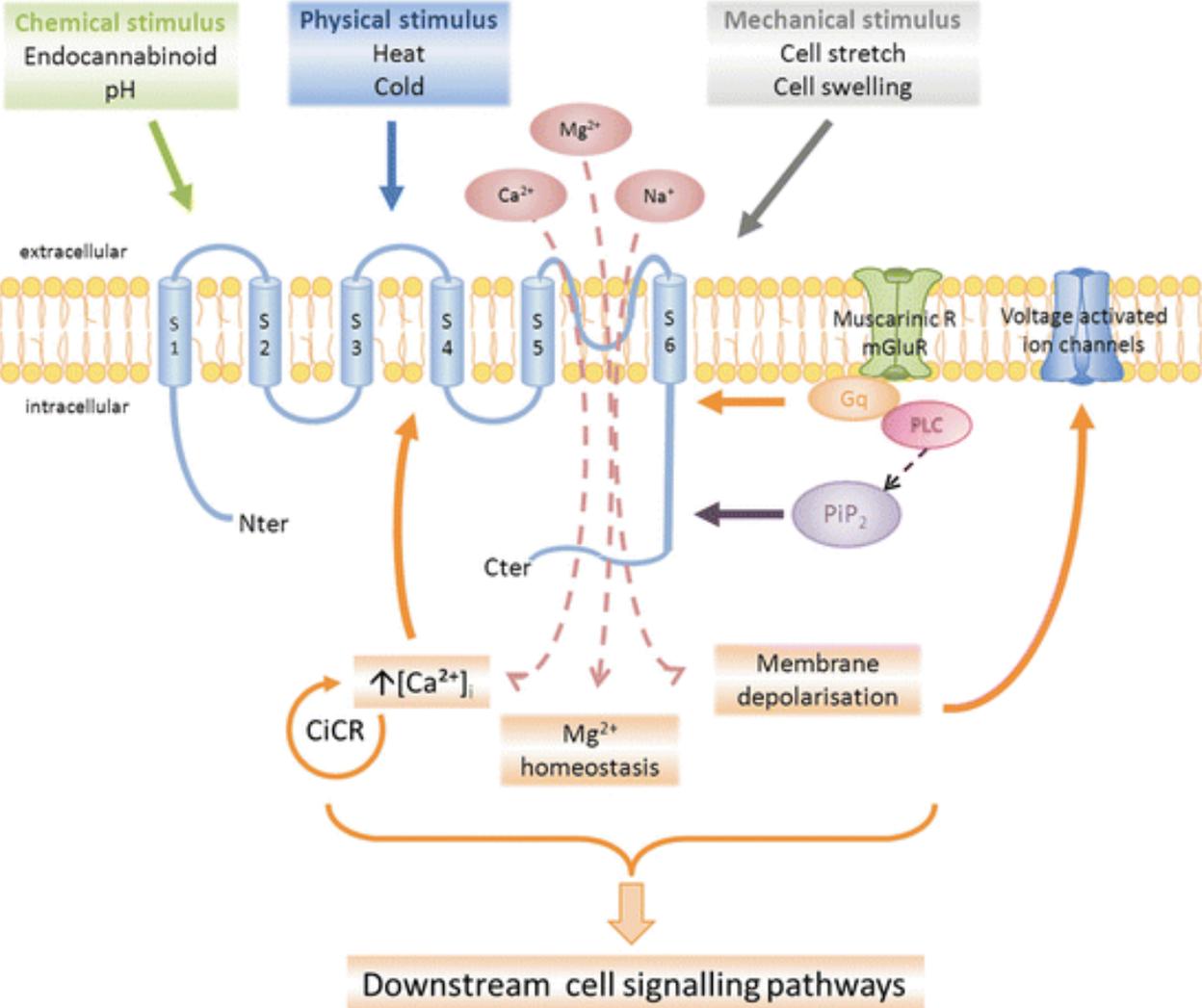
(A) ION-CHANNEL-COUPLED RECEPTORS



Nociceptores: Receptores Ionotrópicos

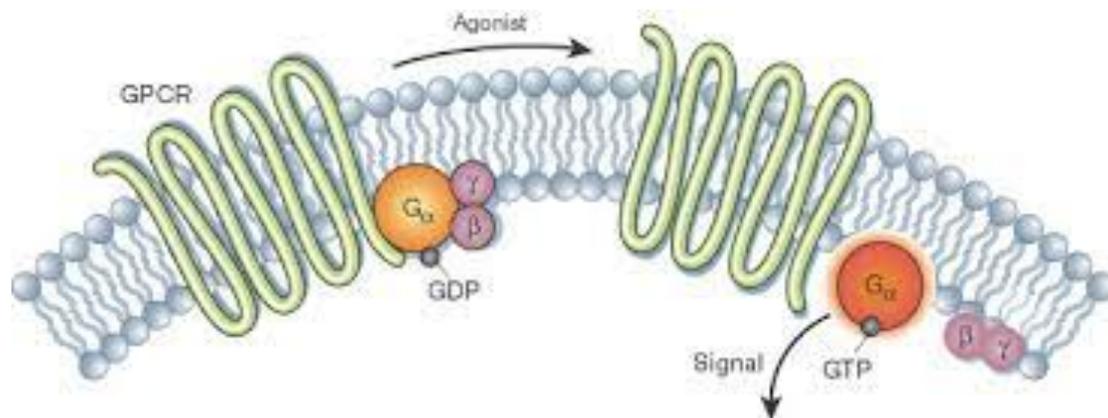
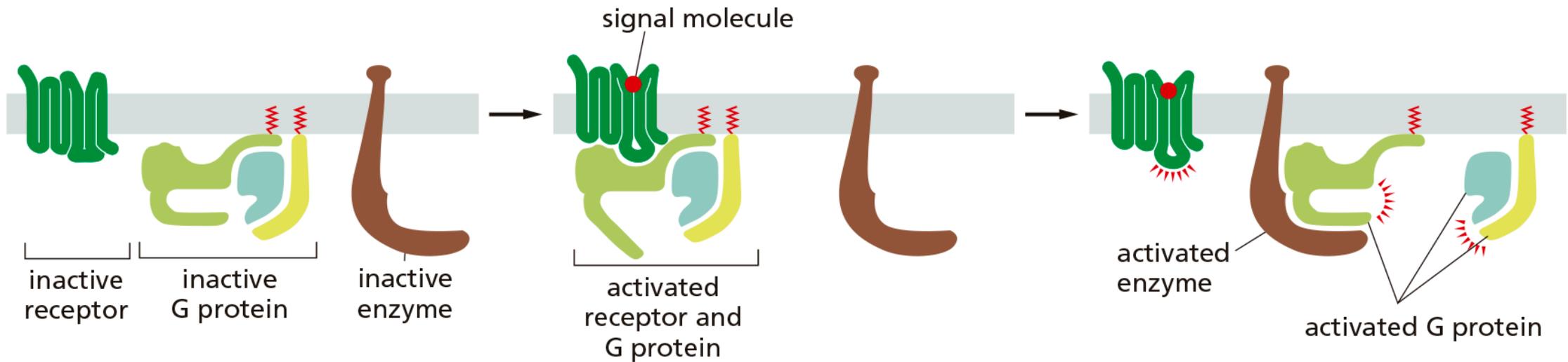


Receptores TRP

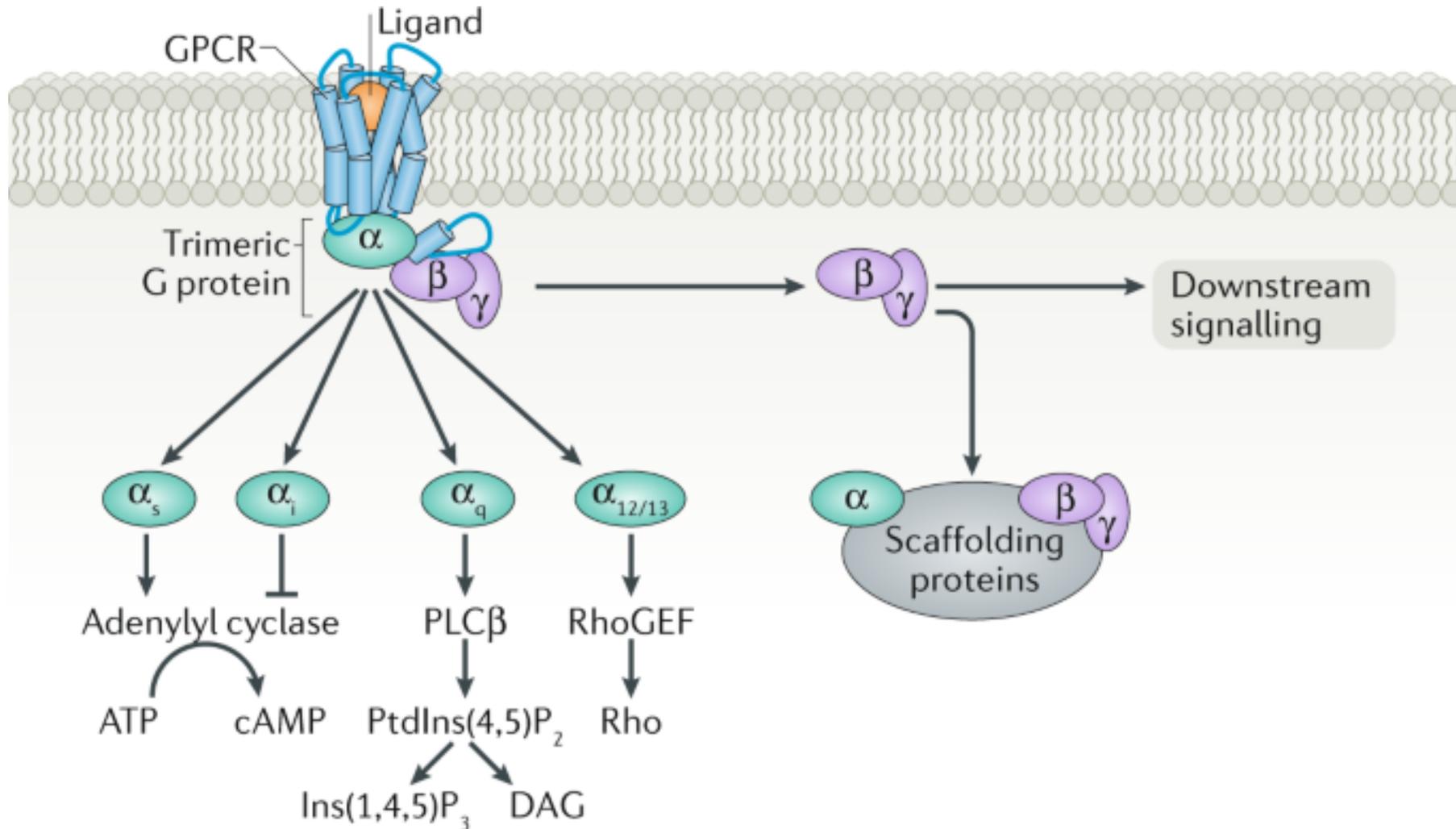


Receptores Acoplados a Proteína G

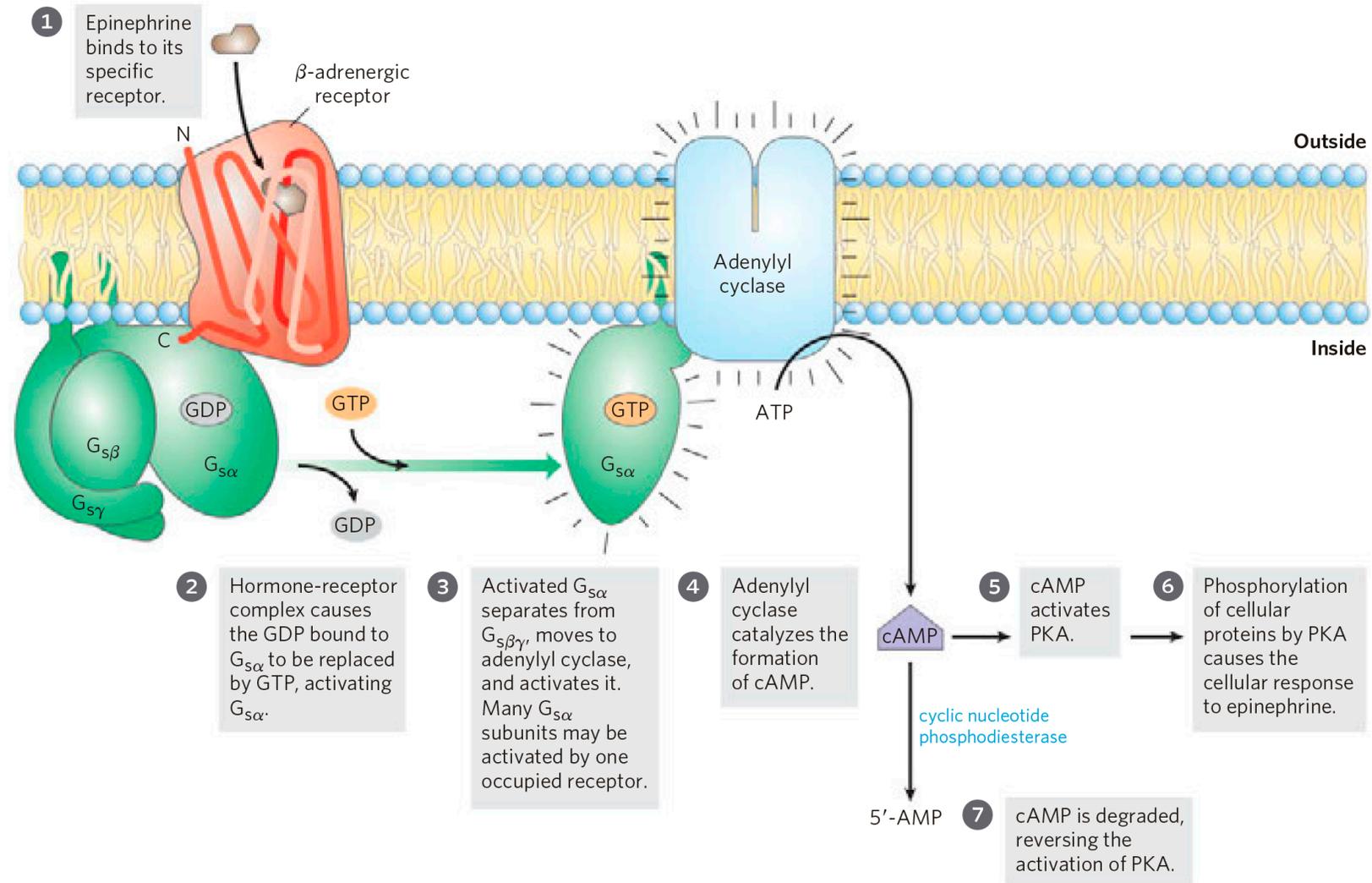
(B) G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS



Familia de Proteínas G



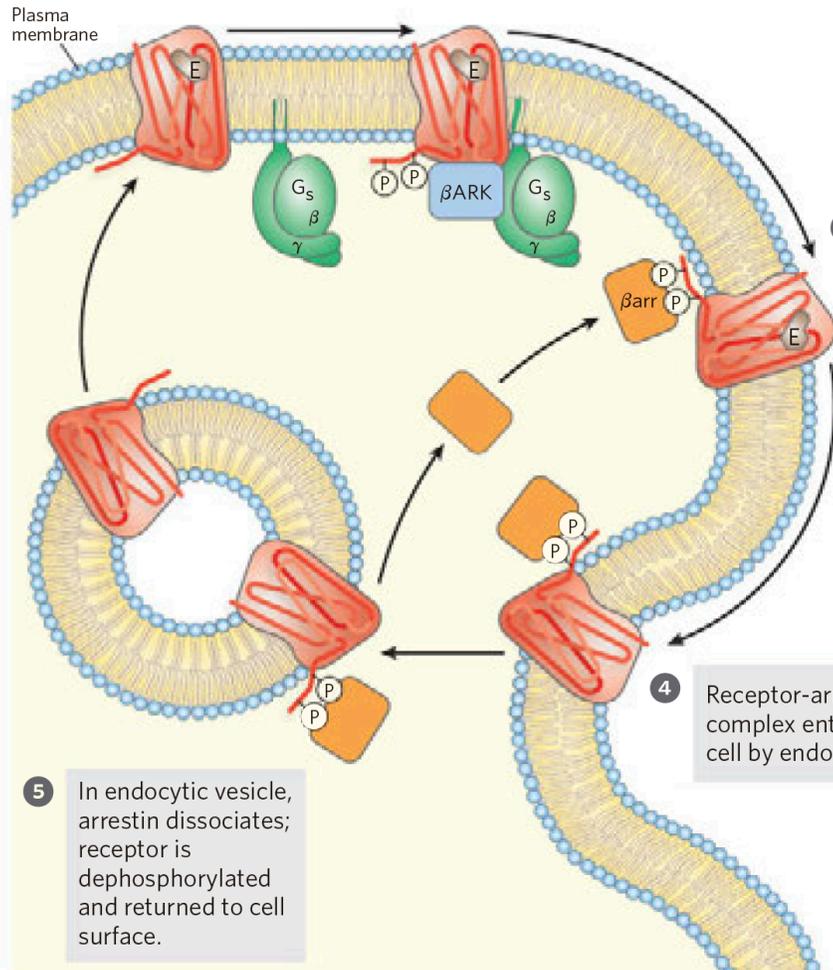
Activación del Receptor β -adrenérgico



Desensibilización Receptor β -adrenérgico

1 Binding of epinephrine (E) to β -adrenérgico receptor triggers dissociation of $G_{s\beta\gamma}$ from $G_{s\alpha}$ (not shown).

2 $G_{s\beta\gamma}$ recruits β ARK to the membrane, where it phosphorylates Ser residues at the carboxyl terminus of the receptor.

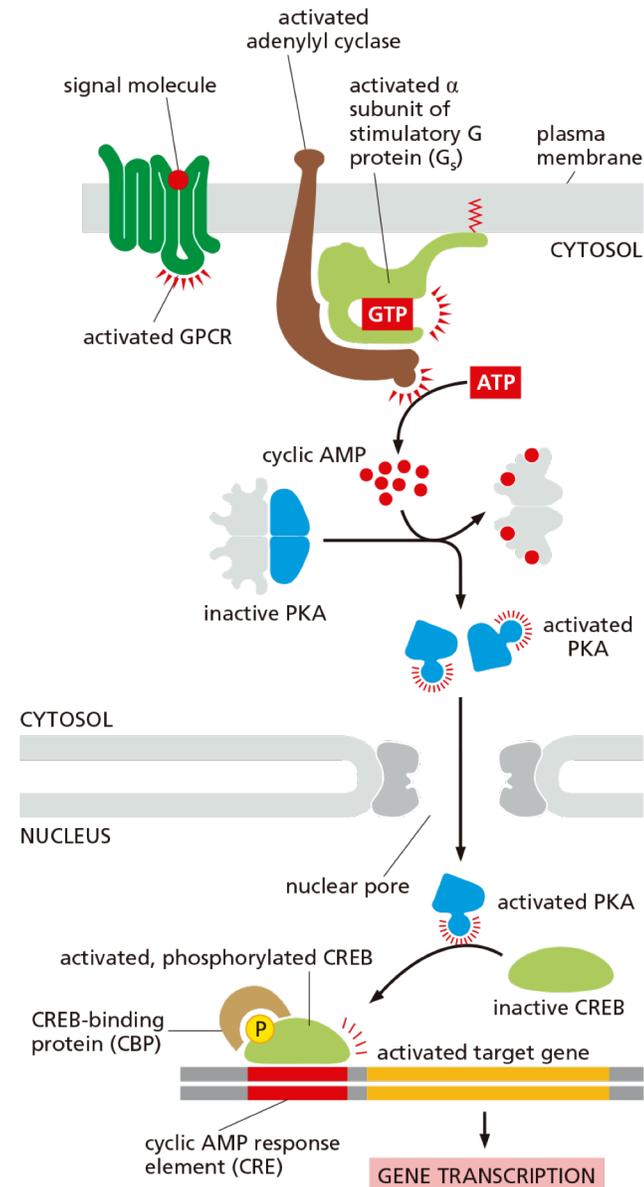


3 β -Arrestin (β arr) binds to the phosphorylated carboxyl-terminal domain of the receptor.

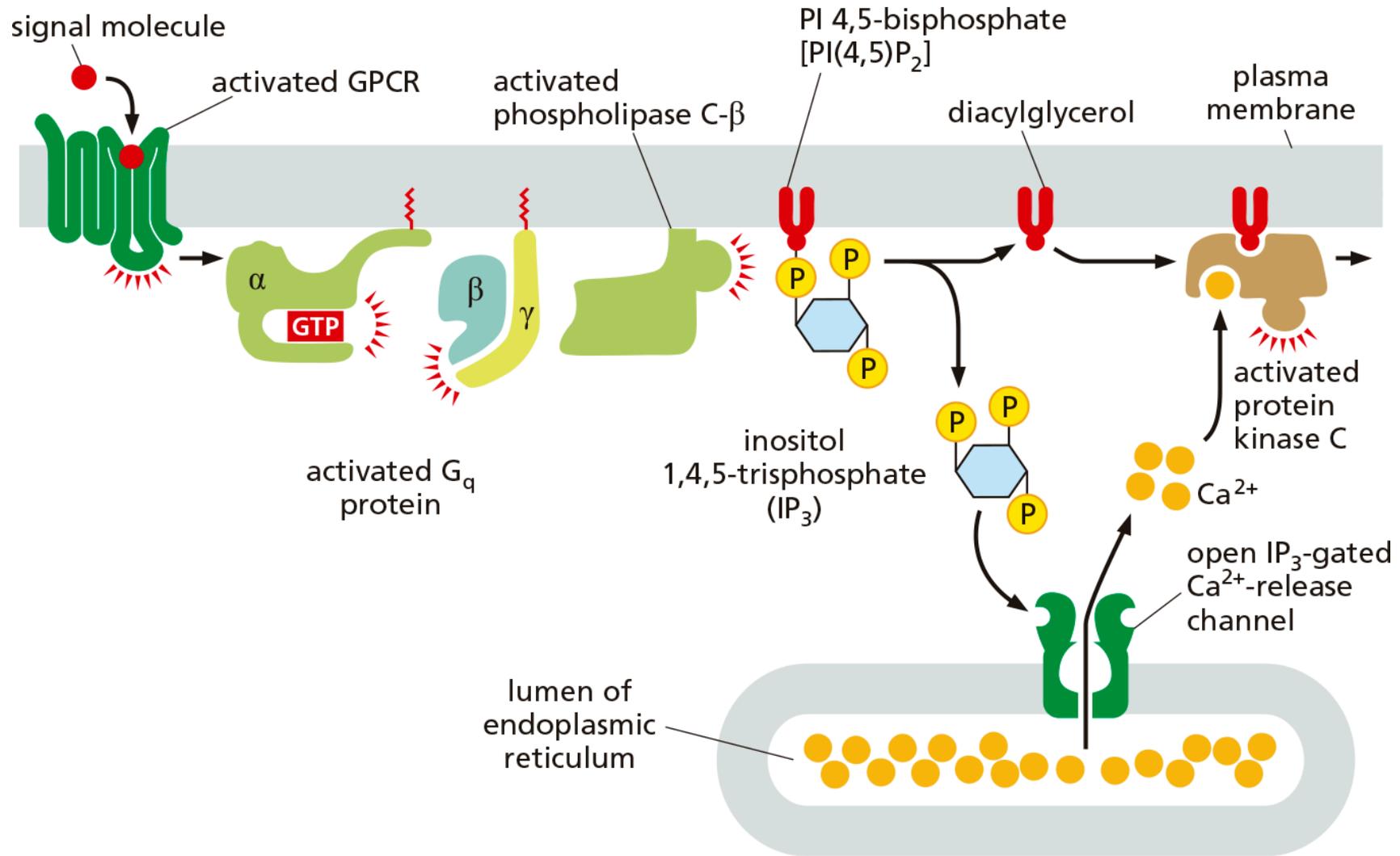
4 Receptor-arrestin complex enters the cell by endocytosis.

5 In endocytic vesicle, arrestin dissociates; receptor is dephosphorylated and returned to cell surface.

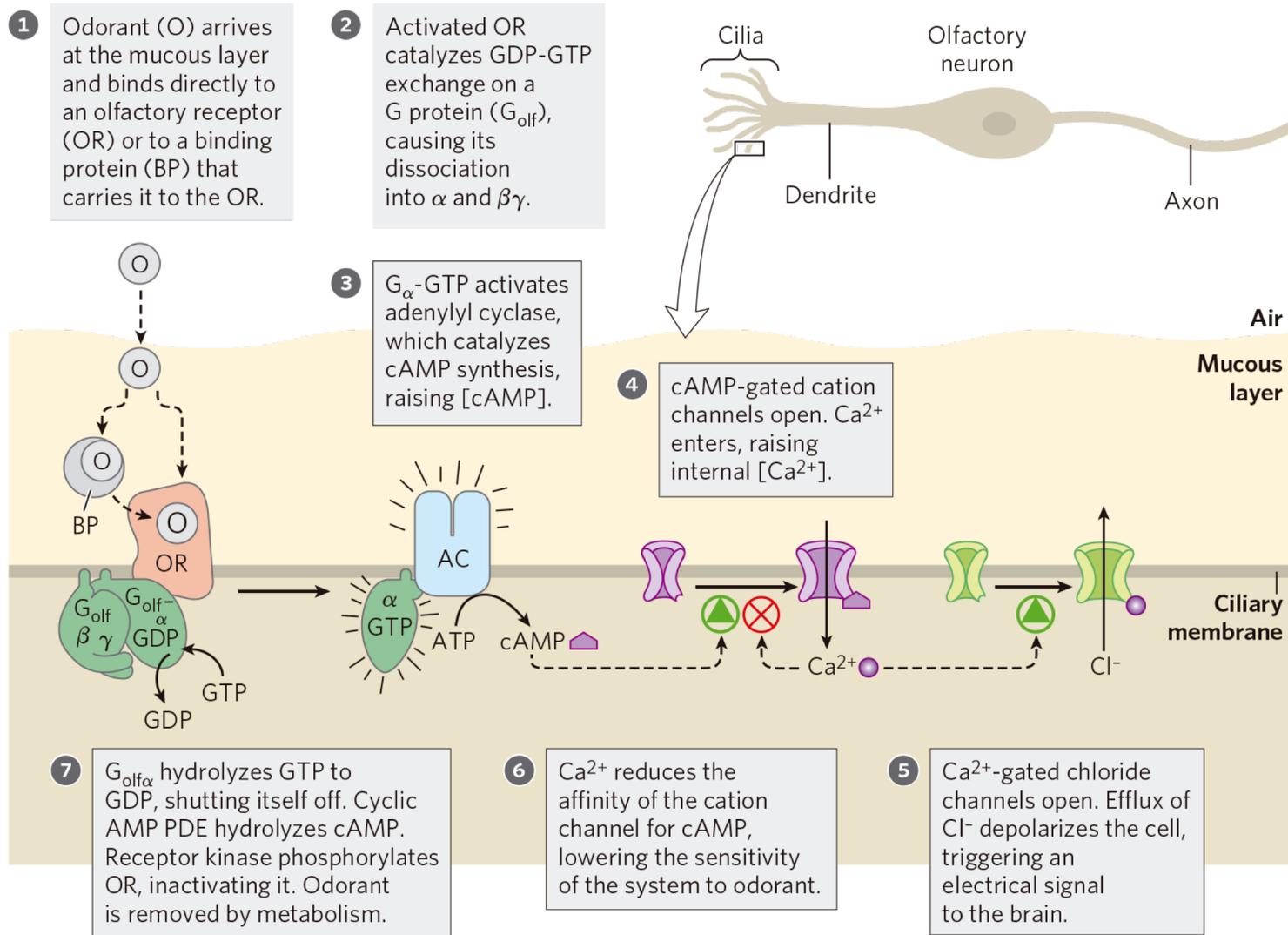
Regulación de la expresión génica por cAMP



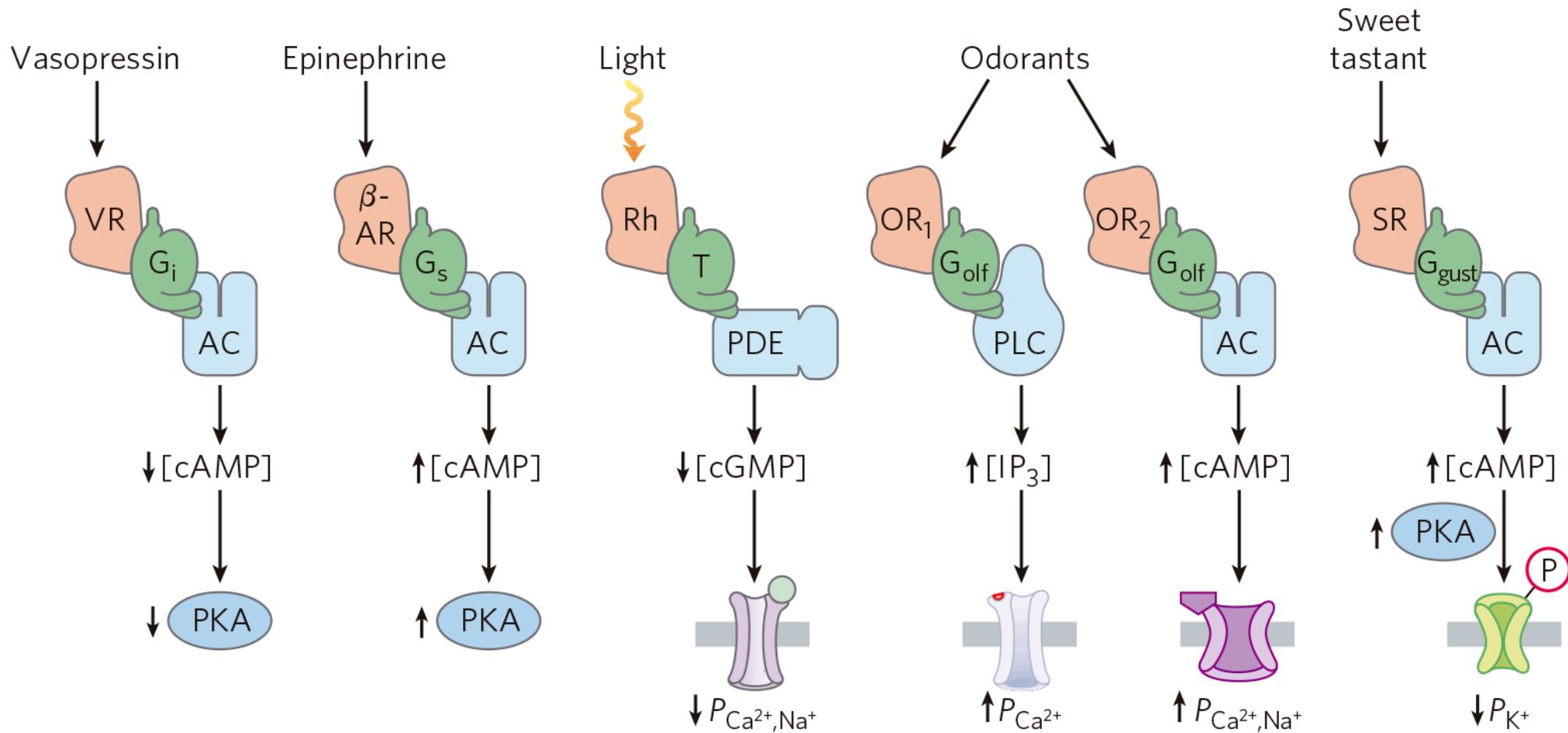
Receptores Acoplados a Proteína Gq



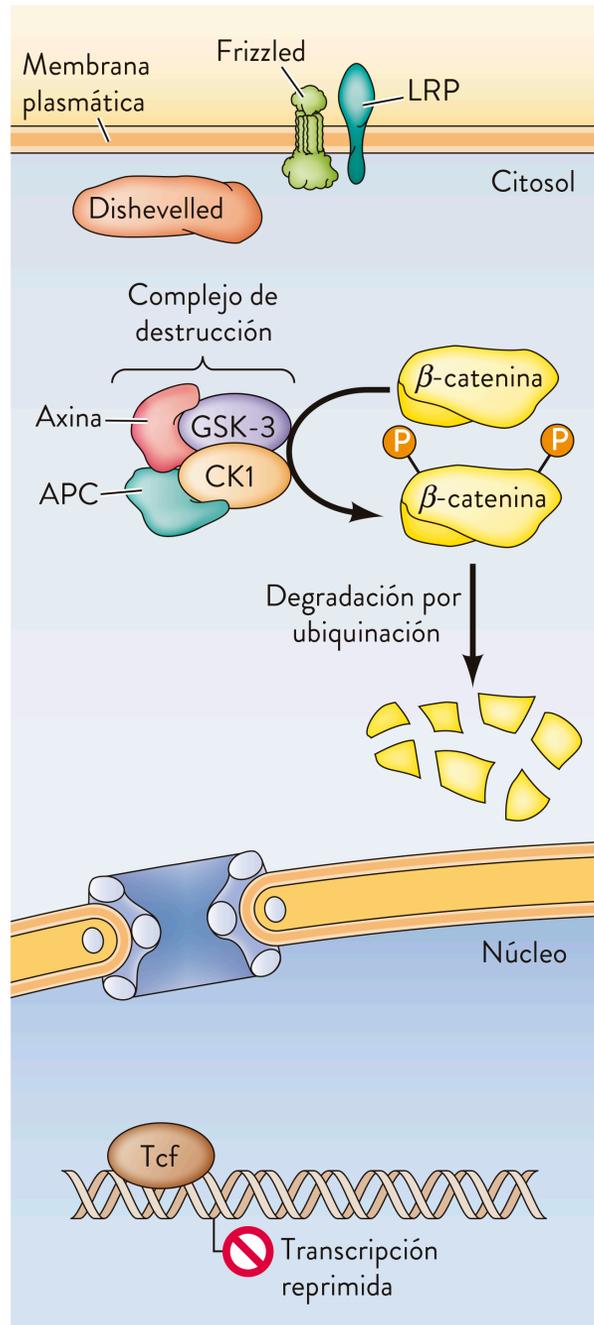
Receptores Acoplados a Proteína G: Receptor odorantes



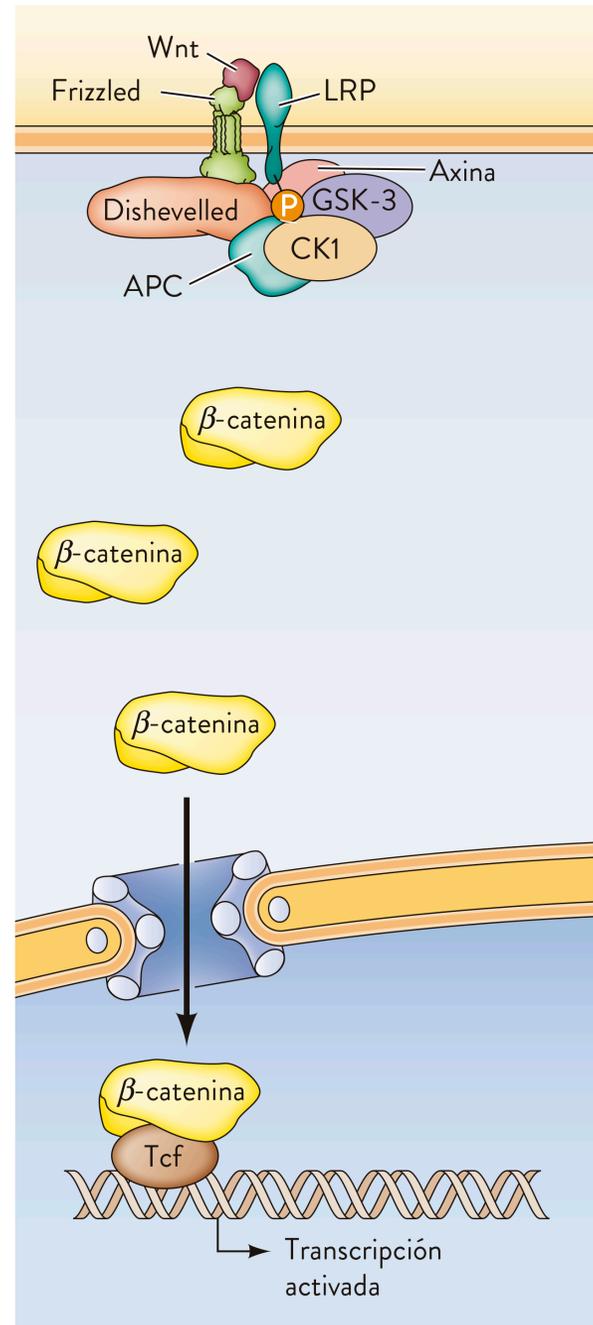
Receptores Acoplados a Proteína G



Ausencia de Wnt

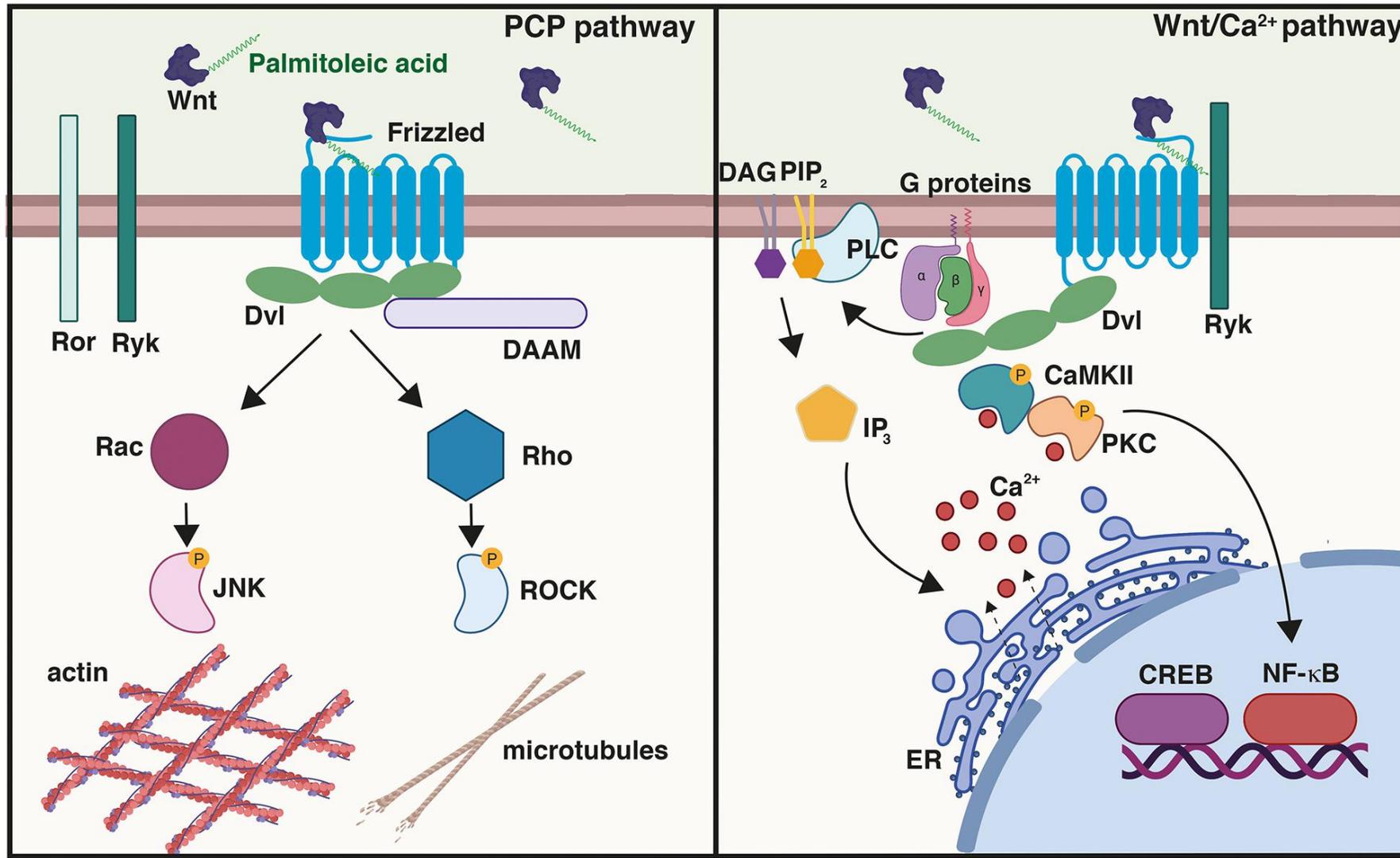


Presencia de Wnt



La vía Wnt

La vía Wnt



Actividad 1

1.- La proteína G que activa a la adenilato ciclasa es una:

A) Proteína G monomérica de la familia Ras que une GTP

B) Proteína G dimerica que se separa en subunidades α y β

C) Proteína G heterotrimérica que se separa en subunidades $\alpha\beta$ y γ .

 Proteína G heterotrimérica que se separa en subunidades α y $\beta\gamma$

Actividad 1

2.- La toxina del colera inhibe la capacidad de hidrolizar el GTP a GDP de la subunidad α de una proteína Gs generando:

A) Inhibición de la Adenilato Ciclasa

 Estimulación de la Adenilato Ciclasa

C) Degradación Molecular

D) Incremento de Síntesis

Actividad 1

3.- Los neurotransmisores actúan por unión a receptores que:



Son canales iónicos gatillados por ligando

B) Están localizados en el citoplasma

C) Son receptores tirosina kinasa

D) No están acoplados a proteína G

Actividad 1

3.- Una mutación que causa que la proteína G pierda su habilidad para hidrolizar el GTP se espera que genere:

A) Unidas las subunidades $\alpha\beta\gamma$

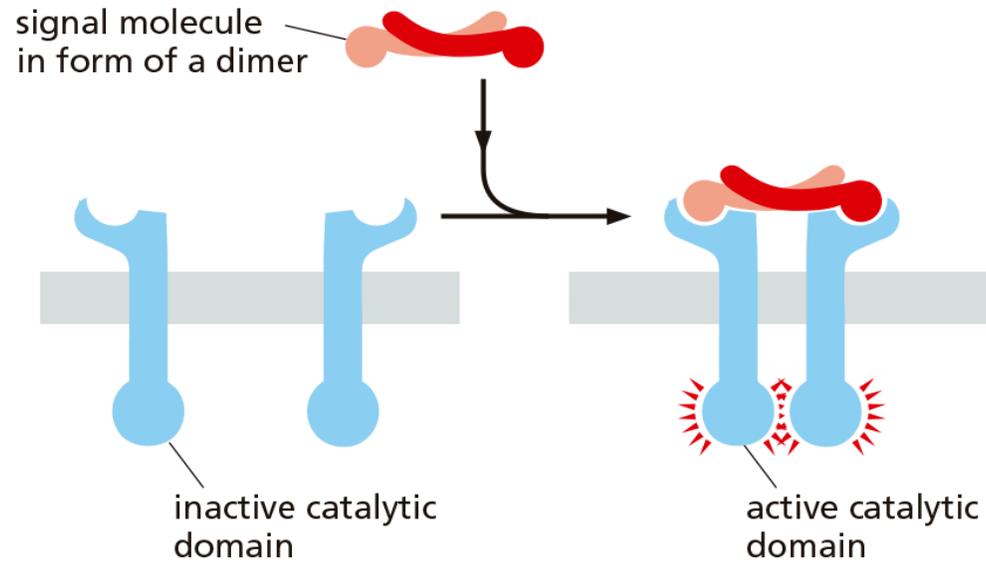
B) Subunidades α inactivas

C) Subunidades $\beta\gamma$ inactivas

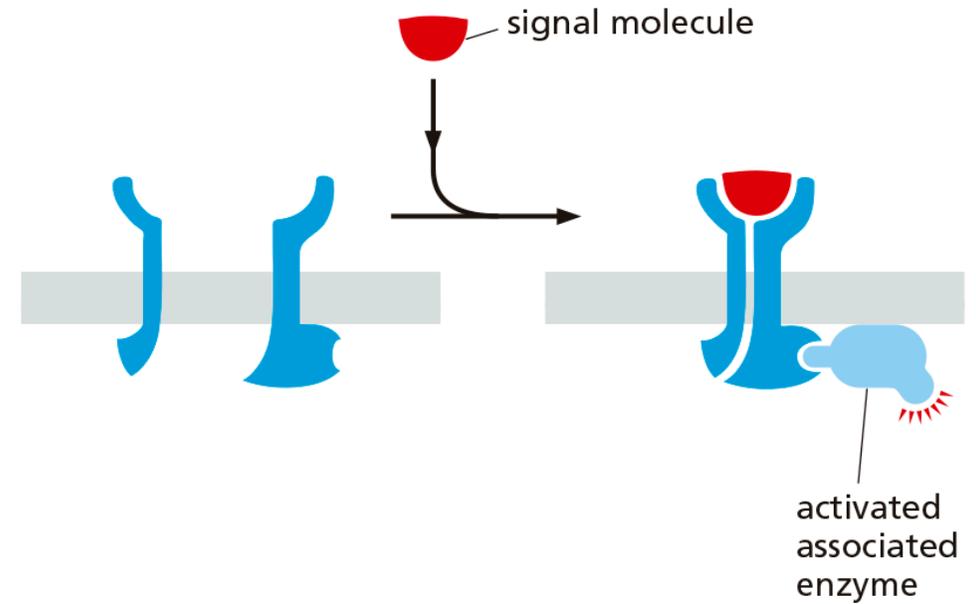
 Subunidades α activas

Receptores con actividad intrínseca

(C) ENZYME-COUPLED RECEPTORS



OR



Receptores tirosina kinasa

Otros receptores de la superficie celular se encuentran directamente unidos a enzimas intracelulares.

La familia más grande incluye a los receptores tirosina kinasa, que fosforilan a sus sustratos en residuos de tirosina.

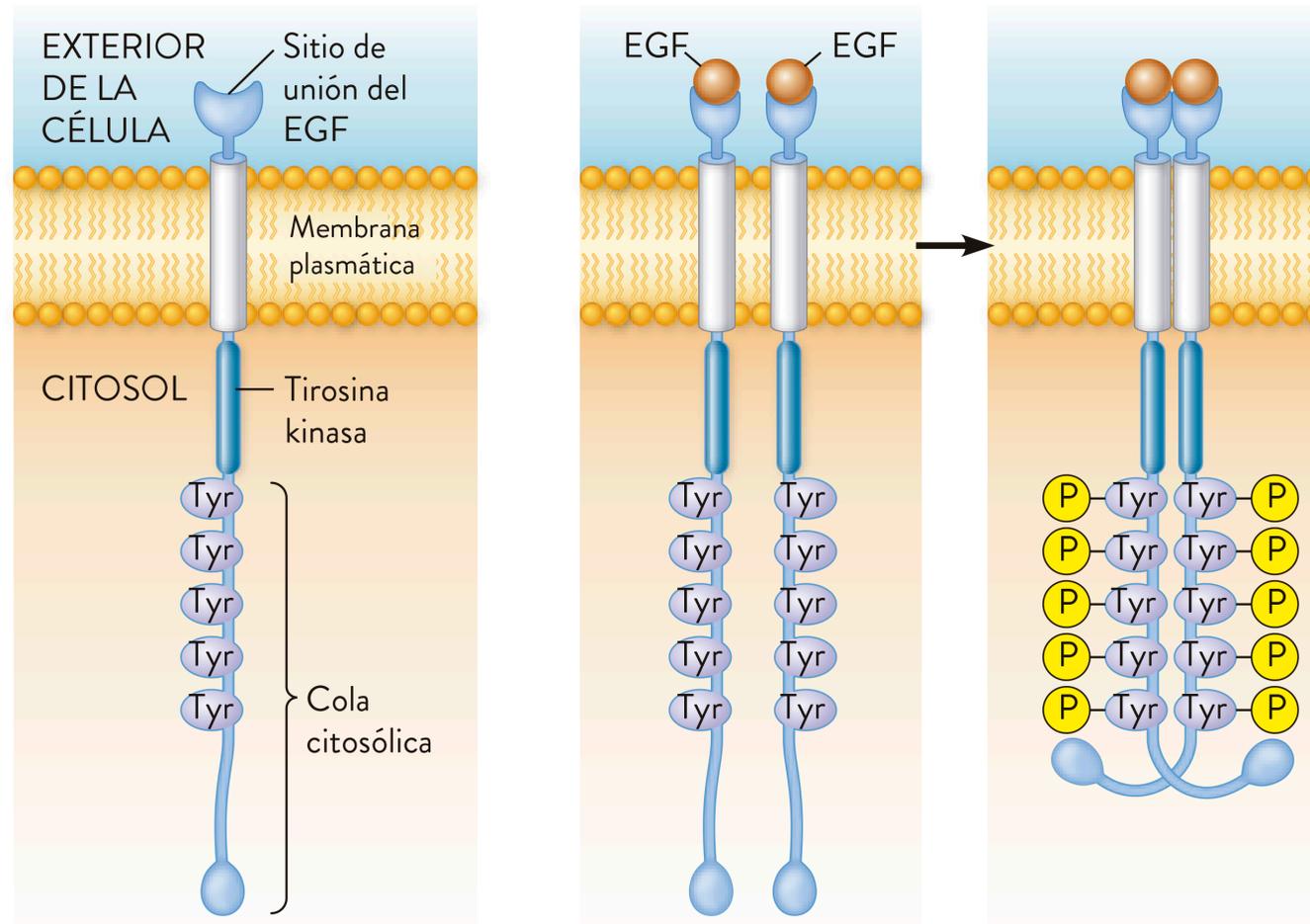
La familia incluye los receptores para la mayoría de los factores de crecimiento polipeptídicos.

El genoma humano codifica 59 receptores tirosina kinasa, incluyendo los receptores para EGF, NGF, PDGF, insulina, y otros factores de crecimiento.

La unión de los ligandos (factores de crecimiento) a los dominios extracelulares activa sus dominios quinasa citosólicos.

Esto resulta en la fosforilación de ambos receptores y de proteínas blanco intracelulares que propagan la señal.

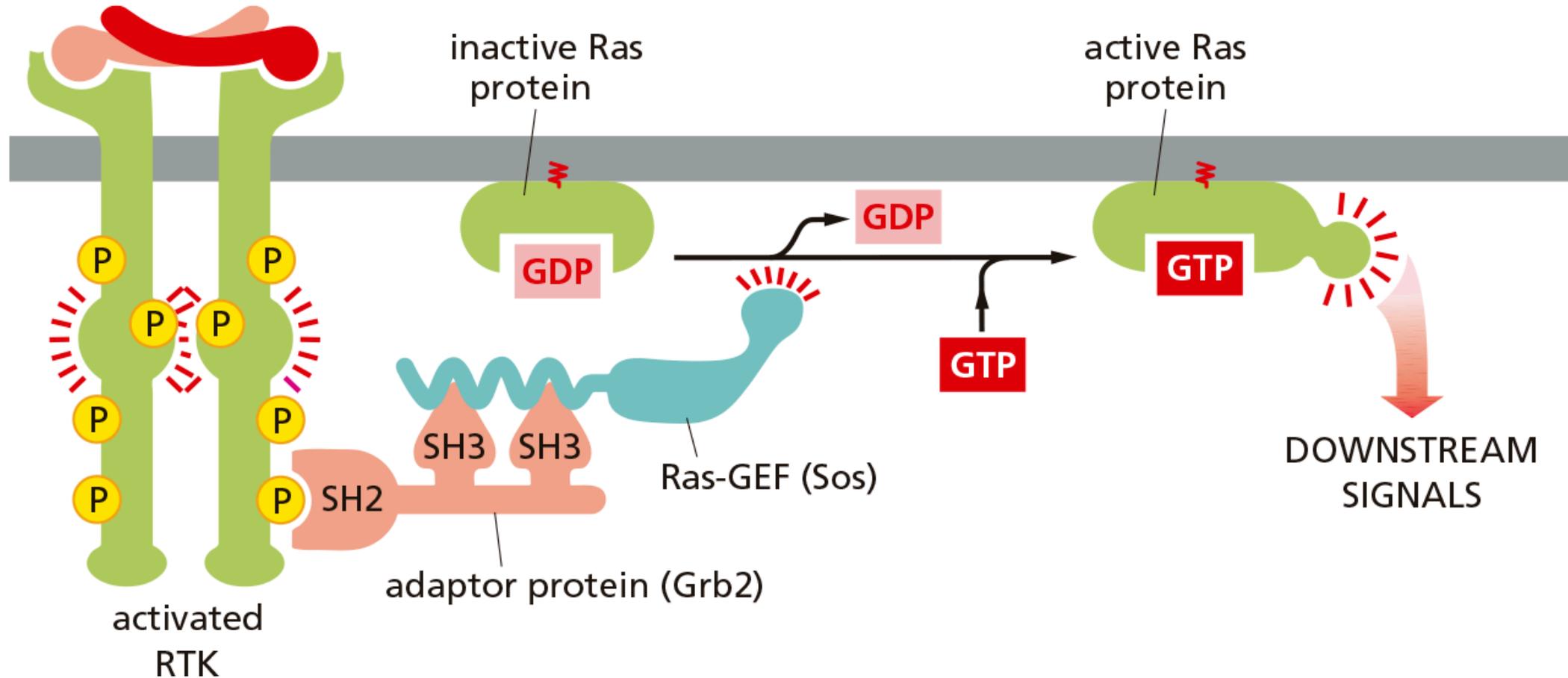
Dimerización y autofosforilación de los receptores tirosina kinasa



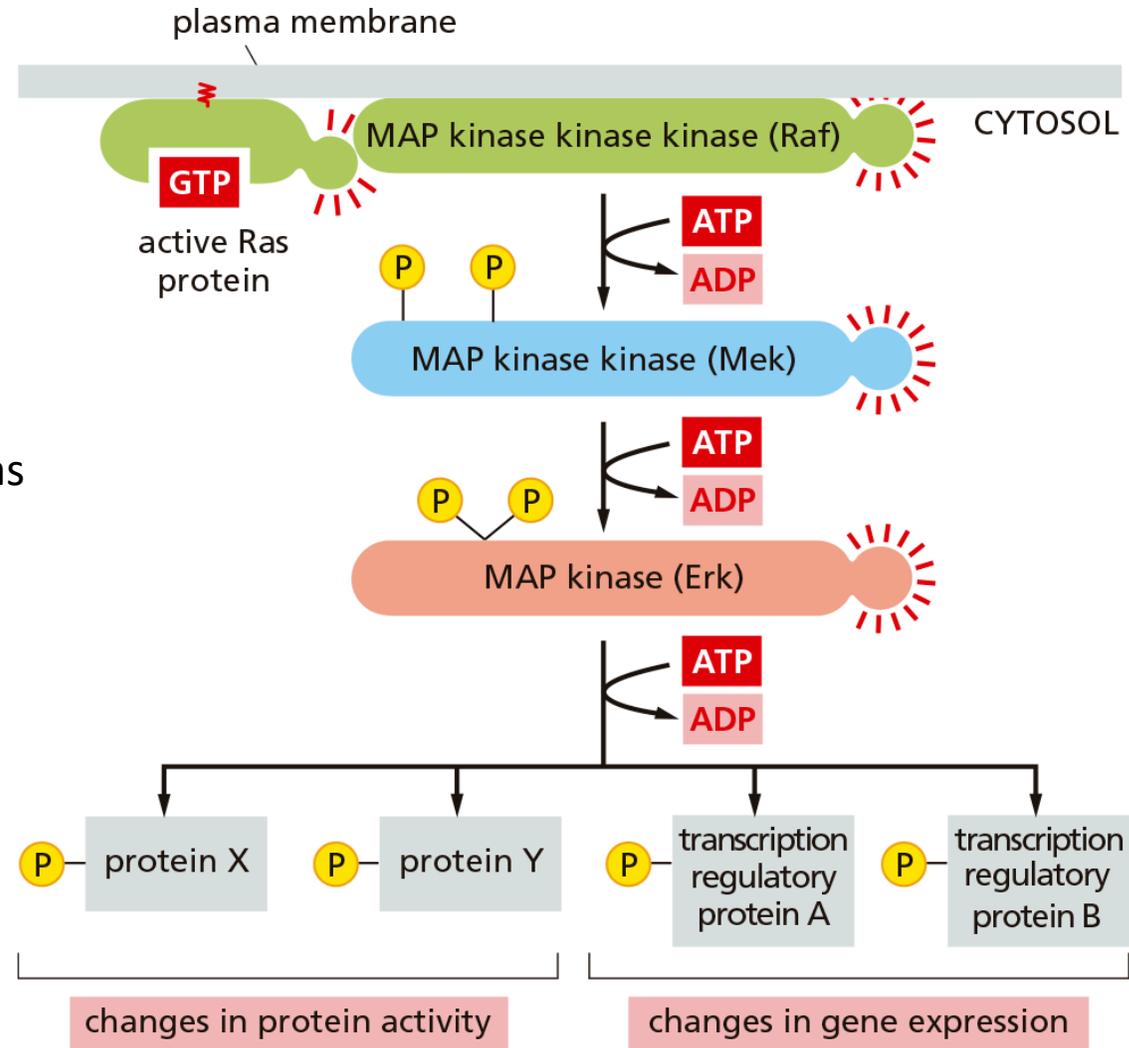
(a) Estructura del receptor del factor de crecimiento epidermal

(b) Activación del receptor de EGF

Activación de la vía de las MAPKs por receptores tirosina kinasa

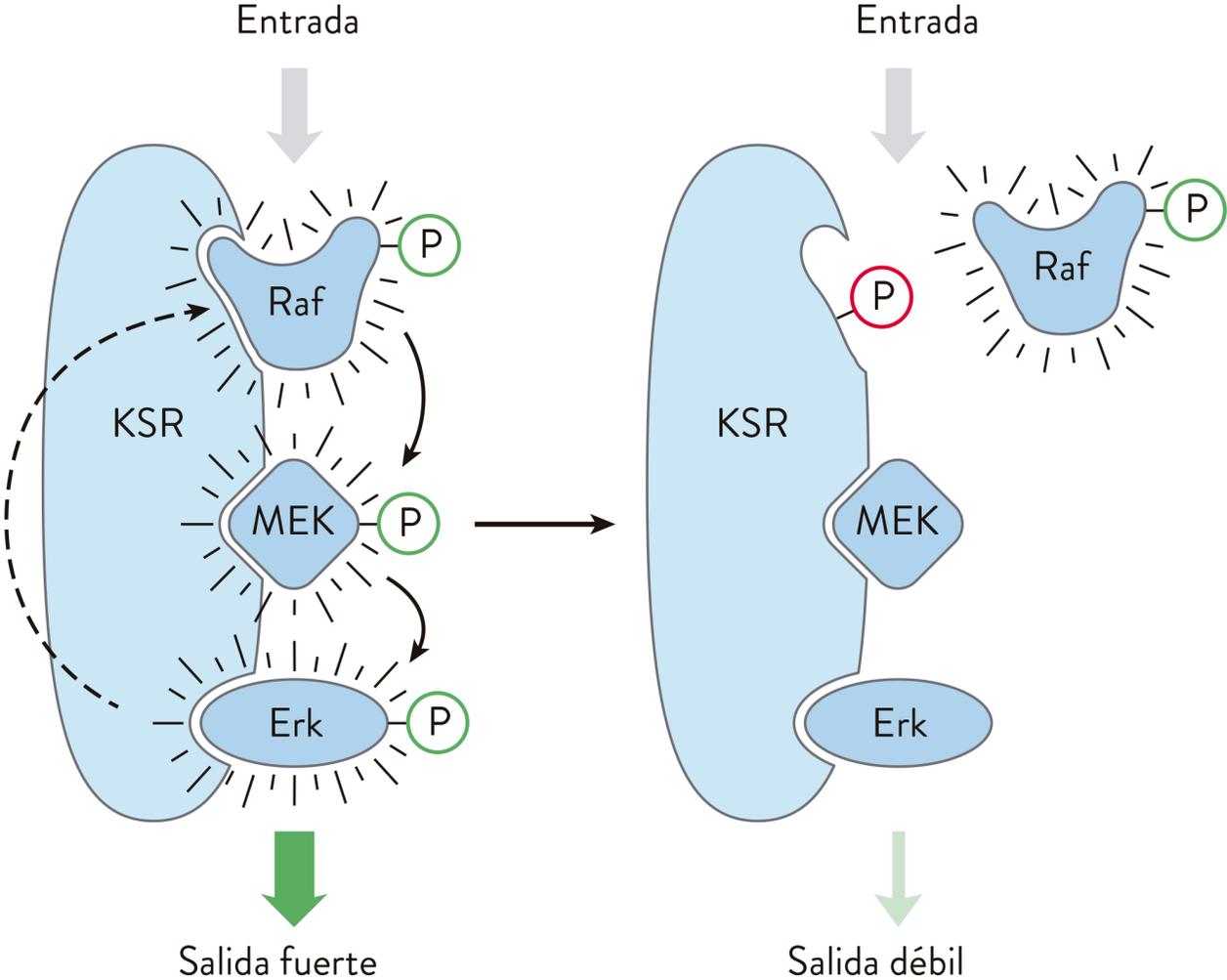


Activación de la vía de las MAPKs por receptores tirosina kinasa



Serina/treonina Kinasas

Proteínas andamio como organizadores de cascadas de regulación



Kinasas activadas por mitógenos (MAPK)

La vía de las MAP quinasas es una cascada de kinasas de proteínas que se encuentra altamente conservada en la evolución, hallándose en todas las células eucariontes.

Las MAP quinasas (kinasas de proteínas activadas por mitógenos) fosforilan residuos de serina y treonina.

Las MAP kinasas inicialmente encontradas en células de mamíferos pertenecen a la familia de ERK (kinasa regulada por señales extracelulares).

La activación de ERK es mediada por dos proteínas kinasas rio arriba que se acoplan a los receptores de factores de crecimiento por la proteína de unión a GTP Ras.

La activación de Ras conduce a la activación de la serina/treonina kinasa Raf.

Kinasas activadas por mitógenos (MAPK)

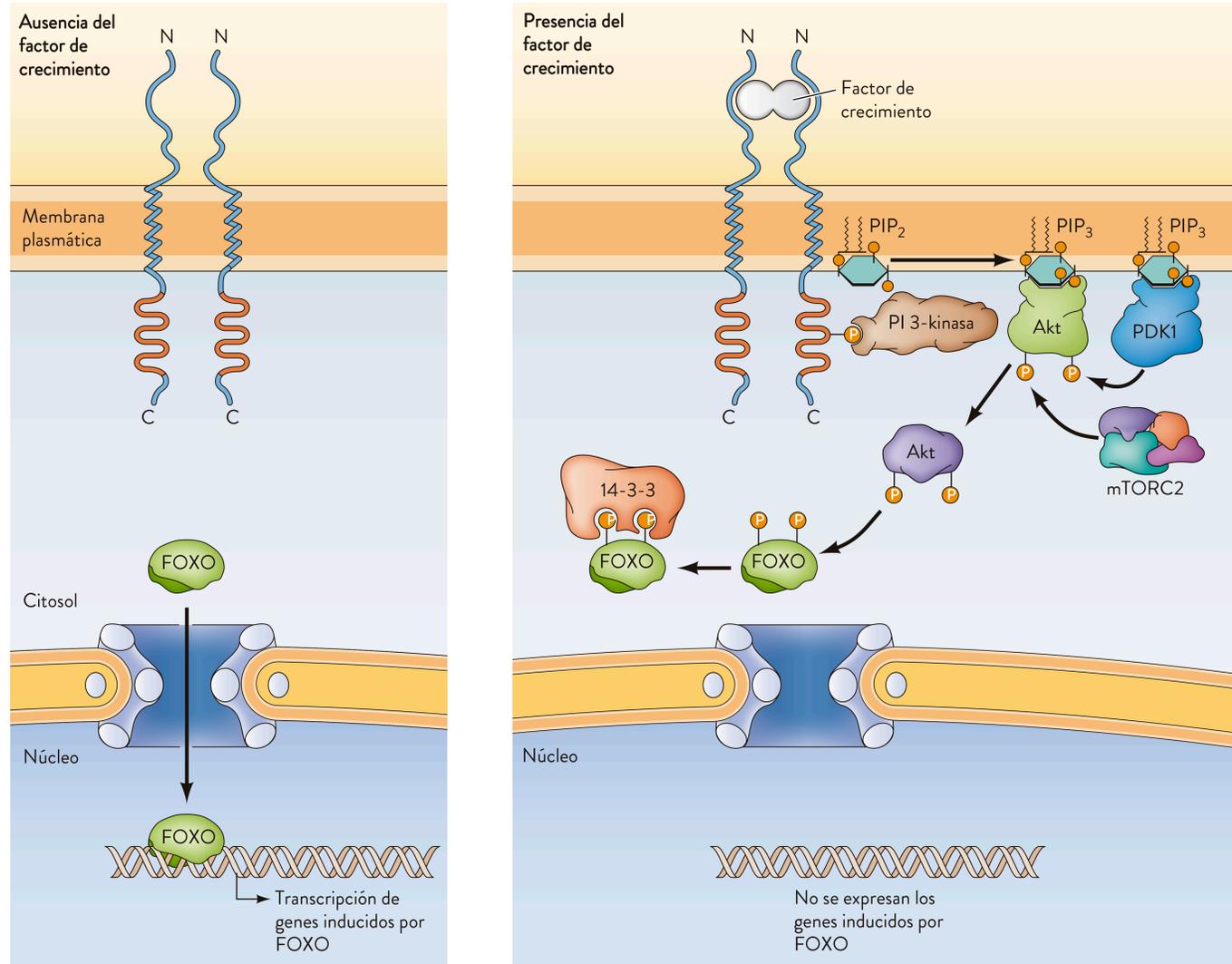
Raf fosforila y activa una segunda quinasa de proteínas, MEK (MAP quinasa/ERK kinasa).

La especificidad de la señalización por las MAP kinasas es mantenida parcialmente por la asociación física con proteínas andamio.

Un ejemplo: la proteína andamio KSR organiza la ERK y sus activadores río arriba Raf y MEK en un casete de señalización.

En células de mamíferos, se han identificado tres grupos de MAP kinasas:
La familia de ERK, las MAP kinasas JNK y p38

Regulación FOXO (PI3k-Akt)



Inhibición proliferación
Muerte

Regulación de la proteína kinasa Akt

La PI 3-kinasa genera fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP₃).

PIP₃ activa a una serina/treonina kinasa llamada Akt.

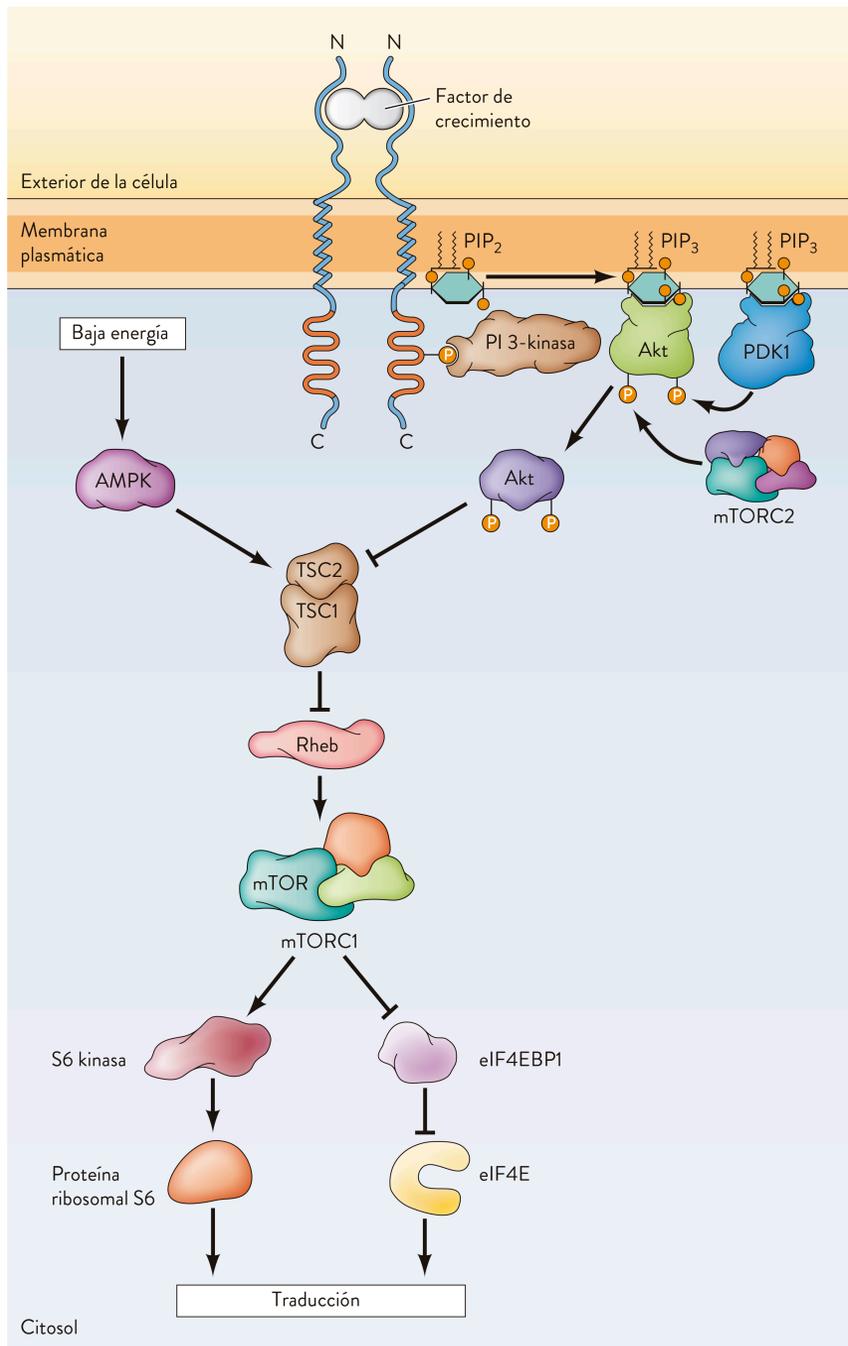
Akt activa fosforila varias proteínas blanco, factores de transcripción y otras kinasas de proteínas.

Los factores de transcripción incluyen miembros de la familia FOXO.

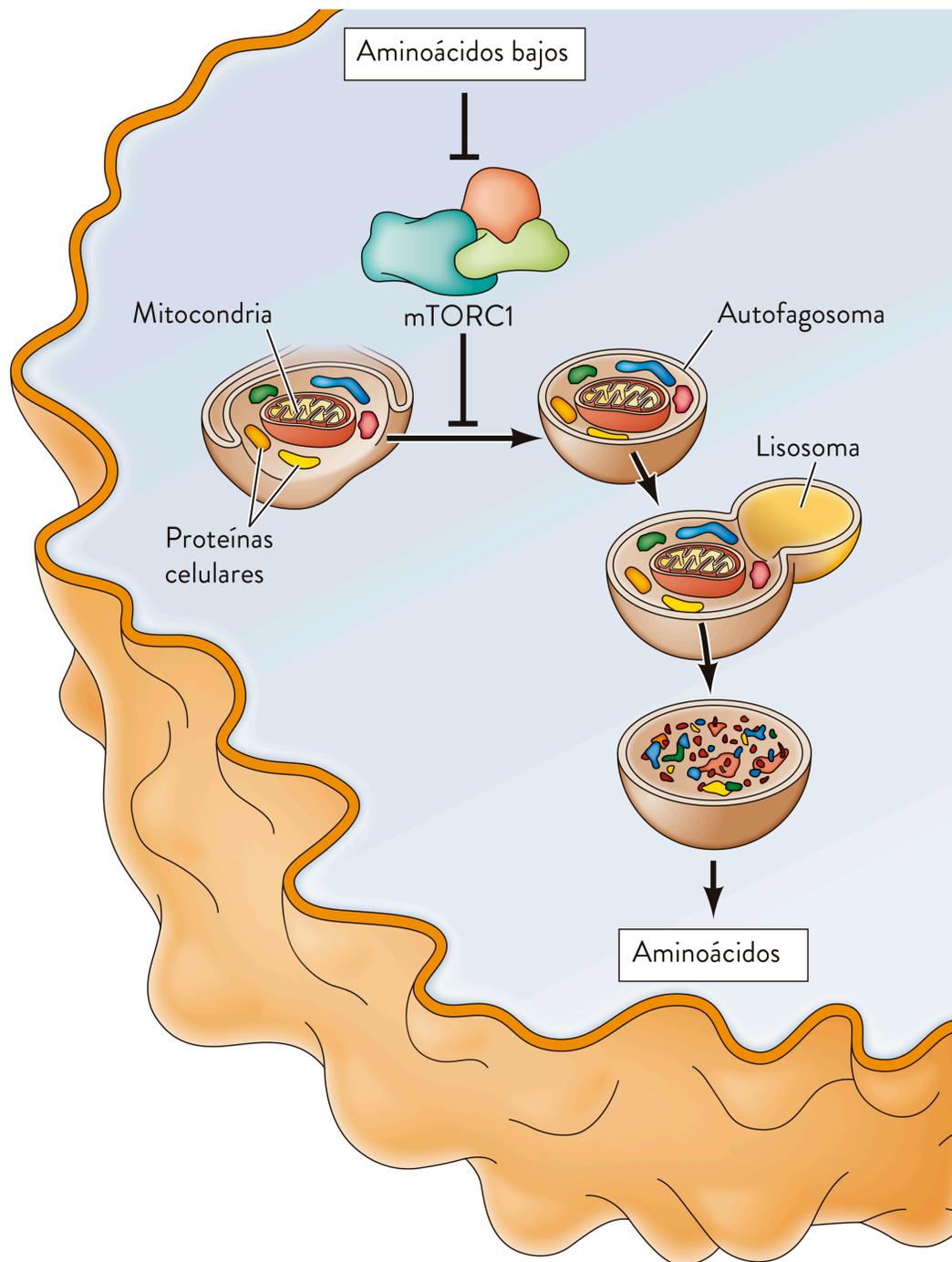
La fosforilación de FOXO lo secuestra en su forma inactiva.

Si no se encuentran presentes los factores de crecimiento, Akt no se activa, y FOXO viaja al núcleo, donde estimula la transcripción de genes que inhiben la proliferación celular o inducen la muerte celular.

La vía mTOR



Regulación de la autofagia por mTOR



La **vía mTOR** acopla el control de la síntesis de proteínas a la disponibilidad de factores de crecimiento, nutrientes y energía.

El complejo mTORC1 es activado río debajo de Akt y funciona como regulador del tamaño celular controlando la síntesis de proteínas.

mTORC1 fosforila dos blancos que regulan la síntesis de proteínas:

- **S6 quinasa** controla la traducción fosforilando la proteína ribosomal S6.
- La proteína de unión a eIF4E (**4E-BP1**) que interacciona con el factor de iniciación eIF4E, que se une al cap 5' de los ARNm.

mTORC1 también inhibe la degradación de proteínas regulando la **autofagia**.

Cuando las células están hambrientas de nutrientes, la actividad de mTORC1 disminuye.

Esto estimula la autofagia que permite a las células degradar las proteínas no esenciales para que los aminoácidos sean reutilizados.

Actividad 2

1.- Las cascadas de señalización de las MAP kinasas son organizadas en grupos funcionales por:

A) Balsas lipídicas

 Proteínas andamio

C) Uniendo dominios SH2 unos con otros

D) Uniendo genes de respuesta a las MAP kinasas

Actividad 2

2.- Ras es activado por:

A) Fosforilación por proteína Kinasa A

B) Unión de GDP

C) Unión de cAMP

 Unión de GTP

Actividad 2

3.- El primer paso de activación de una vía de señalización por un factor de crecimiento es:



Dimerización del receptor

B) Activación de Ras

C) Fosforilación del receptor

D) Unión a proteínas que tienen dominios SH2

Actividad 2

4.- El segundo mensajero PIP3 es generado a partir de PIP2 por la enzima:

A) Proteína Kinasa A

 PI 3 kinasa

C) Proteína Kinasa C

D) Kinasa mTOR