 Colegio Américo Vespucio

 IV MEDIO A / Célula, Genoma y Organismo

 Profesor Marcos Garzón

**Hoja de trabajo – Receptores y Mecanismos de transducción de señales- IV Medio – Célula, Genoma y Organismo**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nombres:****1.-** | **Cursos****IV° A**  | **Fecha** |
| **Puntaje Ideal** **Puntos.****20ptos**  | **Puntaje Mín. de Aprobación (60%)** **Puntos 12 ptos**  | **Puntaje Obtenido** | **Calificación** |

***INSTRUCCIONES:***

1. Lea cuidadosamente cada uno de los siguientes planteamientos que se presentan a continuación.
2. Responda en base a lo explicado por el docente en clases.
3. De ser necesario diagrame, ejemplifique e ilustre de forma colorida.
4. En caso de alguna duda revise sus apuntes de clases, textos en internet u cualquier información adicional a la cual pueda tener acceso.

**CONCEPTOS BÁSICOS:**

 Los organismos unicelulares, como bacterias y protozoos, se adaptan al medio que los rodea desarrollando diferentes mecanismos para adquirir y aprovechar los nutrientes de este. Sin embargo, la evolución de los organismos pluricelulares exigió el desarrollo de sistemas de “comunicación” entre las diferentes células y tejidos que los componen, de modo de actuar en forma coordinada y armónica entre ellos. Todas las células son capaces de recibir y procesar información. Es posible distinguir distintos tipos de comunicación intercelular

**Comunicación intercelular directa:** Tiene lugar únicamente entre células adyacentes cuyas membranas plasmáticas están en contacto. Dentro de este tipo de comunicación es posible distinguir diferentes formas:

**Uniones tipo hendidura o gap**: Están formadas por estructuras proteicas denominadas conexones que se ensamblan y crean canales entre las membranas de dos células en contacto, logrando que ambas se acoplen metabólica y eléctricamente. Permiten el pasaje de iones inorgánicos y pequeñas moléculas (menores de ~1200 Da), como Ca+2 y AMPc, desde el citoplasma de una célula al citoplasma de la célula adyacente. Desempeñan un papel crítico en el músculo cardíaco y en el músculo liso. Los cardiomiocitos auriculares y ventriculares se comunican directamente a través de uniones de este tipo ubicadas en los discos intercalares y permiten que los potenciales de acción generados en el sistema de conducción se distribuyan rápidamente en el miocardio para lograr una contracción coordinada.

**Uniones adherentes:** Están formadas por los dominios extracelulares de ciertas proteínas transmembrana denominadas caderinas que interaccionan en forma dependiente de Ca+2; se agrupan entre ellas y con otras proteínas intracelulares, las cateninas. A su vez, las cateninas están unidas a la actina del citoesqueleto. Son importantes para mantener la morfología celular normal como también la organización de grupos celulares dentro de un tejido y participan en la señalización durante el desarrollo o remodelado de los tejidos. Dentro de este tipo de uniones también debemos considerar a las uniones estrechas, formadas por otras proteínas transmembrana, como las claudinas y ocludinas. Trastornos en la permeabilidad al cloruro en uniones estrechas del epitelio tubular renal podrían estar involucrados en el desarrollo de hipertensión arterial.

 **Ligandos asociados a membrana:** Otra forma de comunicación directa entre células adyacentes es a través de la interacción de un receptor de la membrana plasmática de una célula con un ligando que es, a su vez, parte de la membrana plasmática de la célula adyacente. Este tipo de comunicación brinda, por ejemplo, información espacial a células que migran, como en el caso de las células del endotelio vascular.

**Comunicación intercelular indirecta:** Dos (o más) células pueden comunicarse entre sí sin estar en contacto directo utilizando diferentes moléculas que funcionan como señales químicas entre la célula que la produce y la célula diana. Las moléculas señales (ligandos) pueden actuar de tres formas diferentes (fig. 1):

**• Autocrina:** la molécula señal actúa sobre receptores ubicados en la membrana de la célula que la produjo. Este mecanismo permite la autorregulación de las funciones celulares.

• **Paracrina:** la molécula señal es liberada al líquido intersticial y difunde a células vecinas, modificando su función.

**• Endocrina:** la molécula señal, en este caso denominada hormona, llega al torrente sanguíneo para así alcanzar células alejadas del sitio de producción. La selectividad está dada por la presencia de receptores específicos para estas moléculas en la célula diana. Si las células son neuronas que vierten su neurotransmisor a la sangre se llama mecanismo neuroendócrino.

En la señalización autócrina y parácrina, para que la molécula señal tenga efecto local, su difusión debe estar restringida, ya sea porque es rápidamente endocitada, porque es degradada por enzimas extracelulares o porque queda atrapada por la matriz extracelular. Un ejemplo típico de señalización parácrina ocurre a nivel de la unión neuromuscular al liberarse acetilcolina del terminal axónico que interactúa con el receptor nicotínico de la fibra muscular. La acetilcolina libre de la hendidura sináptica es rápidamente degradada por la acetilcolinesterasa.

**Ligandos:** Las moléculas que actúan como señales intercelulares pueden ser de naturaleza química variada: péptidos y proteínas, como la angiotensina II, la endotelina y la insulina; esteroides, como la aldosterona y los estrógenos; aminas, como la adrenalina y la dopamina y pequeñas moléculas, como aminoácidos, nucleótidos, iones y gases (por ej.,óxido nítrico). Una vez liberada, la molécula señal debe interactuar con receptores específicos localizados en la membrana plasmática o en el interior de la célula diana.

**Receptores:** Son generalmente proteínas, aunque a veces pueden ser lipoproteínas. Si bien en algunos casos el receptor es directamente el efector de la respuesta, la mayoría de las veces la interacción del ligando con su receptor conduce a la activación de moléculas efectoras del medio intracelular responsables de iniciar la respuesta. En este caso la transmisión de la información generalmente consta los siguientes pasos:

**• Paso 1:** Reconocimiento de la molécula señal con su receptor. La misma molécula puede unirse a más de un tipo de receptor. A cuál se una dependerá de la afinidad del receptor por el ligando, de la abundancia de cada tipo de receptor y de si existe algún otro agonista que compita por el receptor. La unión ligando-receptor, desde el punto de vista químico, puede ser: iónica, formada por 2 grupos de cargas opuestas; interacción de tipo van der Waals, un dipolo transitorio en un átomo genera un dipolo en el átomo adyacente, lo que crea una interacción electroestática e interacción hidrofóbica, que ocurre entre grupos no polares.

**• Paso 2:** Transducción del mensaje extracelular en una señal intracelular o un segundo mensajero. La unión del ligando al receptor causa un cambio conformacional en este último, que inicia la actividad catalítica intrínseca del receptor o causa que el receptor interactúe con alguna enzima de la membrana o del citosol. La consecuencia final es la generación de un segundo mensajero o la activación de una cascada catalítica de señalización intracelular.

**• Paso 3:** Transmisión de la señal del segundo mensajero al efector apropiado, que puede ser una enzima, un factor de transcripción, un canal iónico, etc.

 **• Paso 4:** Modulación del efector: las cascadas de señalización, en general, activan proteínas cinasas (enzimas que transfieren grupos fosfato a diferentes residuos de las proteínas) y/o fosfatasas (enzimas que desfosforilan proteínas), alterando la actividad de sus sustratos.

 **• Paso 5:** Respuesta de la célula al estímulo original. La respuesta final dependerá de la integración y sumación de múltiples señales intracelulares que están activas o inactivas en el mismo momento.

**• Paso 6:** Terminación de la respuesta por mecanismos de control en alguno de los niveles de la vía de señalización.

**TIPOS DE RECEPTORES**

Los receptores pueden dividirse en 4 categorías de acuerdo a su ubicación y al mecanismo de transducción de señales que tienen asociado:

 Receptores ionotrópicos (canales iónicos activados por ligando)

Son proteínas integrales de membrana que participan en la señalización de las células excitables. La unión de la molécula de señalización a su receptor, que es parte de un canal iónico, produce la apertura transitoria del canal, lo que altera la permeabilidad de la membrana al ión, y se produce la traducción de una señal química en eléctrica. El ejemplo más conocido de esta clase de receptores ionotrópicos es el receptor nicotínico de la placa neuromuscular, que ya fue mencionado. Este receptor es un canal catiónico formado por dos subunidades α, una subunidad β, una γ y una δ. Cuando la acetilcolina se une al receptor nicotínico este cambia de conformación y permite el ingreso de cationes (fundamentalmente sodio) al interior celular y despolariza la membrana. Su denominación se debe a que la nicotina del tabaco actúa como ligando de este receptor, induciendo su apertura y alterando el potencial de membrana.

**Receptores asociados a proteína G:** Constituyen la familia más numerosa de receptores de membrana, con más de 1000 miembros descritos hasta la actualidad, aunque para muchos de ellos aún se desconocen sus agonistas (“receptores huérfanos”). Si bien se activan por una diversidad de ligandos, como hormonas, neurotransmisores, mediadores de inflamación, péptidos vasoactivos, etc., la mayoría de estos receptores comparten una estructura similar. Están compuestos por una única cadena polipeptídica que atraviesa siete veces la membrana (siete dominios transmembrana), un dominio aminoterminal extracelular y un dominio carboxilo-terminal hidrofílico intracelular. No tienen actividad catalítica intrínseca sino que funcionan indirectamente a través de un intermediario que activa o inactiva canales iónicos o enzimas asociados a la membrana. Este intermediario es una proteína con un sitio de unión de alta afinidad para GDP/GTP, denominada proteína G. Las proteínas G se dividen en 2 grandes subfamilias: las pequeñas proteínas G (monoméricas) y las proteínas G heterotriméricas.

**Receptores catalíticos:** Estas proteínas integrales de membrana son activadas por la unión de su ligando y son enzimas o parte de complejos enzimáticos. Muchas hormonas y factores de crecimiento se unen a receptores de la membrana plasmática que tienen actividad enzimática en el lado citoplásmico. A continuación se describen las cinco clases de receptores con actividad catalítica conocidos hasta la actualidad.

**Receptores intracelulares:** Son receptores proteicos localizados en el citosol o el núcleo, capaces de relacionar señales extracelulares con la transcripción génica. Las hormonas tiroideas y esteroideas, como el cortisol, las hormonas sexuales y la vitamina D atraviesan la membrana plasmática e interactúan con sus receptores intracelulares que funcionan como factores de transcripción activados por ligando, y estimulan o reprimen la transcripción de determinados genes.

**Actividad:** Realizar en su cuaderno de clases con ayuda de la información teórica

1. De forma sintetizada define cada uno de los conceptos básicos mencionados en la guía de trabajo.
2. Realiza un mapa conceptual sobre los tipos de receptores
3. Dibuja la forma de acción de una molécula
4. Dibuje los receptores y transductores de señales.