

Tema 29. Mecanismos moleculares de señalización

Jerarquía de la señalización hormonal. Tipos de hormonas. Tipos de receptores hormonales. Mecanismos bioquímicos generales de señalización. Receptores de membrana. Receptores acoplados a proteínas G. Segundos mensajeros hormonales. Proteínas con actividad enzimática ligadas a membrana. Proteínas efectoras. Receptores proteína quinasa y ligados a proteína quinasa. Mecanismo de acción del glucagón y de la insulina. Receptor/efector del óxido nítrico. Mecanismo de acción de las hormonas esteroides y tiroideas. Papel de las principales hormonas implicadas en la regulación del metabolismo energético.

BIOQUÍMICA-1º de Medicina Departamento de Biología Molecular Javier León



Tema 29

1

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), Horm 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), acetil-colina (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
6. Oxido nítrico



Tema 29

2

Clasificación de receptores

Según su localización celular

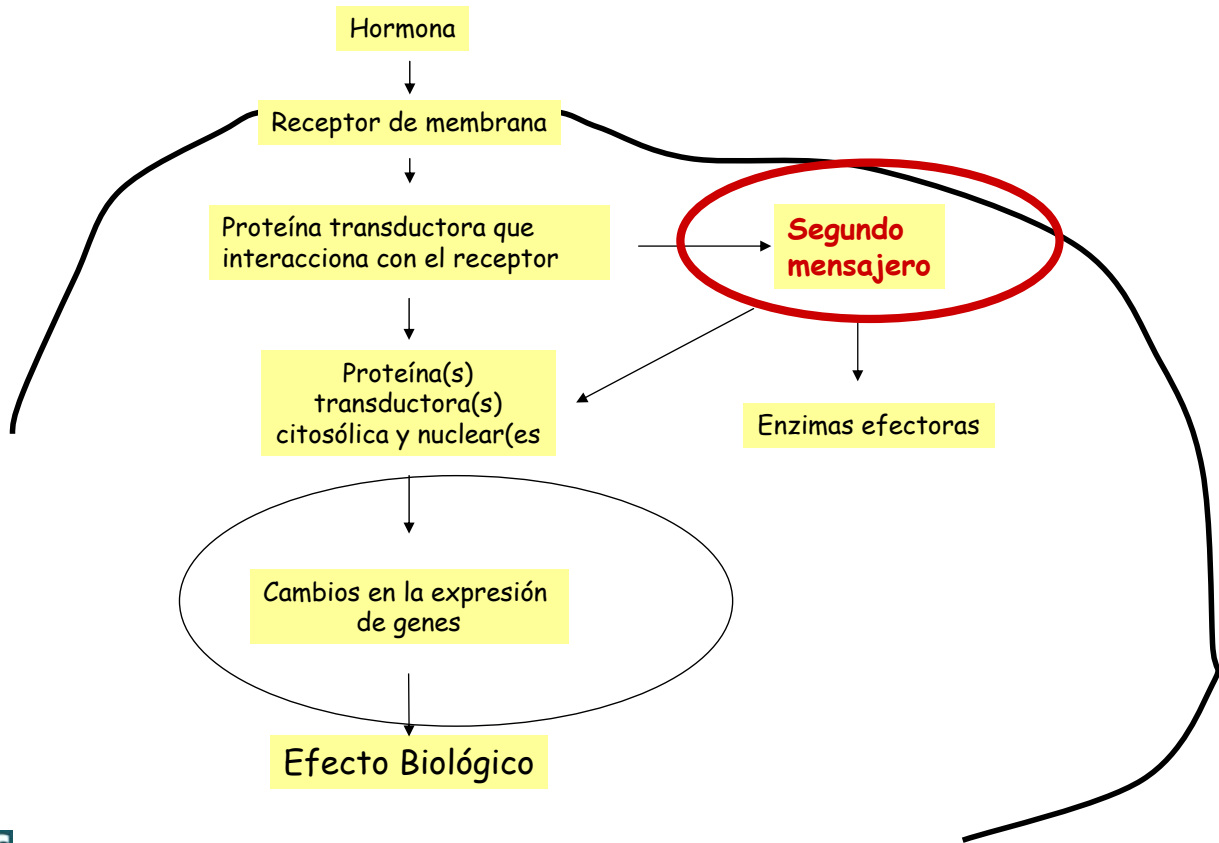
- a) De membrana (de hormonas hidrosolubles)
 - De siete dominios / Acoplados a proteínas G (GPCR)
 - Proteín-tirosina quinasas
 - Asociados a proteín-tirosina quinasas
 - Ser/Thr quinasas
 - Canales iónicos
- b) Intracelulares (de hormonas liposolubles)
 - De hormonas esteroideas (receptores nucleares)
 - De retinoides (receptores nucleares)
 - De hormonas tiroideas (receptores nucleares)
 - De oxido nítrico

Clasificación de receptores

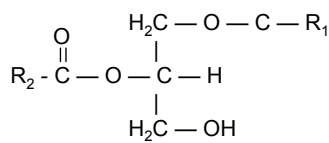
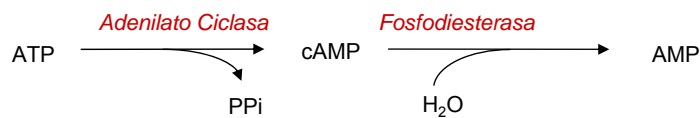
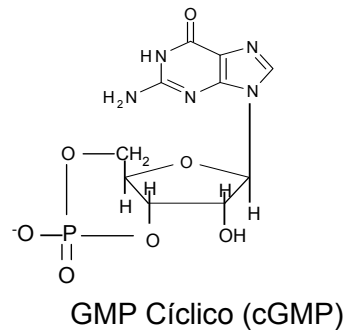
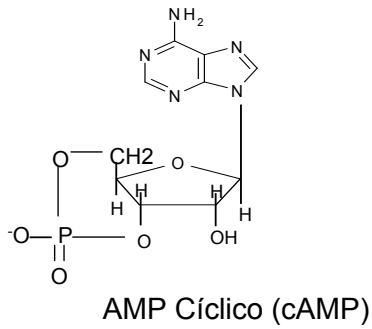
Según su actividad bioquímica

- a) Activan proteínas G grandes
 - Acoplados a proteínas G (GPCR)
- b) Activan actividad proteína quinasa (propia o de otra quinasa asociada)
 - Proteín-tirosina quinasas
 - Asociados a proteín-tirosina quinasas
 - Serina/Treonina quinasas
- c) Se unen a DNA y regulan genes
 - Receptores de hormonas esteroideas, tiroideas y retinoides
- d) Permiten o impiden el paso de iones
 - Canales iónicos
- e) Receptor=efector: Guanilato ciclasa (receptor de NO)

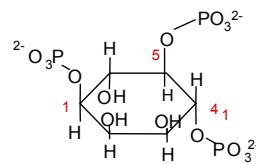
Mecanismo de acción hormonal (hormonas hidrosolubles)



Cinco principales segundos mensajeros hormonales



1,2- Diacil-glicerol



Inositol 1,4,5 trisfosfato



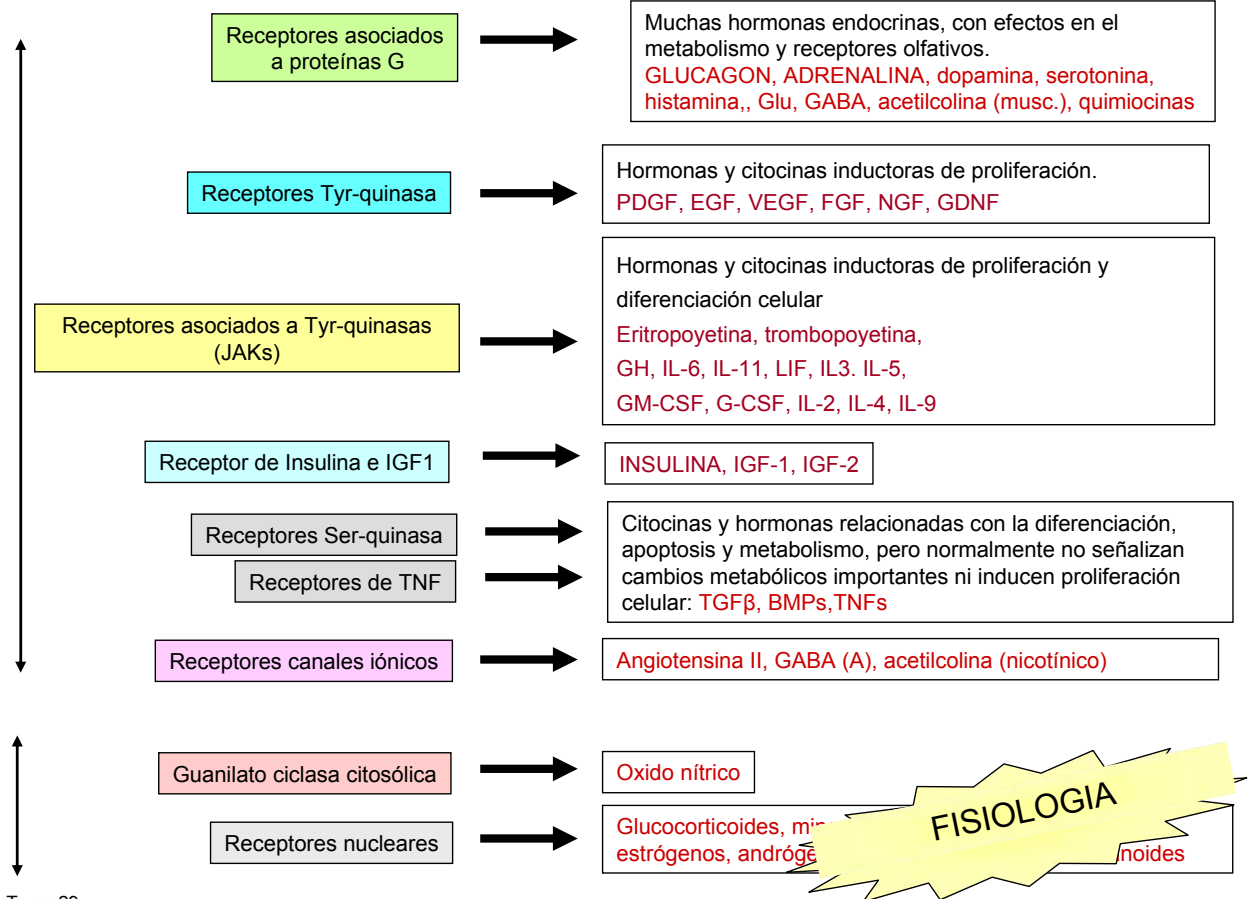
Iones Calcio

Receptores

Hormonas/Citocinas

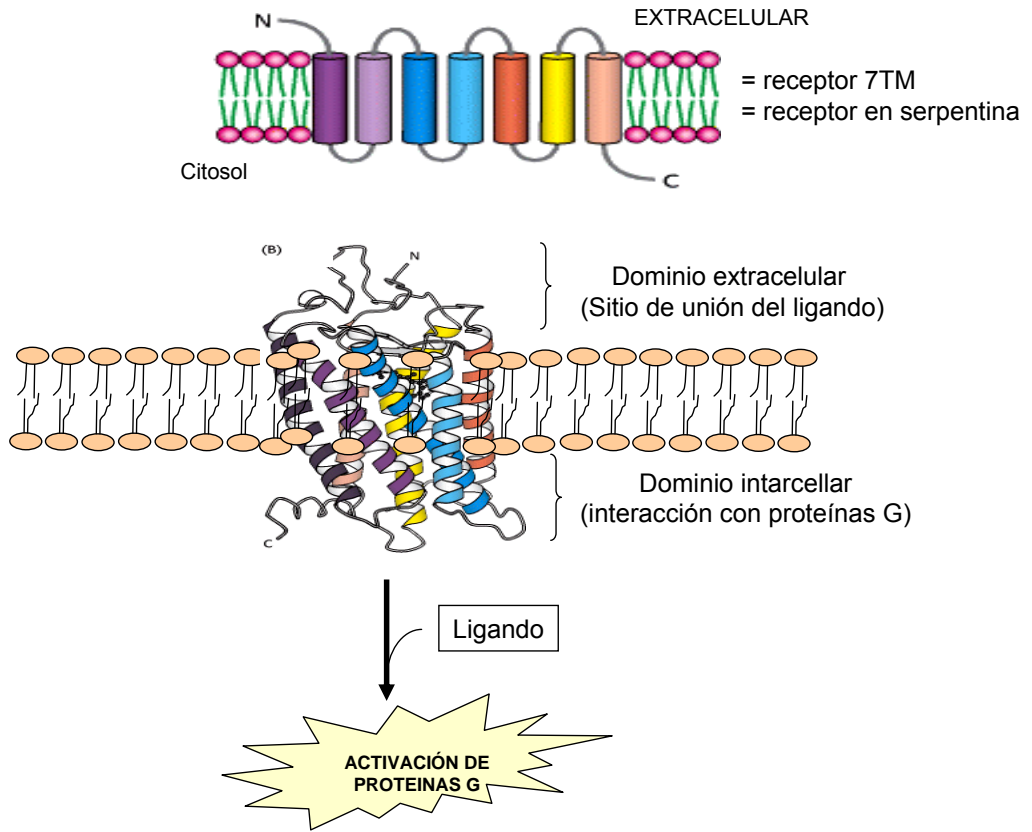
DE MEMBRANA

INTRACELULARES

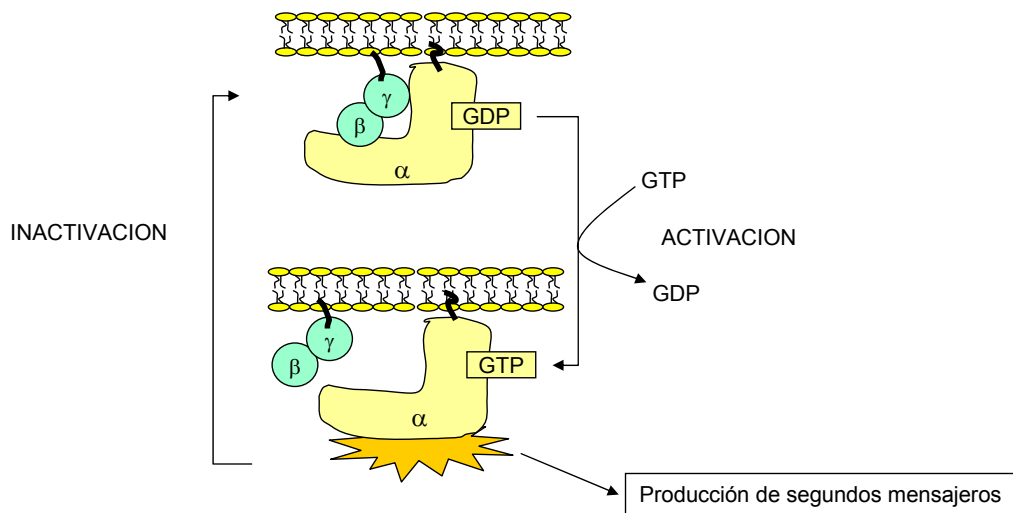


FISIOLOGIA

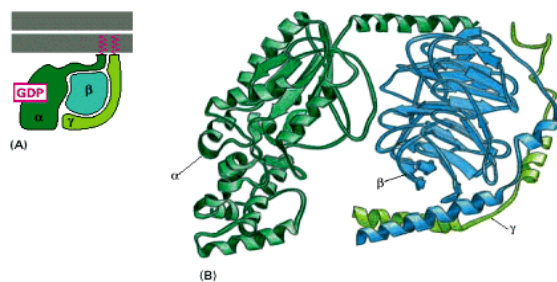
Estructuras de los receptores acoplados a proteínas G



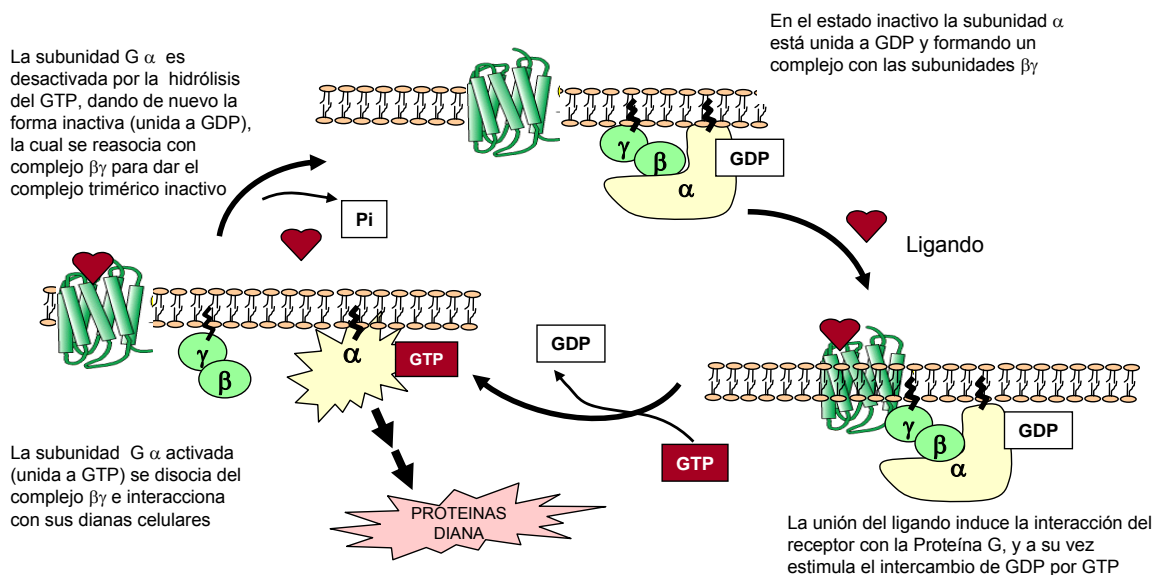
Ciclo de las proteínas G heterotriméricas



Estructura de una proteína G trimérica inactiva

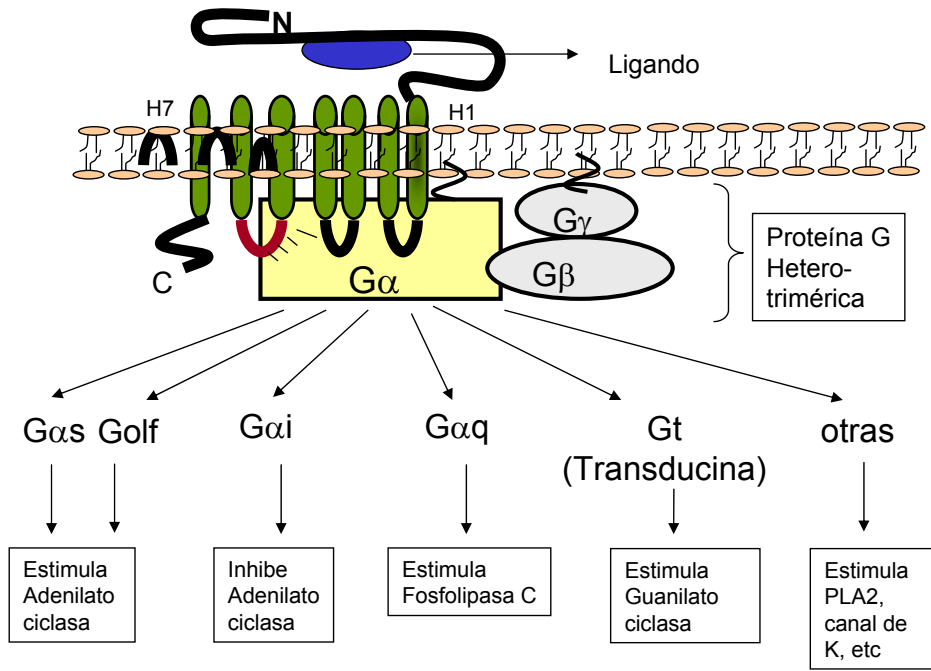


Activación de las proteínas G

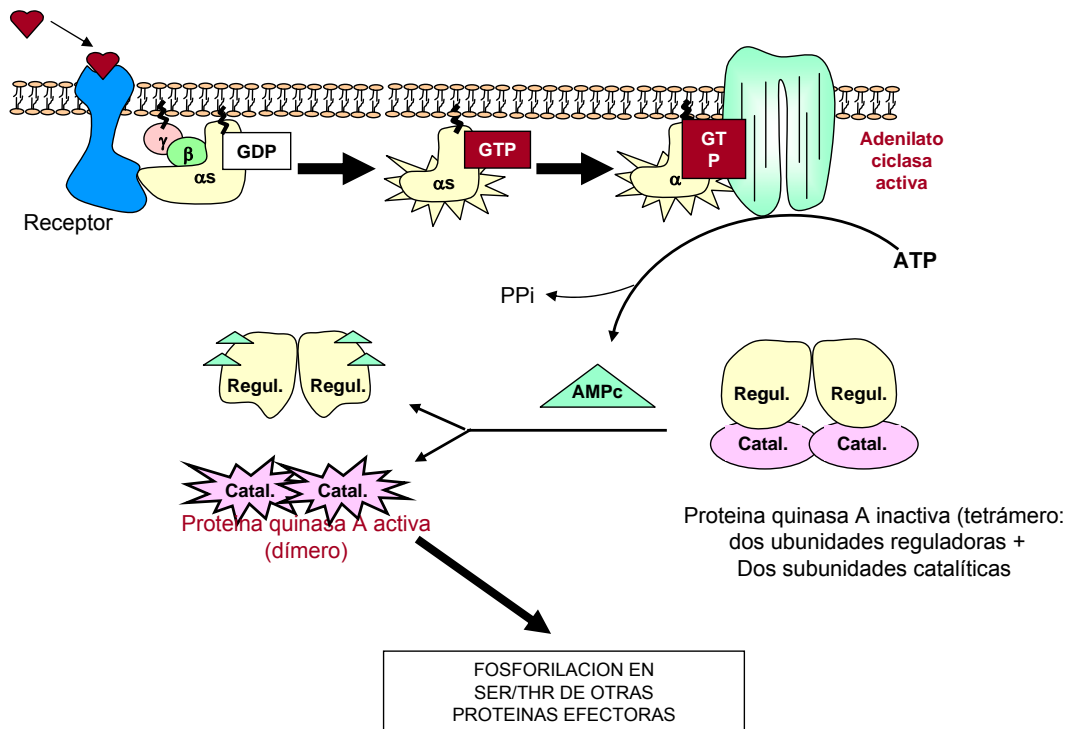


(Modificado de Cooper, "The Cell" Saunders, 1997, pag 530)

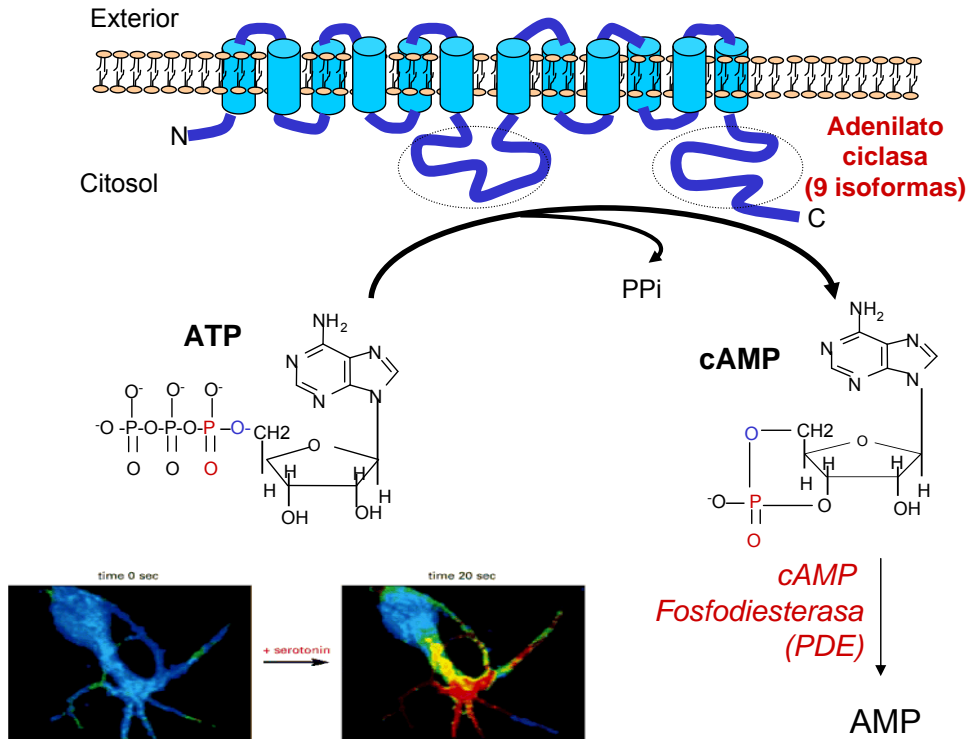
Tipos de subunidades $G\alpha$



Activación de adenilato ciclasa y PKA por proteínas $G\alpha_s$ y $G\alpha_i$

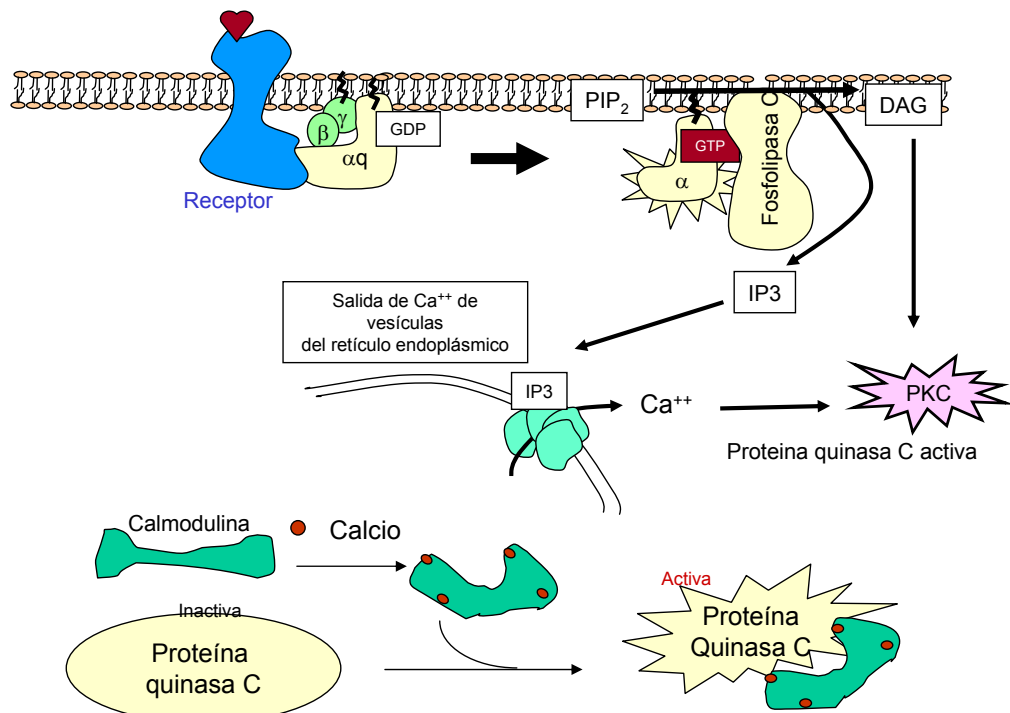


Actividad de la adenilato ciclasa



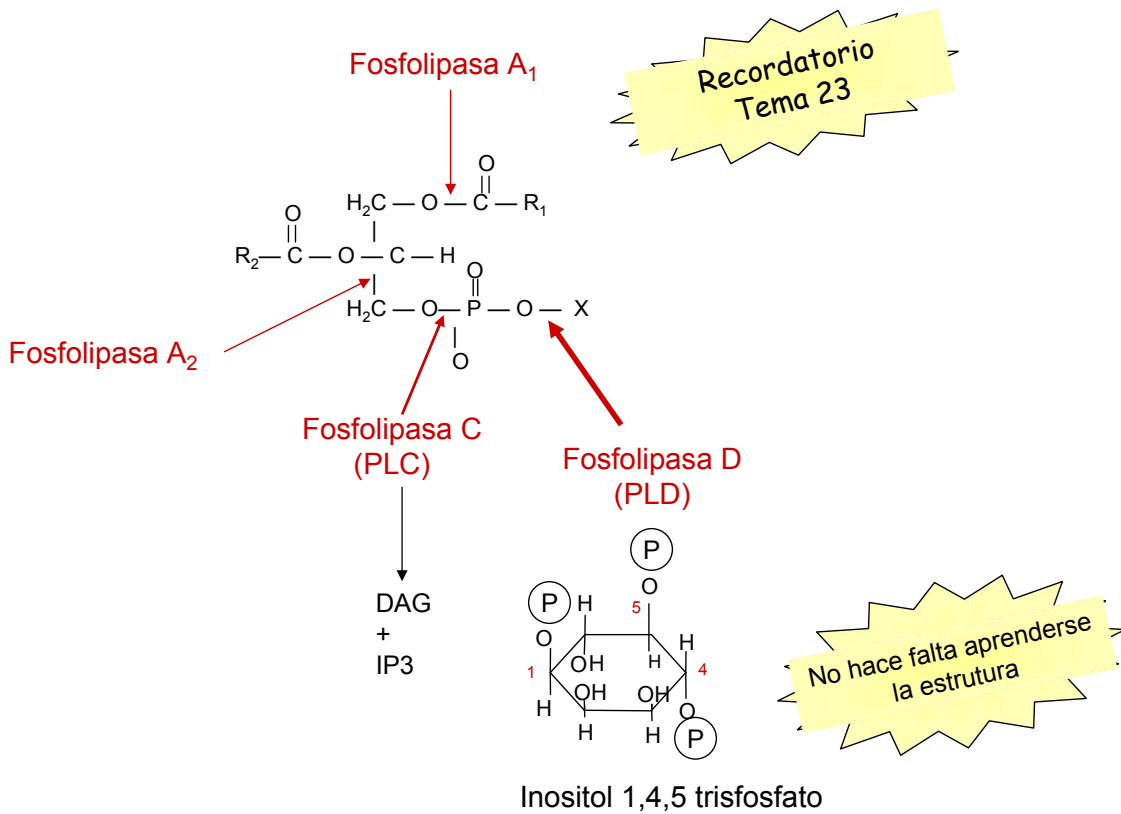
Acumulación de cAMP en una neurona estimulada con 10 nM serotonina 20 seg
(Alberts et al. Molecular Biology of the Cell, Garland Pub. 2002)

Activación de PLC por proteínas Gαq

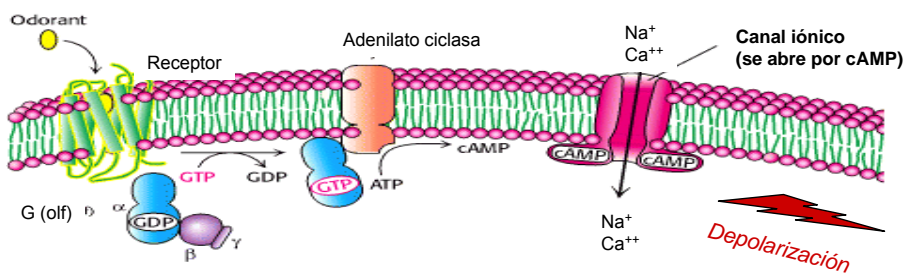


Animación GPCR –PLC-Ca (Keeley) <http://entochem.tamu.edu/G-Protein/index.html>

Sitios de corte de los principales tipos de fosfolipasas



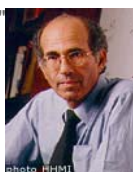
Transducción de la señal olfativa



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2004

"for their discoveries of odorant receptors and the organization of the olfactory system"

Columbia University
New York, NY, USA;
Howard Hughes Medical
Institute
b. 1946



Richard Axel

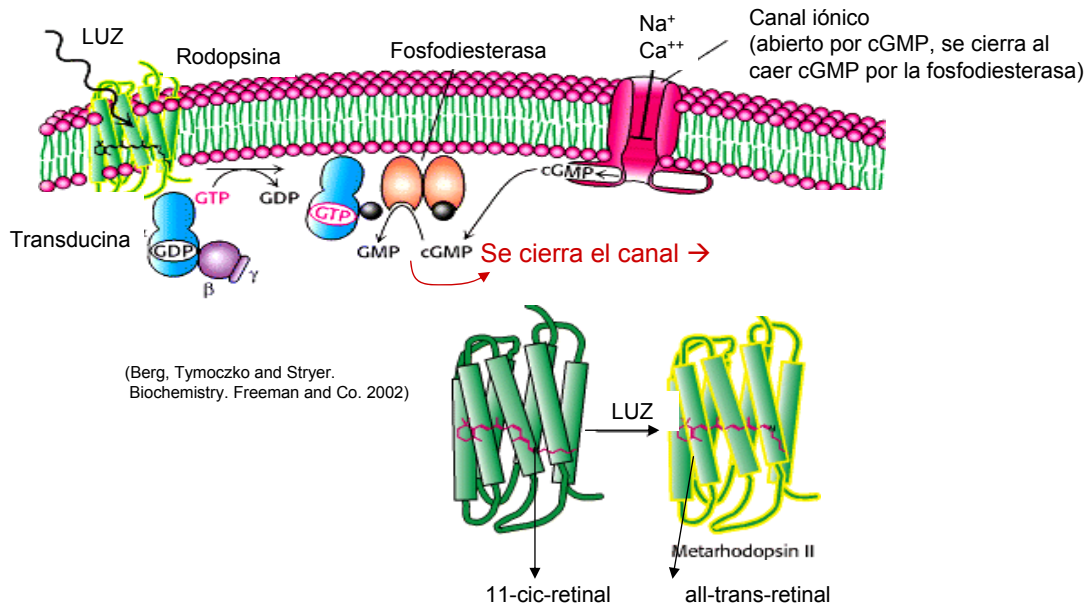


Linda B. Buck

Howard Hughes Medical Institute
University of Washington; Fred
Hutchinson Cancer Research
Center
Seattle, WA, USA. B 1947

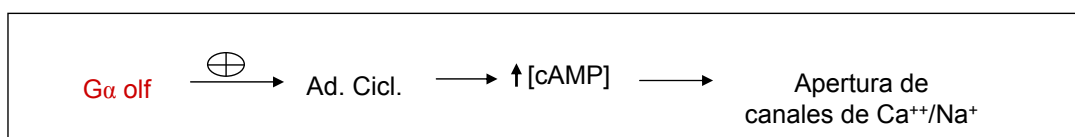
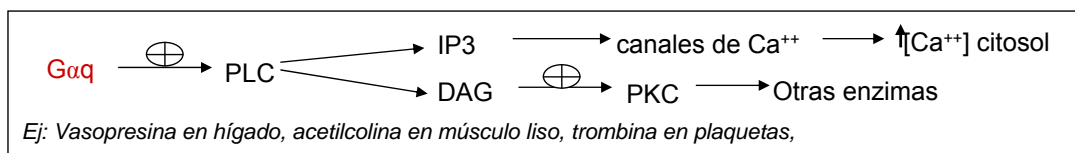
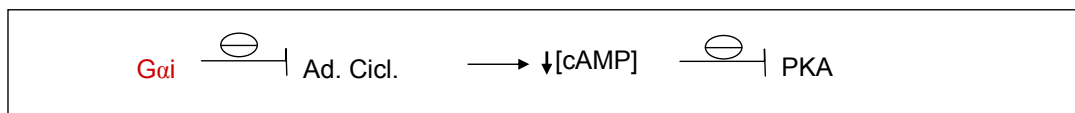
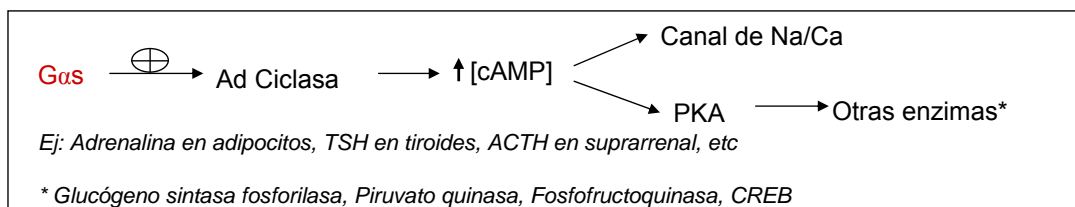
<http://nobelprize.org/medicine/laureates/2004/>

Transducción de la señal visual

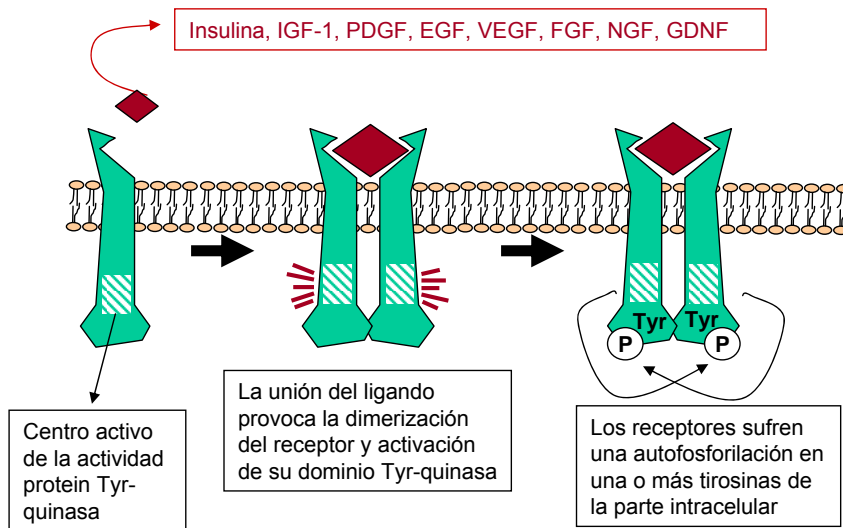


Isomerización Rodopsina: <http://www.blackwellpublishing.com/matthews/rhodopsin.html>

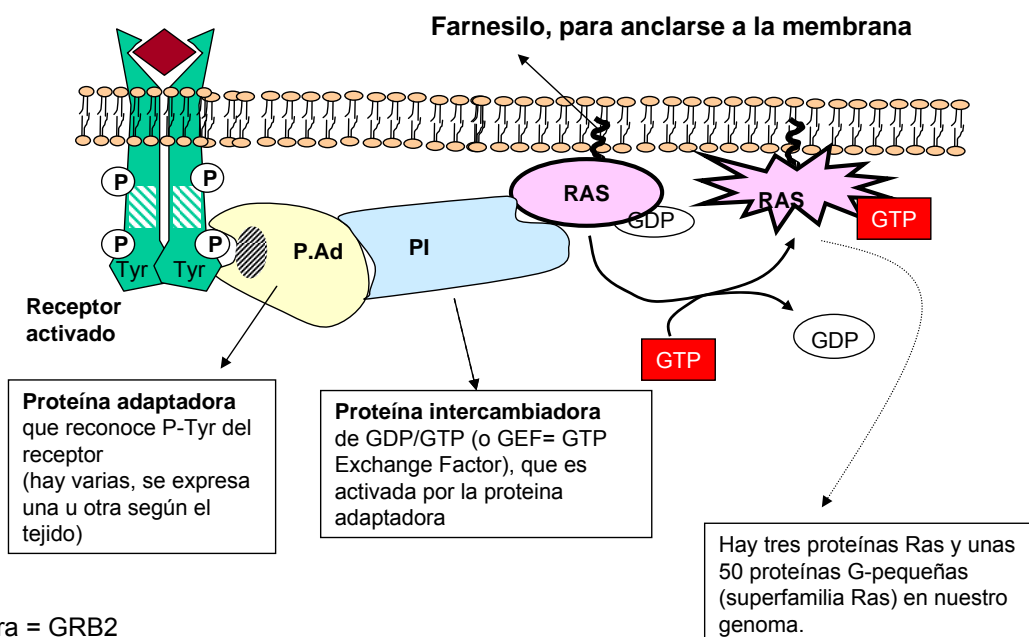
RESUMEN de proteínas Galfa



Activación de receptores tirosina-quinasa



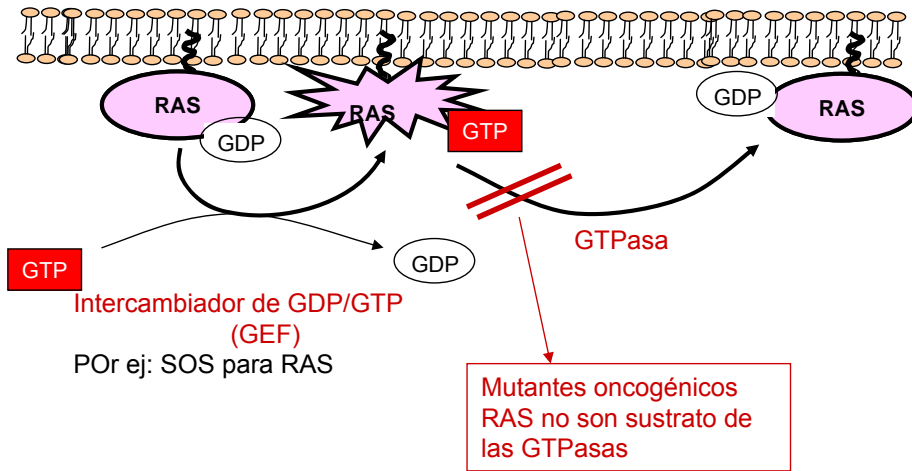
Señalización por Proteínas G-pequeñas (Ras)



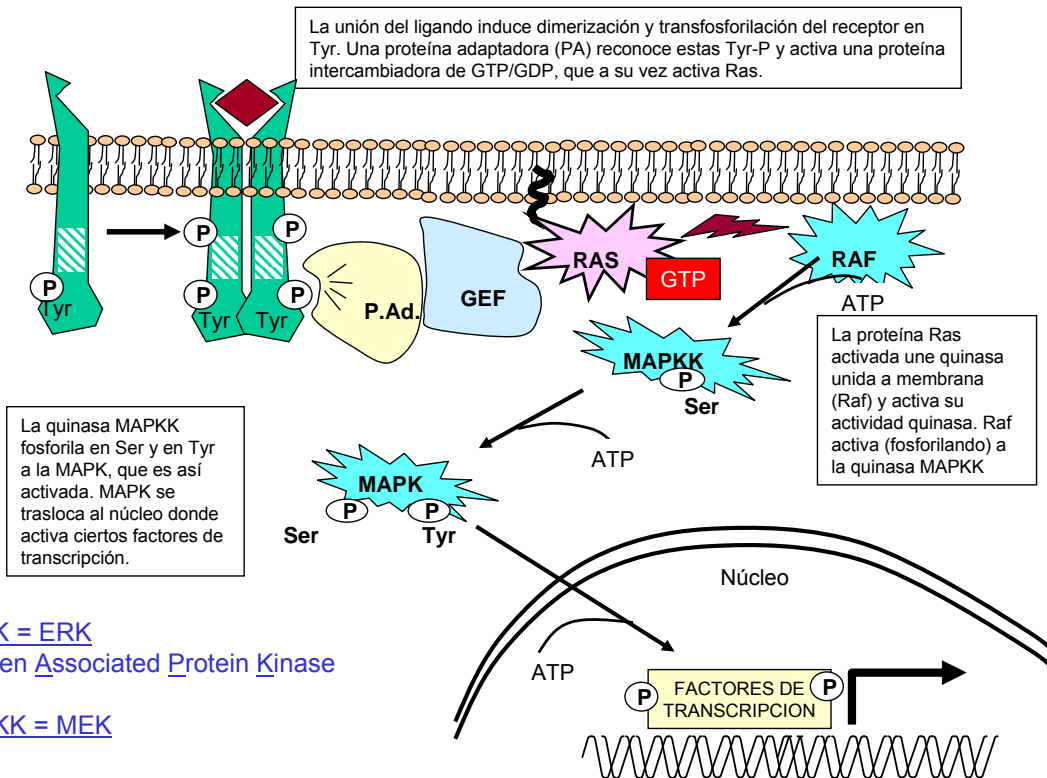
P. Adaptadora = GRB2
 P. Intercambiadora de GTP (GEF) = SOS, RAL
 P. G pequeña = **RAS**, RHO, RAC

Muchos tumores humanos tienen un gen Ras mutado, que da lugar a una proteína constitutivamente unida a GTP (=activa)

Señalización por Proteínas G-pequeñas (Ras)

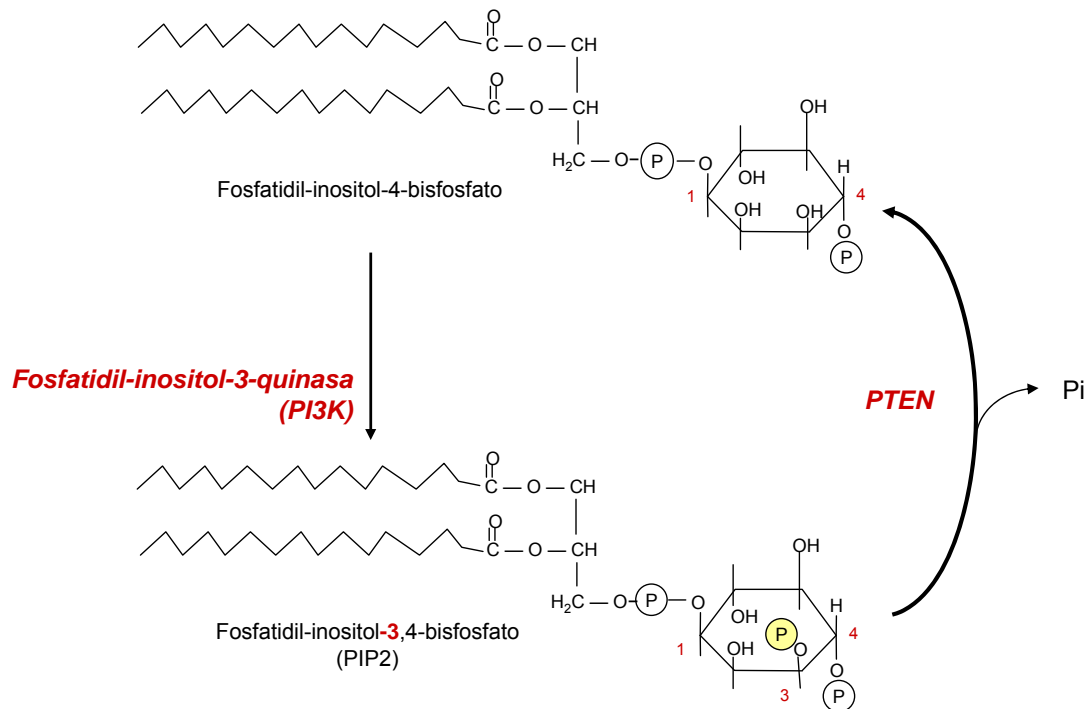
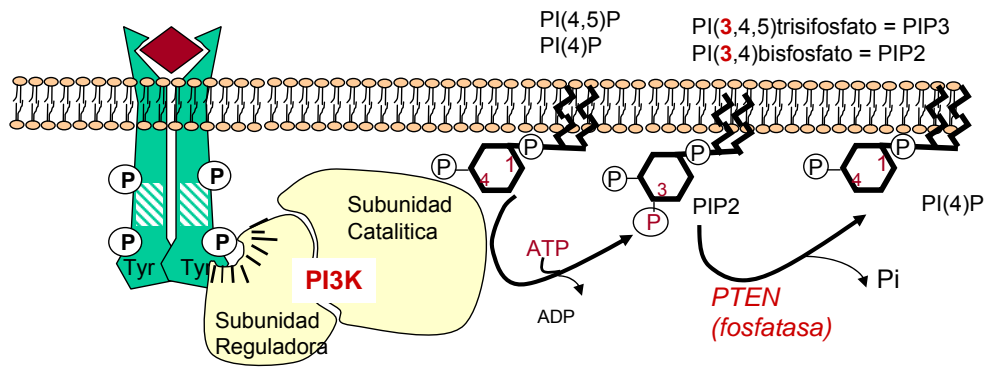


Ruta de señalización por proteínas Ras

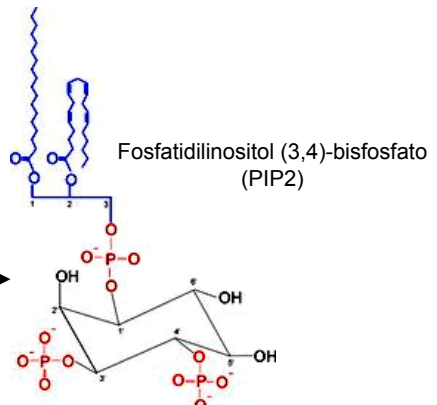
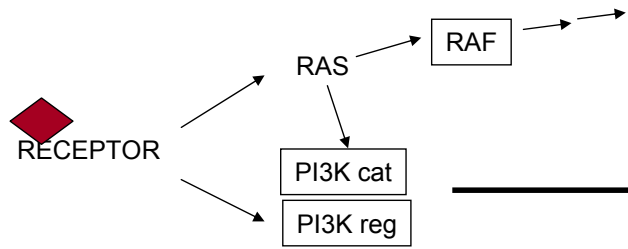
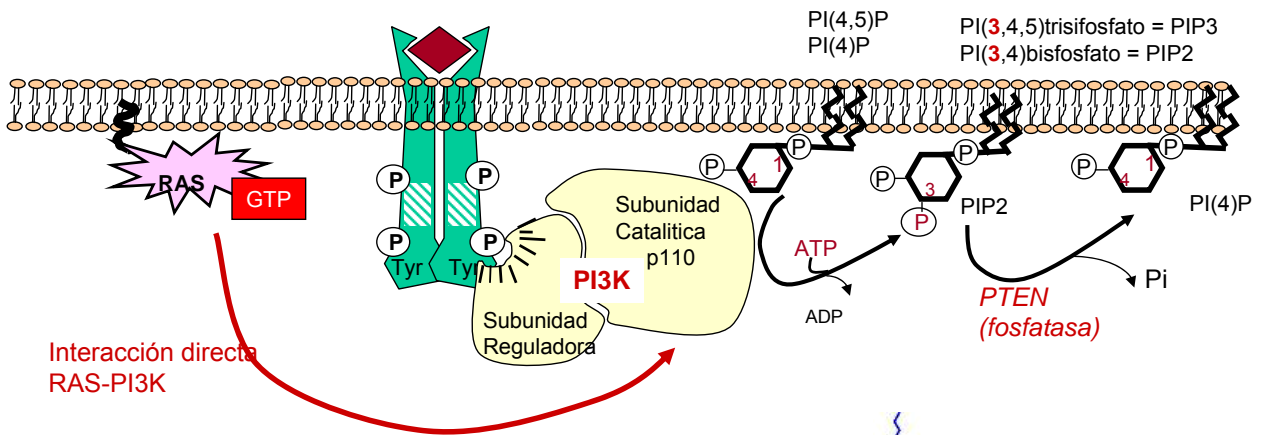


RAS: <http://www.bio.davidson.edu/courses/Immunology/Flash/MAPK.html>

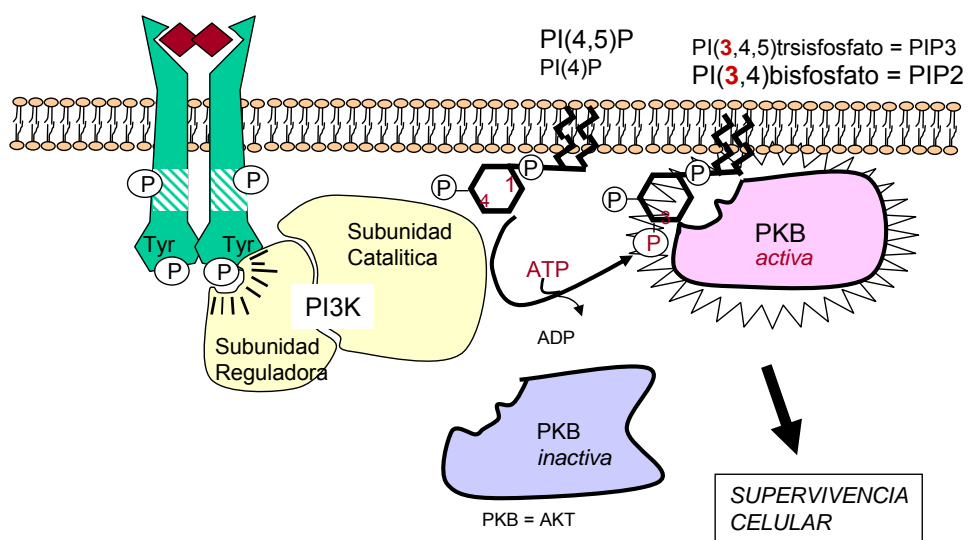
Transmisión de señal por PI3K



Transmisión de señal por PI3K



Activación de PKB por PI3K



Los mecanismos moleculares de señalización basados en múltiples proteínas/enzimas señalizadoras desde el receptor consiguen

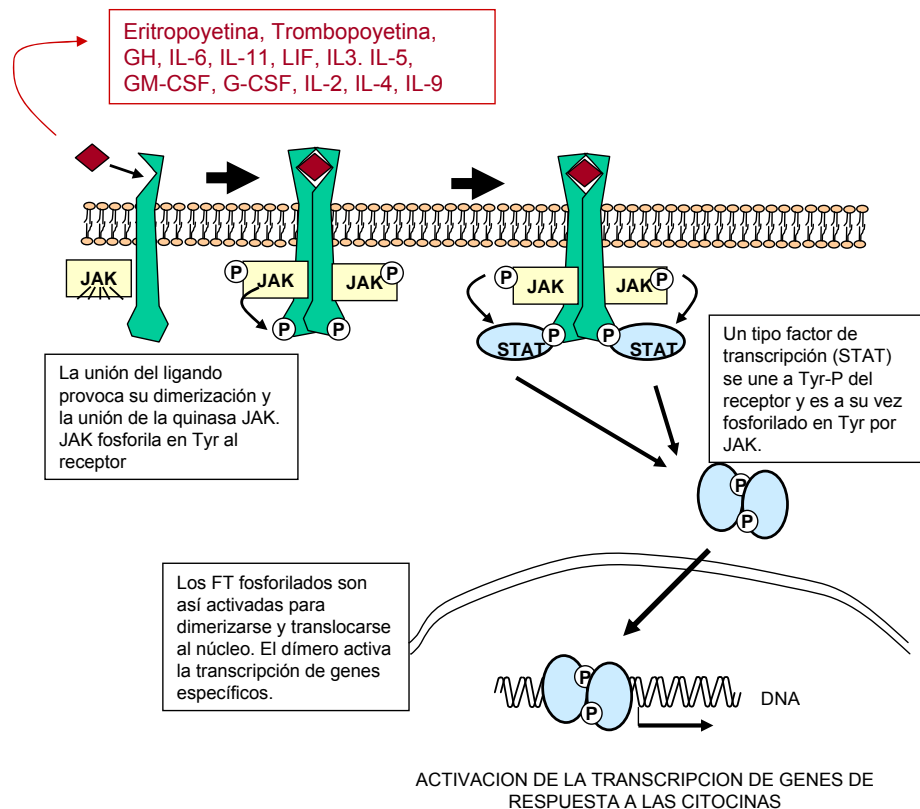
1. Mayor especificidad: afinidades altas ($K_d \sim 10^{-9} - 10^{-10}$) y expresión específica de tejido de receptores y proteínas señalizadoras
2. Amplificación de la señal por cascadas enzimáticas
3. Mayor capacidad de desensibilización y adaptación al estímulo continuado al inhibirse proteínas transductoras intermedias
4. Integración de señales en la misma célula

La transducción de señal implica amplificación de la señal

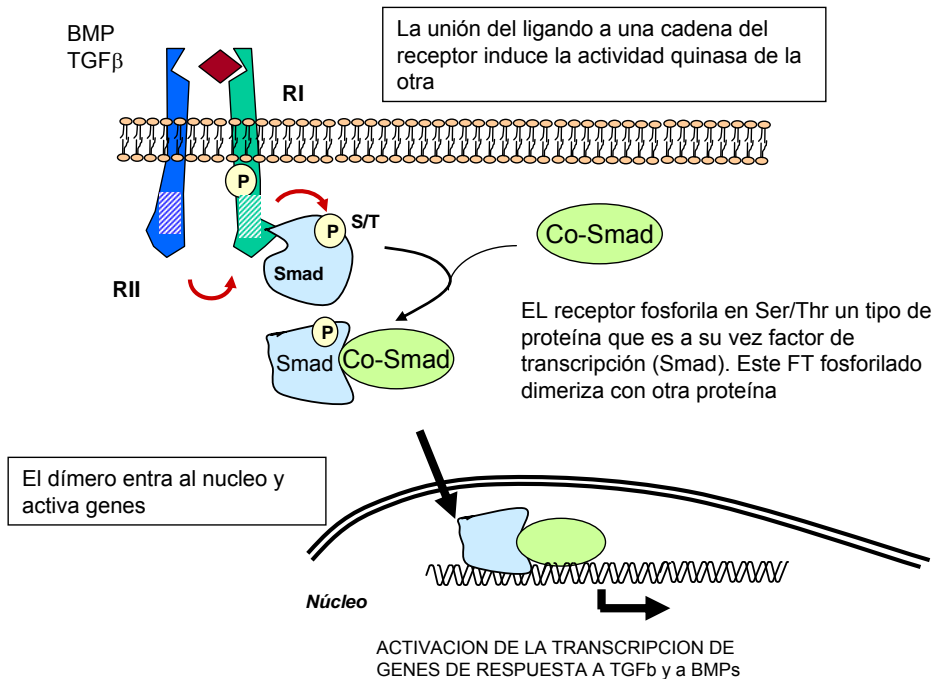
RAS-domino <http://www.learner.org/channel/courses/biology/units/cancer/images.html>

<http://es.youtube.com/watch?v=L9dsg0wJRR8>

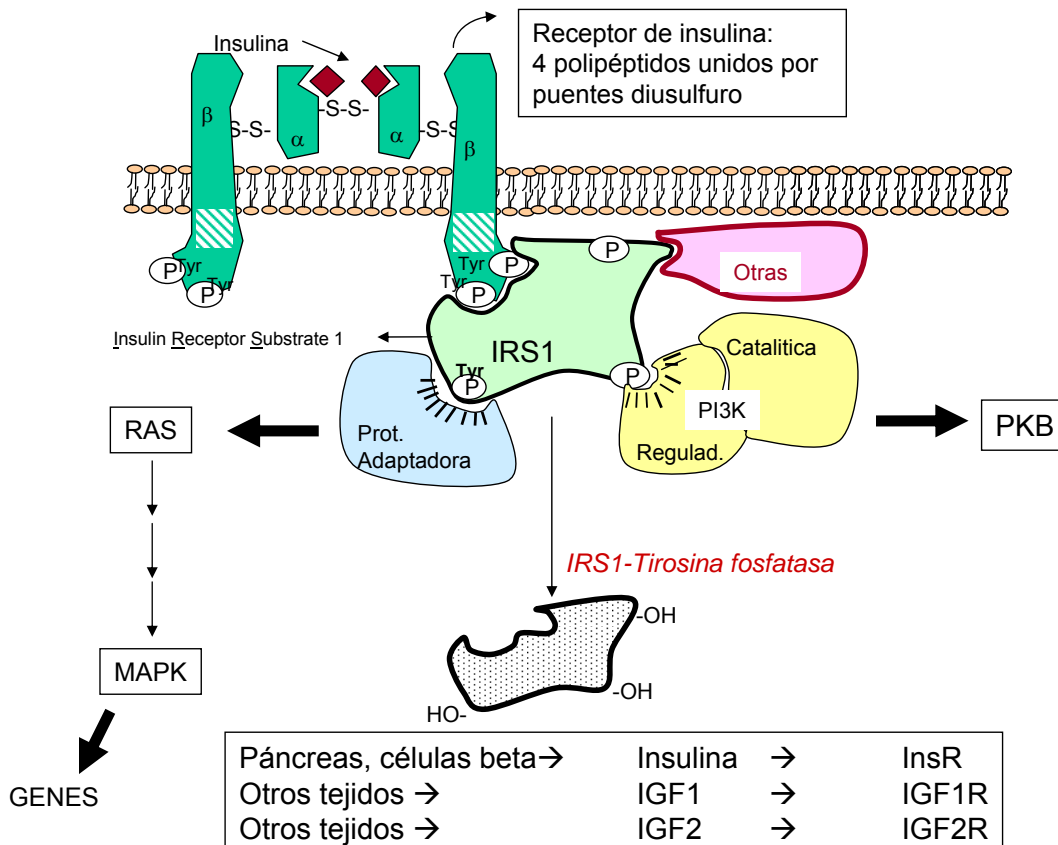
Transducción de señal desde receptores de citoquinas



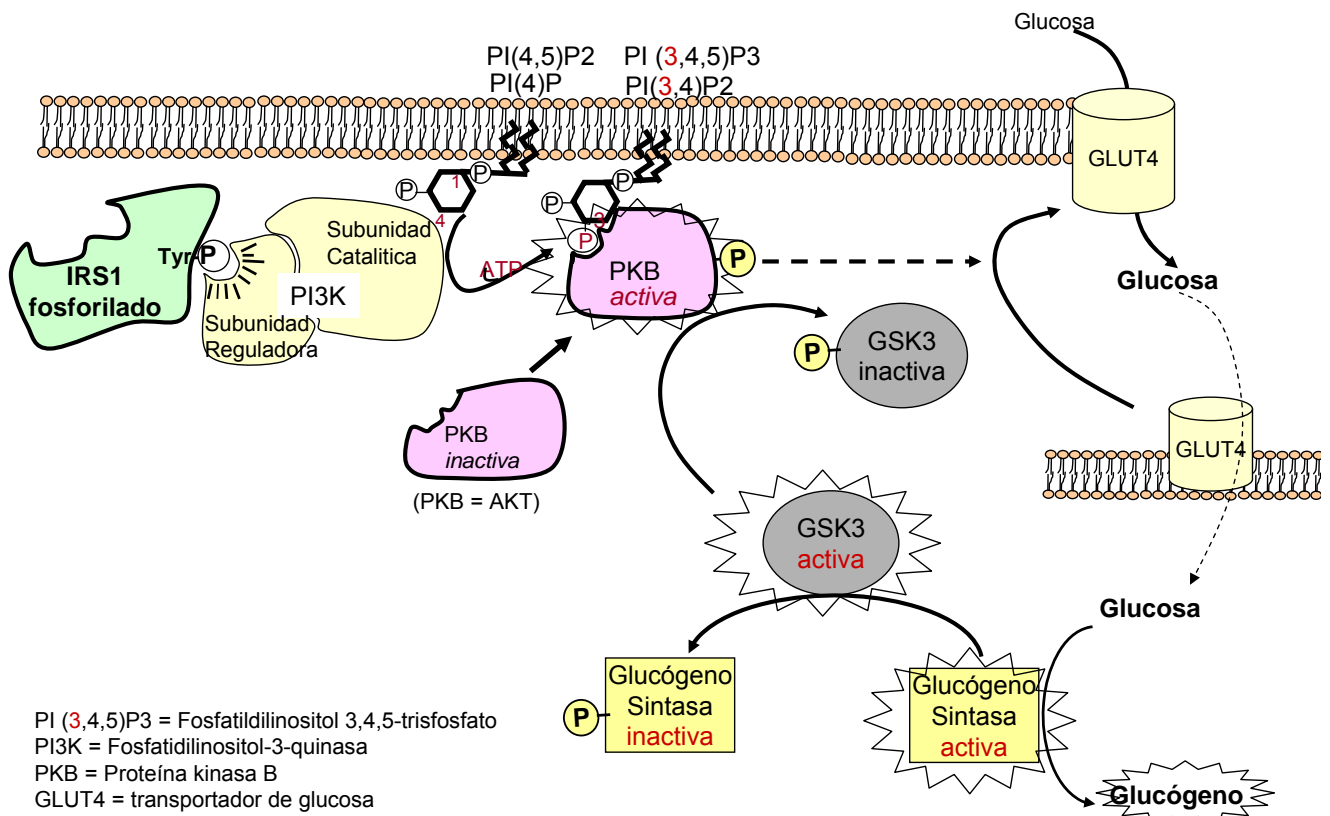
Señalización desde receptores de TGFβ y de BMPs



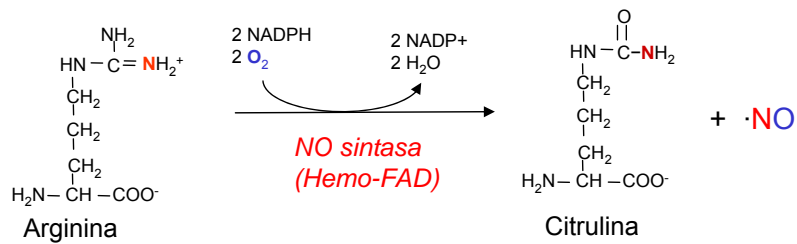
Señalización desde el receptor de la insulina



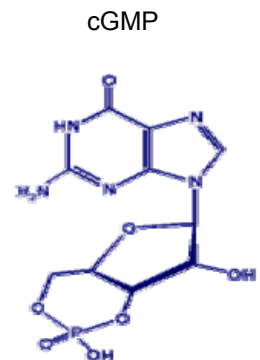
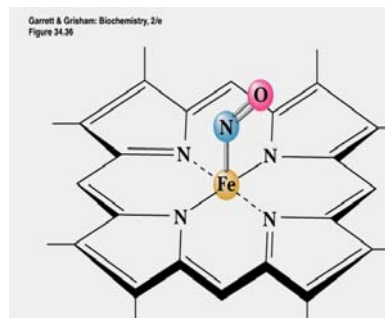
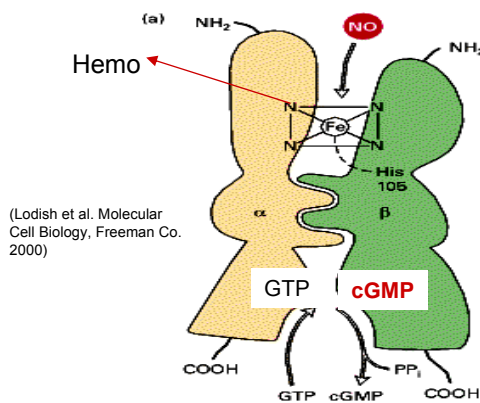
Transmisión de señal por Insulina – PKB – glucógeno – GLUT4



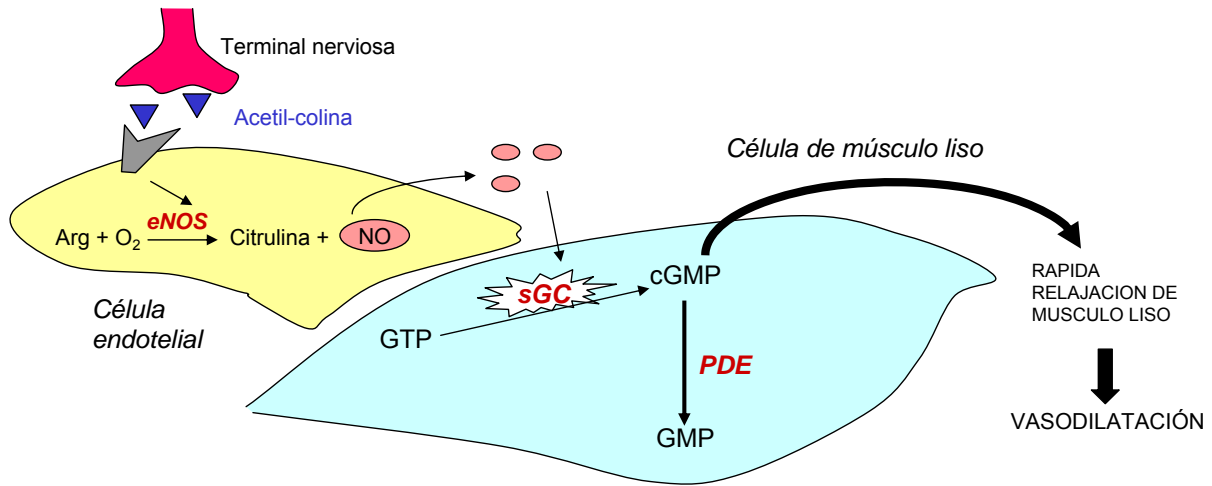
Síntesis de óxido nítrico



Receptor del NO = Guanilato ciclasa soluble (citoplasmático)



Activación de PKG por cGMP

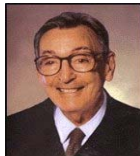


eNOS: Sintetasa de óxido nítrico (endotelial)
 sGC: Guanilato ciclasa soluble
 PDE: cGMP fosfodiesterasa

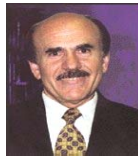
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998



"for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system"



Robert F. Furchgott
 SUNY Health Science
 Center Brooklyn, NY,
 USA. b. 1916

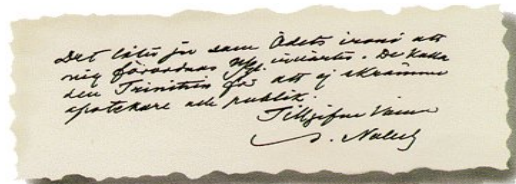
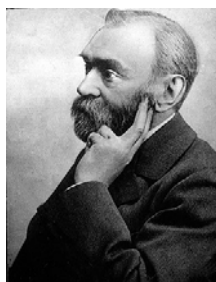


Louis J. Ignarro
 University of California
 School of Medicine
 Los Angeles, US
 b. 1941



Ferid Murad
 University of Texas
 Medical School at
 Houston, USA
 b. 1936

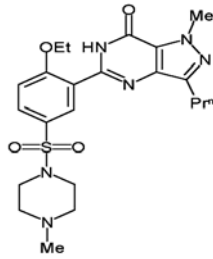
<http://nobelprize.org/medicine/laureates/1998/illpres/medicine.html>



"Parece una ironía del destino que me hayan prescrito de nitroglicerina como medicina. La han llamado Trinitrin para no confundir a los farmacéuticos y al público".
 Tu querido amigo,

A. Nobel

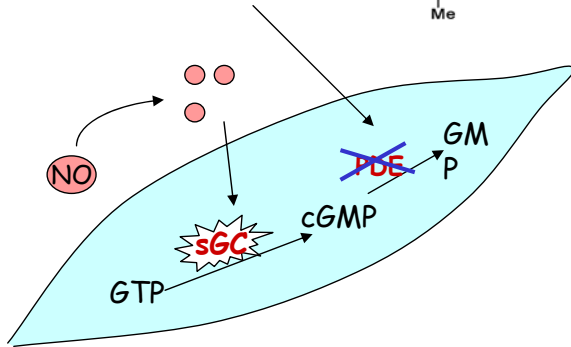
Sildenafil: inhibidor de cGMP fosfodiesterasa



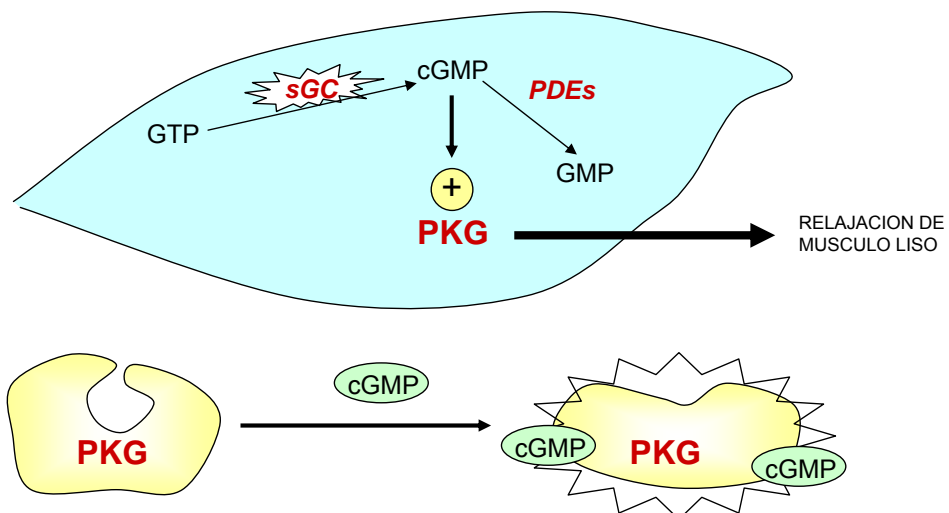
Especificidad del sildenafil sobre cGMP fosfodiesterasas (PDEs)

| Isozima | Organo | Actividad |
|---------|---------------------------------|-----------|
| PDE5 | Pene | 100% |
| PDE1 | Corazón, cerebro, vasculatura | 1,25% |
| PDE3 | Corazón | 0.02% |
| PDE11 | Corazón, pituitaria, testículos | 0.12% |
| PDE6 | Retina | 10% |

(hay 11 isoenzimas PDE en total)



Activación de PKG por cGMP



- cGMP
- Sube en respuesta a Oxido Nitrico ← Guanilato ciclasa
 - Baja en respuesta a luz ← Fosfodiesterasa ← Transducina
 - **Activa Proteína Quinasa G = PKG**

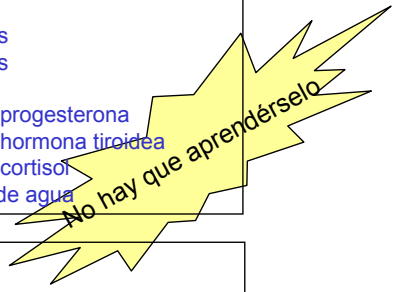
Las mismas señales y receptores → distintas respuestas según la célula

GPCR → Adenilato ciclasa → cAMP → Activación PKA → glucogenolisis en **HIGADO**

apertura canal iónico → impulso nervioso en **EPITELIO OLFATIVO**

RESPUESTAS INDUCIDAS POR HORMONAS MEDIADAS POR AMPc

| Tejido | Hormona | Respuesta |
|--------------------|----------------------|-------------------------------|
| Higado | Adrenalina, Glucagón | Glucogenolisis |
| Músculo | Adrenalina | Glucogenolisis |
| Adiposo | ACTH, Adrenalina | Lipolisis |
| Ovario | LH | Secreción de progesterona |
| Tiroides | TSH | Secreción de hormona tiroidea |
| Corteza suprarenal | ACTH | Secreción de cortisol |
| Riñón | Vasopresina | Reabsorción de agua |



RESPUESTAS A HORMONAS MEDIADAS POR IP3/DAG

| Tejido | Hormona | Respuesta |
|--------------|---------------------|------------------------|
| Higado | Vasopresina | Glucogenolisis |
| Páncreas | Acetilcolina | Secreción de amilasa |
| Músculo liso | Acetilcolina | Contracción |
| Plaquetas | Trombina | Agregación |
| Mastocitos | (unión de antígeno) | Secreción de histamina |

→ Hay diferencias en los niveles de proteínas señaladoras intermediarias y/o distintas isoformas según el tejido.