

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO

### Cómo toman decisiones las células

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_RPC.2017.09.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2017.09.1)



José Lozano Castro

Dpto. de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga

#### Biografía

Licenciado en Ciencias (Biología) por la Universidad de Málaga (1992) y Doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid (1997). Realizó su Tesis Doctoral en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM) y continuó su formación investigadora en el Laboratory of Signal Transduction del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA). También ha realizado estancias en Cold Spring Harbor Laboratory (New York, USA) y en el Wellcome Trust Centre for Gene Regulation and Expression (Dundee, Escocia). En 2002 se incorporó a la Universidad de Málaga, primero como investigador Ramón y Cajal y, desde 2011, como Profesor Titular. Su actividad investigadora siempre ha estado centrada en señalización celular y, más concretamente, en la modulación de la ruta Ras/ERK por señales proliferativas y sus alteraciones en cáncer. En la actualidad, su principal interés es desentrañar la regulación espaciotemporal de KSR, una importante proteína moduladora de las señales oncogénicas de Ras.

<http://www.sebbm.es/>

#### HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

#### Resumen

**La toma de decisiones a nivel celular es un proceso complejo que depende de la correcta detección y descodificación de una infinidad de señales originadas en el exterior de la célula. Cientos de proteínas se organizan en rutas de señalización que transmiten la información recibida y generan una respuesta celular específica.**

#### Summary

**Cell decision-making is a complex process that relies on the accurate detection and decoding of a myriad of extracellular signals. Hundreds of interacting proteins are organized into signaling pathways that decipher the inputs to modulate a specific cell response.**

Tardarás apenas un segundo en leer esta frase. En este corto espacio de tiempo, unos 400 millones de fotones procedentes de cada letra impresa han atravesado tus pupilas y, más o menos la mitad, ha llegado hasta tus retinas. Allí, cada fotón ha impactado contra una de las 10.000 billones ( $10^{16}$ ) de moléculas de 11-cis retinal que yacen en el interior de otras tantas moléculas de opsina, una proteína localizada en unos discos membranosos que existen en cada una de los 126 millones de células fotorreceptoras que cubren tus retinas. La rodopsina, como así se nombra al complejo formado por el retinal y la opsina, es una proteína del tipo conocido como *receptores celulares*, que desempeñan la

función de captar las señales de diversa naturaleza que la célula recibe de su exterior. No todas las señales contienen información interpretable por nuestras células pero, tras miles de millones de años de evolución, éstas disponen de una variedad de receptores suficiente para inferir el estado de su entorno (2, 3). La inmensa mayoría de receptores están asociados a la membrana plasmática; esa bicapa lipídica que separa el interior del exterior celular. La rodopsina, por ejemplo, es una proteína que se pliega sobre sí misma para atravesar la membrana exterior siete veces y conectar, en su porción intracelular, con un complejo de tres proteínas ( $G_{\alpha}$ ,  $G_{\beta}$  y  $G_{\gamma}$ ) denominado genéricamente *proteínas G heterotriméricas*. Estas características nos permiten clasificar a la rodopsina y proteínas similares como *receptores asociados a proteínas G (GPCR, de sus siglas en inglés)*. El impacto de un fotón contra la molécula de 11-cis retinal provoca un cambio en su estructura a todo-*trans* retinal. Para acomodar esta nueva molécula, la rodopsina se reestructura en la membrana, es decir, se mueve ligeramente. Como los dedos de un ciego detectan el relieve cambiante de los caracteres braille, las proteínas G detectan los cambios conformacionales de los receptores a los que se asocian. El acomodo del todo-*trans* retinal en la rodopsina, por ejemplo, es detectado e interpretado por la proteína  $G_{\alpha}$  como una señal para incorporar una pequeña molécula de GTP (trinucleótido de guanosa) y activarse. Mediante ese mecanismo,

los GPCR detectan multitud de señales químicas y físicas: péptidos, proteínas, iones, luz, olores, etc (1). Aunque constituyen el grupo más numeroso, no todos los receptores celulares funcionan como los GPCR. Otros son proteínas que atraviesan la membrana plasmática solo una vez y poseen, en su porción intracelular, una actividad enzimática muy específica: la capacidad de fosforilar un aminoácido específico de la proteína como es la tirosina (4). Estos son los *receptores con actividad tirosina quinasa (RTK, de sus siglas, en inglés)*. La autorregulación de un organismo complejo depende del buen entendimiento entre sus células y gran parte de su comunicación se basa en pequeños péptidos que son liberados al medio extracelular por las células emisoras. Estos péptidos, que según su efecto se conocen como *factores de crecimiento, hormonas o citoquinas*, son detectados por aquellas células que expresan en su membrana plasmática los RTK especializados. De esta manera, las células regulan la toma de decisiones en procesos fundamentales como la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. La proliferación, en particular, implica una serie de decisiones tan trascendentales que la célula se

detiene hasta en tres ocasiones (*checkpoints*) para comprobar que el momento y las condiciones son óptimas para dividirse. En ocasiones, sin embargo, las células toman decisiones equivocadas y esto suele ocurrir porque sus genes cambian por exposición a agentes tóxicos o, simplemente, porque la propia maquinaria celular comete errores (mutaciones) durante el proceso de división. En humanos, por ejemplo, una proliferación desregulada de una sola célula puede dar lugar a una masa celular (tumor) que, en un contexto inestable, de acumulación de mutaciones, tenderá a malignizarse y causar cáncer. Muchos de los RTK especializados en captar señales proliferativas interaccionan, en la cara interna de la membrana plasmática, con otro tipo de proteínas G, esta vez monoméricas, denominadas **Ras**. En realidad, no lo hacen directamente sino por mediación de otras proteínas adaptadoras. Así, por ejemplo, la interacción del adaptador Sos con Ras provoca que ésta altere su conformación para acomodar una molécula de GTP y asociarse con otra proteína señalizadora, denominada **RAF**. RAF también es capaz de fosforilar proteínas, pero no en tirosinas, como los RTK, sino en serinas y treoninas. Esta actividad

quinasa, es estimulada unas 100 veces al interaccionar con Ras-GTP. RAF fosforila y activa a otra quinasa, **MEK** y ésta, a su vez, fosforila y activa a una tercera, **ERK**. Las proteínas ERK son capaces de regular, también mediante fosforilación, numerosas proteínas que orquestrarán la respuesta proliferativa de la célula. Esta forma de actuar no es exclusiva de las proteínas mencionadas. Antes, al contrario, la activación secuencial y ordenada de proteínas señalizadoras es el mecanismo habitual que las células utilizan para captar señales, descodificarlas y amplificarlas. La denominada "Señalización Celular" es la apasionante área de investigación que se ocupa de su estudio (5-7).

### Referencias

- 1.-Video explicativo del mecanismo general de activación de las proteínas G heterotrimericas por GPCR. [https://youtu.be/V\\_0EcUr\\_tkx](https://youtu.be/V_0EcUr_tkx)
  - 2.- Curso introductorio gratuito de la Khan Academy (español) sobre señalización celular: <https://es.khanacademy.org/science/biology/cell-signaling>
  - 3.- Compendio bastante completo de las principales vías de señalización celular. Los mapas pueden descargarse (inglés). <https://www.cellsignal.com/common/content/content.jsp?id=science-pathways>
  - 4.-El mecanismo de fosforilación de proteínas mediado por quinasas, explicado en detalle y de manera sencilla (inglés). [https://www.youtube.com/watch?v=xG2Wod\\_fVqo](https://www.youtube.com/watch?v=xG2Wod_fVqo)
  - 5.-Estupenda conferencia de uno de los grandes expertos en señalización celular, Wendell Lim, sobre la lógica de los circuitos de señalización y su manipulación experimental (inglés). [https://www.youtube.com/watch?v=K2A3C-v41\\_A](https://www.youtube.com/watch?v=K2A3C-v41_A)
  - 6.-**Hunter T.** 2000. Signaling-2000 and beyond. *Cell*100:113–127 (Open Archive). Sigue siendo un estupendo resumen de los principales descubrimientos en Señalización Celular.
  - 7.-Mitogen Activated Protein Kinases (Open Access). Colección de 14 artículos, varios de ellos escritos por investigadores españoles, sobre esta importante familia de quinasas. <http://journal.frontiersin.org/researchtopic/4006/mitogen-activated-protein-kinases#articles>
- Figura 1. Esquema simplificado de las principales vías de señalización en células de mamífero (Wikipedia: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12081090>).*

