



CURSO BIOLOGIA CELULAR
INGENIERIA CIVIL - BIOTECNOLOGIA

SEÑALIZACION CELULAR

ORGANISMO:

Es todo ser vivo animal o vegetal capaz de desempeñar funciones a través de sus órganos

ORGANO:

Parte estructural de un sistema del organismo que está constituido por tejidos y células que le permiten realizar una función determinada

Ej: Corazón, hígado, páncreas, etc

En los organismos eucariontes las células se diferencian y organizan en grupos, o *tejidos*, en los cuales las células desempeñan una función especializada común

A microscopic image of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing various cell types and their interactions. The cells are stained purple (nuclei) and pink (cytoplasm and extracellular matrix).

NINGUNA CELULA VIVE AISLADA...

En todos los organismos multicelulares, la supervivencia depende de una red compleja de **comunicaciones intercelulares** que coordinan el crecimiento, la diferenciación y el metabolismo de las múltiples células de los distintos tejidos y órganos

¿Qué se necesita para que dicha **comunicación** ocurra?



Molécula Señal
o
Primer Mensajero

Receptor

TRANSDUCCION DE LA SEÑAL

Proceso de conversión de las señales extracelulares
en otras señales intracelulares

Concepto de Transducción de Señales

- **Conversión de una señal de una forma física o química a otra**

- * **Comunicación por teléfono:**

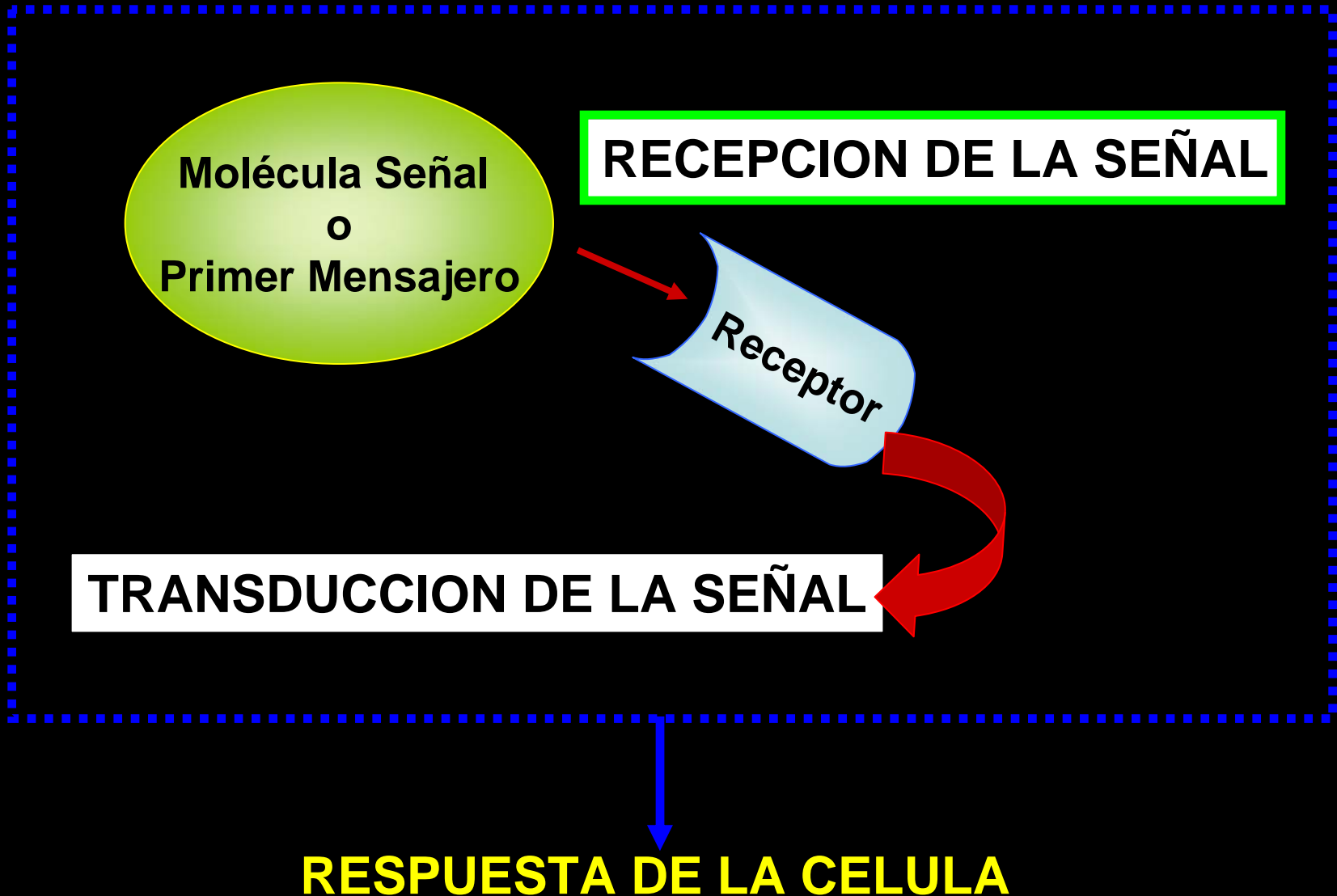
- señal eléctrica → señal sonora

- * **Comunicación celular:**

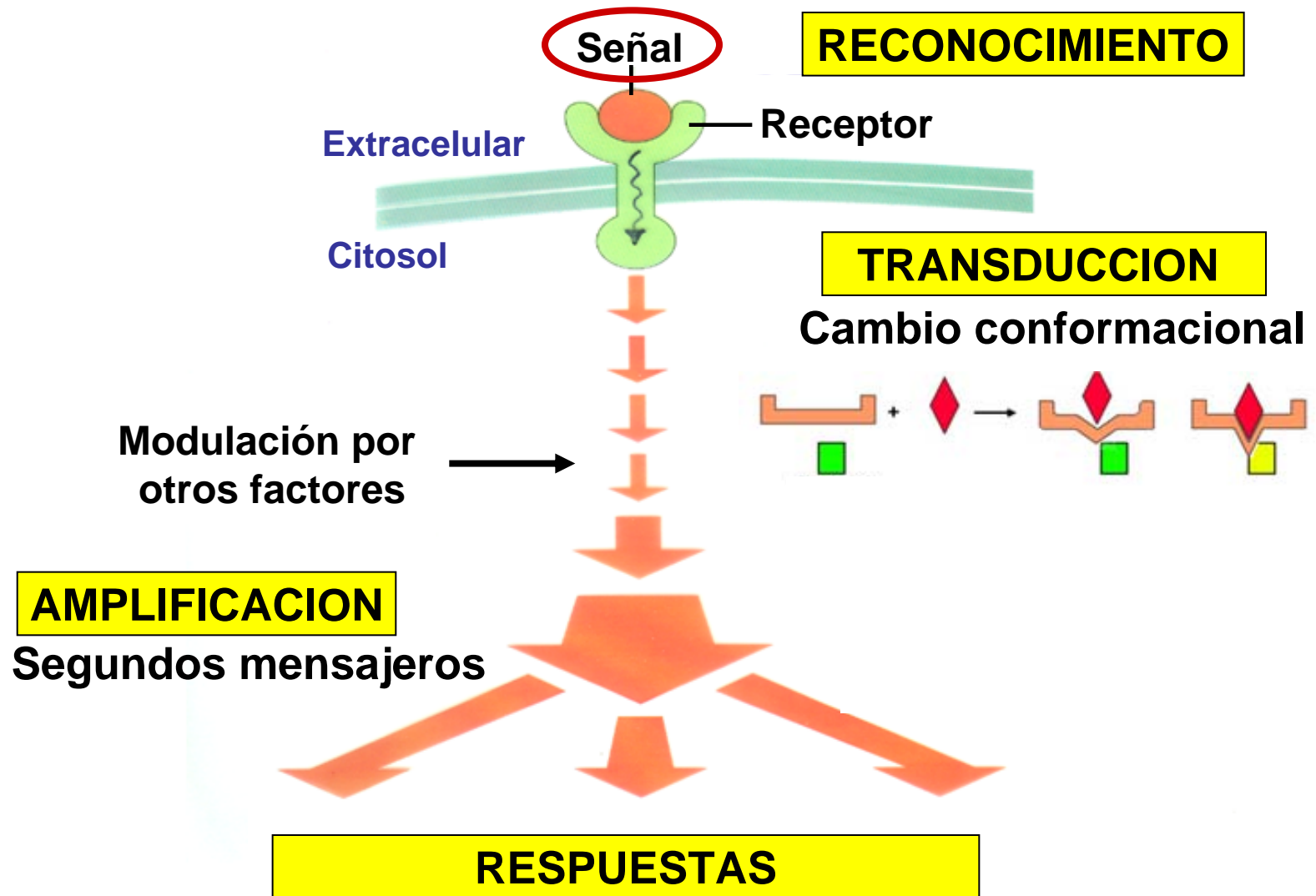
- señal extracelular señal intracelular
 - molécula A → molécula B

- **En Biología Celular: proceso por el cual una célula produce una respuesta a una señal extracelular**

CONCEPTO DE SEÑALIZACION CELULAR



CASCADA DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR



Molécula señal, primer mensajero o ligando

- **Función de activar al receptor en las células blanco.**
- **Luego, las células blanco modifican o degradan al ligando dando término a la respuesta.**

MOLECULA SEÑAL

*En los animales, las señales se clasifican según la **distancia** que la molécula señal debe recorrer para alcanzar las células blanco*

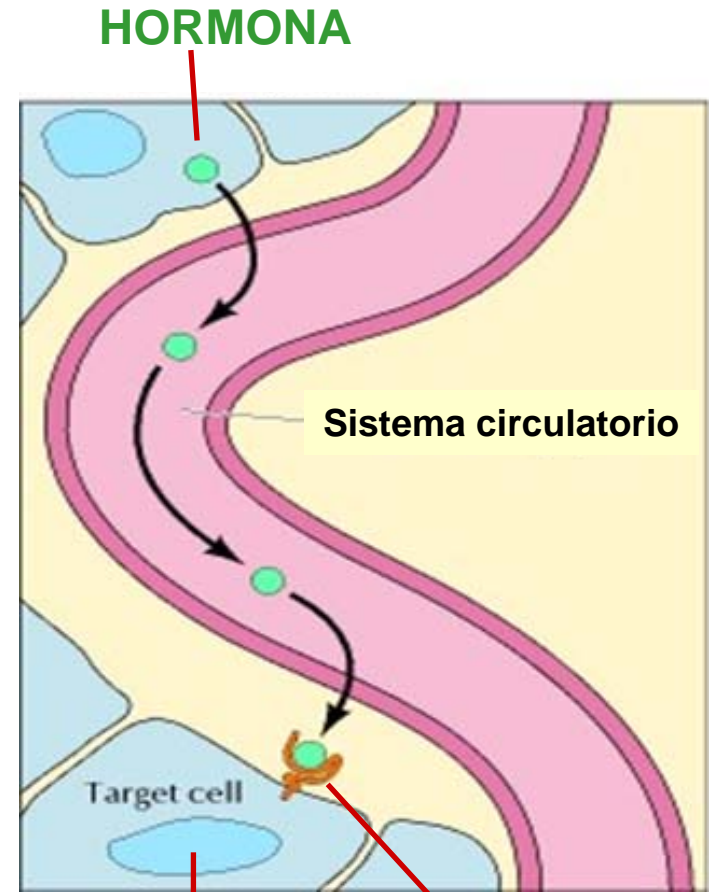
CELULA BLANCO

TIPOS DE SEÑALES INTERCELULARES

- ENDOCRINA
- PARACRINA
- AUTOCRINA
- DEPENDIENTE DE CONTACTO

SEÑAL ENDOCRINA

Primer Mensajero: Hormona

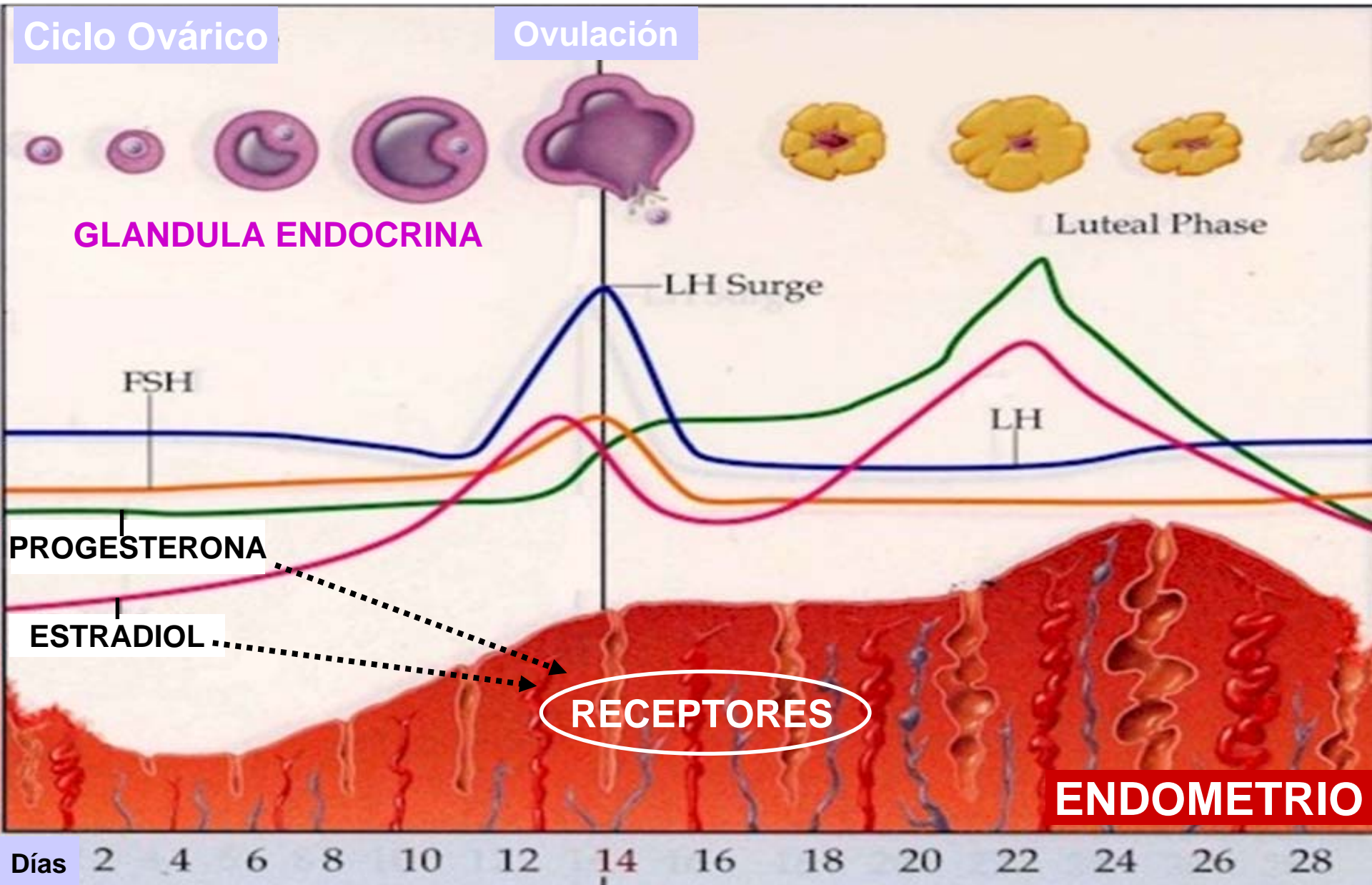


Célula objetivo distante

RECEPTOR

*Las hormonas son reconocidas por proteínas específicas (**receptores**) en la membrana plasmática o en citoplasma de las **células blanco***

PROCESO REPRODUCTIVO

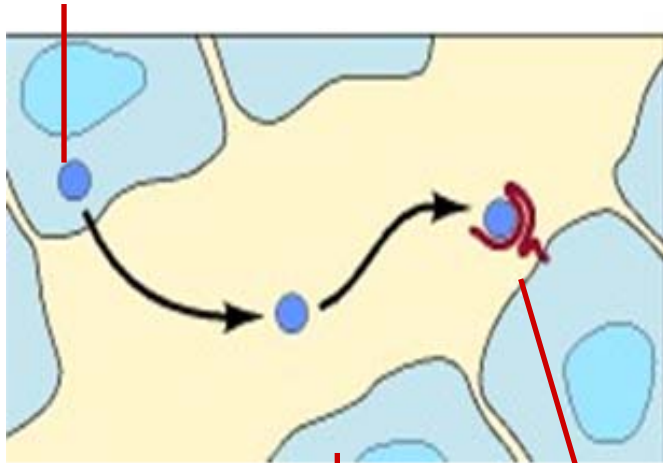


SEÑAL PARACRINA

Primer Mensajero: Neurotransmisor, Factor de Crecimiento

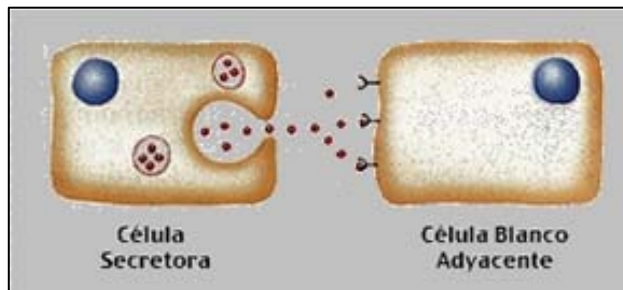
Mediadores químicos locales que son rápidamente absorbidos o destruidos de modo que solo actúan en su entorno inmediato

PRIMER MENSAJERO

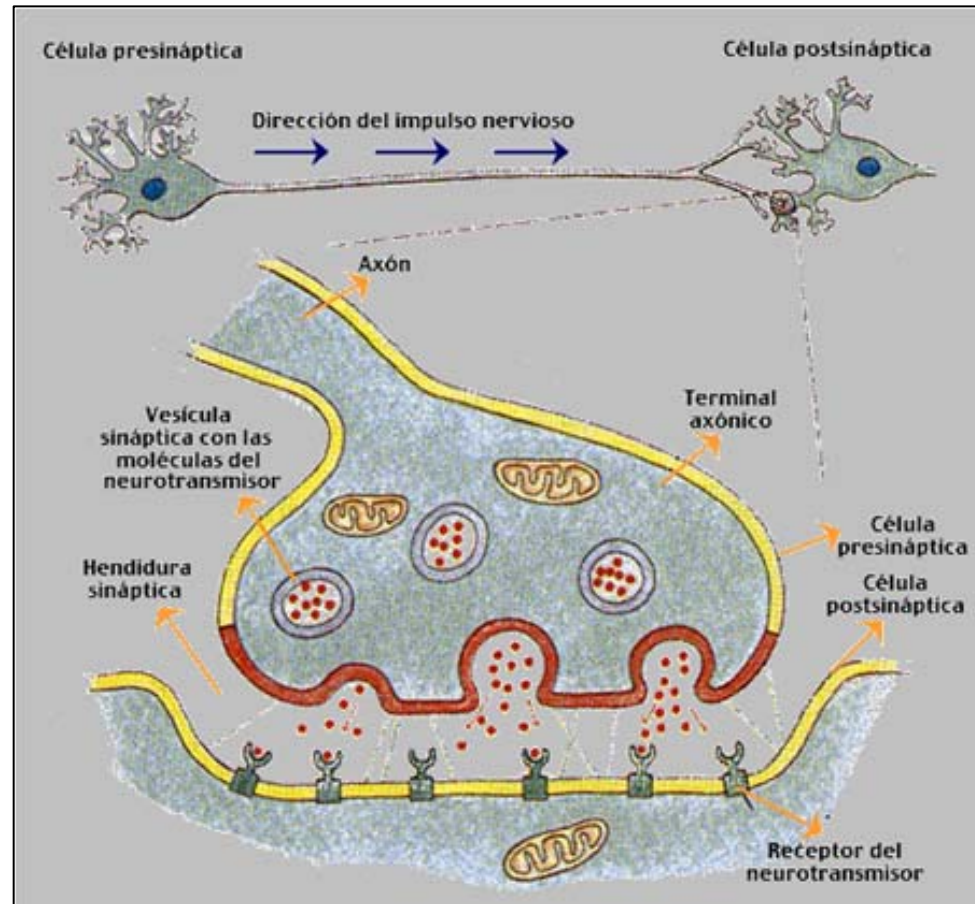


Célula objetivo adyacente

RECEPTOR



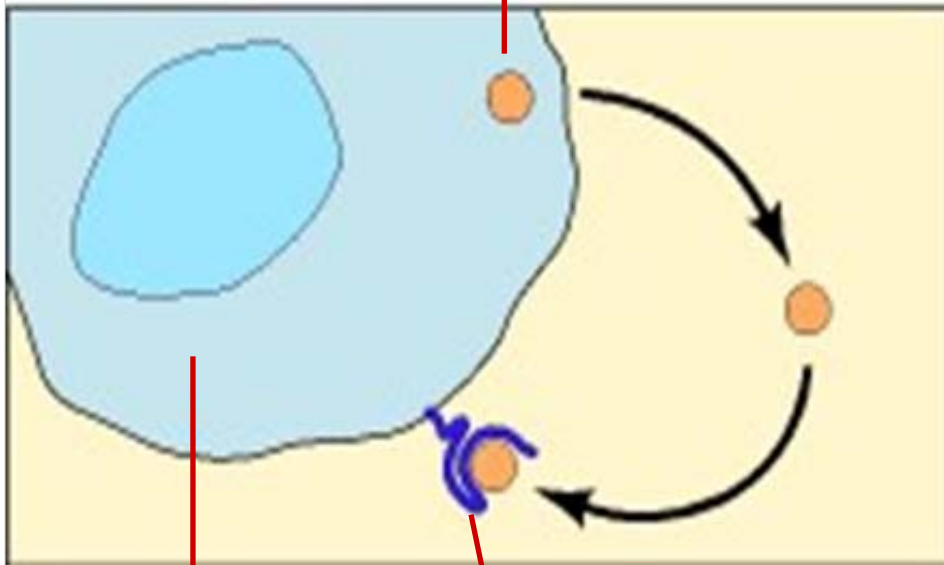
Sinapsis entre neuronas



SEÑAL AUTOCRINA

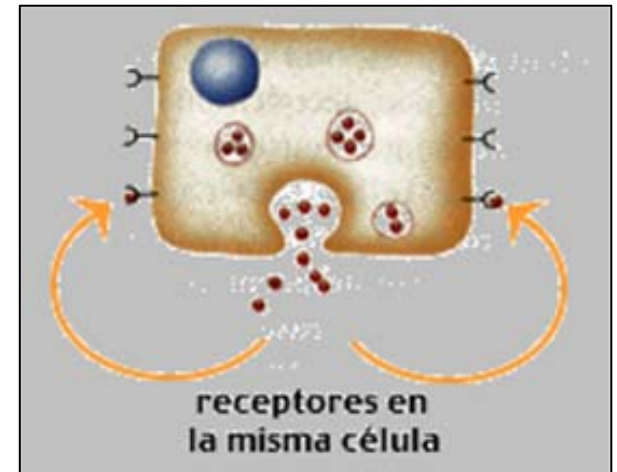
Primer Mensajero: Factor de Crecimiento

PRIMER MENSAJERO



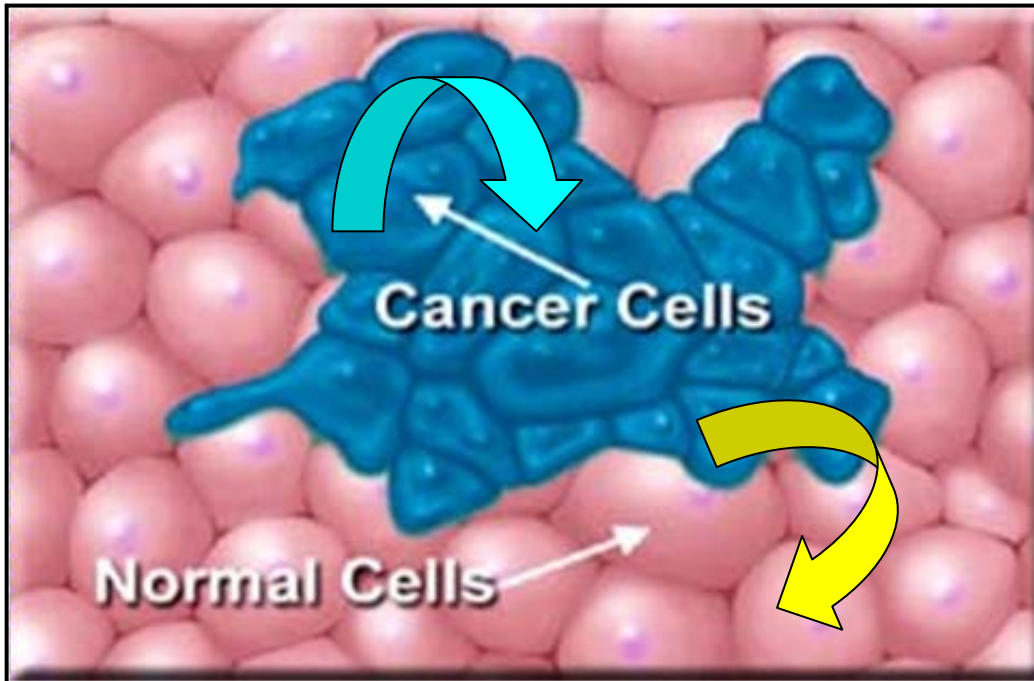
Sitios objetivo en
la misma célula

RECEPTOR



*Las células responden a una molécula señalizadora
producida por ellas mismas*

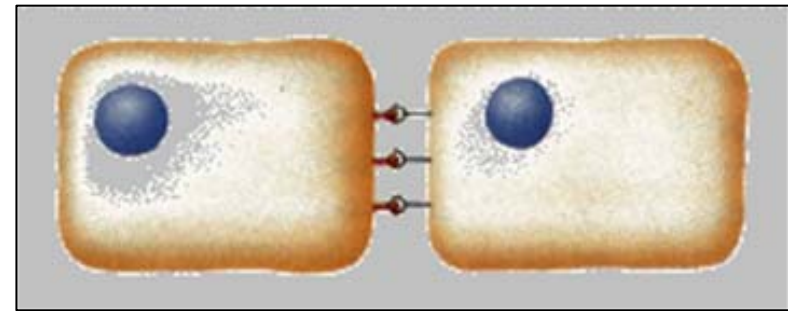
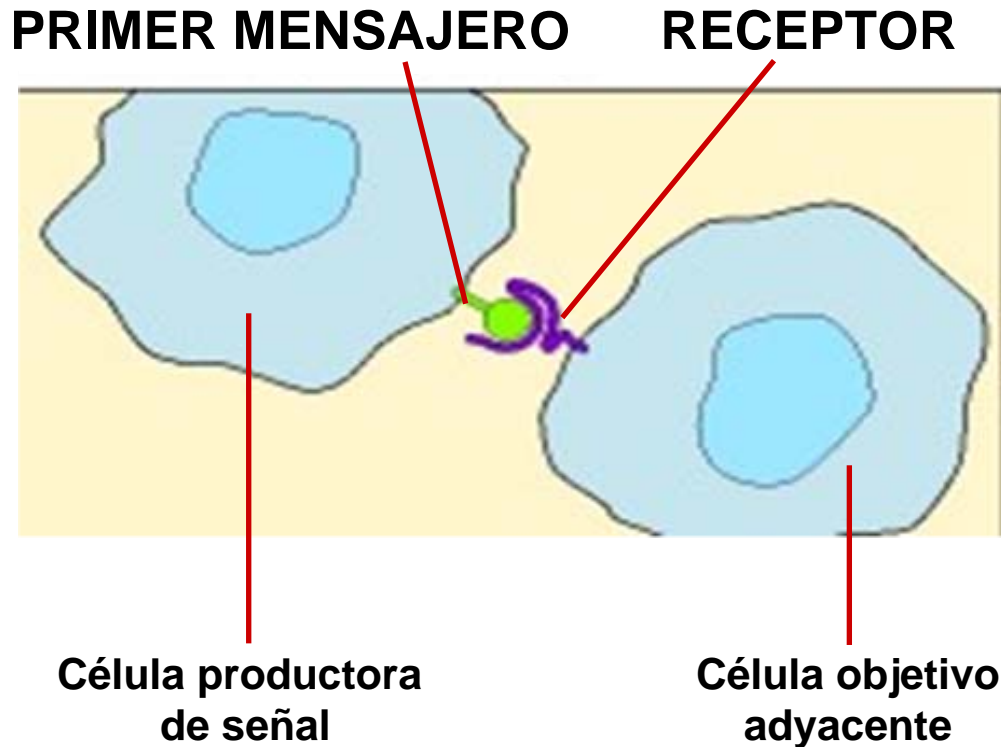
EJEMPLO DE SEÑAL AUTOCRINA



Las células tumorales producen y liberan un exceso de factores de crecimiento que estimulan su propia proliferación no regulada e inadecuada, al igual que la de las células no tumorales adyacentes

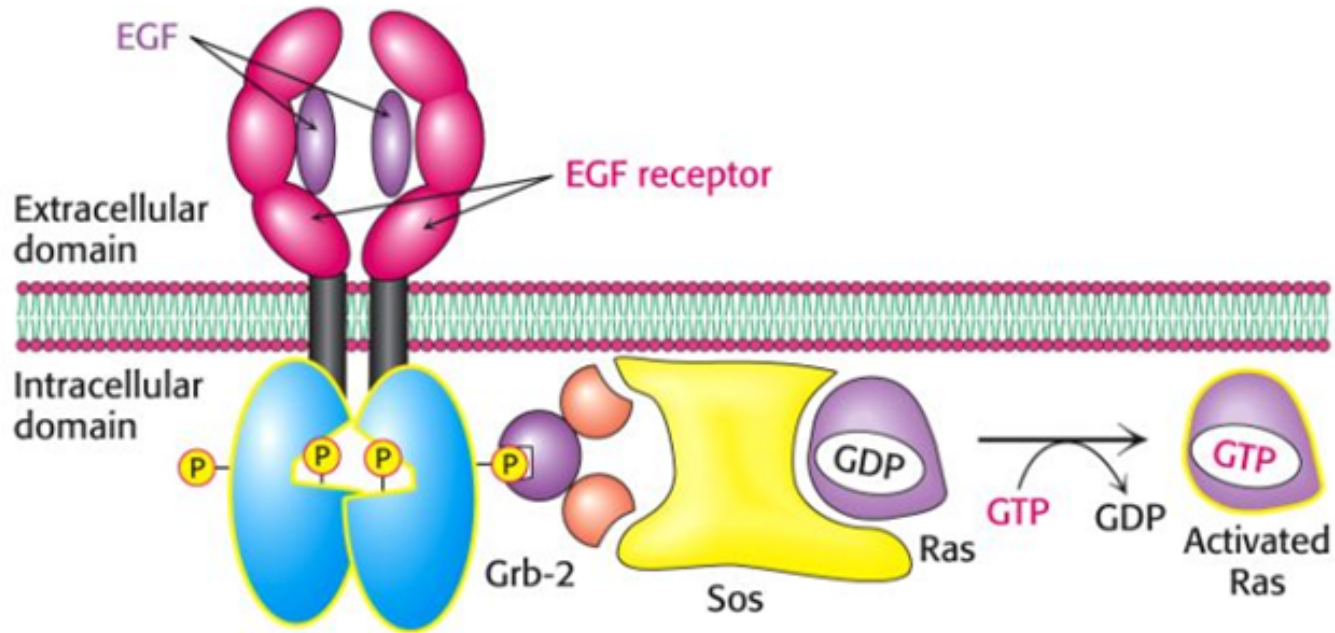
SEÑALIZACION DEPENDIENTE DE CONTACTO

Usualmente no necesita la liberación de moléculas señalizadoras



La molécula señal se encuentra unida a la membrana plasmática de una célula y puede actuar en “forma directa” sobre los receptores de una célula adyacente

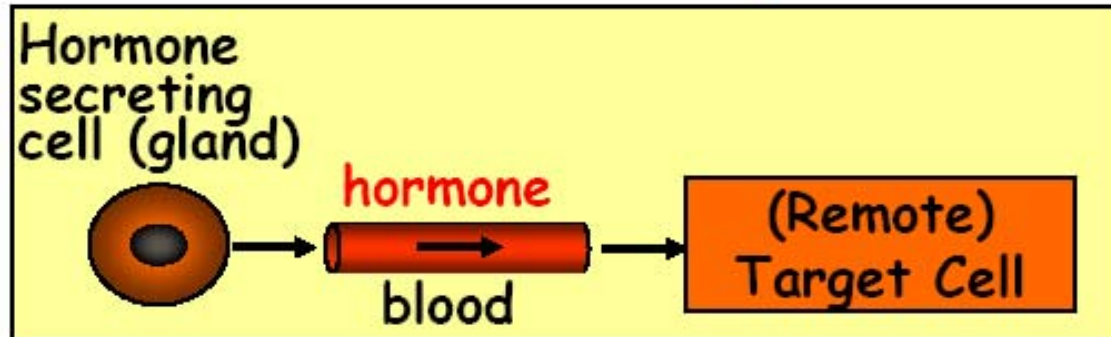
EJEMPLO DE CONTACTO DIRECTO



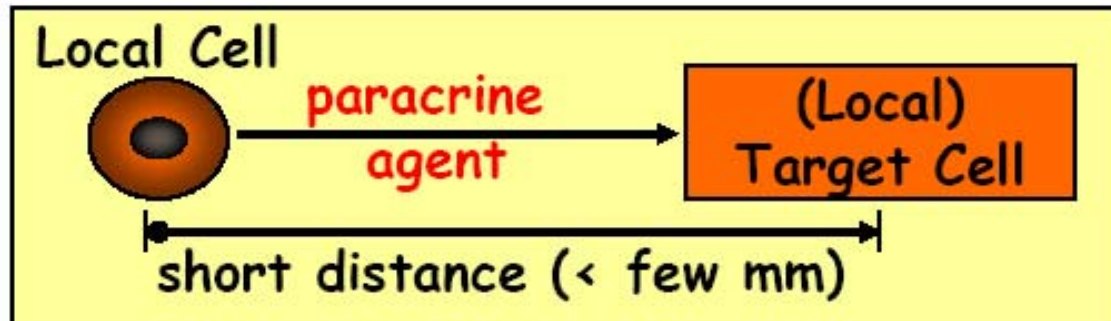
Además, EGF puede escindirse por acción de una proteasa, y ser así secretado, y actuar entonces como una señal endocrina sobre células distantes

Señalización

• Endocrina



• Paracrina



• Autocrina



Las células que forman los seres multicelulares responden a una gran cantidad de estímulos químicos.

Unos, como los neurotransmisores, las hormonas y factores de crecimiento, son producidos por las propias células del organismo y alcanzan a las células diana a través del medio interno.

Otros, aunque también alcanzan a las células a través del medio interno proceden del exterior como el **oxígeno, un gran número de **nutrientes**, **estímulos olfatorios** y **gustatorios** que generan respuestas específicas en ciertos grupos celulares.**

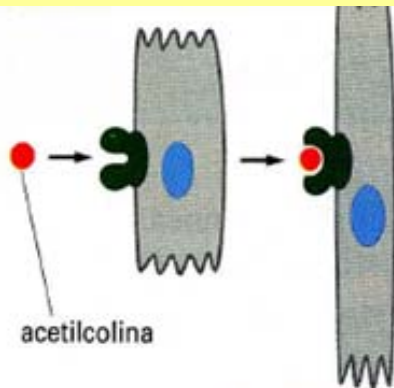
**CADA CELULA RESPONDE
A UNA SERIE LIMITADA DE SEÑALES**

**ALGUNOS PRIMEROS MENSAJEROS
ACTUAN EN MAS DE UN TIPO
DE SEÑAL INTERCELULAR**

LA MISMA SEÑAL PUEDE PRODUCIR RESPUESTAS DIFERENTES EN CELULAS DIANAS DISTINTAS

Ejemplo: **Respuesta** de distintos tipos celulares a acetilcolina

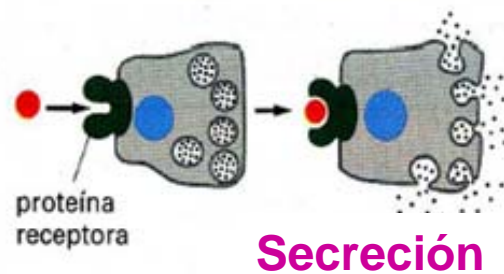
Célula muscular cardíaca



acetilcolina

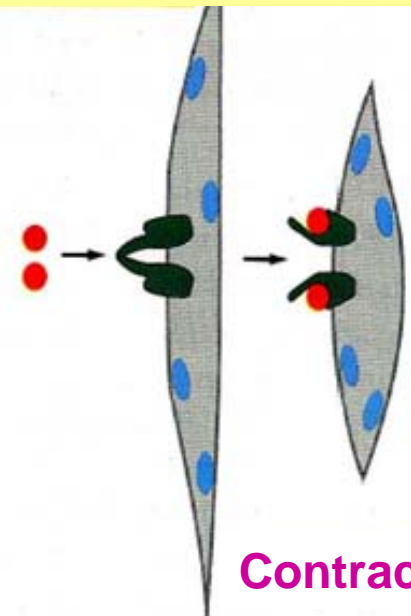
Menor Frecuencia de Contracción

Célula de una glándula salival



Secreción

Célula del músculo esquelético



Contracción

Clasificación química de las moléculas señalizadoras extracelulares

1. Péptidos y proteínas.

- Oligopéptidos: endorfinas, vasopresina, hormona liberadora tiroidea,
- Polipeptidos: Glucagón, Insulina, H. de crecimiento, renina, H estimulante de los folículos (FSH), H luteinizante (LH), H estimulante del tiroides (TSH), eritropoyetina, factores de crecimiento, interleucinas, etc

2. Derivados de aminoácidos (AA):

serotonina (Trp), melatonina (Trp), GABA (Glu), glutamato, histamina (His), catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) (Tyr), acetilcolina (Tyr)

3. Esteroides y derivados (precursor: colesterol):

cortisol, aldosterona, vitamina D, andrógenos, estrógenos, etc.

4. Hormonas tiroideas (derivadas de la Tirosina).

Tiroxina (T_4) y Triiodotironina (T_3)

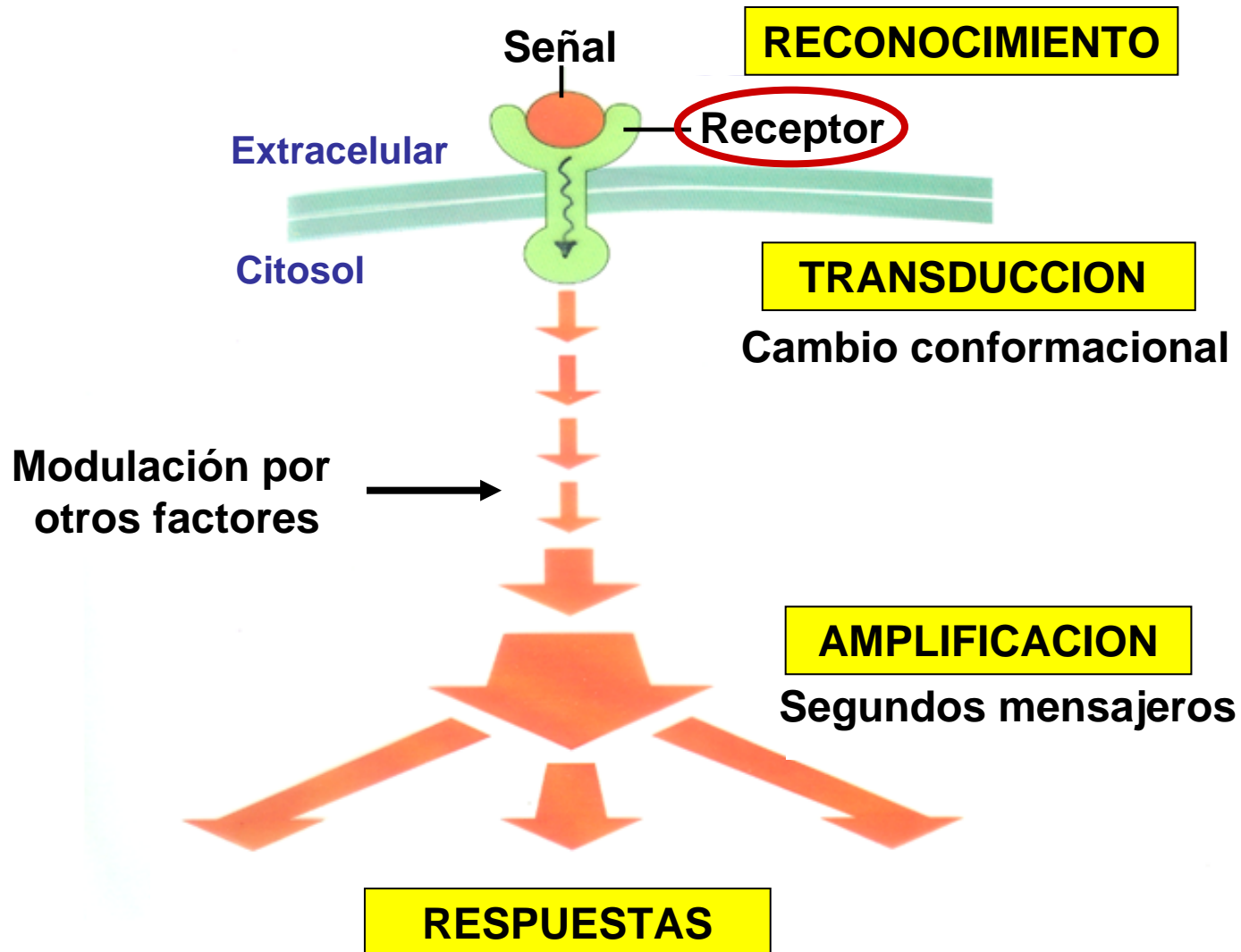
5. Derivados del ácido araquidónico:

prostaglandinas y leucotrienos

¿Cómo las señales se transmiten hacia dentro de las células?

A thick, horizontal yellow brushstroke is located below the text box, extending across most of the width of the slide.

Proteína bifuncional que reconoce y une al ligando con alta especificidad (especificidad de unión), y responde a esta unión induciendo la respuesta celular (especificidad de efector)

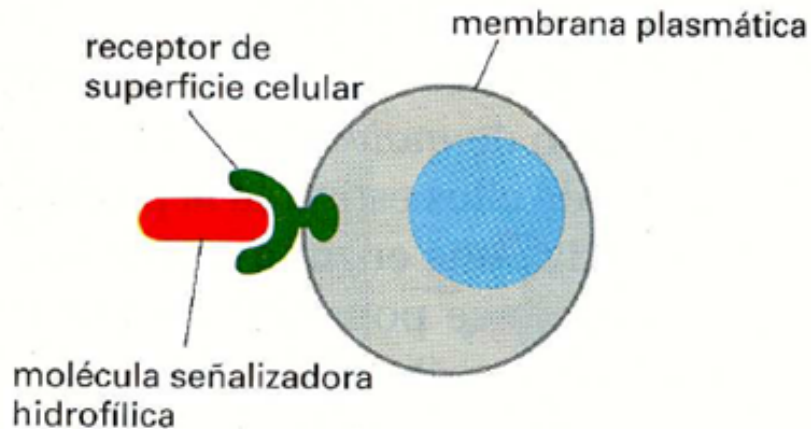


✓ Muchas moléculas señalizadoras se unen a **proteínas receptoras** (*receptores*) en la superficie celular donde convierten la información mediante el proceso de **transducción de la señal**.

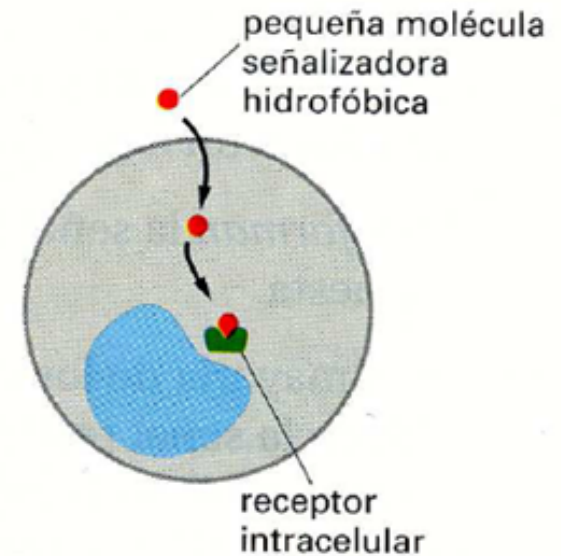
✓ **Moléculas señalizadoras hidrofóbicas** (testosterona) o **moléculas señalizadoras gaseosas** (óxido nítrico, monóxido de carbono) pueden atravesar la membrana plasmática.

SEGÚN SU SOLUBILIDAD LAS MOLÉCULAS DE SEÑALIZACIÓN PUEDEN SER:
HIDRÓFOBAS tienen como ligandos Receptores intracelulares
HIDRÓFILAS se unen a Receptores de superficie

RECEPTORES DE SUPERFICIE CELULAR



RECEPTORES INTRACELULARES



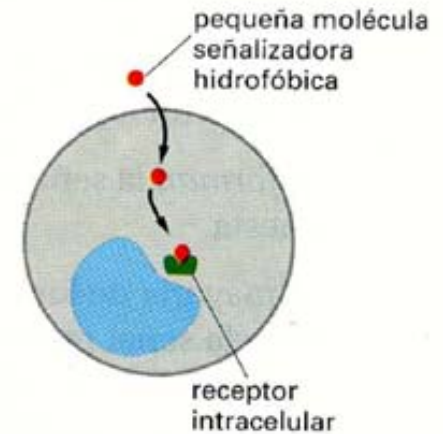
hidrófila = hidrosoluble

hidrófoba = liposoluble

Tipos de receptores según localización celular

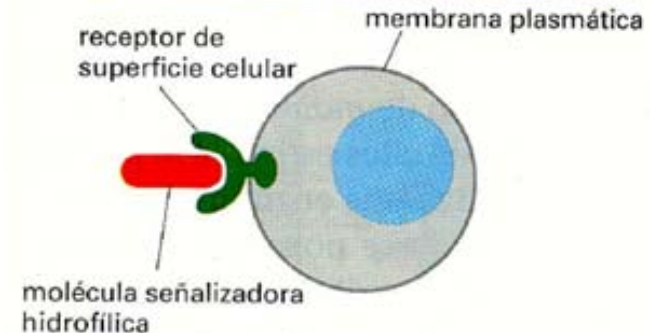
a) **Intracelulares** (de primeros mensajeros liposolubles)

- De hormonas esteroideas
- De retinoides
- De hormonas tiroideas
- De óxido nítrico



b) **De membrana** (de primeros mensajeros hidrosolubles)

- Neurotransmisores
- Hormonas proteicas
- Glucoproteínas
- Mediadores químicos locales



Acoplados a canales iónicos

Acoplados a proteína G

Asociados a enzimas

Tipos de receptores según su actividad bioquímica

R. Intracelular

a) **Se unen a DNA y regulan genes**

R. de hormonas esteroideas, tiroideas, y retinoides

b) **Permiten o impiden el paso de iones**

R. acoplados a canales iónicos

R. de membrana

c) **Activan a proteínas G**

R. acoplados a proteína G

R. de membrana

d) **Activan a proteínas quinasas (propias o asociadas)**

R. con y sin actividad enzimática intrínseca

R. de membrana

HORMONA ESTEROIDAL

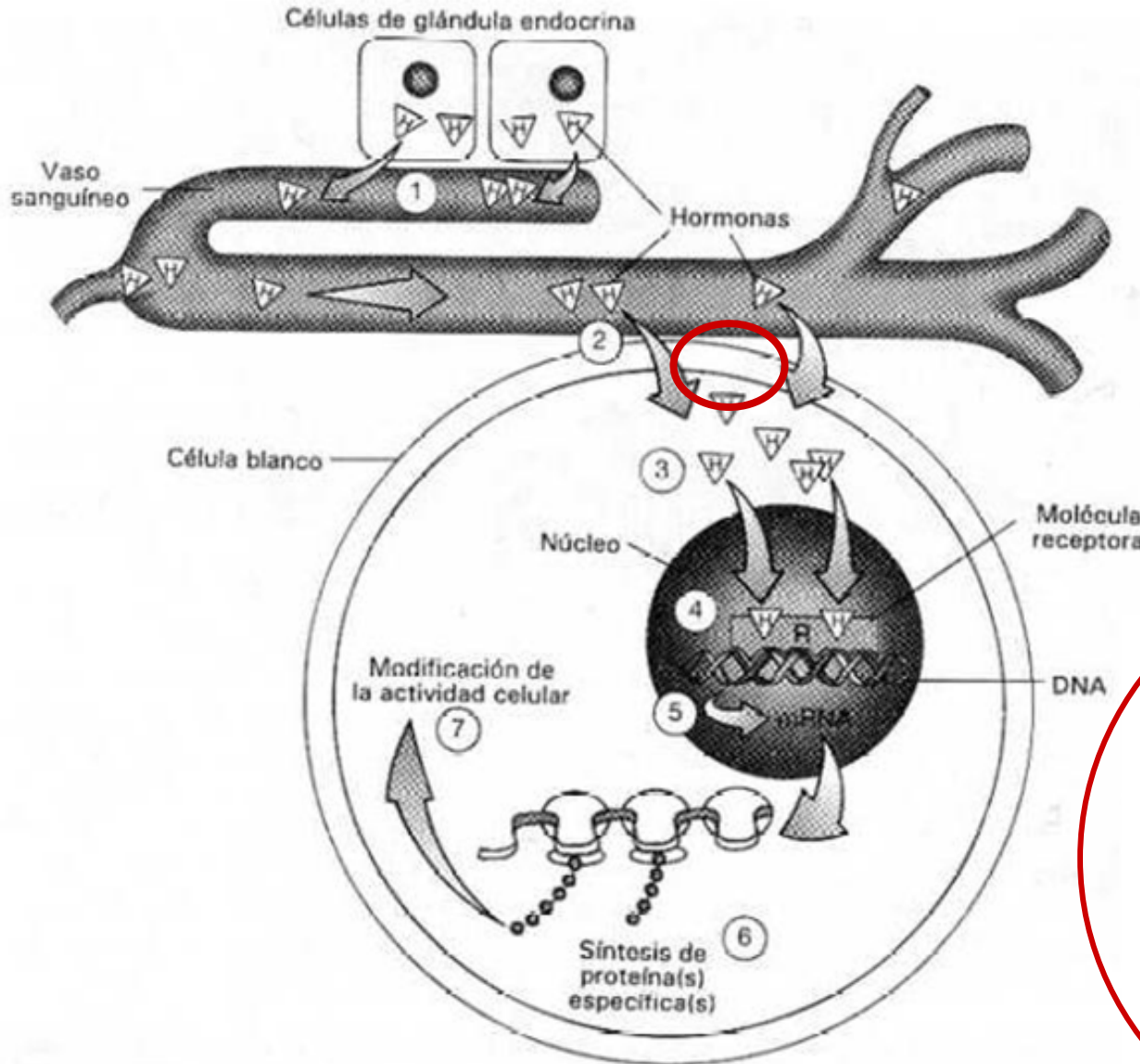
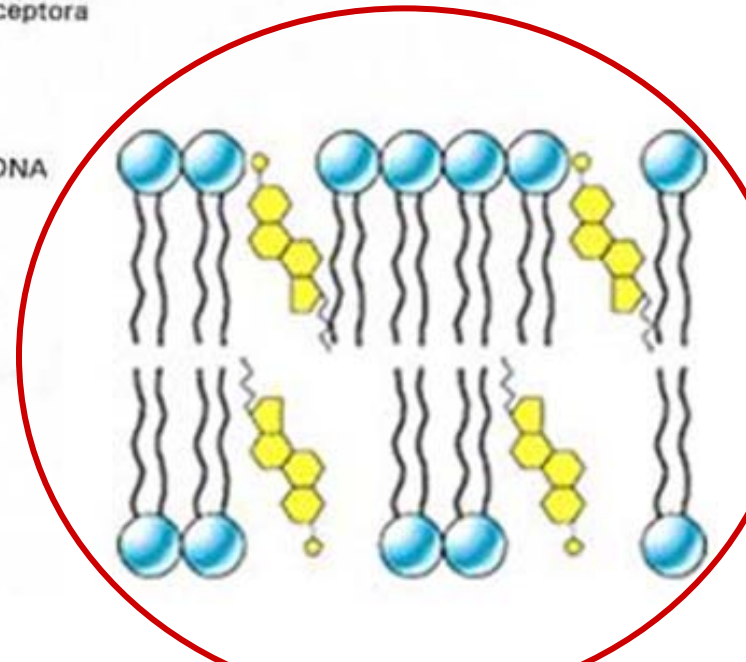
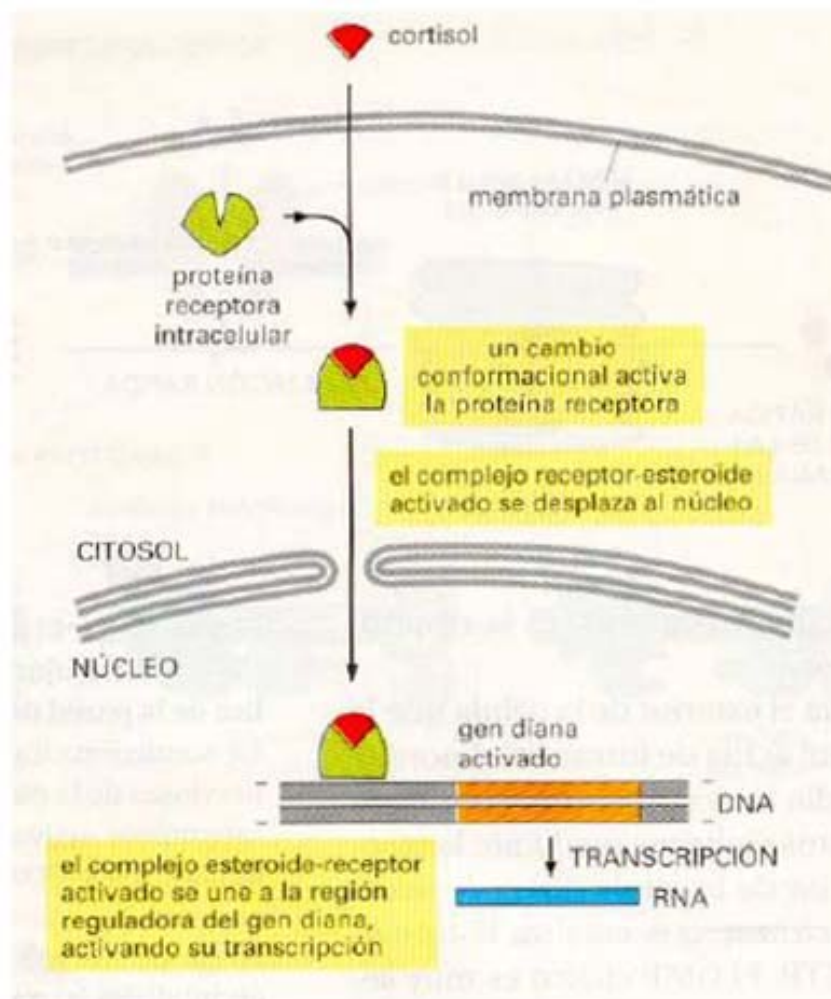


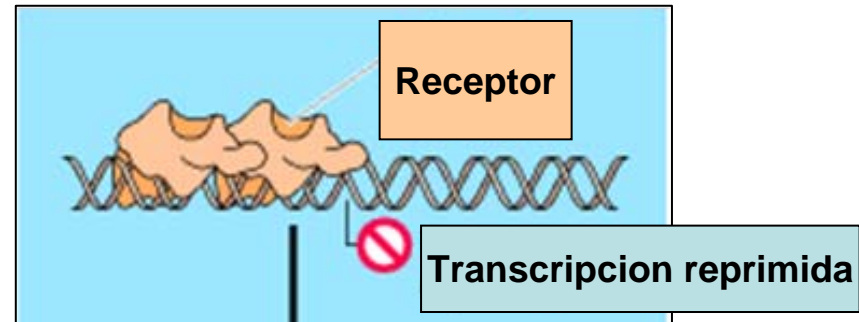
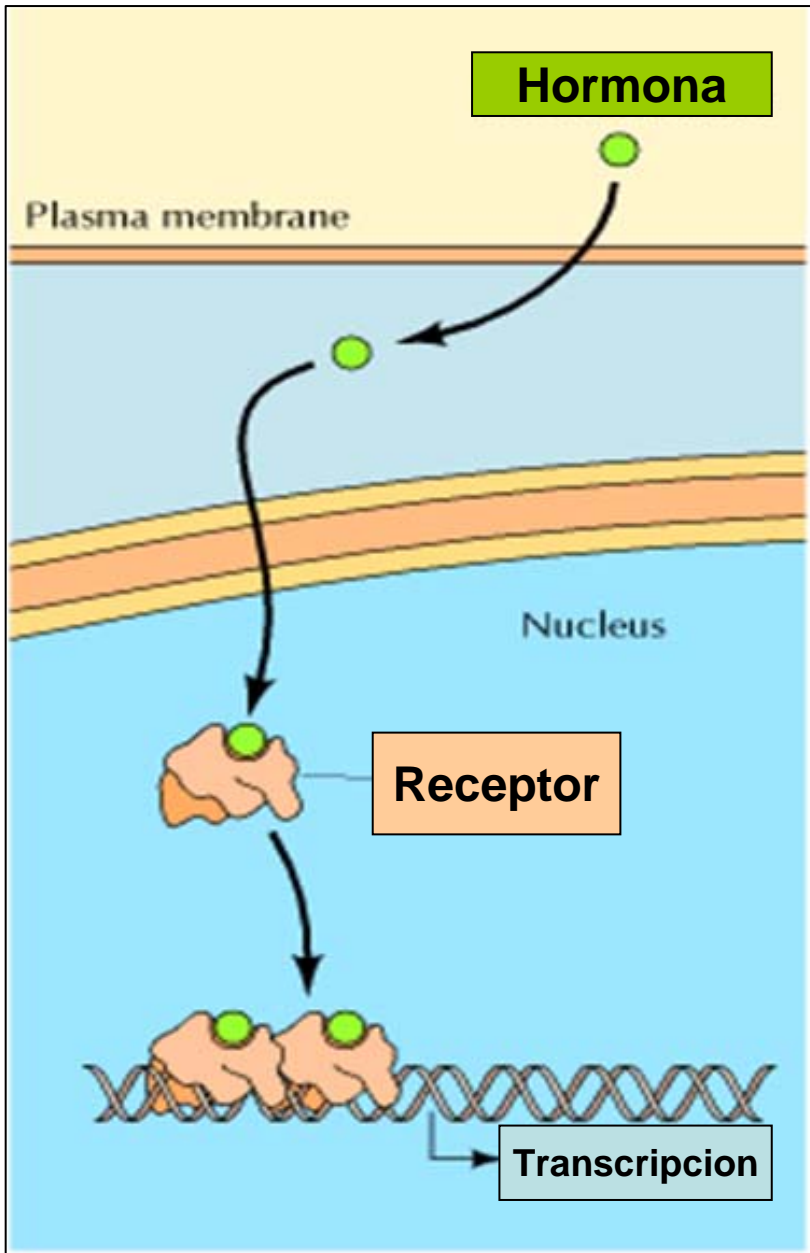
Fig. 47-5. Activación de genes por hormonas esteroides. (1) Las hormonas esteroides son secretadas por una glándula endocrina y transportadas a una célula blanco. (2) Las hormonas esteroides son pequeñas moléculas liposolubles que atraviesan libremente la membrana plasmática. (3) La hormona atraviesa el citoplasma hacia el núcleo. (4) Dentro del núcleo, la hormona se combina con un receptor. Entonces el complejo hormona esteroide-receptor se combina con una proteína asociada al DNA. (5) Esto activa genes específicos, lo cual conduce a la transcripción de mRNA y (6) la síntesis de proteínas específicas. Las proteínas causan la respuesta que se reconoce como la acción hormonal (7).



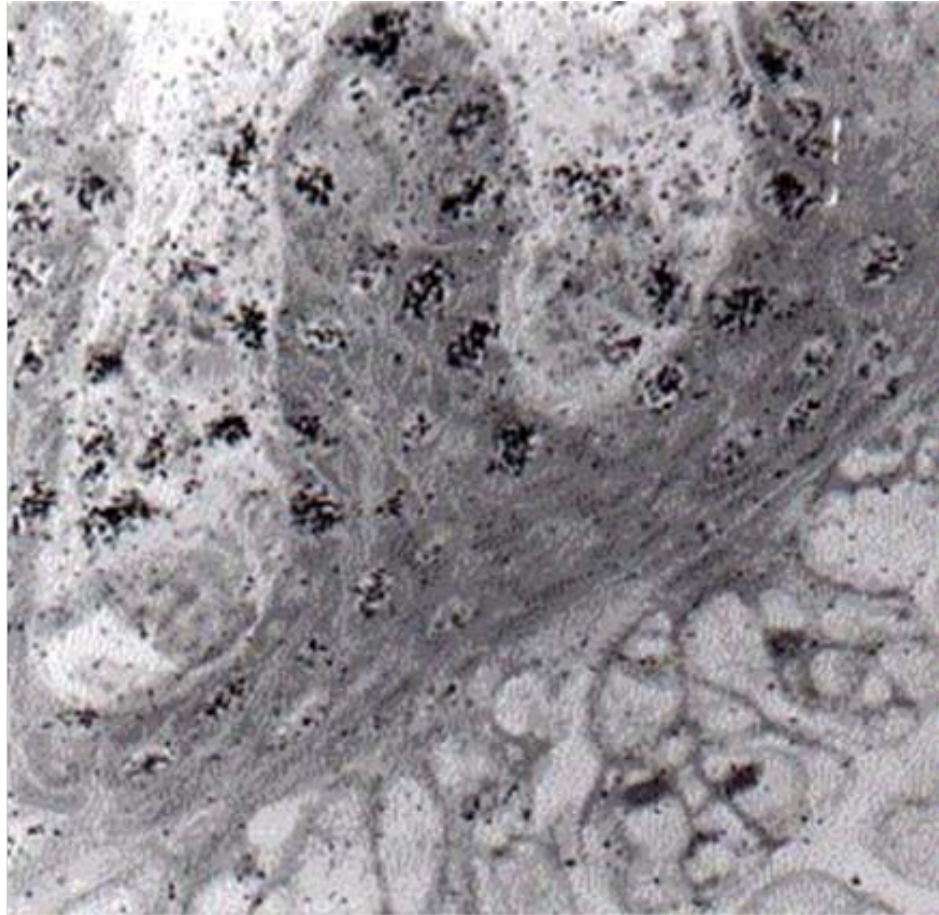
Vía de Señalización de las Hormonas Esteroideas



- ✓ Hormonas esteroideas atraviesan la MP y se unen a **receptores intracelulares** en el **citoplasma**.
- ✓ El **complejo esteroide-receptor** migra hacia el núcleo donde actúa como un **complejo regulador del gen** activando la transcripción génica.
- ✓ Existen **receptores intranucleares** para las hormonas esteroideas.
- ✓ Esteroides, tiroxinas, vitamina D₃ y ácido retinóico.

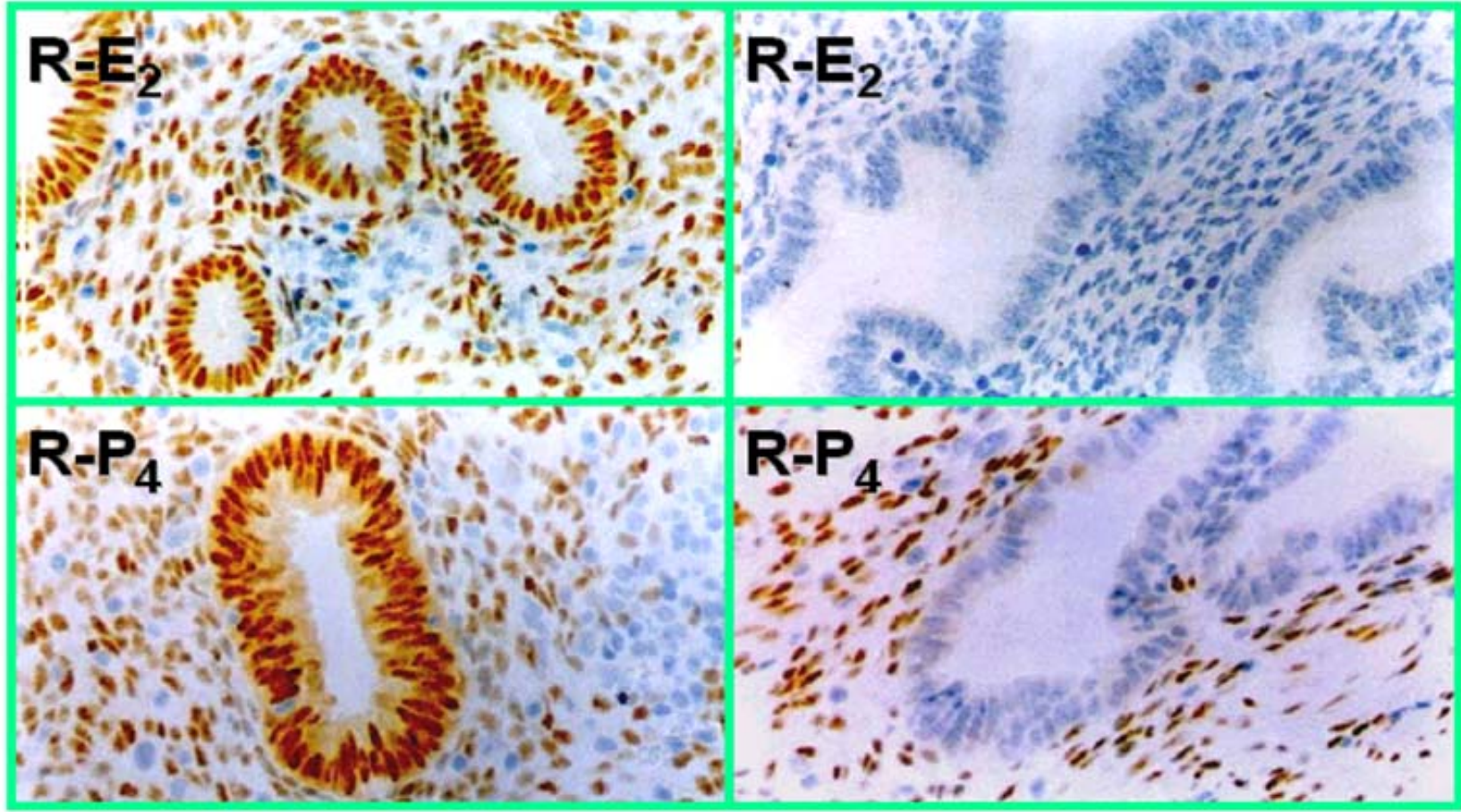


EVIDENCIA DE LA UNION DE LA HORMONA AL RECEPTOR



This autoradiograph shows the endometrial cells from the uterus 15 minutes after an injection of radioactive [progesterone](#). The radioactivity has concentrated within the nuclei of the endometrial cells as shown by the dark grains superimposed on the images of the nuclei. The same effect is seen when radioactive **estrogens** are administered. The cells of the endometrium are target cells for both progesterone and estrogens, preparing the uterus for possible pregnancy. Nontarget cells (e.g. liver cells or lymphocytes) show no accumulation of female sex hormones.

EXPRESION DE RECEPTORES ESTEROIDALES EN ENDOMETRIO HUMANO



Fase Proliferativa

Fase Secretora

HORMONA PEPTIDICA

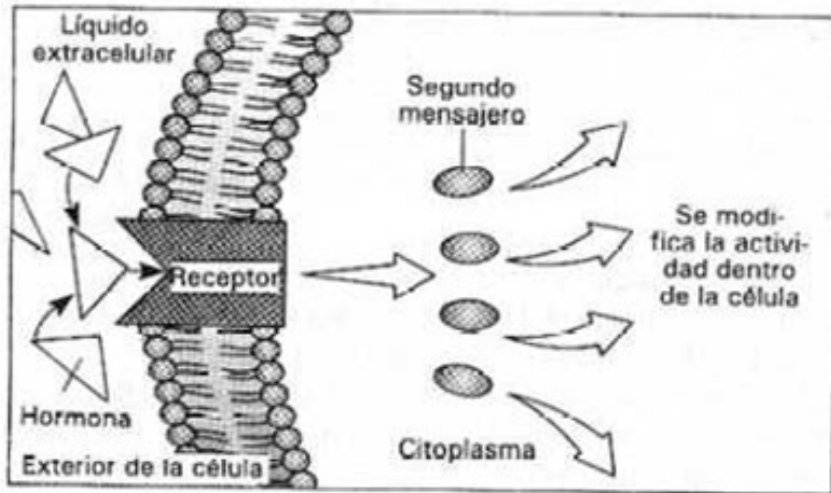
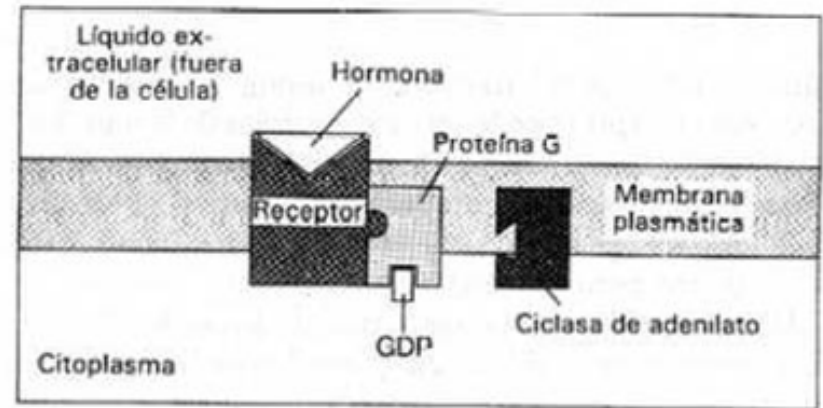


Fig. 47-6. Las hormonas peptídicas se combinan con receptores en la membrana plasmática de una célula blanco. El mensaje hormonal es retransmitido por un segundo mensajero.



(a)

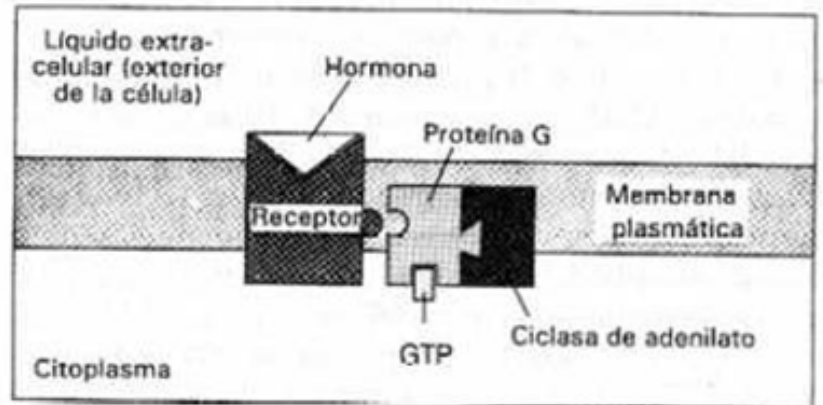
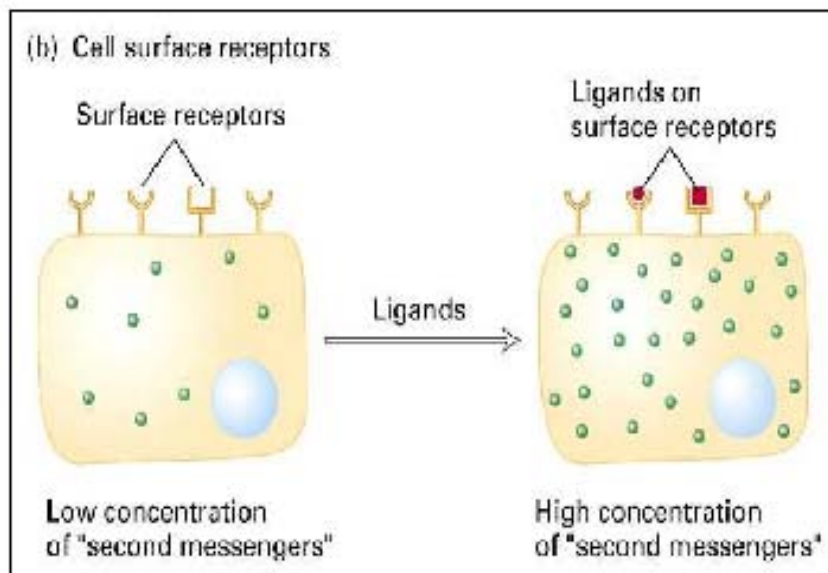


Fig. 47-7. Función de la proteína G. (a) Una hormona se une a un receptor en la membrana plasmática. El complejo hormona-receptor se une a una proteína G. (b) El GDP en la proteína G es sustituido por GTP. La proteína G experimenta un cambio conformacional (cambio de forma), lo cual le permite unirse a ciclasa de adenilato. Esta enzima es activada y cataliza la conversión de ATP en AMP cíclico.



- ✓ Hormonas polipeptídicas y las catecolaminas (**adrenalina**) necesitan **receptores de superficie**.
- ✓ La unión receptor-ligando origina la producción de altas concentraciones de **2º mensajeros**.

Tipos de receptores según su actividad bioquímica

R. Intracelular

- a) **Se unen a DNA y regulan genes**
R. de hormonas esteroideas, tiroideas, y retinoides

- b) **Permiten o impiden el paso de iones**
R. acoplados a canales iónicos

R. de membrana

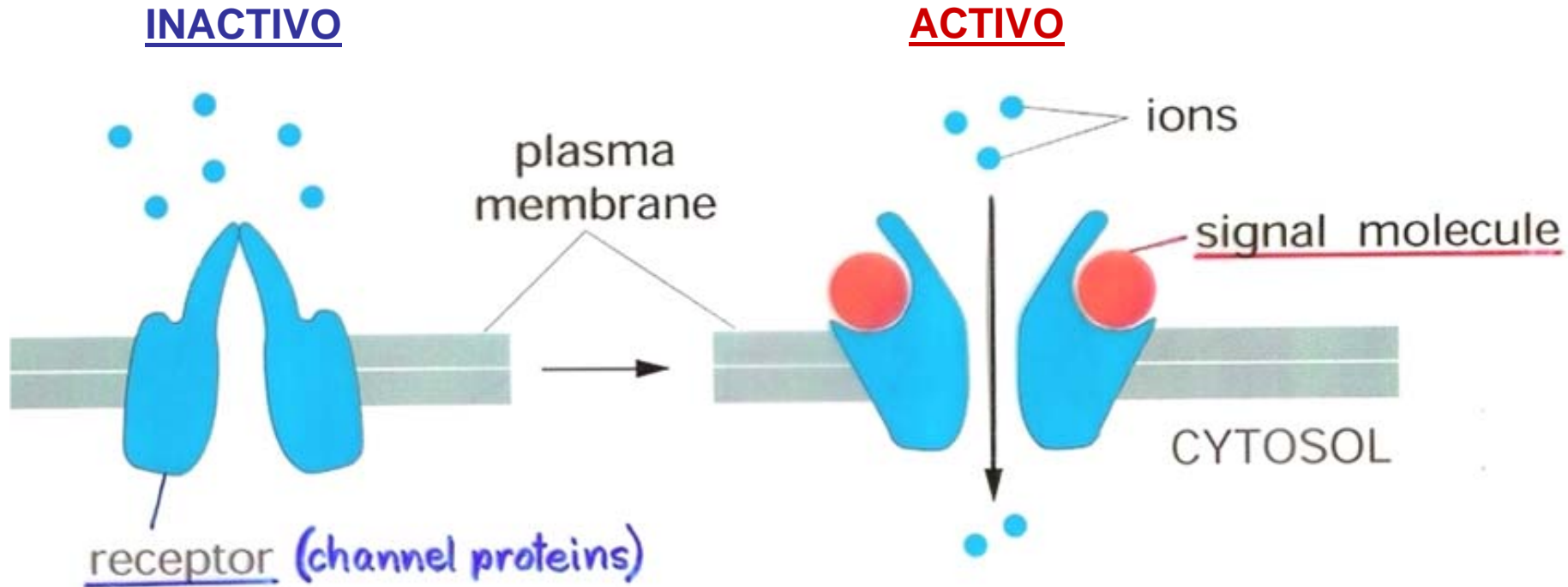
- c) **Activan a proteínas G**
R. acoplados a proteína G

R. de membrana

- d) **Activan a proteínas quinasas (propias o asociadas)**
R. con y sin actividad enzimática intrínseca

R. de membrana

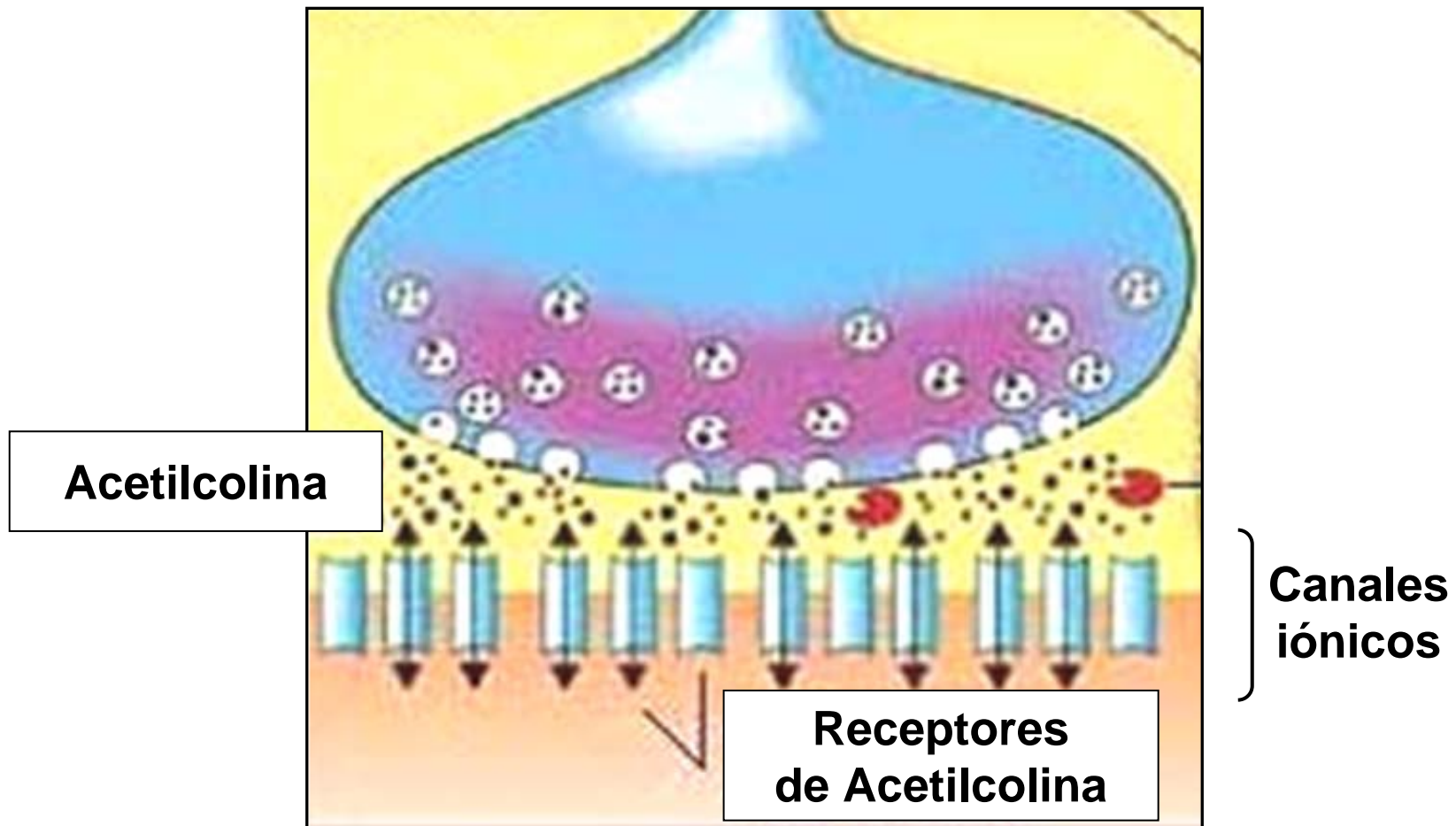
Receptores acoplados a canales iónicos

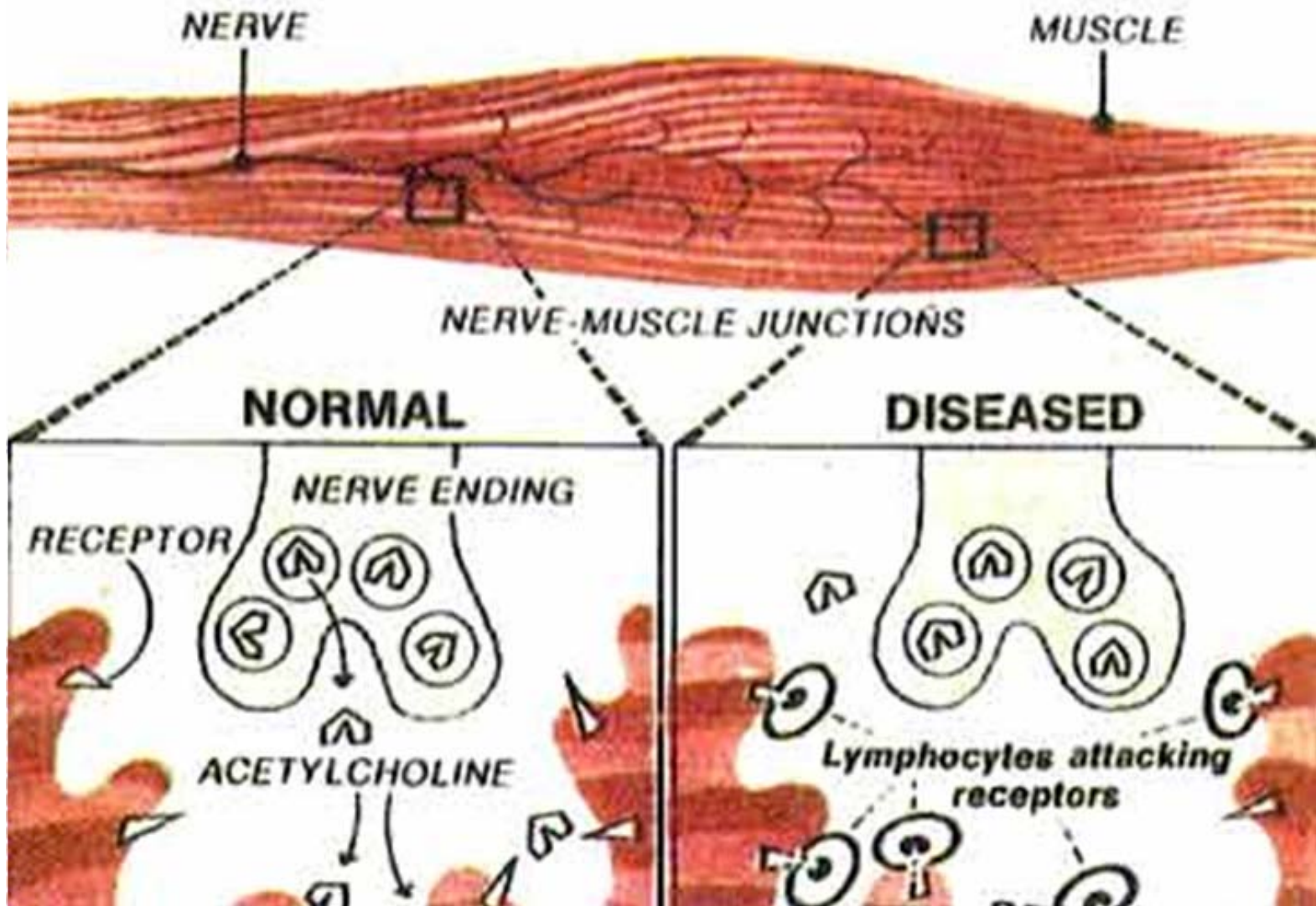


- 1) La fijación del ligando cambia la conformación del receptor
- 2) Iones específicos fluyen a través de él
- 3) El desplazamiento iónico altera el potencial eléctrico a través de la MP

Ej: receptor de acetilcolina de la unión neuromuscular

UNION NEUROMUSCULAR





Las células inmunitarias eligen como objetivo y atacan a las propias células del cuerpo (una respuesta autoinmunitaria). Esta respuesta inmunitaria produce anticuerpos que se adhieren a las áreas afectadas, impidiendo que las células musculares reciban mensajes químicos (neurotransmisores) desde la neurona.

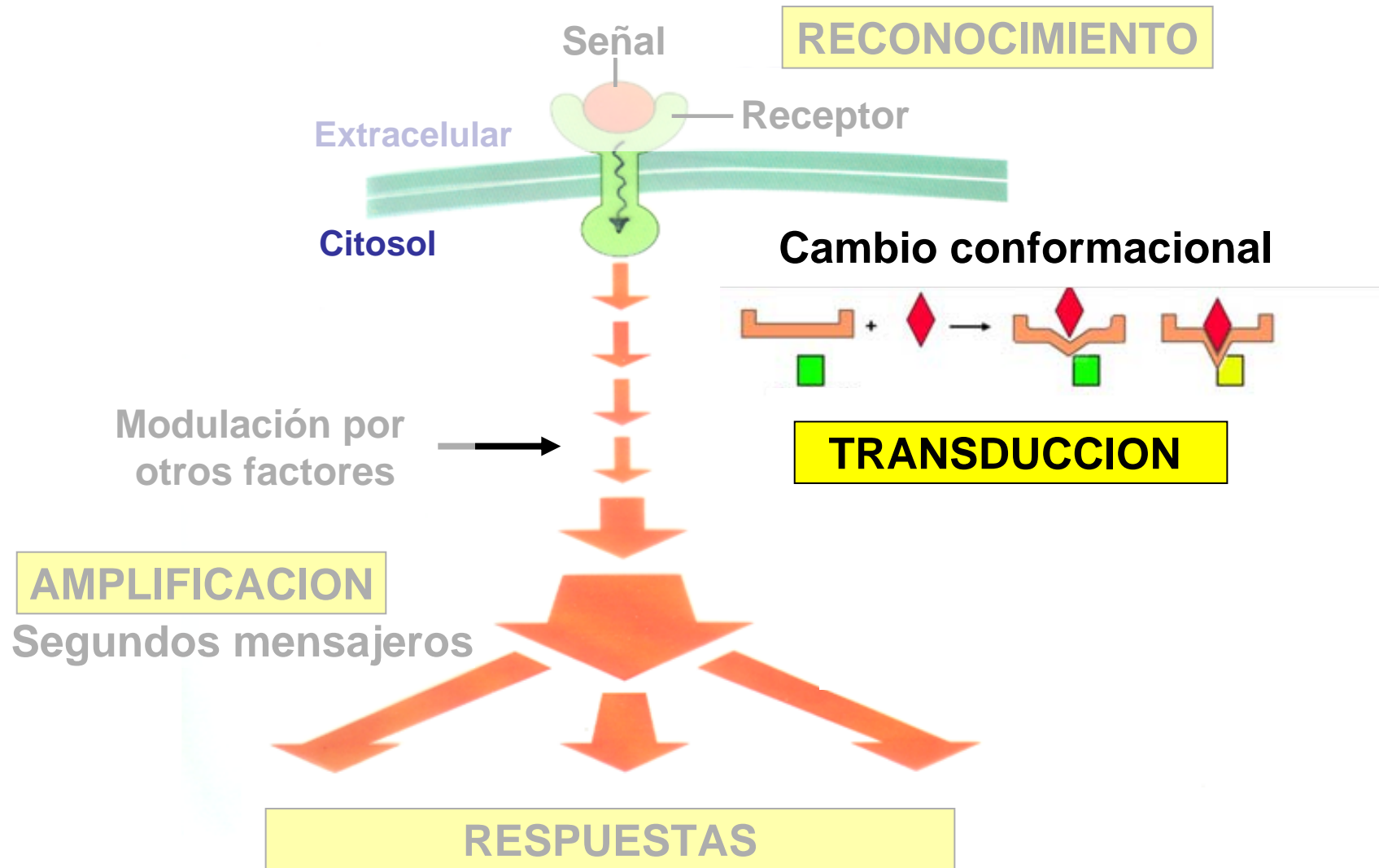
MIASTENIA GRAVIS

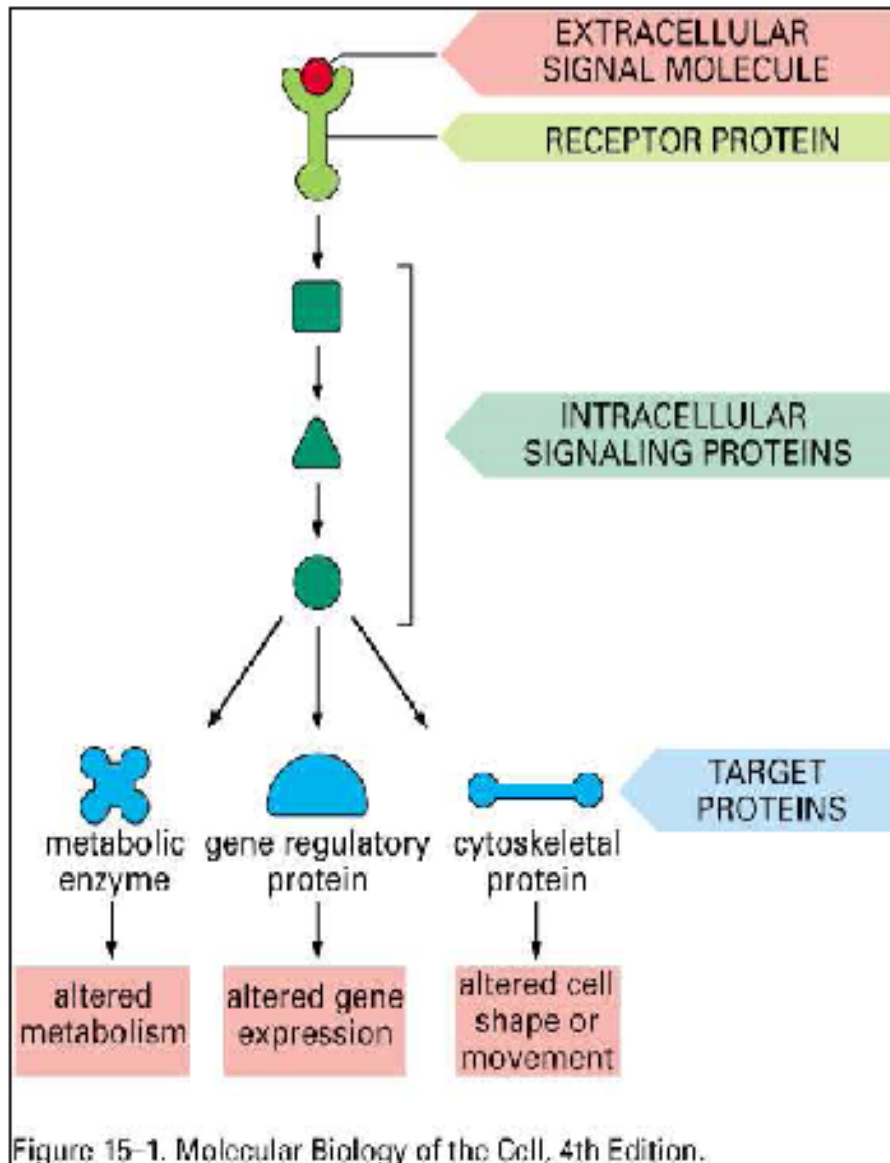
(debilidad muscular grave)



- ✓ **Se crean autoanticuerpos contra unos receptores situados en las fibras musculares.**
- ✓ **Estos receptores son los encargados de transmitir al músculo las señales enviadas por las motoneuronas.**
- ✓ **Los autoanticuerpos (anticuerpos contra los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular) bloquean y destruyen los receptores, dificultando así la transmisión de las señales.**
- ✓ **Esto origina una infraestimulación del músculo, lo que explica la debilidad muscular de esta enfermedad.**

CASCADA DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR





Transducción de señales: la presencia de una **señal extracelular** puede producir **cambios** en el **estado intracelular** sin que la señal inicial pase a través de la membrana plasmática.

Cascada de señalización permite la **amplificación**, **modulación**, y la **distribución** de la señal dentro de la célula.

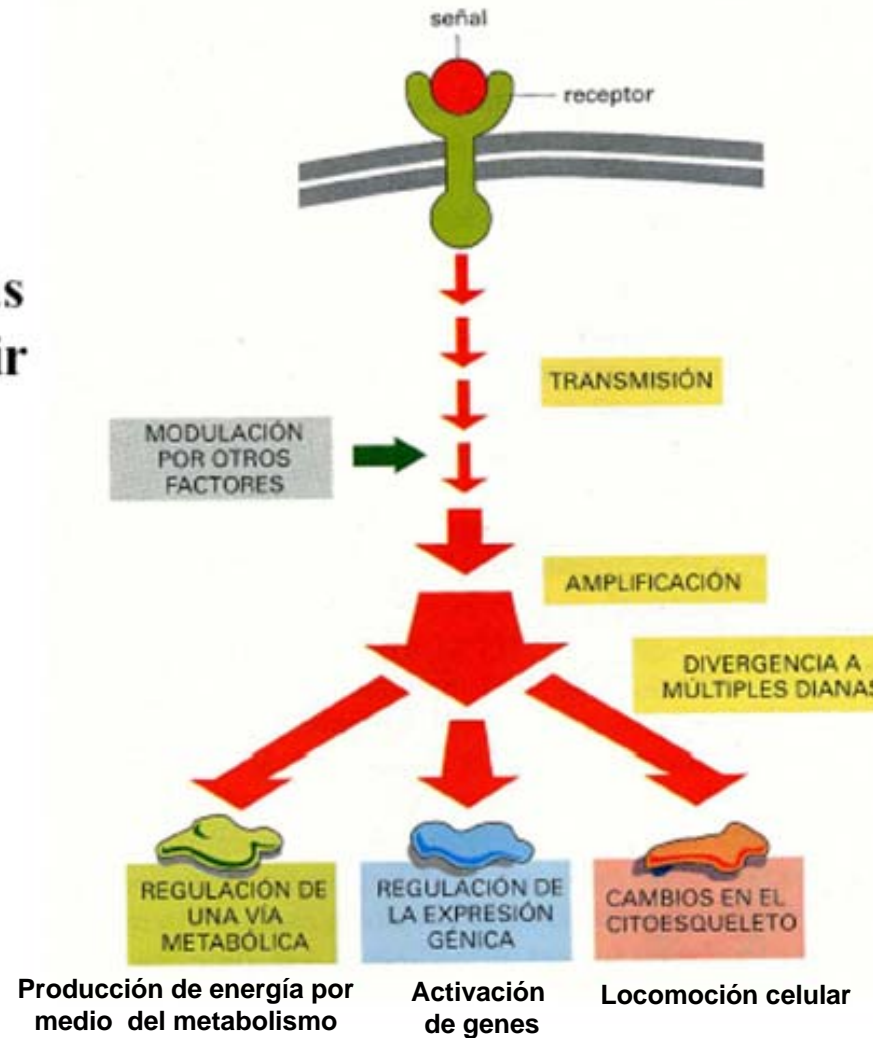
Figure 15-1. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Cascada de señalización

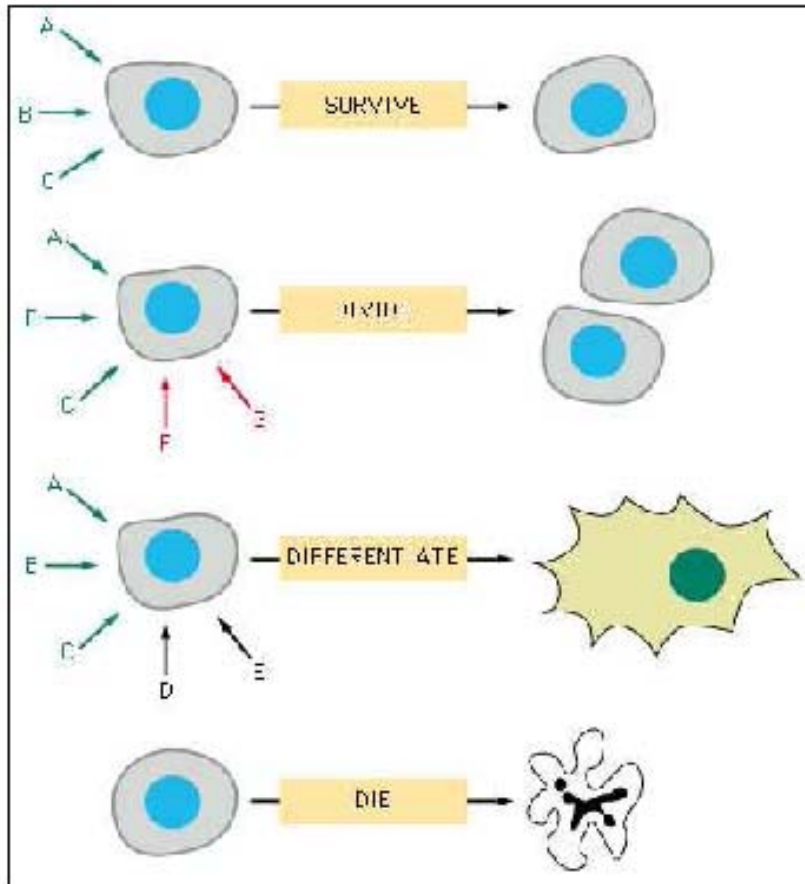
• **Secuencia de reacciones de proteínas que actúan en cadena para transmitir señal en la célula**

El mensaje es recibido a través de una serie de moléculas de señalización intracelulares hasta que un determinado enzima es activado, un determinado gen es expresado o se producen determinados cambios en el citoesqueleto

• **Las reacciones incluyen frecuentemente fosforilaciones y desfosforilaciones**



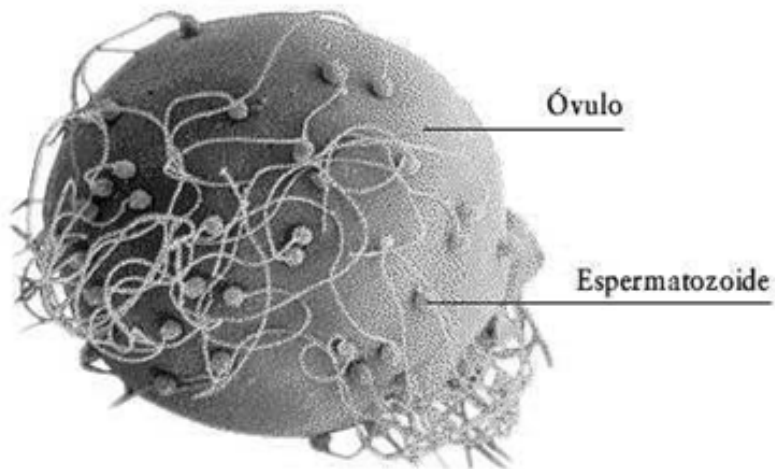
Señalización y Respuesta Celular



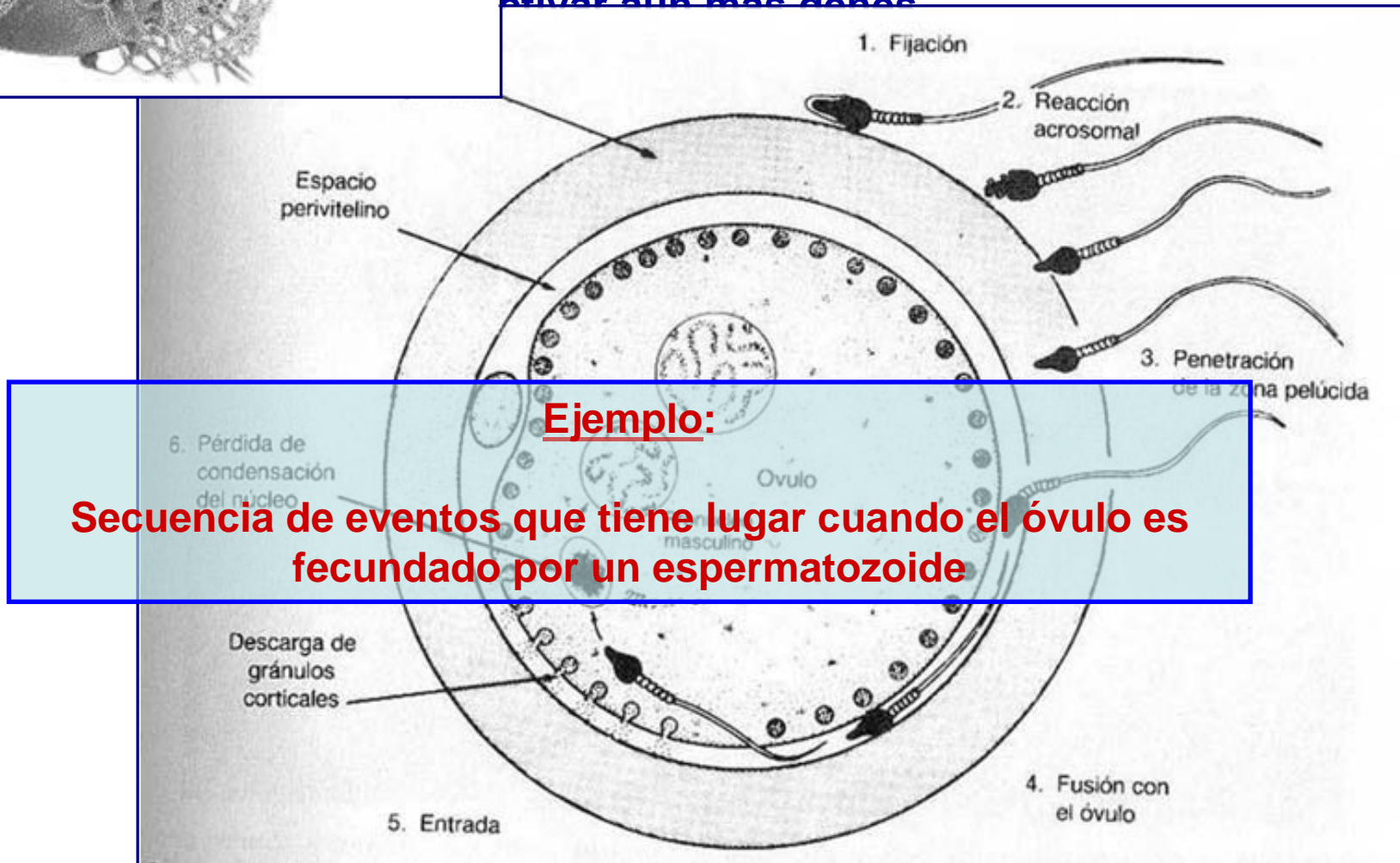
La ausencia de señales o de señales específicos determinan la muerte celular

- ✓ Generalmente, las células necesitan múltiples señales para una determinada respuesta.
- ✓ Las respuestas se relacionan con:
 - ✓ Supervivencia y/o metabolismo normal.
 - ✓ Proliferación
 - ✓ Diferenciación
 - ✓ Motilidad
 - ✓ Muerte celular

La **activación de genes** provoca muchos efectos, desde la traducción de genes en **proteínas**, muchas de las cuales son enzimas, proteínas reguladoras de la actividad metabólica o factores de transcripción



Los factores de transcripción
activar aún más genes



Comunicación celular mediante señalización intracelular necesita de 6 etapas

- 1. **Síntesis:** de la molécula señalizadora (**ligando**)
- 2. **Liberación:** de la molécula señalizadora por la célula
- 3. **Transporte:** de la señal hacia la célula diana
- 4. **Detección de la señal:** por el **receptor** específico
- 5. **Respuesta:** cambio celular (**metabolismo, motilidad, diferenciación, proliferación, supervivencia, desarrollo**) desencadenado por la unión **receptor-ligando**
- 6. **Retirada de la señal:** la **respuesta celular** es temporal