

MÓDULO DE RECEPCIÓN HORMONAL

*Juan Carlos Calvo
juancalvo@fibertel.com.ar*

Ninguna célula vive aislada

- supervivencia depende de una red de comunicación intercelular elaborada que coordina crecimiento, diferenciación y metabolismo
- células adyacentes una a otras se comunican, frecuentemente, a través de contacto célula - célula
- otras formas de comunicación cubren grandes distancias = moléculas de señalización extracelulares

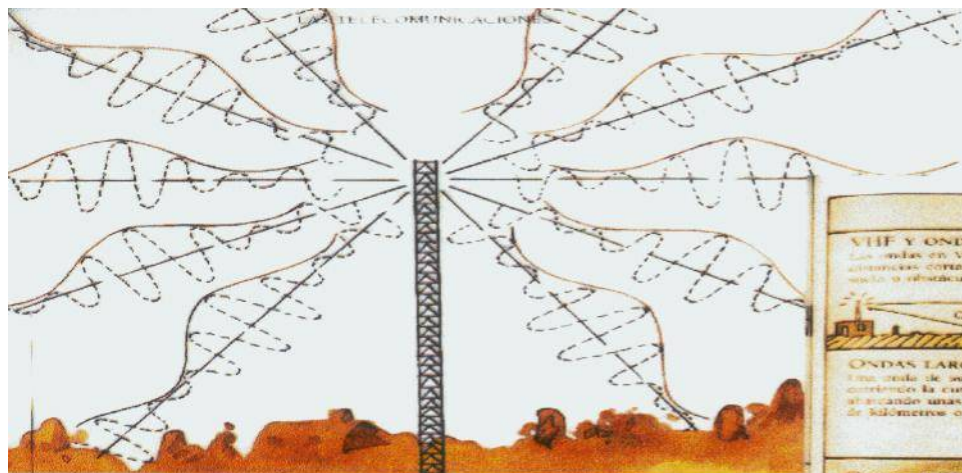
Señalización Extracelular

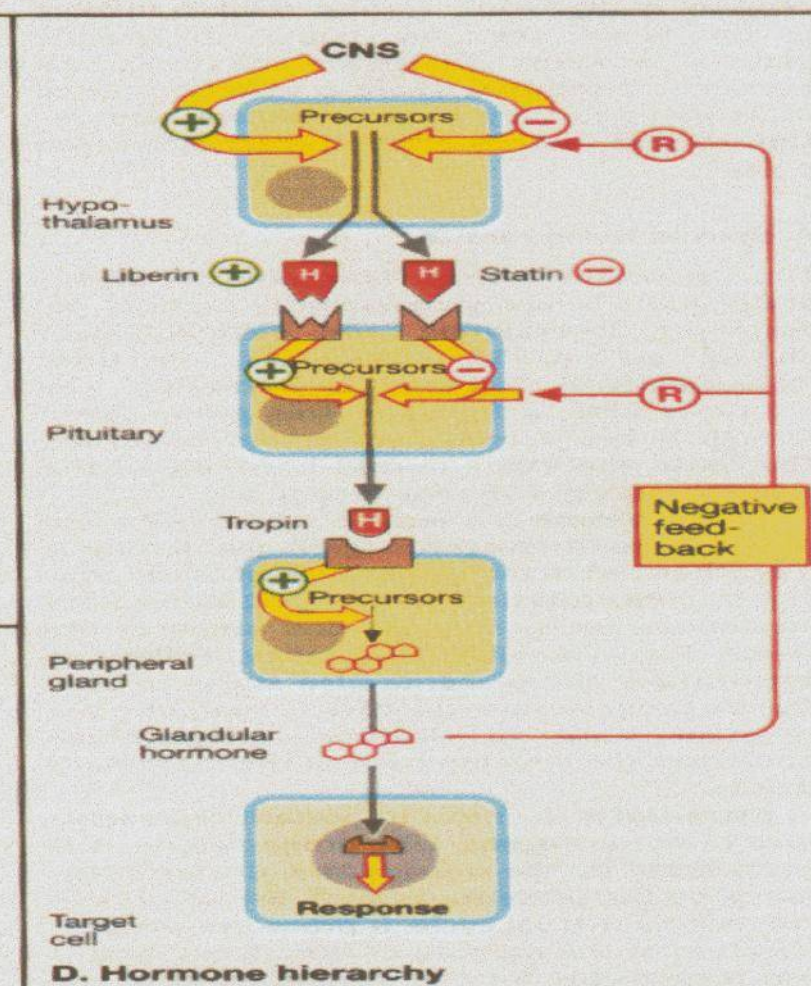
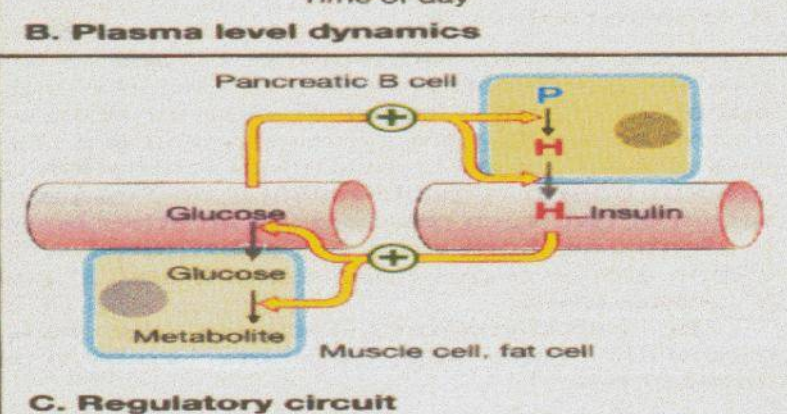
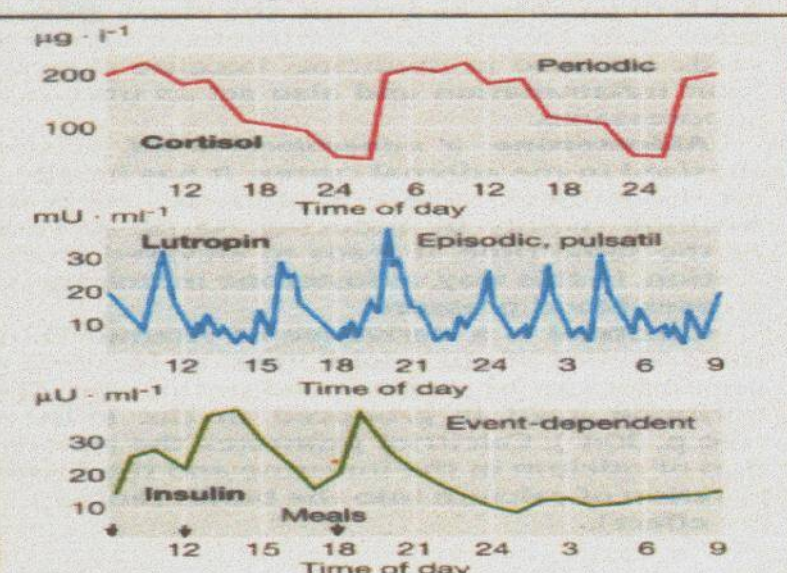
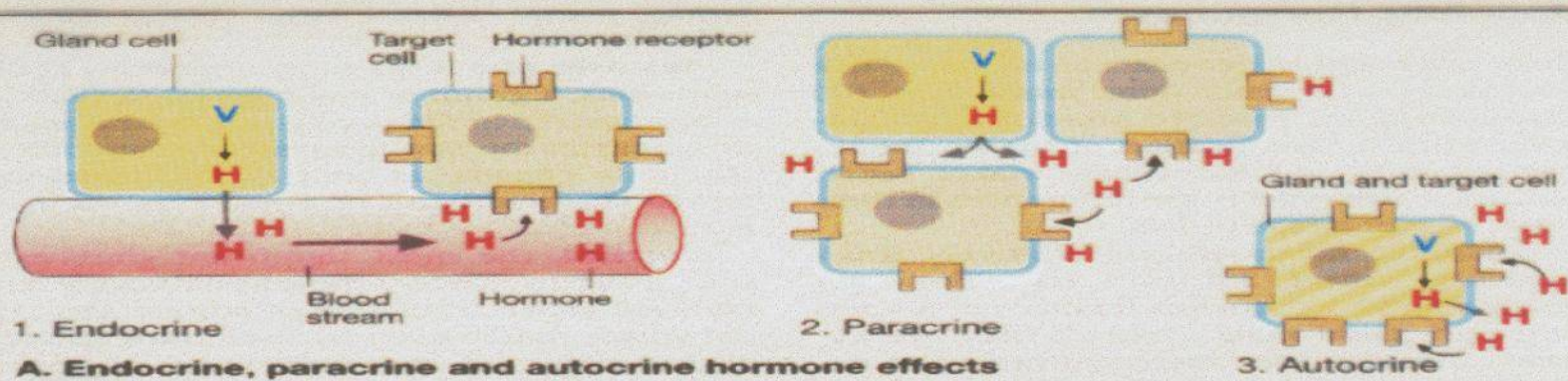
- Moléculas de señalización son liberadas por **células de señalización**
- La señal es llamada **ligando**
- El ligando se une a su **receptor** específico en una **célula “blanco”**
- Esta interacción ligando-receptor induce un cambio conformacional o de forma en el receptor
- Produce una respuesta específica – llamada respuesta celular
- Puede incluir una vasta combinación de compuestos
 - Derivados pequeños de aminoácidos, pequeños péptidos, proteínas

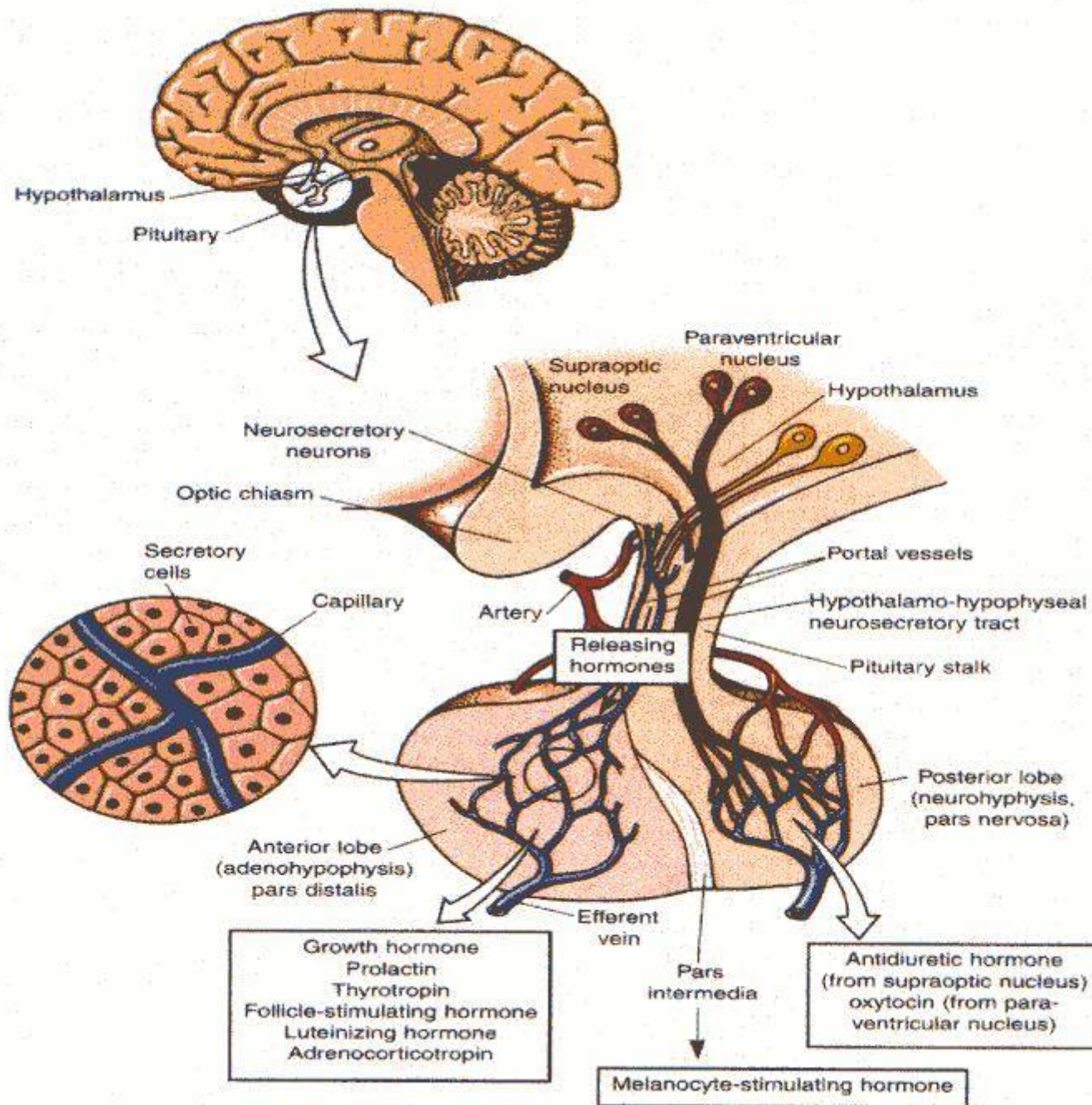
Comunicación célula a célula por señalización extracelular generalmente involucra seis pasos

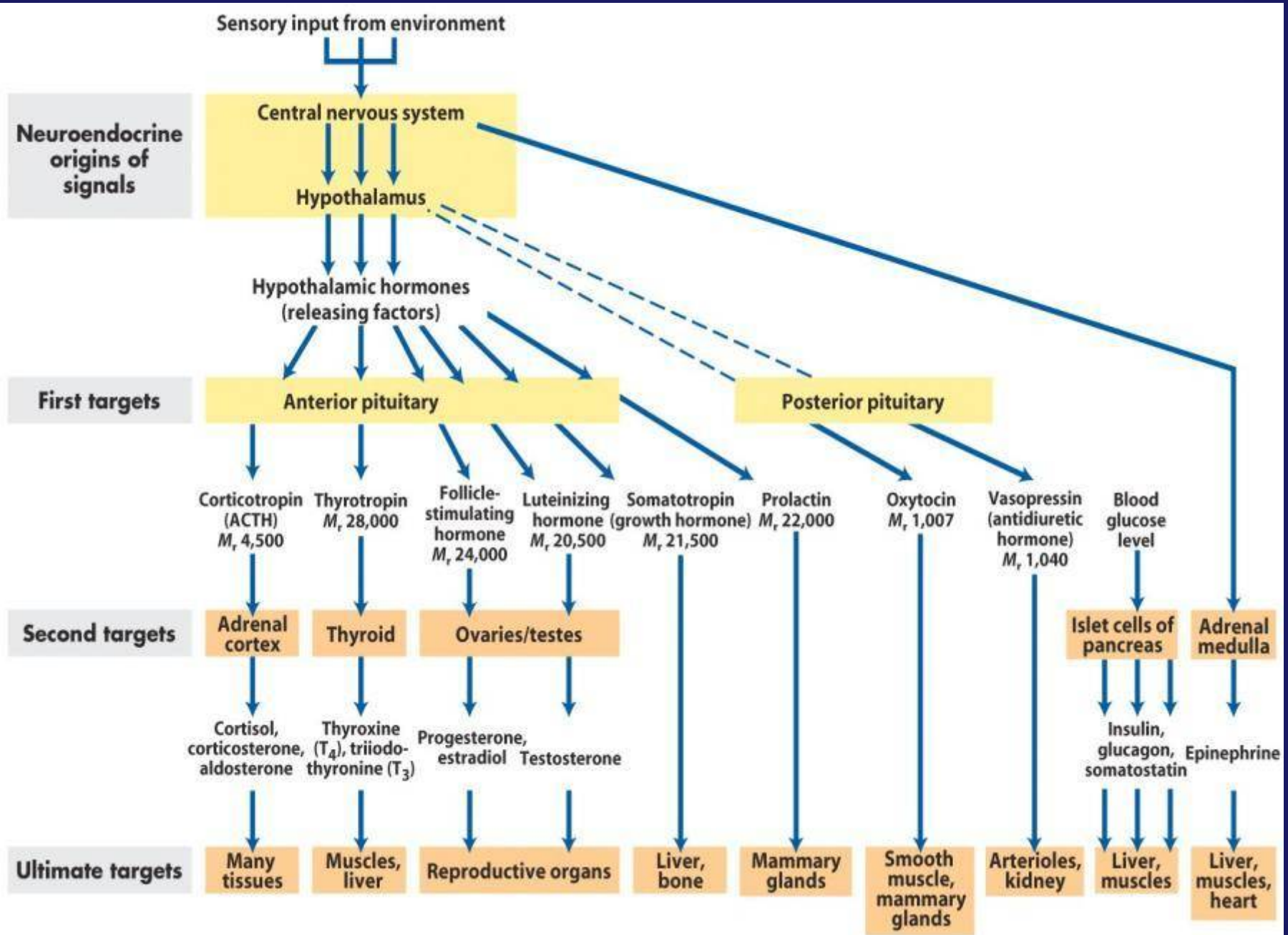
- (1) síntesis de la molécula señal por la célula señalizadora
- (2) liberación de la molécula señal por la célula señalizadora
- (3) transporte de la señal a la célula “blanco”
- (4) detección de la señal por una proteína receptora – especificidad receptor-ligando
- (5) un cambio en metabolismo, función o desarrollo celular = ***respuesta celular***
 - desencadenada por el complejo receptor-ligando – específica para el complejo ligando-receptor
- (6) remoción de la señal, que generalmente termina la respuesta celular – degradación del ligando

Camino de señalización hormonal



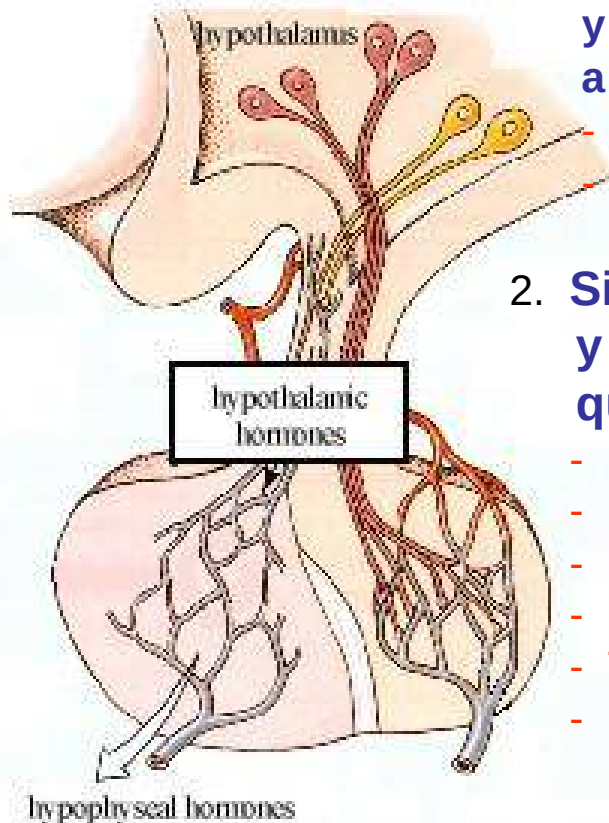






REGULACION NEUROENDOCRINA

HORMONAS HIPOTALÁMICAS



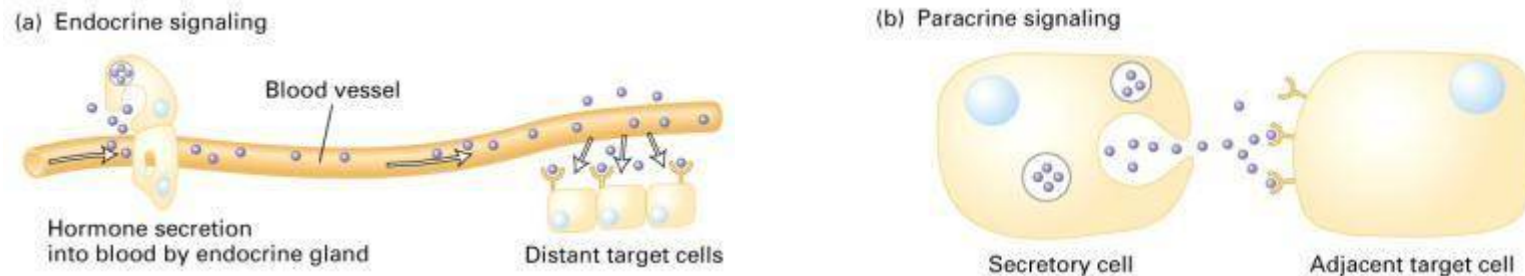
1. Sintetizadas en el hipotálamo
y secretadas por la neurohipófisis
a la circulación general

- VASOPRESINA
- OXITOCINA

2. Sintetizadas en el hipotálamo
y secretadas al plexo venoso portal
que las lleva a la adenohipófisis

- GHRELINA > estimula GH
- SOMATOSTATINA > inhibe GH
- DOPAMINA > inhibe PRL
- GnRH > estimula LH, FSH
- TRH > estimula TSH, PRL
- CRH > estimula ACTH, vasopresina

Moléculas de señalización operan a diferentes distancias en animales



-señalización extracelular puede ocurrir a:

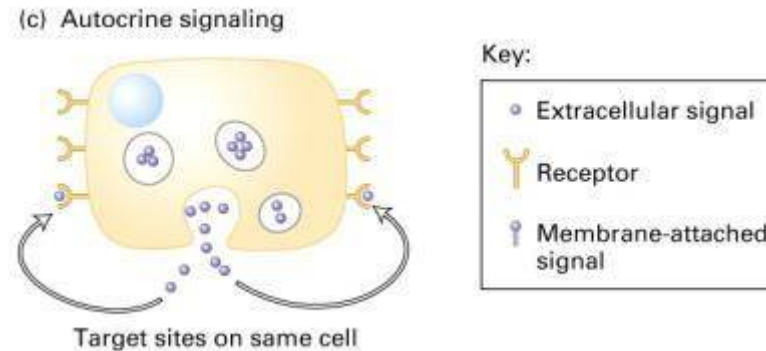
1. larga distancia o señalización endocrina – las moléculas de señalización se llaman **hormonas**

- actúan sobre células blanco distantes de su sitio de síntesis
- usualmente transportadas en la sangre

2. corta distancia o señalización paracrina – afecta células blanco dentro de la proximidad de la célula que sintetizó la molécula

-usualmente mediada por neurotransmisores y algunos factores de crecimiento

Moléculas de señalización operan a diferentes distancias en animales



-señalización extracelular puede ocurrir a:

3. no distancia o señalización autocrina – la señal retroalimenta y se afecta a sí misma

- acción de muchos factores de crecimiento

- estos compuestos generalmente actúan sobre sí mismos para regular la proliferación

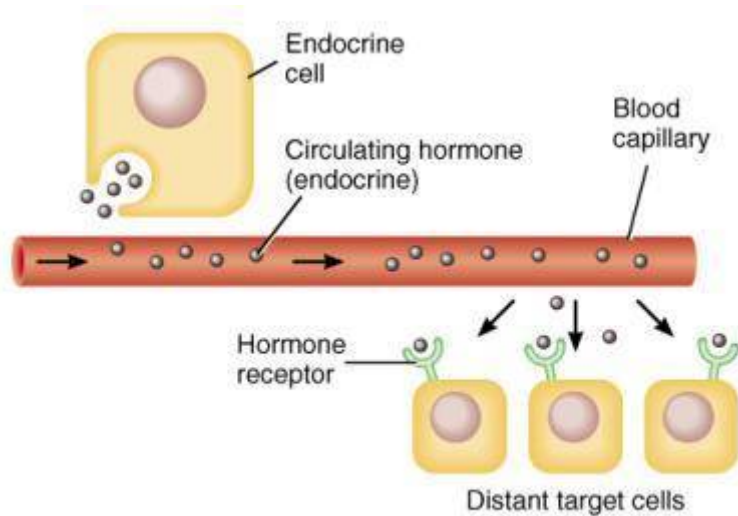
- observado frecuentemente en células tumorales

-muchos compuestos pueden actuar a través de dos o tres tipos de señalización celular:

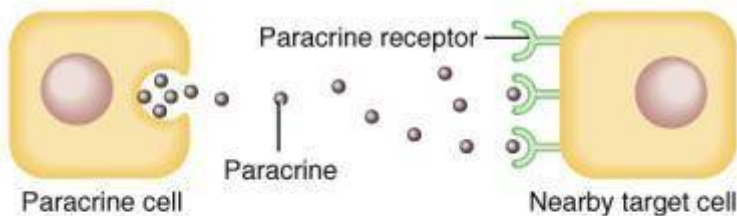
- factores de crecimiento (EGF) – paracrino y autocrino y endocrino

- epinefrina – endocrino y paracrino

Hormonas Circulantes y Locales



(a) Circulating hormones (endocrines)



(b) Local hormones (paracrine and autocrine)

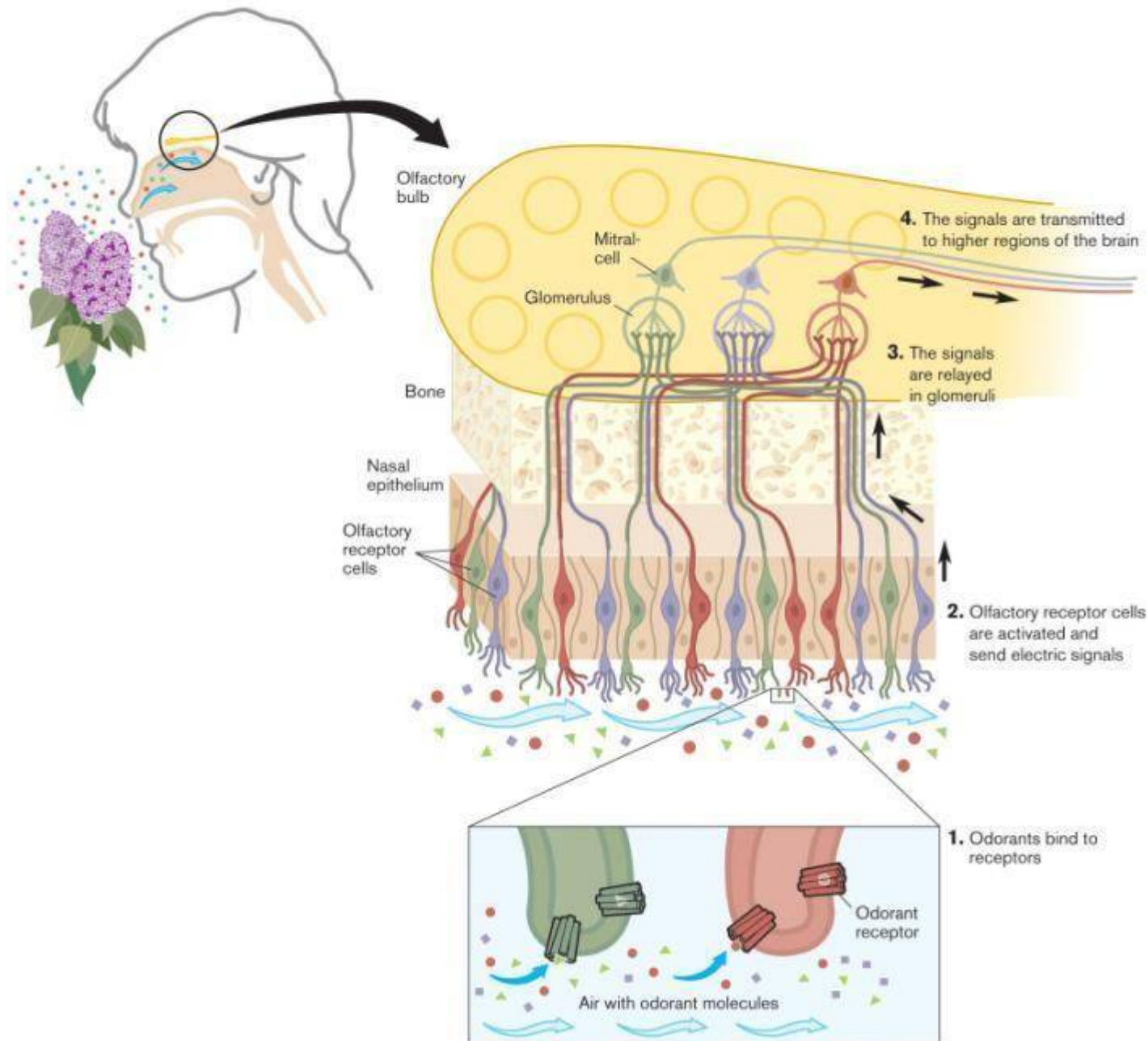
- ***Hormonas Circulantes***

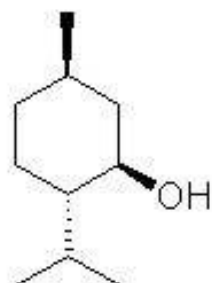
- Actúan sobre blancos distantes
- Viajan en sangre
- Hormonas endócrinas

- ***Hormonas Locales***

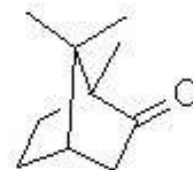
- Hormonas paracrinas y autocrinas

Odorant Receptors and the Organization of the Olfactory System

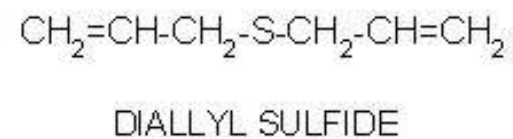
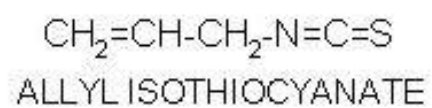


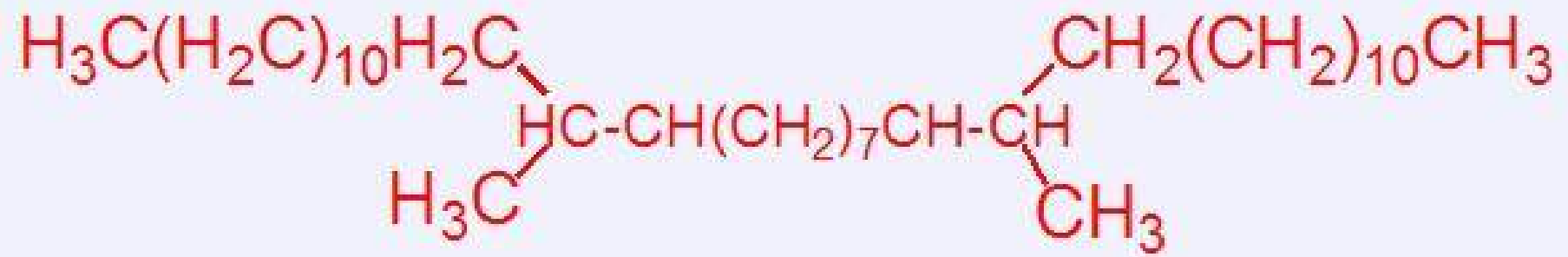


(-)-1R,3R,4S-MENTHOL



CAMPHOR





WE HAVE BEEN SELLING PHEROMONES FOR 11 YEARS!

5 FREE WIPES WITH EVERY ORDER TODA



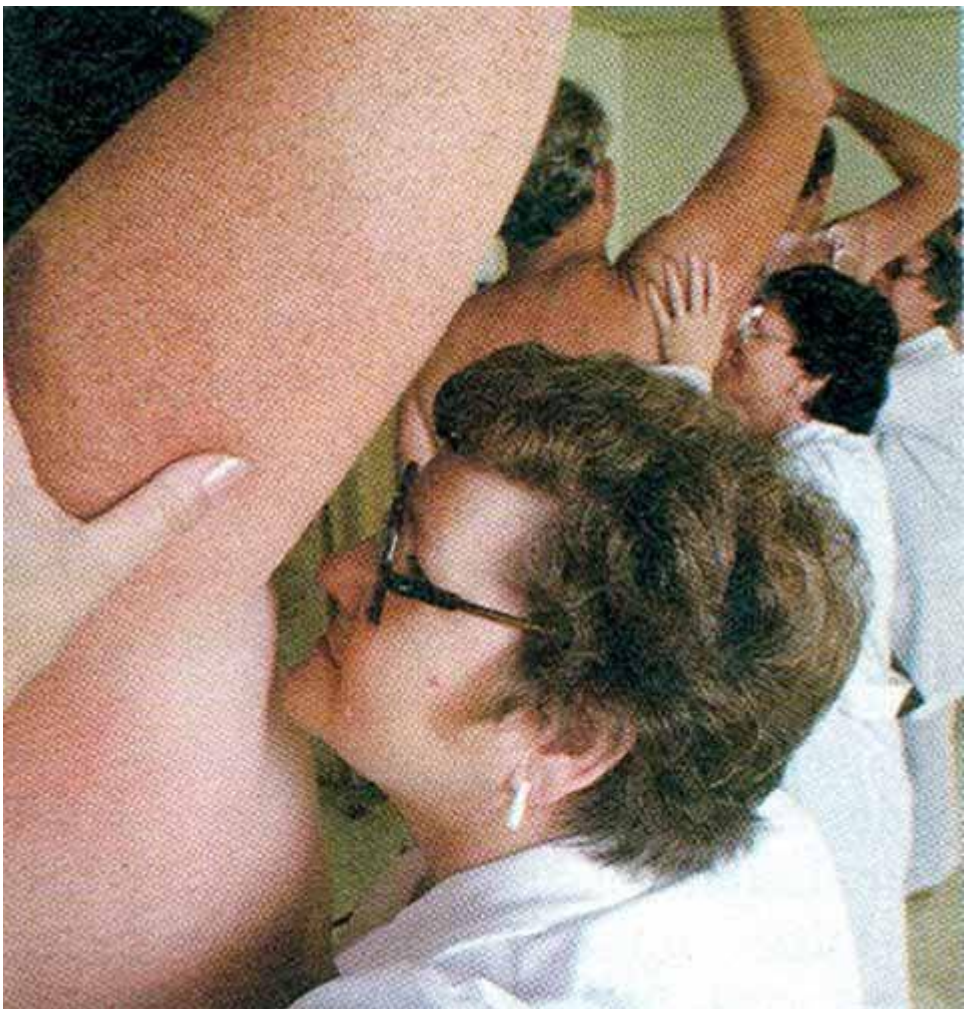
"She went Crazy for it!"

WARNING!

"Our optimised pheromones are extremely potent and we can't be held responsible for any excessive sexual behaviour from the opposite sex!"

Our top British scientists have isolated and synthesised these natural Human male/female Pheromone attractants and they are NOW available to YOU!

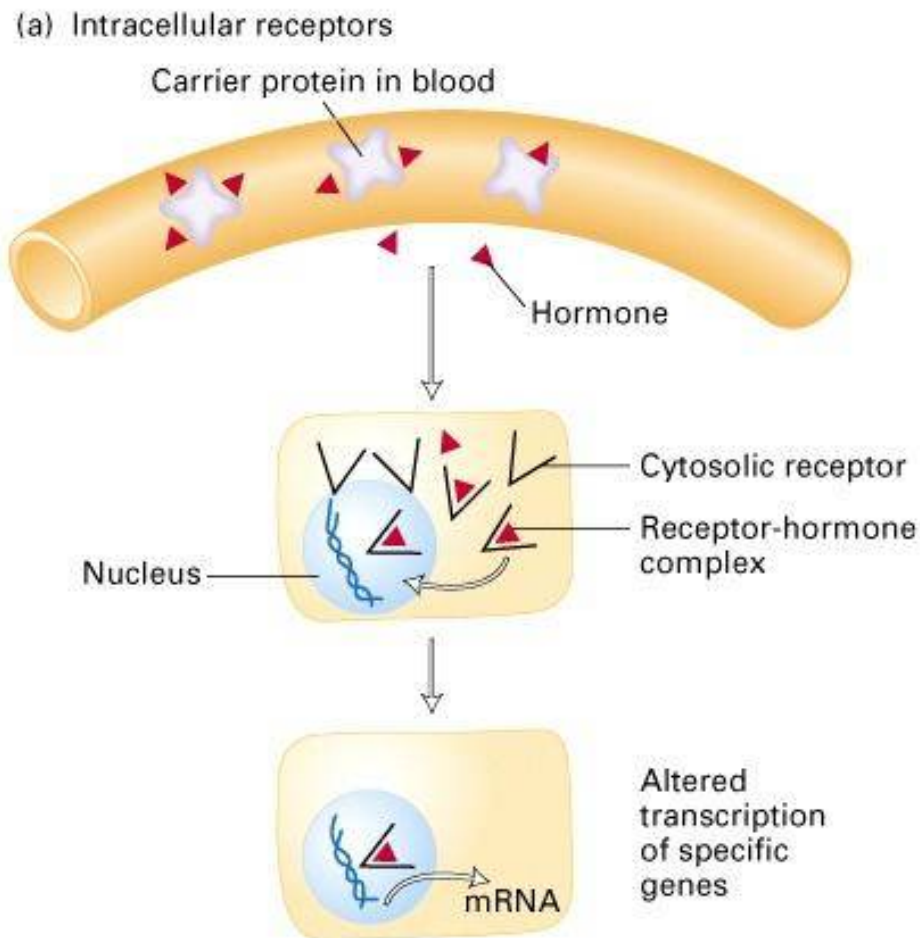
All our **Date-Mate** and **Love-Mate** pheromone products are Optimised in



Hormonas

- dos tipos
 - liposolubles
 - hidrosolubles

Hormonas Liposolubles



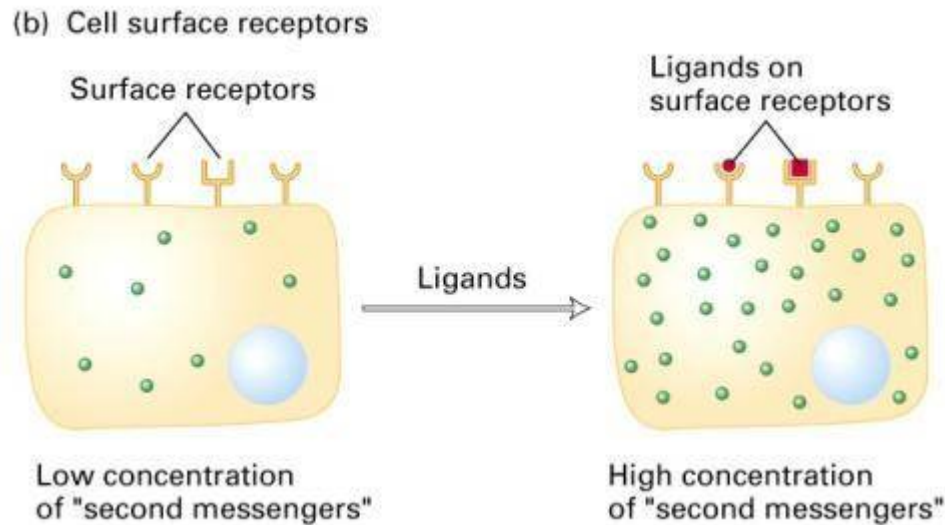
-las hormonas liposolubles pueden ingresar fácilmente a la célula difundiéndose a través de la membrana plasmática

-PROBLEMA: ¿cómo viajan en la sangre?

-SOLUCIÓN: son transportadas por proteínas

-luego estas hormonas entran a la célula blanco, donde desencadenan la respuesta celular específica

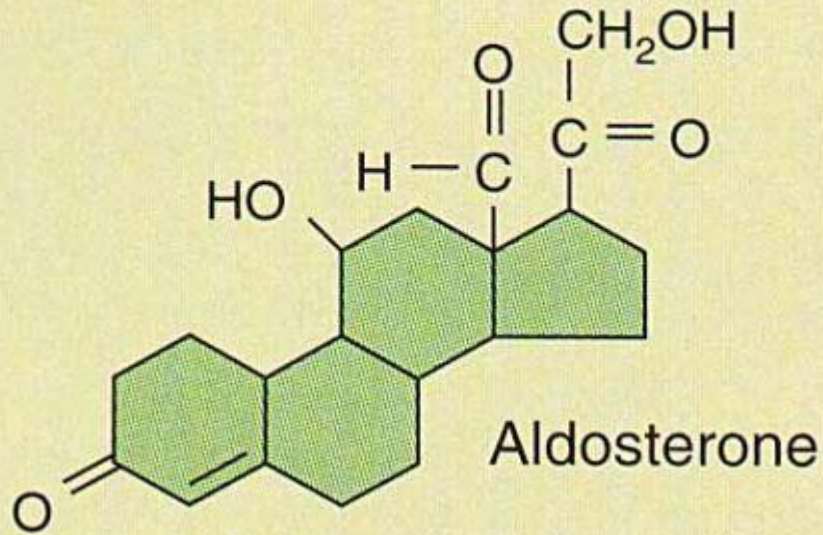
Hormonas Hidrosolubles



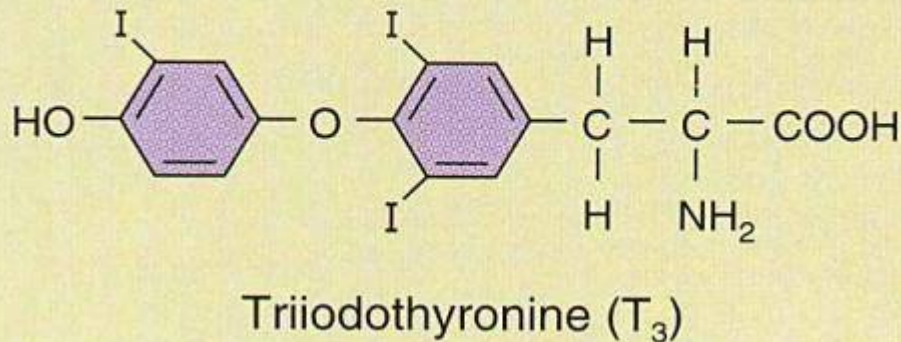
- las hormonas hidrosolubles pueden viajar fácilmente dentro de la sangre
- PROBLEMA: ¿cómo entran a la célula y desencadenan la respuesta celular?
- SOLUCIÓN: uniéndose a receptores específicos en la superficie celular
- esta unión activa al receptor y resulta en una serie de eventos celulares llamada sistema de segundos mensajeros

Hormonas Liposolubles

Steroids



Biogenic amines



- ***Esteroides***

- lípidos derivados de colesterol en REL
- Diferentes grupos funcionales unidos al núcleo estructural proveen la individualidad
- Interactúan con receptores intracelulares específicos (dentro de la célula) para activar o inhibir genes específicos
- Efecto puede durar horas o días

- ***Hormonas tiroideas***

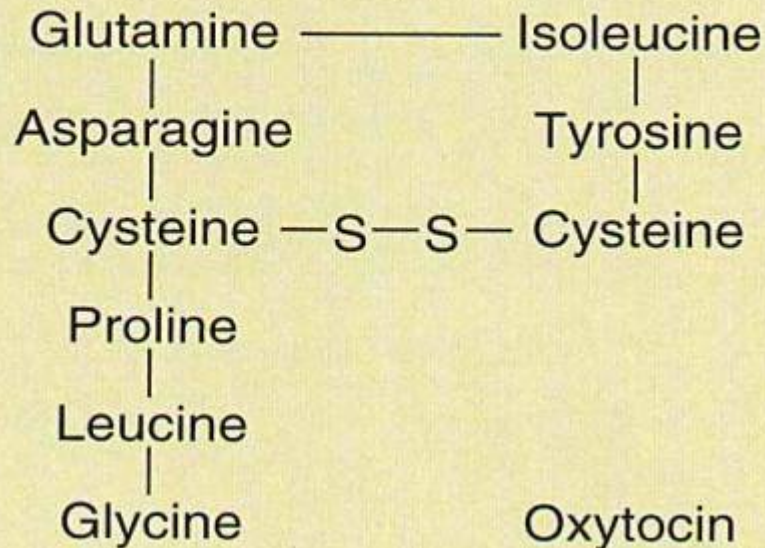
- El anillo tirosina más los yodos unidos son liposolubles
- activan enzimas involucradas en el catabolismo de grasas y glucosa
- Ayudan a nuestra tasa metabólica basal

- ***Retinoides***

- Derivados de vitamina A
- Efectos dramáticos sobre proliferación y diferenciación más muerte celular por apoptosis

Hormonas Hidrosolubles

Peptides and proteins



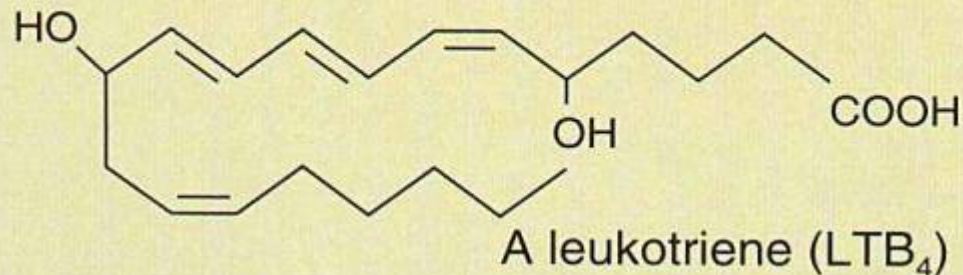
- ***Derivados de aminoácidos, péptidos pequeños y hormonas proteicas***

- Aminoácidos modificados o aminoácidos ensamblados
 - serotonina, melatonina, histamina, epinefrina
- Hormonas peptídicas más grandes
 - Insulina y glucagon

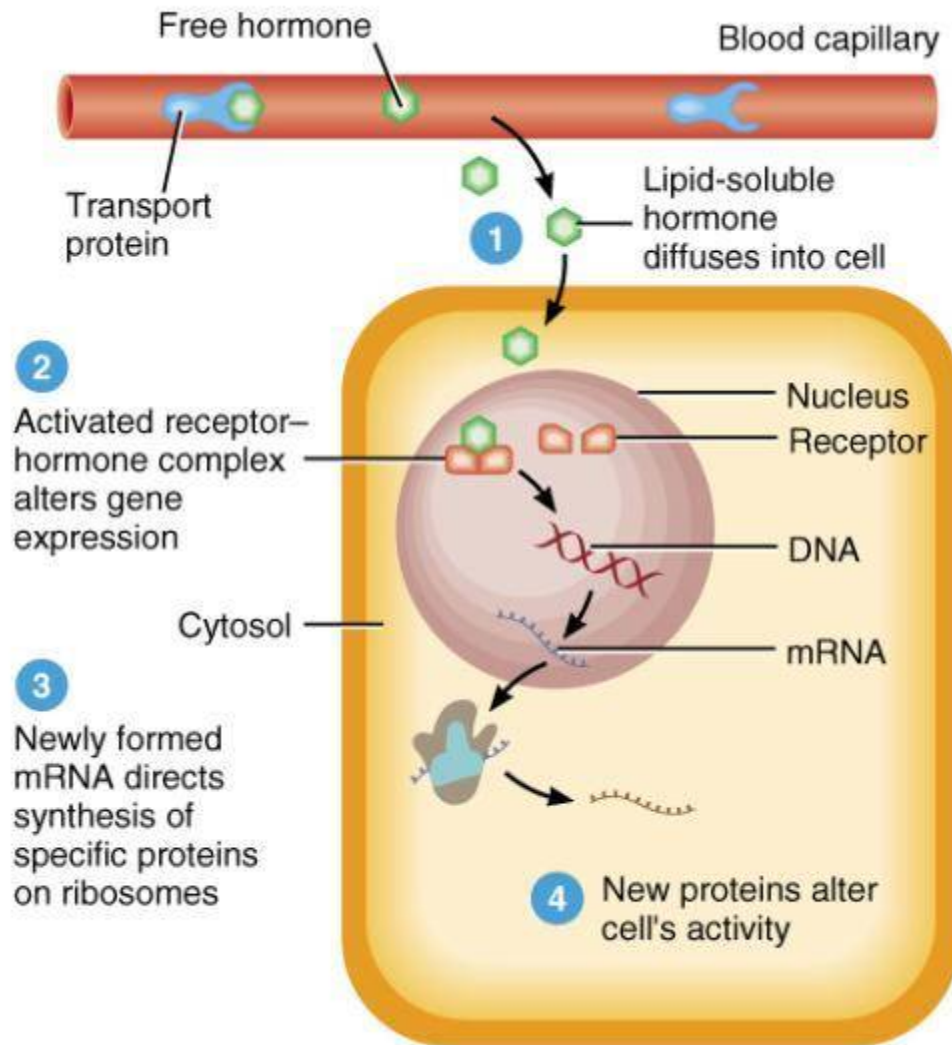
- ***Eicosanoides***

- Derivados de ***ácido araquidónico*** (ácido graso)
- prostaglandinas o leucotrienos
- Prostaglandinas, a pesar de ser lipofílicas – se unen a receptores en la superficie celular

Eicosanoids

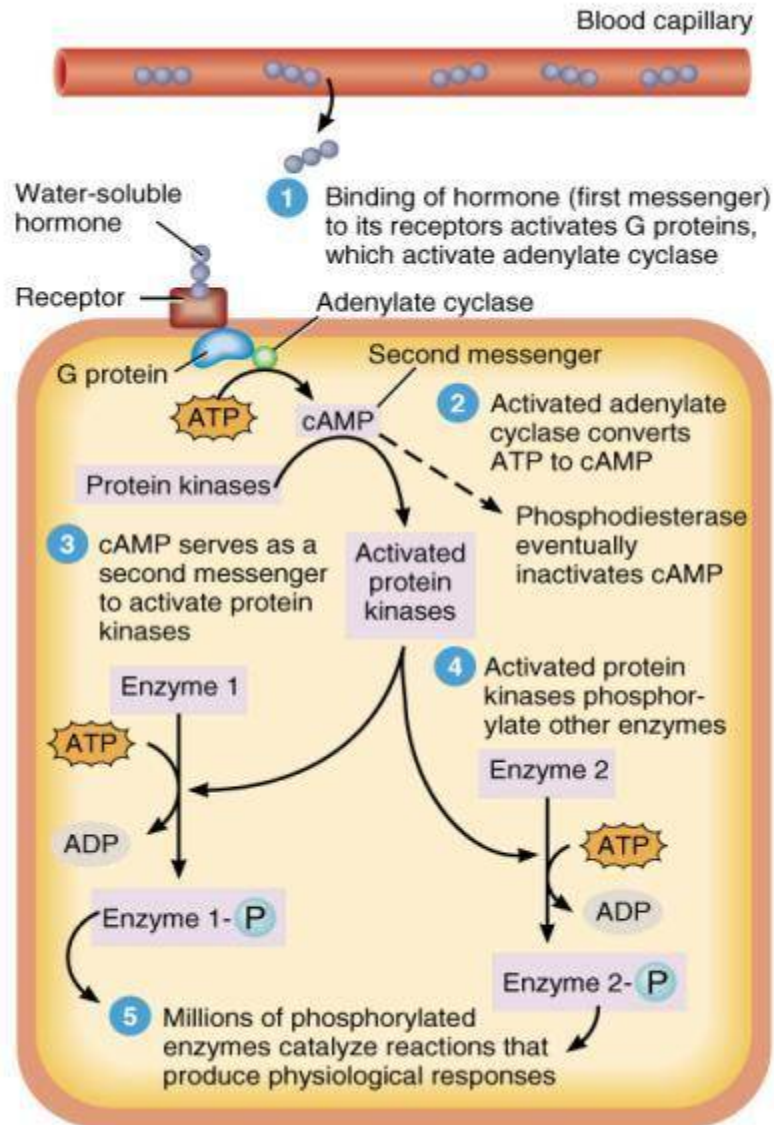


Acción de Hormonas Liposolubles



- Hormona difunde a través de la bicapa fosfolipídica y dentro de la célula
- Se une al receptor y activa o inhibe genes específicos
- Se forma nuevo ARN y se dirige la síntesis de nuevas proteínas
- Las proteínas alteran la actividad celular

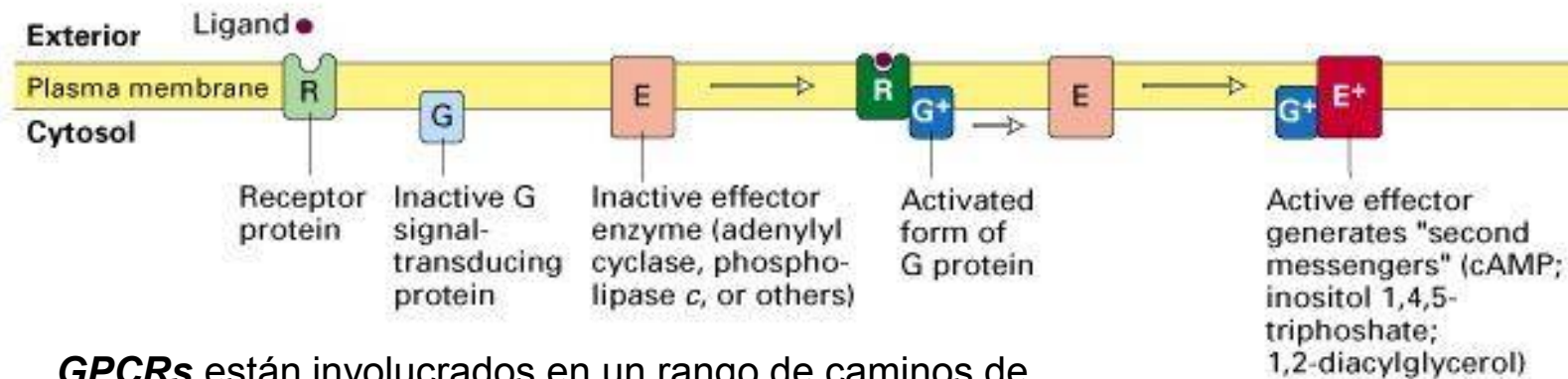
Acción de Hormonas Hidrosolubles



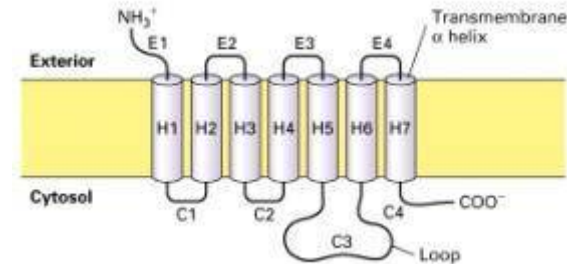
- No difunden a través de la membrana plasmática
- Los receptores hormonales son proteínas integrales de membrana
 - Actúan como primer mensajero
- El receptor activa proteína-G en membrana
- Proteína-G activa adenilato ciclasa para convertir ATP a AMPc en el citosol
- AMPc es el 2do mensajero
- Activa quinasas en el citosol para incrementar/disminuir respuestas fisiológicas
- Fosfodiesterasa inactiva AMPc rápidamente
- La respuesta celular termina, a menos que llegue nueva hormona

Receptores de superficie celular pertenecen a cuatro clases principales

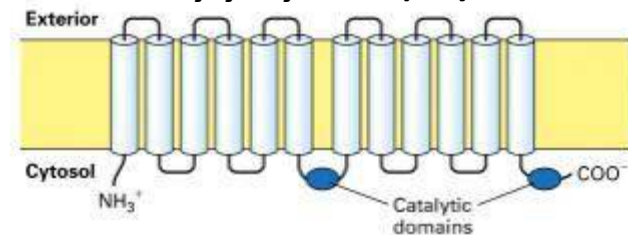
(a) G protein-coupled receptors (epinephrine, glucagon, serotonin)



- **GPCRs** están involucrados en un rango de caminos de señalización, incluyendo detección de la luz, detección de perfumes y detección de ciertas hormonas y neurotransmisores
- Muchos están acoplados a un transductor de señal trimérico **proteína G**
 - Complejo de subunidades **alfa, beta y gamma**
- Unión del ligando activa al receptor, que activa la proteína G, que activa una **enzima efectora** para generar un **segundo mensajero intracelular**
 - **adenilil ciclaza** – convierte ATP en **cAMP**
- Dependiendo de la regulación sobre la enzima efectora – este camino puede ser activado o inhibido
 - Por el tipo de proteína G activada por el complejo hormona-receptor
 - **G_s** resulta en estimulación de la enzima efectora
 - **G_i** resulta en inhibición de la enzima efectora

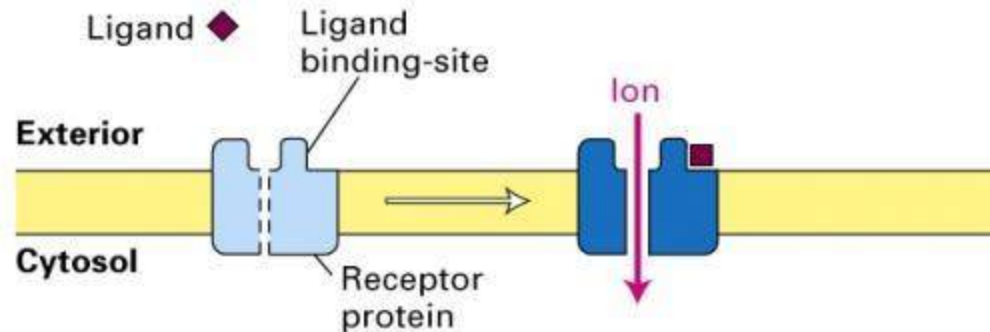


adenylyl cyclase (AC)



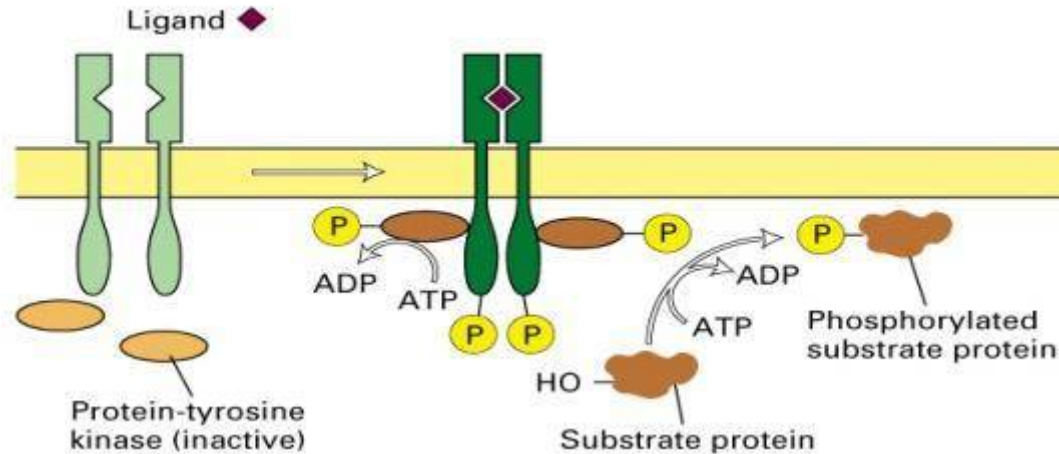
Cuatro clases de receptores de superficie celular

(b) **Ion-channel receptors** (acetylcholine)



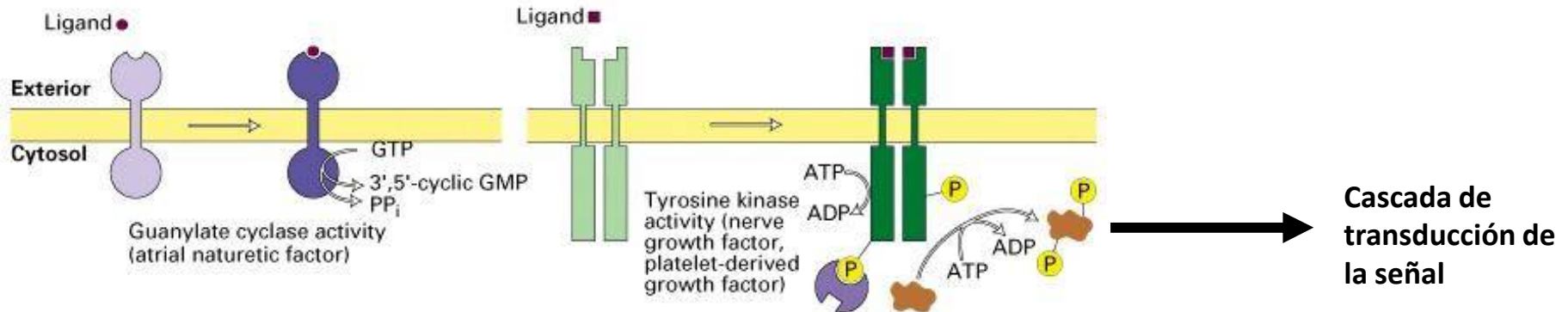
- Unión del ligando cambia la conformación del receptor de manera que iones específicos fluyen a través del mismo
- El movimiento iónico resultante altera el potencial eléctrico a través de la membrana plasmática
 - se encuentran en número elevado en la membrana plasmática de neuronas canales disparados por ligando para sodio y potasio
- también encontrados en la membrana plasmática de células musculares
 - la unión de acetilcolina resulta en movimiento iónico y la eventual contracción del músculo

(c) Tyrosine kinase-linked receptors (erythropoietin, interferons)



- carecen de actividad catalítica intrínseca
- la unión del ligando resulta en la formación de un dímero del receptor (2 receptores)
- este dímero, luego, activa una clase de proteínas llamadas **tirosina quinasas**
 - esta activación resulta en la fosforilación de blancos “río abajo” por estas tirosina quinasas (unen grupos fosfato a tirosinas dentro de la proteína blanco)
- receptores para citoquinas

(d) Receptors with intrinsic enzymatic activity



-también llamados **receptores tirosina quinasas** *O* **proteína quinasas disparadas por ligando**

-similares a los receptores asociados a tirosina quinasas – la unión con ligando resulta en la formación de un dímero

-**PERO:** difieren de los receptores asociados a tirosina quinasas porque tienen – **actividad catalítica intrínseca**

-significa que la unión del ligando activa al receptor y este receptor activado actúa como una **quinasa**

-reconocen péptidos solubles o unidos a membrana u hormonas proteicas que actúan como factores de crecimiento

NGF, PDGF, insulina

-la unión del ligando estimula la actividad de tirosina quinasa del receptor,

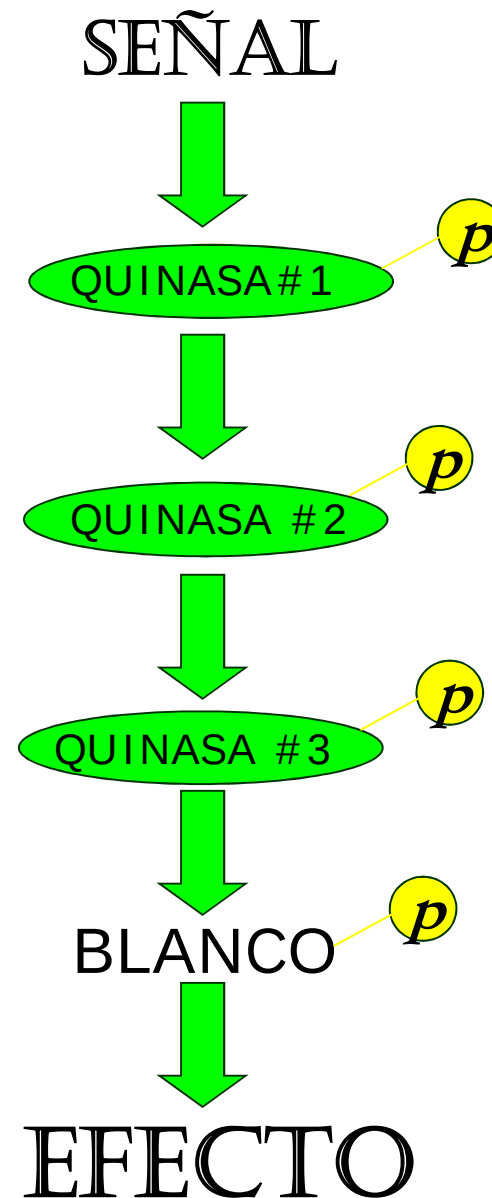
-resulta en la fosforilación de múltiples aminoácidos dentro del blanco

-esta fosforilación activa blancos “río abajo”

-sus blancos son, generalmente, otras quinasas de proteínas que fosforilan a sus propios blancos “río abajo” (¿otras quinasas?)

Cascadas de transducción de señales

- -las sucesivas fosforilación/activación de múltiples quinasas resultan en una cascada de fosforilación/activación
- -esta cascada es frecuentemente llamada ***cascada de transducción de señales***
- -esta cascada eventualmente lleva a una respuesta celular específica
- cambios en la fisiología celular y/o patrones de expresión de genes
- -camino de RTK están involucrados en regulación de la proliferación celular y diferenciación, promoción de supervivencia celular y modulación del metabolismo celular



Segundos mensajeros

- Producidos por la activación de GPCRs y RTKs
- La estimulación hormonal de receptores acoplados a G_s lleva a la activación de **adenilil ciclasa** y a la síntesis del segundo mensajero **AMPc**
 - Es el segundo mensajero más estudiado
 - AMPc no funciona en caminos de señalización iniciados por RTKs
 - AMPc y otros segundos mensajeros activan proteína quinasas específicas (proteína quinasas dependientes de AMPc o **PKAs**)
- AMPc presenta una variedad de efectos, dependiendo del tipo celular y de las PKAs y otras quinasas “río abajo”
 - en adipocitos, el AMPc aumentado activa una PKA que estimula la producción de ácidos grasos
 - en células ováricas, otra PKA responderá a AMPc para aumentar la síntesis de estrógenos
- Los sistemas de segundos mensajeros permiten la **amplificación** de una señal extracelular
 - Una molécula de epinedrina puede unirse a un GPCR – esto puede resultar en la síntesis de múltiples moléculas de AMPc que podrán activar y amplificar un número de PKAs
 - Un nivel sanguíneo de epinefrina tan bajo como $10^{-10}M$ puede elevar los niveles de glucosa en un 50%

Segundos mensajeros

- Otros segundos mensajeros incluyen:
 - **IP3 y DAG** – productos de la ruptura de fosfatidilinositol (PI)
 - Producidos luego de la activación de múltiples tipos de receptores hormonales (GPCRs y RTKs)
 - **calcio** – la producción de IP3 resulta en la apertura de canales de calcio en la membrana del ER – liberación de calcio
 - una elevación de calcio en las células beta pancreáticas dispara la exocitosis de insulina
 - una elevación en el calcio intracelular también dispara la contracción de células musculares
 - se ha estudiado mucho la unión de calcio a una proteína llamada **calmodulina** y el efecto de este complejo sobre la expresión de genes

Camino de MAP quinasas

- Es el camino de transducción de señales mejor caracterizado
- Activación de RTKs por factores de crecimiento, hormonas etc.....
- Resulta en activación de una proteína adaptadora llamada Ras GTPasa
- Ras induce una cascada de señales de quinasas que comienza con una quinasa llamada Rac y culmina con la activación de una MAP quinasa (MAPK)
- En el medio hay una serie de quinasas que forman parte de la cascada
- La activación de MAPK resulta en la translocación al núcleo y la fosforilación de muchas proteínas diferentes, incluyendo factores de transcripción que regulan la expresión de genes.

Caminos de MAPK quinasas

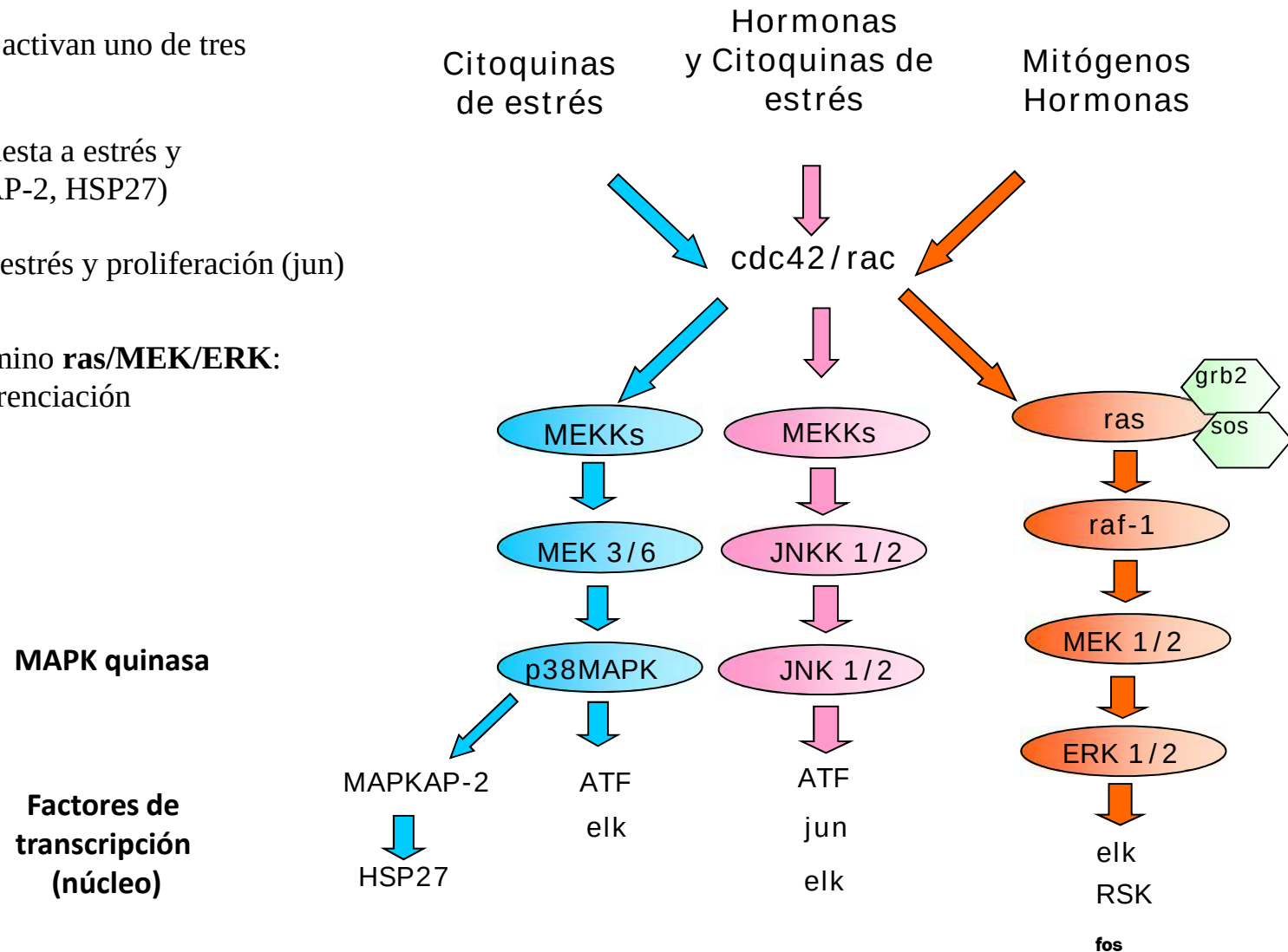
➤ Estrés, citoquinas, hormonas y mitógenos señalizan a través de **cdc42/rac**

➤ cdc42/rac – luego activan uno de tres caminos MAPK:

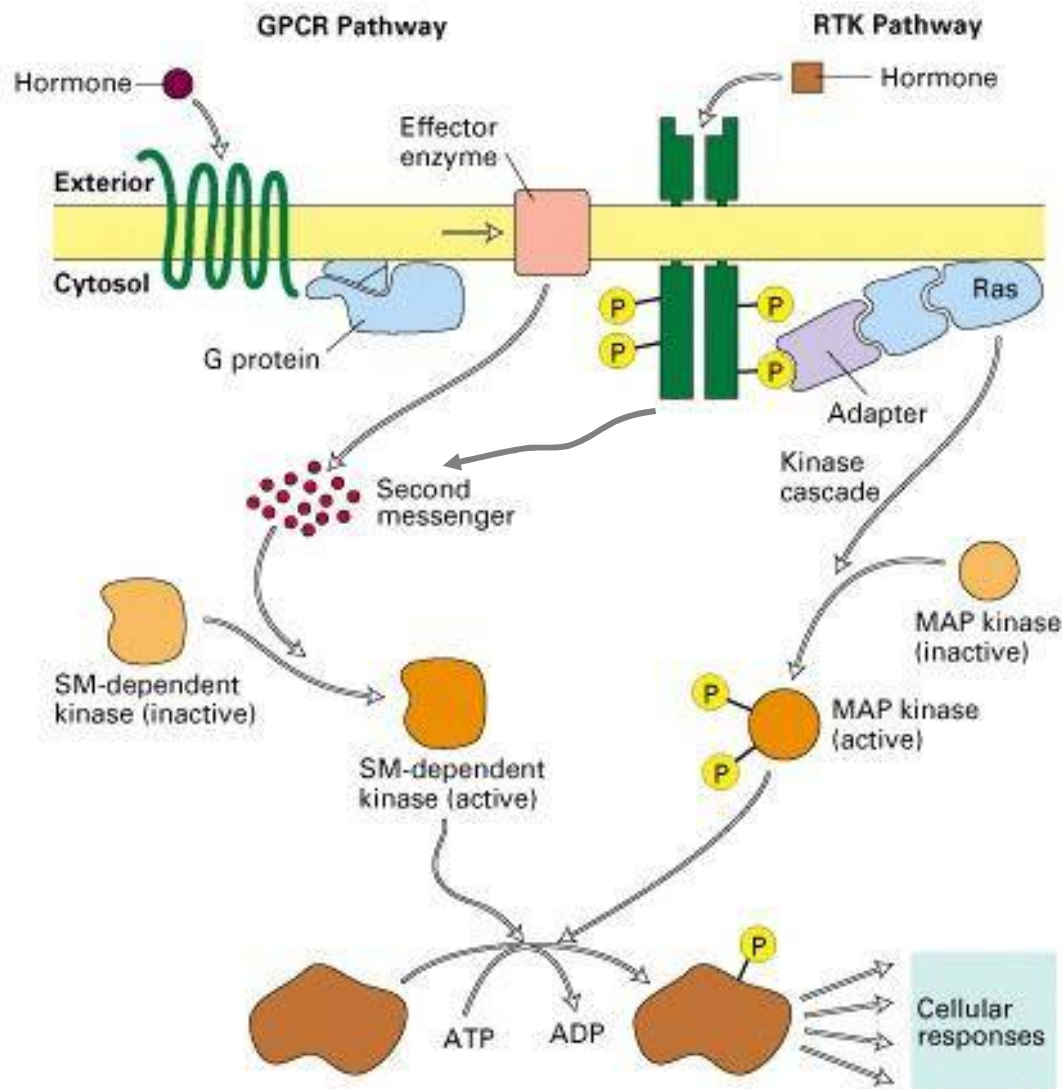
➤ **p38MAPK**: respuesta a estrés y apoptosis (MAPKAP-2, HSP27)

➤ **JNK**: respuesta a estrés y proliferación (jun)

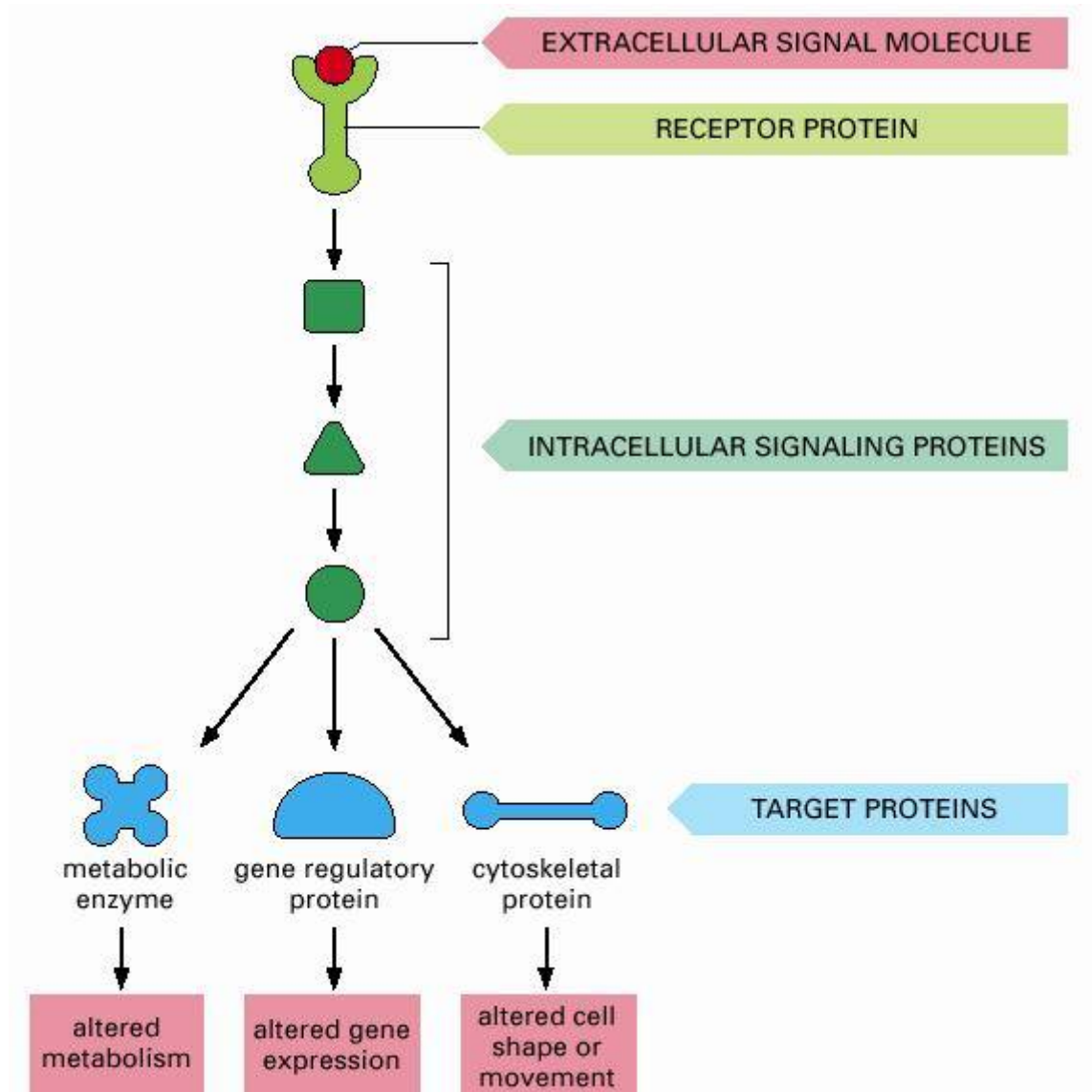
➤ Activación de camino **ras/MEK/ERK**: proliferación y diferenciación

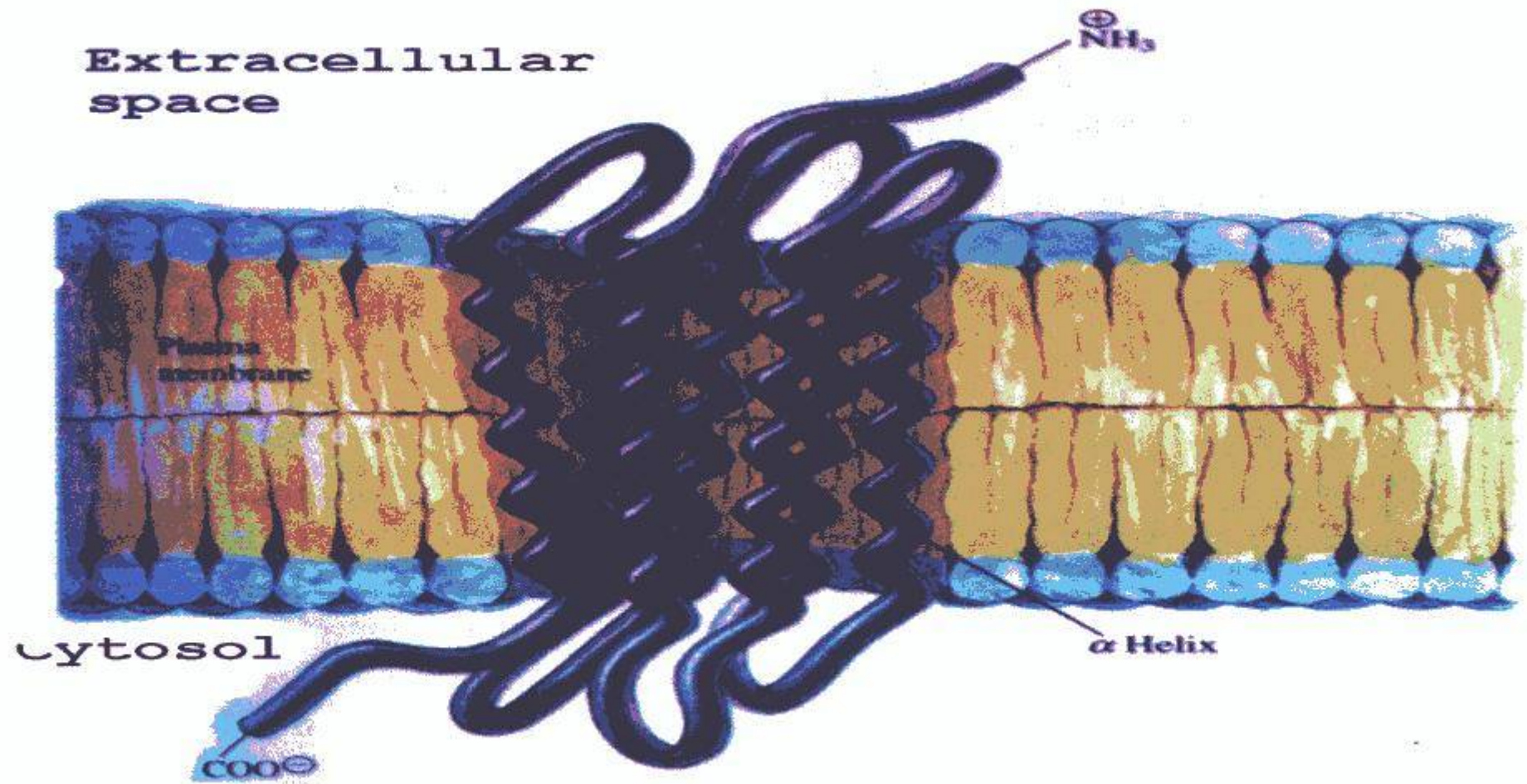


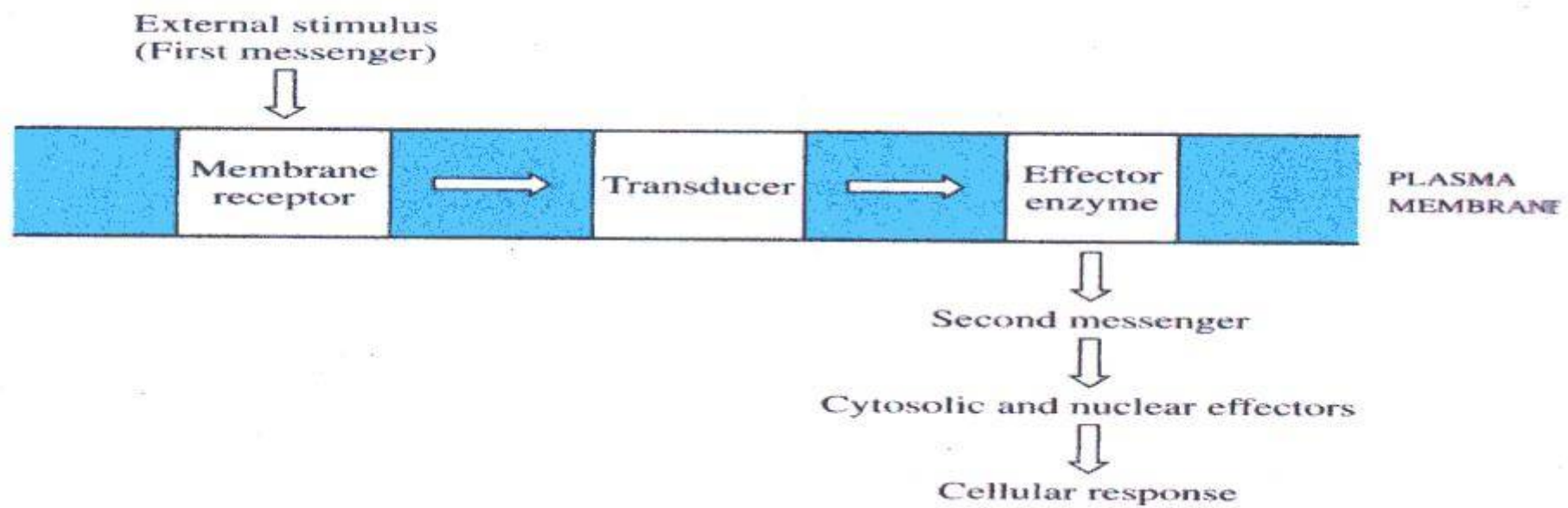
Caminos de señalización comunes son iniciados por diferentes receptores

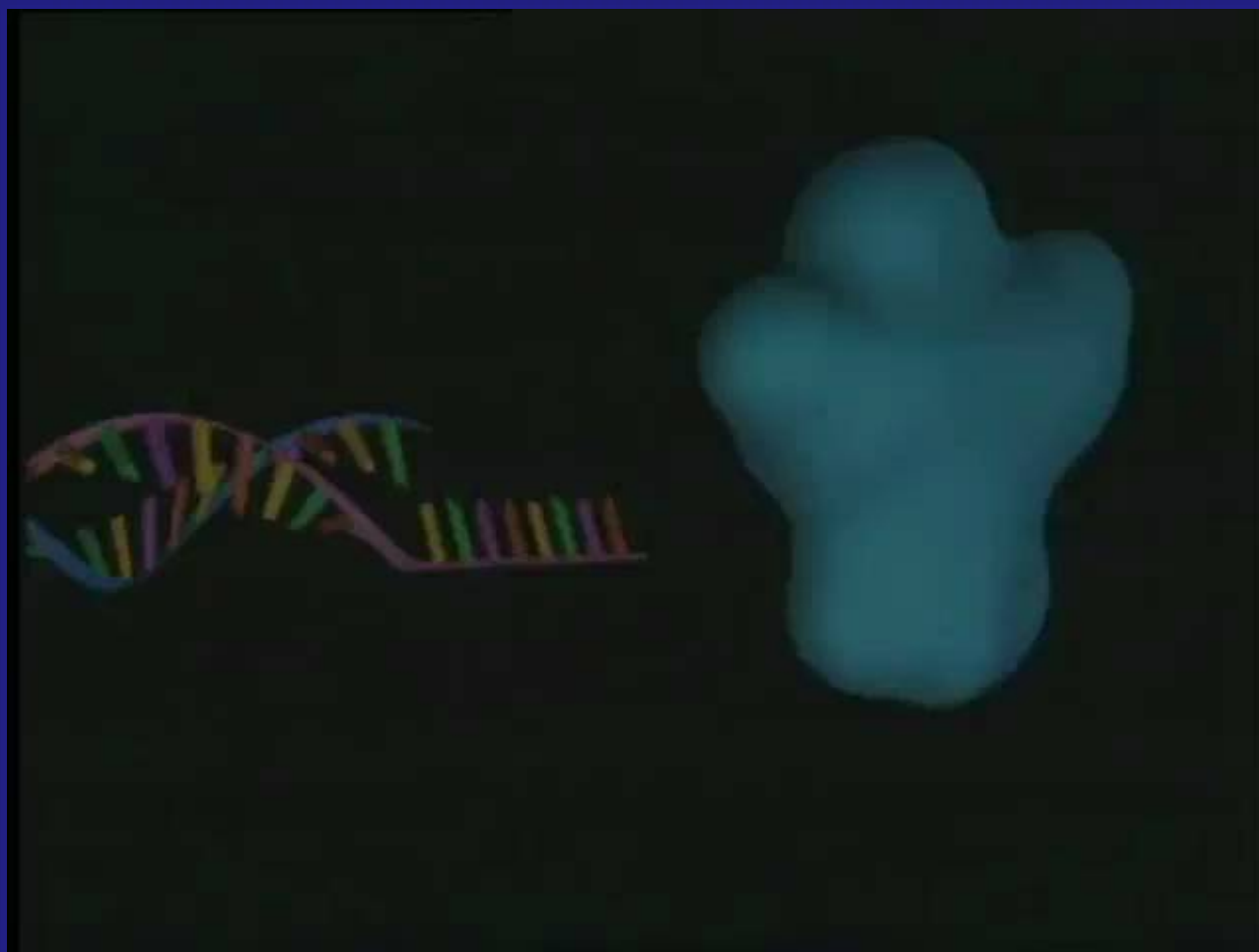


- Los efectos de la activación de GPCRs y RTKs son más complicados que una simple cascada paso a paso
- La estimulación de un GPCRs o RTKs frecuentemente lleva a la producción de múltiples segundos mensajeros y ambos tipos de receptores promueven o inhiben la producción de muchos de los mismos segundos mensajeros
- Además, RTKs pueden promover una cascada de transducción de señales que eventualmente actúe sobre el mismo blanco que GPCR
- **Por lo tanto, la misma respuesta celular puede ser inducida por múltiples caminos de señalización por diferentes mecanismos**
- La interacción de diferentes caminos de señalización permite el ajuste fino de las actividades celulares









(1) Amplificación a través de proteína G

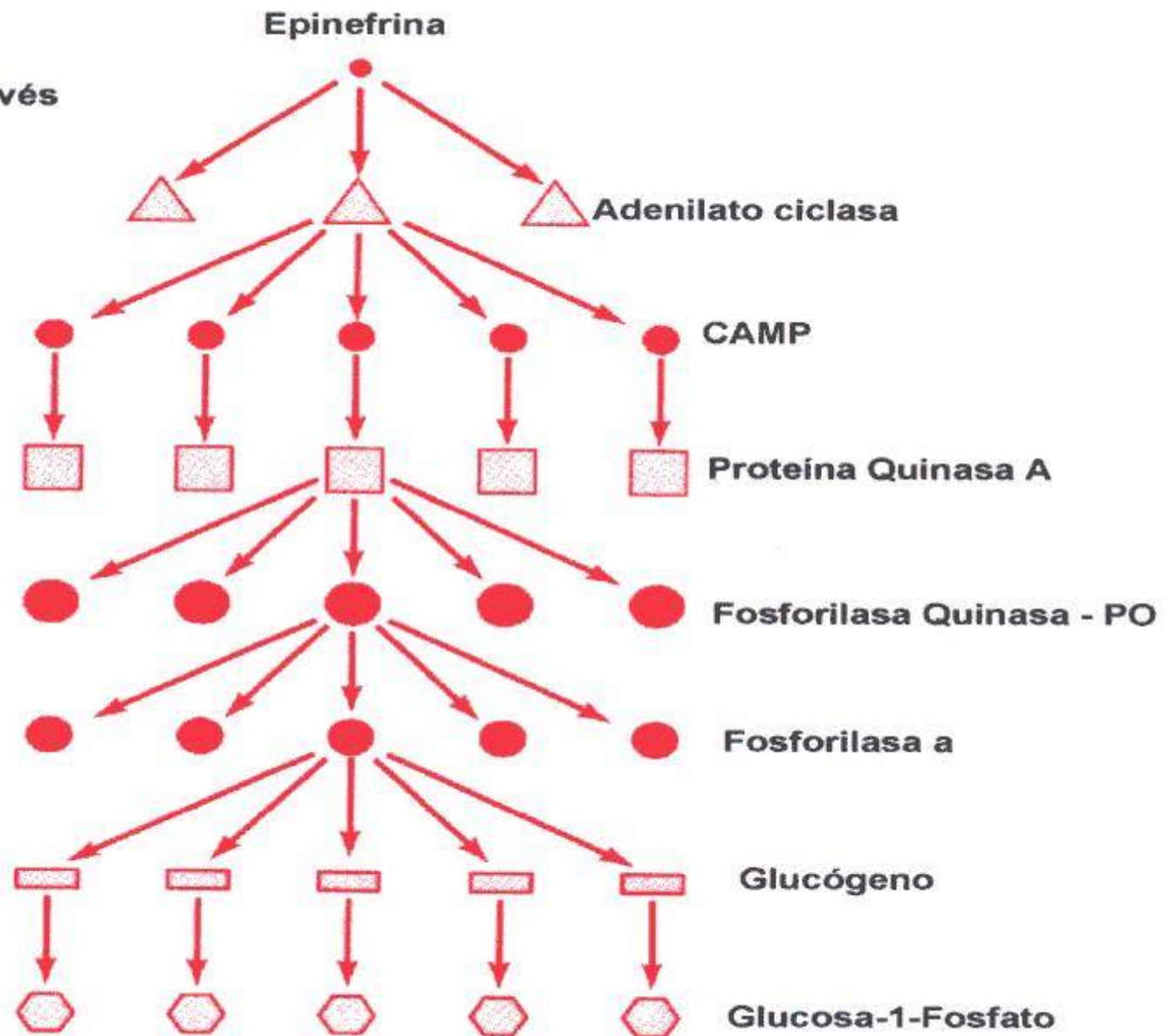
(2) Amplificación

(3)

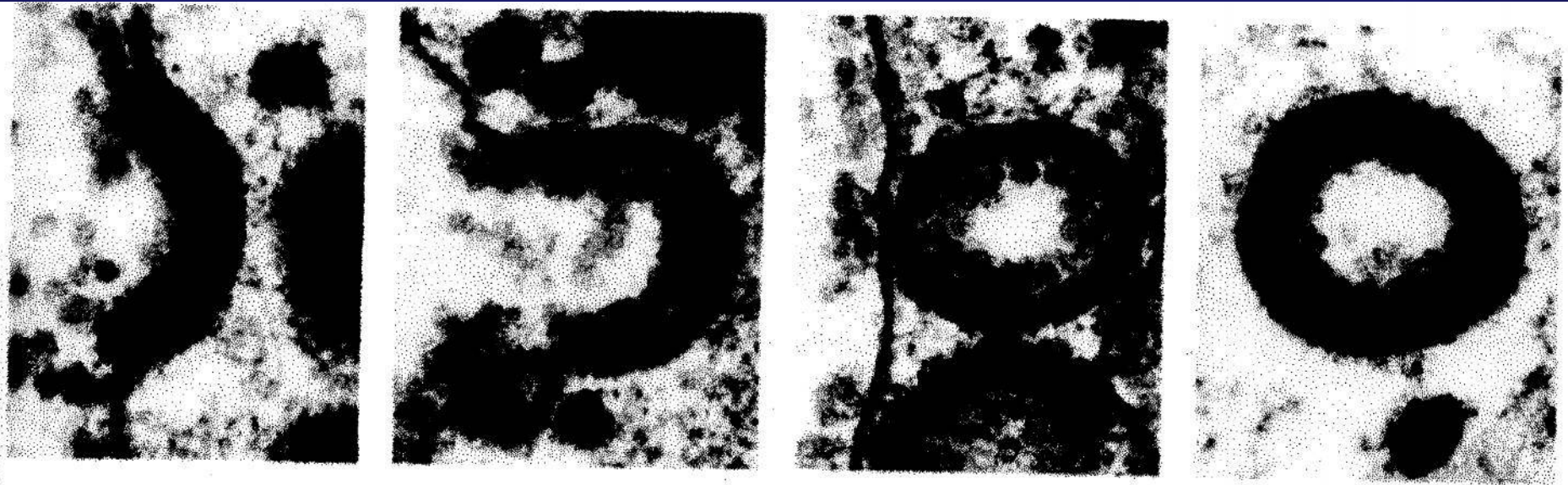
(4) Amplificación

(5) Amplificación

(6) Amplificación







(b)

