

BLOQUE TEMÁTICO II

TEMA 9: HORMONAS Y NEUROTRANSMISORES

“L'autor/L'autora s'acull a l'article 32 de la Llei de propietat intel·lectual vigent respecte de l'ús parcial d'obres alienes com ara imatges, gràfics o altre material contingudes en les diferents diapositives, donat el caràcter i la finalitat exclusivament docent i eminentment il·lustrativa de les explicacions a classe d'aquesta presentació,”

“El autor/La autora se acoge al artículo 32 de la Ley de Propiedad Intelectual vigente respecto al uso parcial de obras ajenas, como imágenes, gráficos u otro material contenido en las diferentes diapositivas., dado el carácter y la finalidad exclusivamente docente y eminentemente ilustrativa de las explicaciones en clase de esta presentación,”

INDICE

- Introducción
- Hormonas: definición, clasificación, tipo de receptores, mecanismo de acción
- Transducción de señales: receptores acoplados a proteínas G y segundos mensajeros, receptores tirosina quinasa y receptores nucleares
- Transmisión de la señal neuronal
- Neurotransmisores: definición, clasificación, tipo de receptores. Principales neurotransmisores

INTRODUCCIÓN

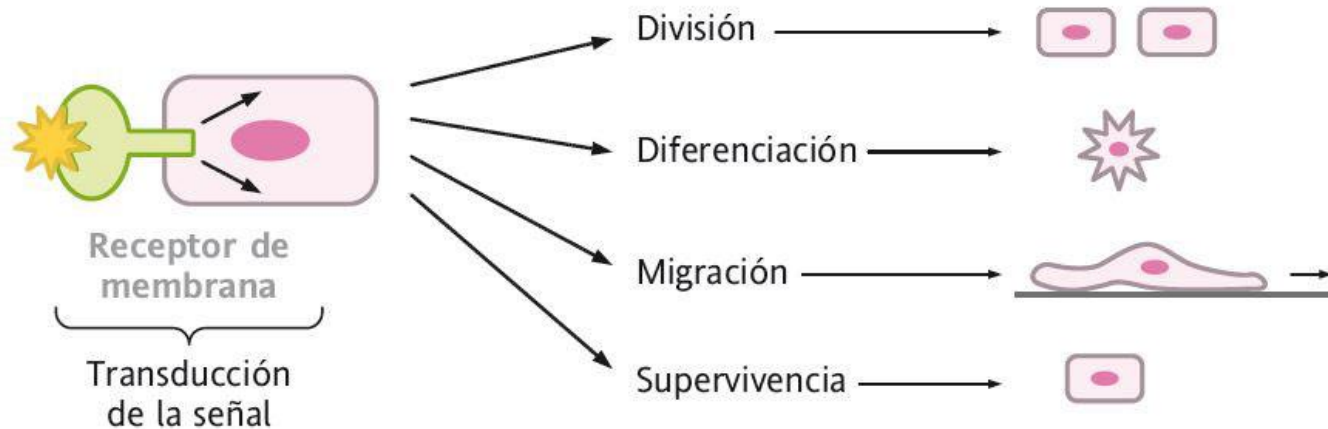
- Sistemas de comunicación entre las diferentes células
 - Sistema endocrino: formado por células especializadas. Secreción de señales químicas: hormonas
 - Sistema nervioso: rápido y eficaz. Liberan neurotransmisores

INTRODUCCIÓN

(a)

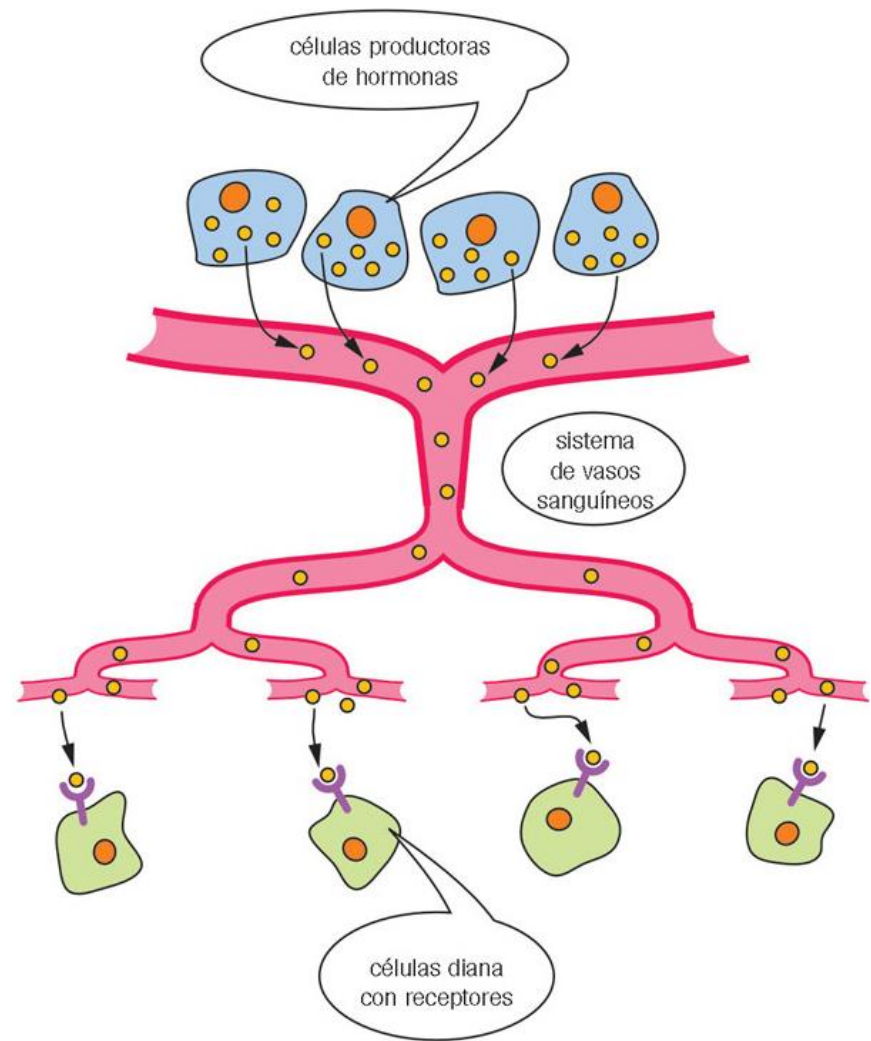


(b)



DEFINICIÓN HORMONA

- Mensajeros químicos que coordinan las actividades de diferentes células en los organismos multicelulares.
- Se secretan directamente a la sangre o al líquido intersticial.
- Sintetizadas por tejidos especializados (glándulas) en respuesta a estímulos específicos.
- Alteran específicamente las actividades de ciertos tejidos susceptibles



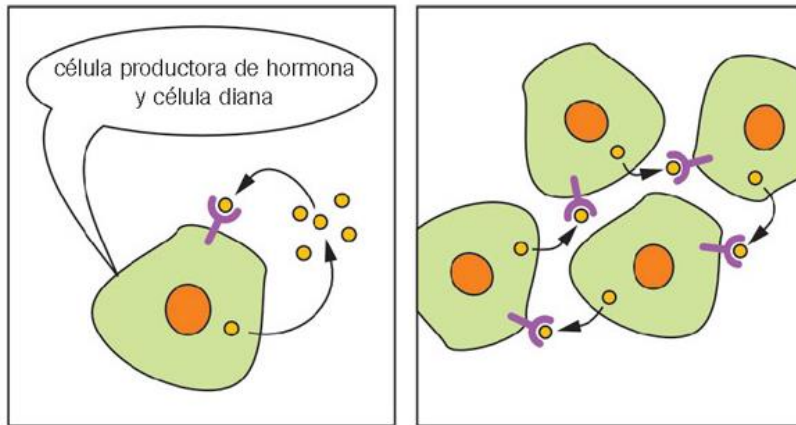
DEFINICIÓN HORMONA

- Son reconocidas específicamente por receptores (proteínas)
- Pueden desencadenar la aparición de segundos mensajeros intracelulares (Ej: AMPc)
- Actúan como catalizadores de reacciones preexistentes:
 - Regular el crecimiento
 - Regular el desarrollo y las funciones metabólicas de muchos tejidos
 - Coordinar procesos biológicos del organismo.
- Síntesis y secreción reguladas por sistema nervioso

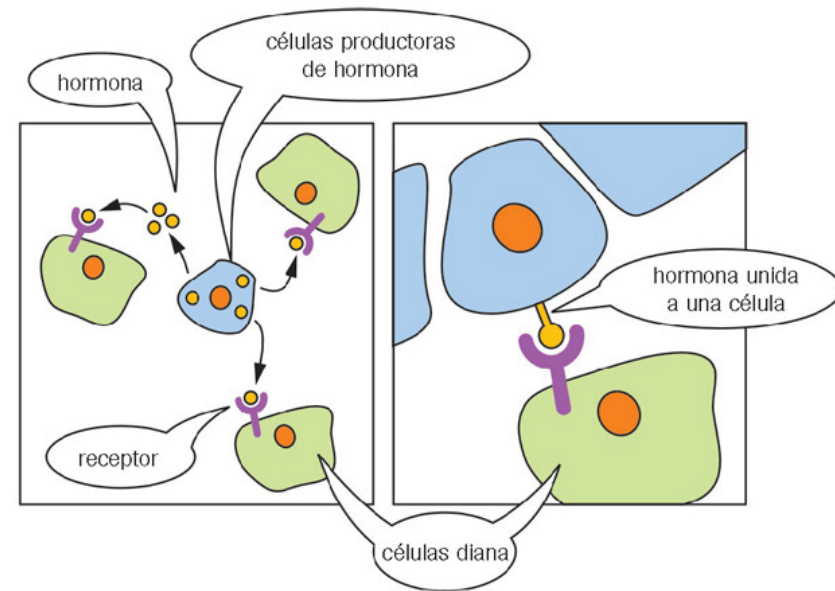
CLASIFICACIÓN DE HORMONAS

■ En función de la distancia a la que actúan:

■ Hormonas autocrinas



■ Hormonas paracrinas



■ Hormonas endocrinas

■ Feromonas

CLASIFICACIÓN DE HORMONAS

■ En función de su estructura química:

Hormonas peptídicas

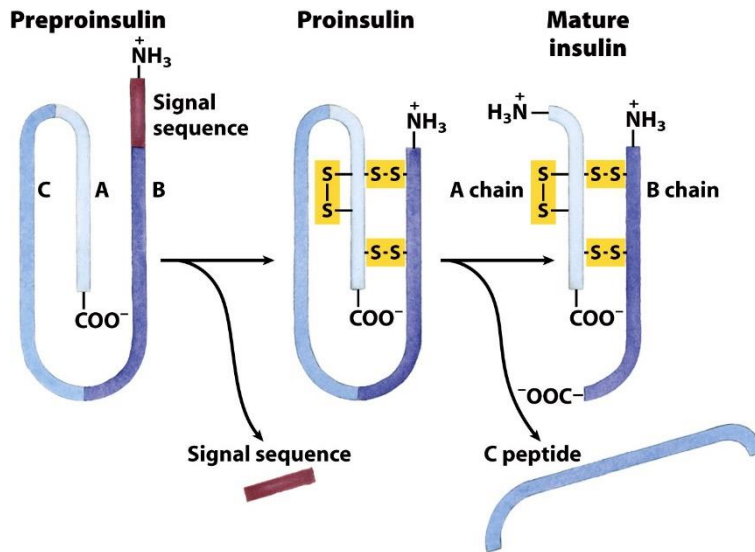


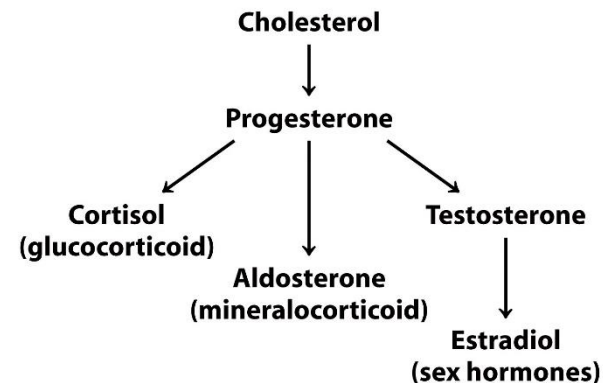
Figure 23-5
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Hormonas derivadas de aa



Unnumbered 23 p907
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Hormonas esteroideas



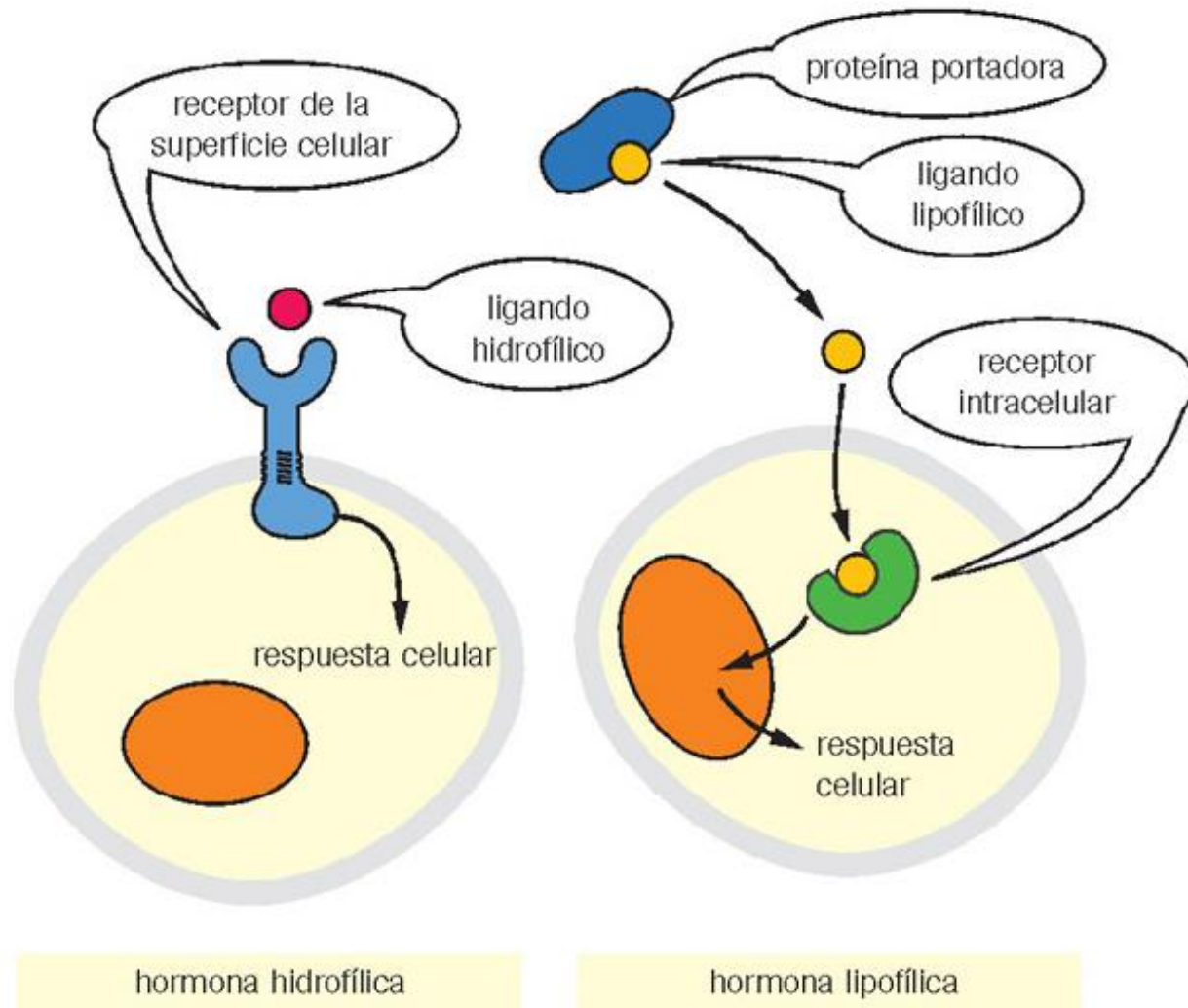
Unnumbered 23 p908b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Source	Hormone	Function
Hypothalamus	Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH)	Stimulates LH and FSH secretion
	Corticotropin-releasing hormone* (CRH)	Stimulates ACTH secretion
	Growth hormone-releasing hormone* (GHRH)	Stimulates GH secretion
	Somatostatin*	Inhibits GH and TSH secretion
	Thyrotropin-releasing hormone* (TRH)	Stimulates TSH and prolactin secretion
Pituitary	Luteinizing hormone* (LH)	Stimulates cell development and synthesis of sex hormones in ovaries and testes
	Follicle-stimulating hormone* (FSH)	Promotes ovulation and estrogen synthesis in ovaries and sperm development in testes
	Corticotropin* (ACTH) (adrenocorticotrophic hormone)	Stimulates steroid synthesis in adrenal cortex
	Growth hormone* (GH)	General anabolic effects in many tissues
	Thyrotropin* (TSH) (thyroid-stimulating hormone)	Stimulates thyroid hormone synthesis
	Prolactin*	Stimulates milk production in mammary glands and assists in the regulation of the male reproductive system
	Oxytocin*	Uterine contraction and milk ejection
	Vasopressin*	Blood pressure and water balance
	Estrogens [†] (estradiol)	Maturation and function of reproductive system in females
	Progestins [†] (progesterone)	Implantation of fertilized eggs and maintenance of pregnancy
Gonads	Androgens [†] (testosterone)	Maturation and function of reproductive system in males
	Glucocorticoids [†] (cortisol, corticosterone)	Diverse metabolic effects as well as inhibiting the inflammatory response
	Mineralocorticoids [†] (aldosterone)	Mineral metabolism
Thyroid	Triiodothyronine [‡] (T ₃)	General stimulation of many cellular reactions
	Thyroxine [‡] (T ₄) (after conversion to T ₃)	
Gastrointestinal tract	Gastrin*	Stimulates secretion of stomach acid and pancreatic enzymes
	Secretin*	Regulates pancreatic exocrine secretions
	Cholecystokinin*	Stimulates secretion of digestive enzymes and bile
	Somatostatin*	Inhibits secretion of gastrin and glucagon
Pancreas	Insulin*	General anabolic effects including glucose uptake and lipogenesis
	Glucagon*	Glycogenolysis and lipolysis
	Somatostatin*	Inhibits the secretion of glucagon

*Peptide or polypeptide.

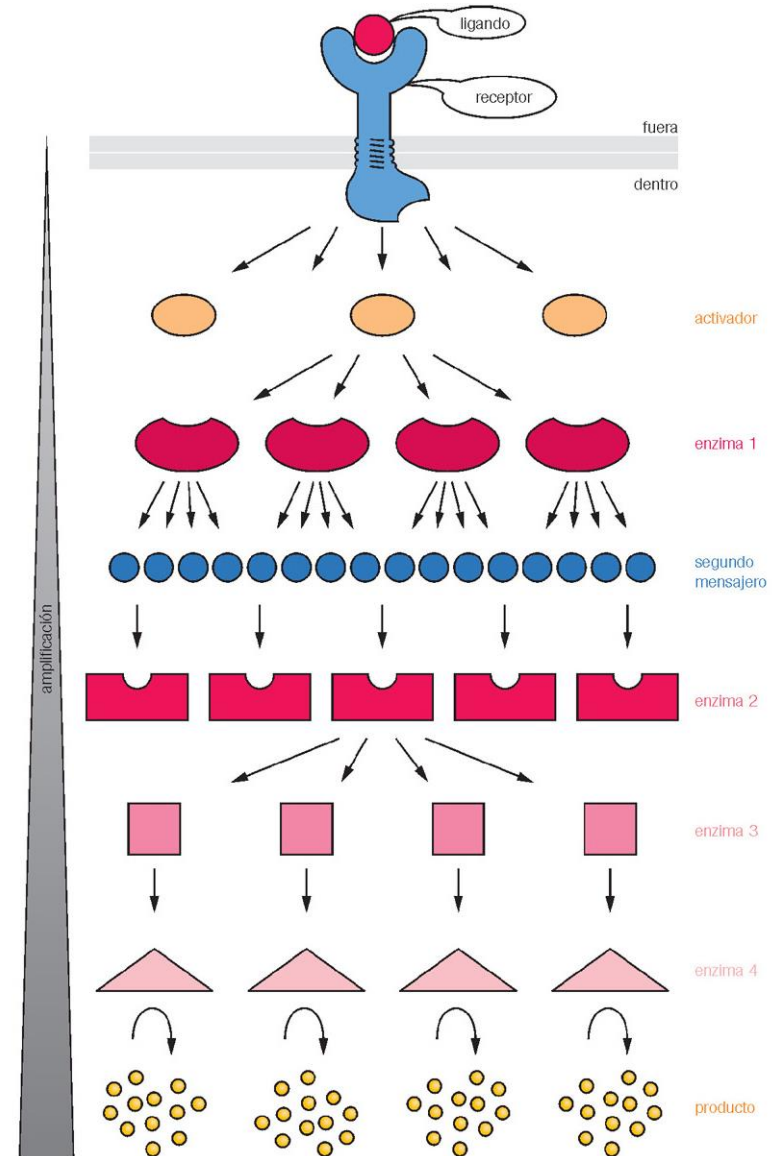
[†]Steroid.[‡]Amino acid derivative.

TIPOS DE RECEPTORES



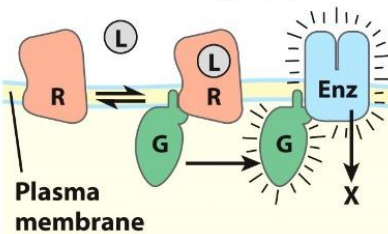
MECANISMO DE ACCIÓN

- Selectividad
- Amplificación:
 - Activación de cascadas enzimáticas
 - Ensamblado de complejos proteicos
 - Síntesis de molécula intracelulares
- Segundos mensajeros: AMPc, GMP, calcio, fosfatidilinositol...

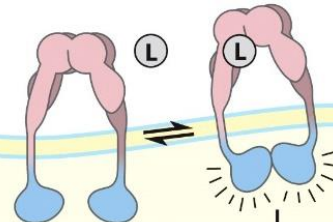


TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

1. G protein-coupled receptor
External ligand (L) binding to receptor (R) activates an intracellular GTP-binding protein (G), which regulates an enzyme (Enz) that generates an intracellular second messenger (X).

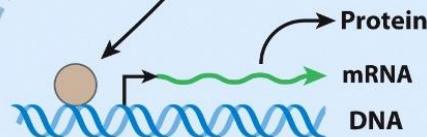


2a. Receptor tyrosine kinase
Ligand binding activates tyrosine kinase activity by autophosphorylation.

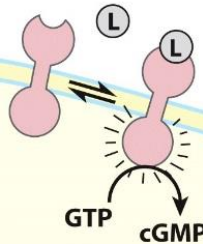


2b. Kinase activates transcription factor, altering gene expression.
Kinase cascade

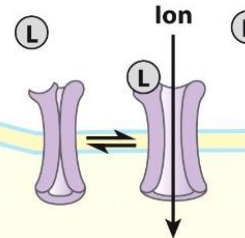
Nuclear envelope



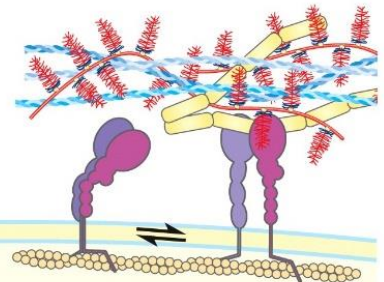
3. Receptor guanylyl cyclase
Ligand binding to extracellular domain stimulates formation of second-messenger cyclic GMP.



4. Gated ion channel
Opens or closes in response to concentration of signal ligand or membrane potential.



5. Adhesion receptor (integrin)
Binds molecules in extracellular matrix, changes conformation, thus altering its interaction with cytoskeleton.



6. Nuclear receptor
Hormone binding allows the receptor to regulate the expression of specific genes.

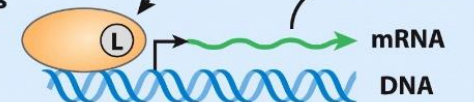
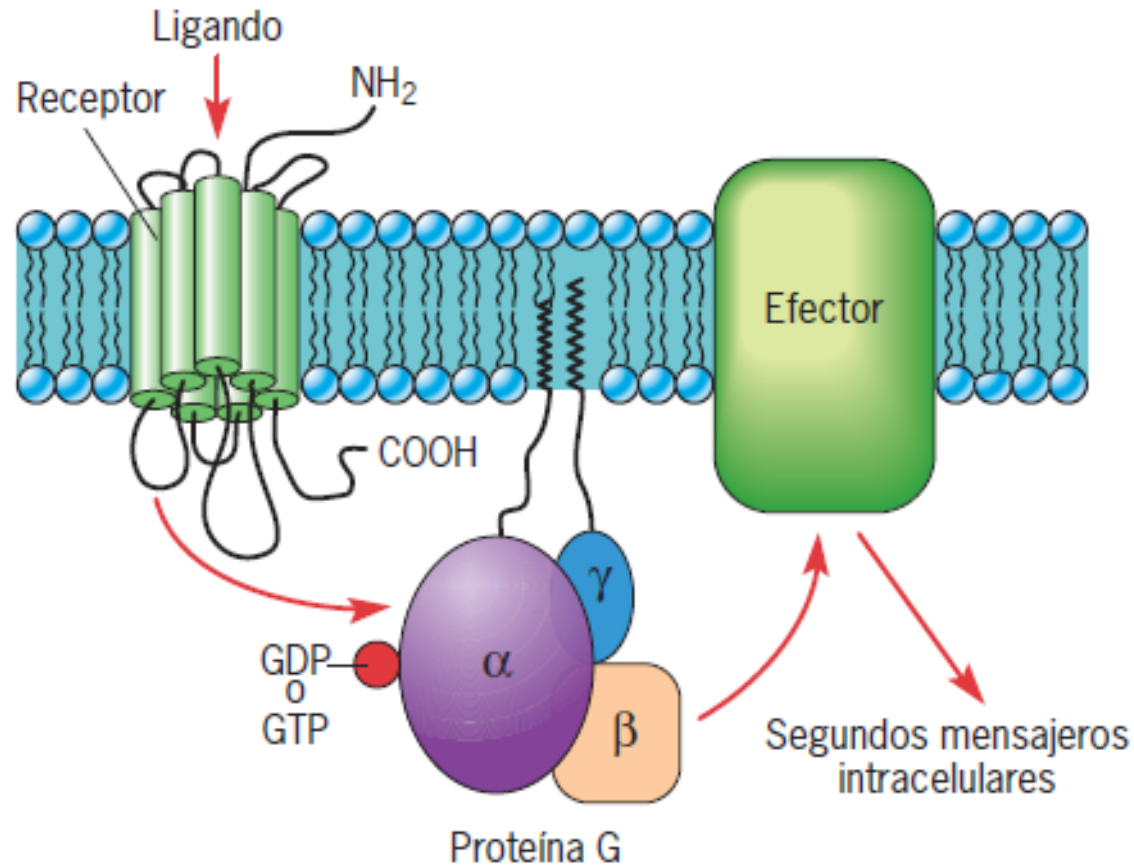


Figure 12-2

Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition

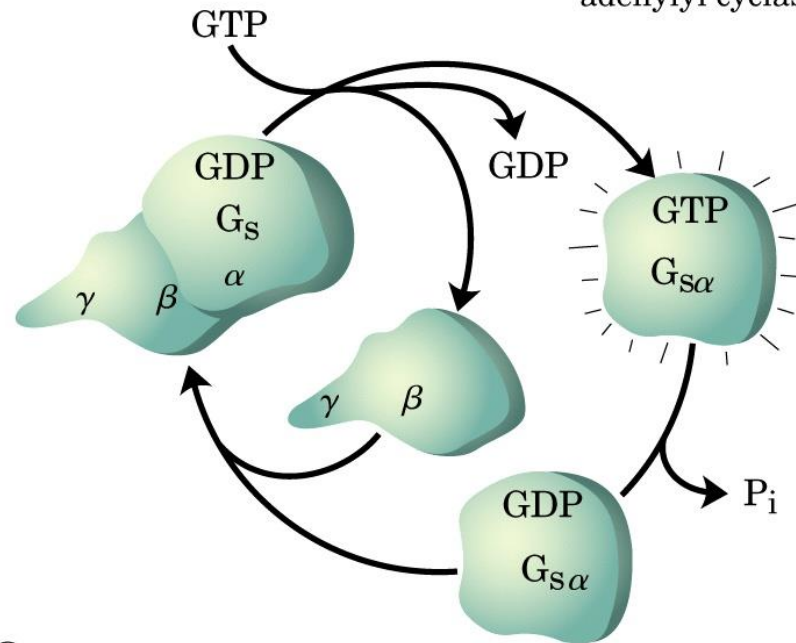
© 2013 W. H. Freeman and Company

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS



TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

- ① G_s with GDP bound is turned off; it cannot activate adenylyl cyclase.
- ② Contact of G_s with hormone-receptor complex causes displacement of bound GDP by GTP.
- ③ G_s with GTP bound dissociates into α and $\beta\gamma$ subunits. $G_{s\alpha}$ -GTP is turned on; it can activate adenylyl cyclase.



- ④ GTP bound to $G_{s\alpha}$ is hydrolyzed by the protein's intrinsic GTPase; $G_{s\alpha}$ thereby turns itself off. The inactive α subunit reassociates with the β , γ subunits.

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

■ Efecto de adrenalina

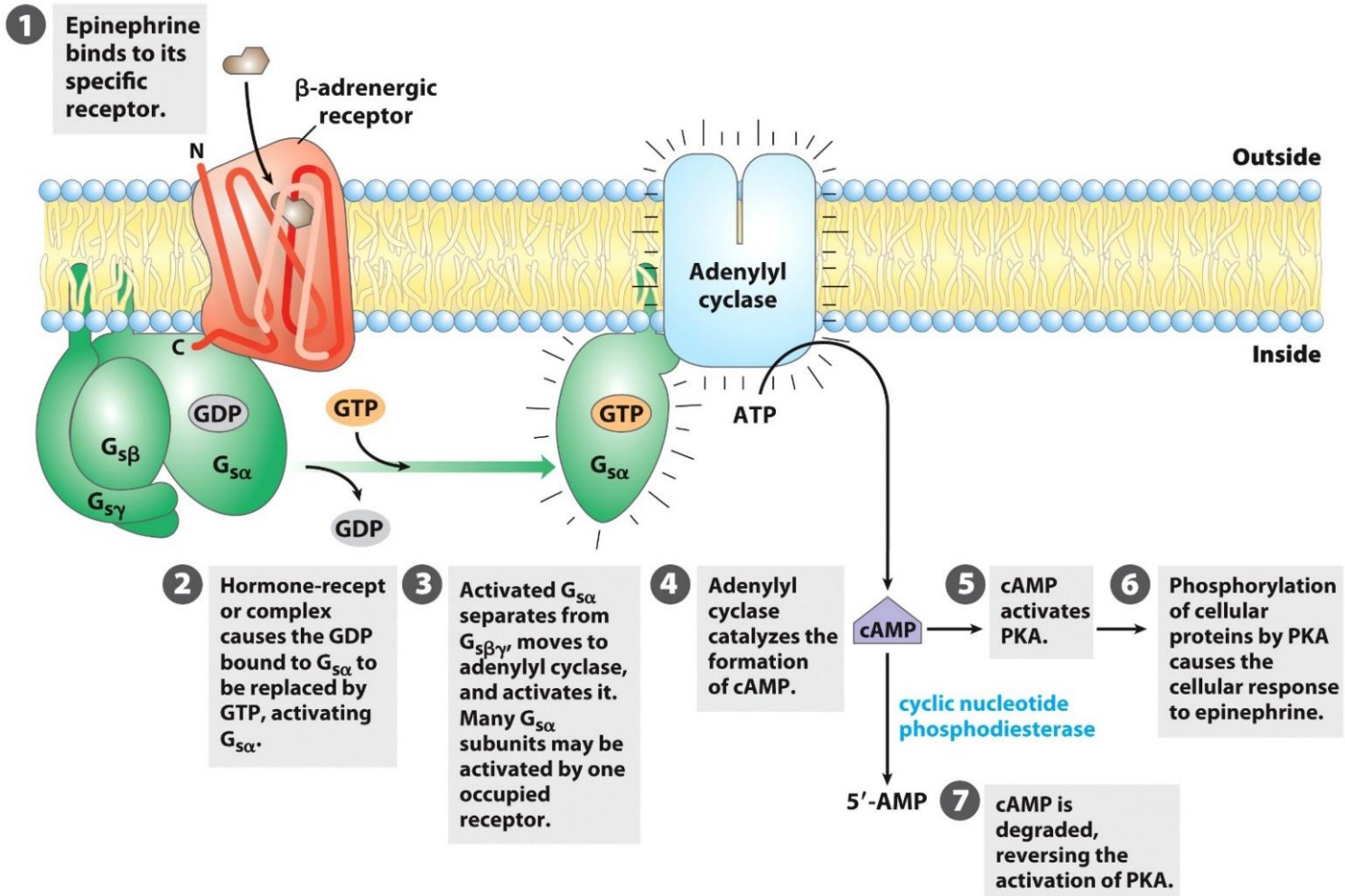


Figure 12-4a
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

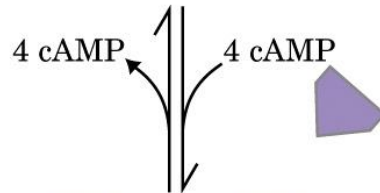
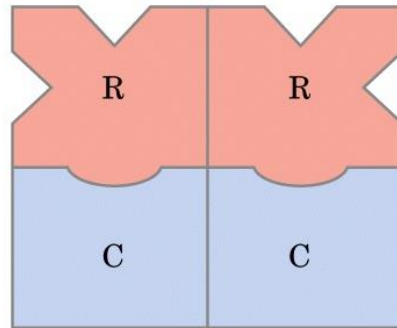
TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

Proteína quinasa dependiente de AMPc

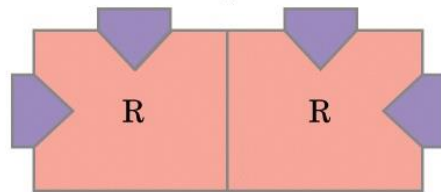
Inactive PKA

Regulatory subunits:
empty cAMP sites

Catalytic subunits:
substrate-binding
sites blocked by
autoinhibitory
domains of R subunits



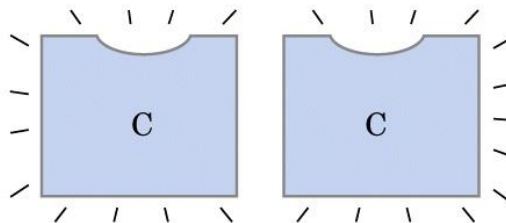
Regulatory subunits:
autoinhibitory
domains buried



+

Active PKA

Catalytic subunits:
open substrate-
binding sites



(a)

- Produce la fosforilación de residuos de Ser en diversas enzimas
- Fosfodiesterasa:
 - Hidrólisis de AMPc
 - Regulada por hormonas, iones o metabolitos

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

- Efecto de adrenalina:
favorece la glucógenolisis

http://www.youtube.com/watch?v=GGWYGC4KR_Q

<http://www.youtube.com/watch?v=bNkuE7UHu7M>

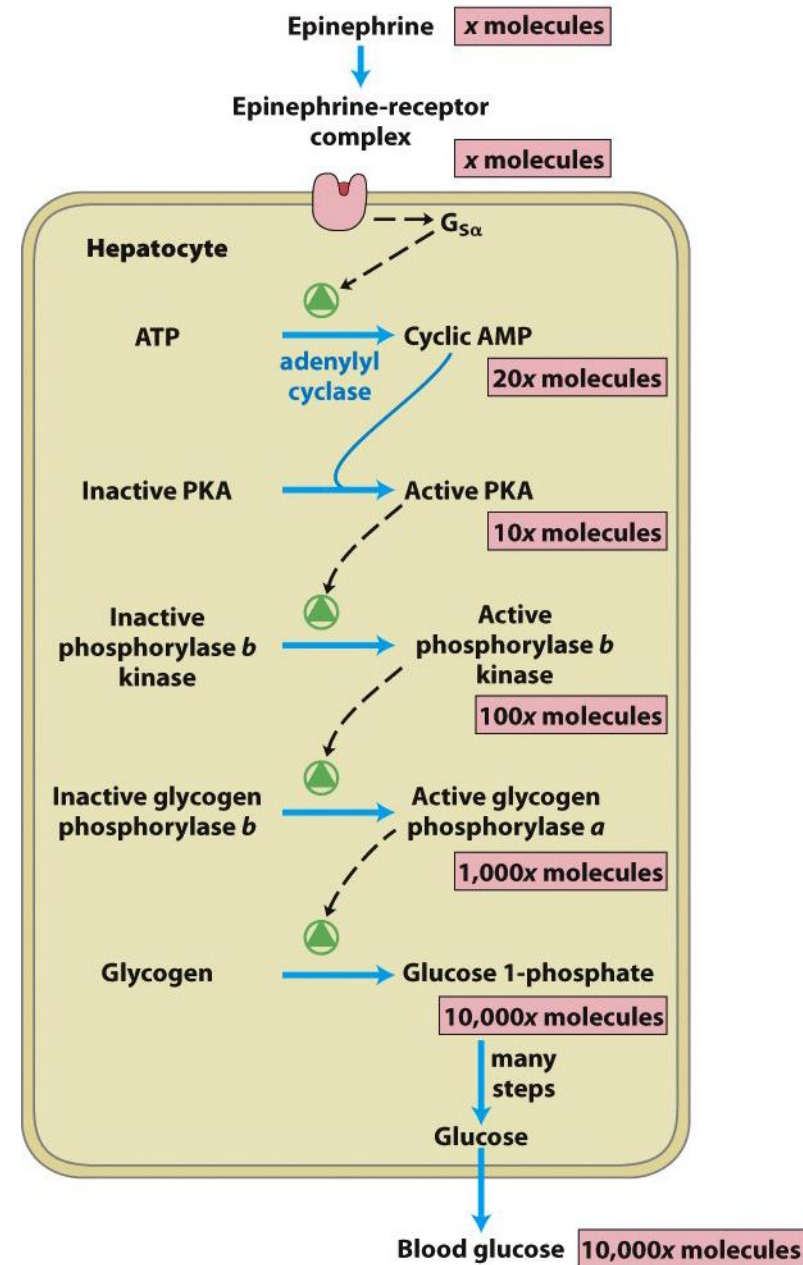


Figure 12-7

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

Some Signals That Use cAMP as Second Messenger

Corticotropin (ACTH)
Corticotropin-releasing hormone (CRH)
Dopamine [D-1, D-2]*
Epinephrine (β -adrenergic)
Follicle-stimulating hormone (FSH)
Glucagon
Histamine [H-2]*
Luteinizing hormone (LH)
Melanocyte-stimulating hormone (MSH)
Odorants (many)
Parathyroid hormone
Prostaglandins E_1 , E_2 (PGE_1 , PGE_2)
Serotonin [5-HT-1 α , 5-HT-2]*
Somatostatin
Tastants (sweet, bitter)
Thyroid-stimulating hormone (TSH)

*Some signals have two or more receptor subtypes (shown in square brackets), which may have different transduction mechanisms. For example, serotonin is detected in some tissues by receptor subtypes 5-HT-1a and 5-HT-1b, which act through adenylyl cyclase and cAMP, and in other tissues by receptor subtype 5-HT-1c, acting through the phospholipase C-IP₃ mechanism (see Table 13-5).

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

table 13-3

Some Enzymes Regulated by cAMP-Dependent Phosphorylation (by PKA)

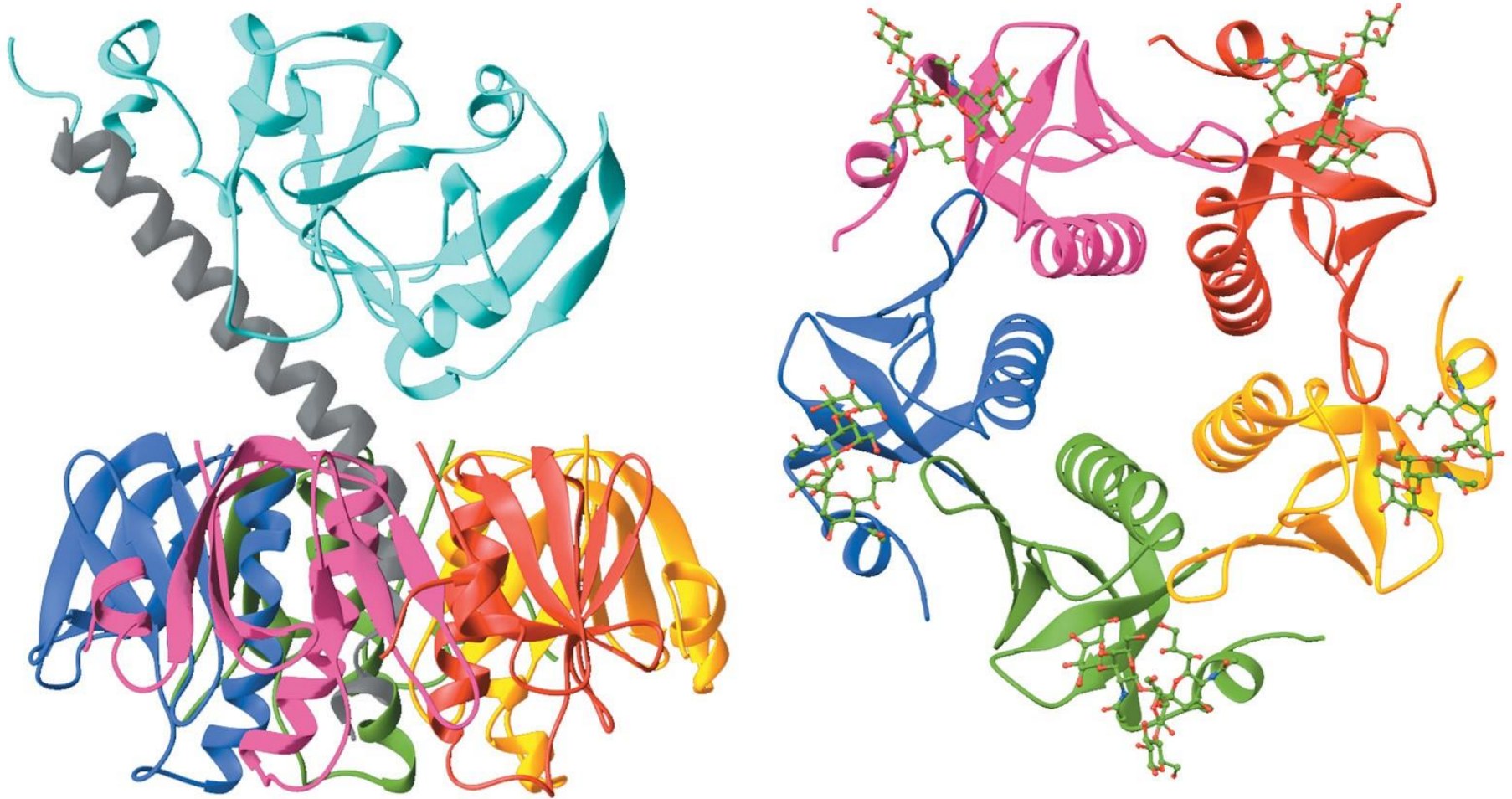
Enzyme	Sequence phosphorylated*	Pathway
Glycogen synthase	RASCTSSS	Glycogen synthesis
Phosphorylase <i>b</i> kinase	α subunit: VEFRRLSI β subunit: RTKRSGSV	Glycogen breakdown
Pyruvate kinase (rat liver)	GVLRRASVAZL	Glycolysis
Pyruvate dehydrogenase complex (type L)	GYLRRASV	Pyruvate to acetyl-CoA
Hormone-sensitive lipase	PMRRSV	Triacylglycerol mobilization and fatty acid oxidation
Phosphofructokinase-2/fructose 2,6-bisphosphatase	LQRRRGSSIPQ	Glycolysis/gluconeogenesis
Tyrosine hydroxylase	FIGRRQSL	Synthesis of L-DOPA, dopamine, norepinephrine, and epinephrine
Histone H1	AKRKASGPPVS	DNA condensation
Histone H2B	KKAKASRKESYSVYVK	DNA condensation
Cardiac phospholamban (a cardiac pump regulator)	AIRRAST	Regulation of intracellular $[Ca^{2+}]$
Protein phosphatase-1 inhibitor-1	IRRRRPTP	Regulation of protein dephosphorylation
CREB	ILSRRPSY	cAMP regulation of gene expression
PKA consensus sequence†	XR(R/K)X(S/T)B	

*The phosphorylated S or T residue is shown in red. All residues are given as their one-letter abbreviations (see Table 5-1).

†X is any amino acid; B is any hydrophobic amino acid.

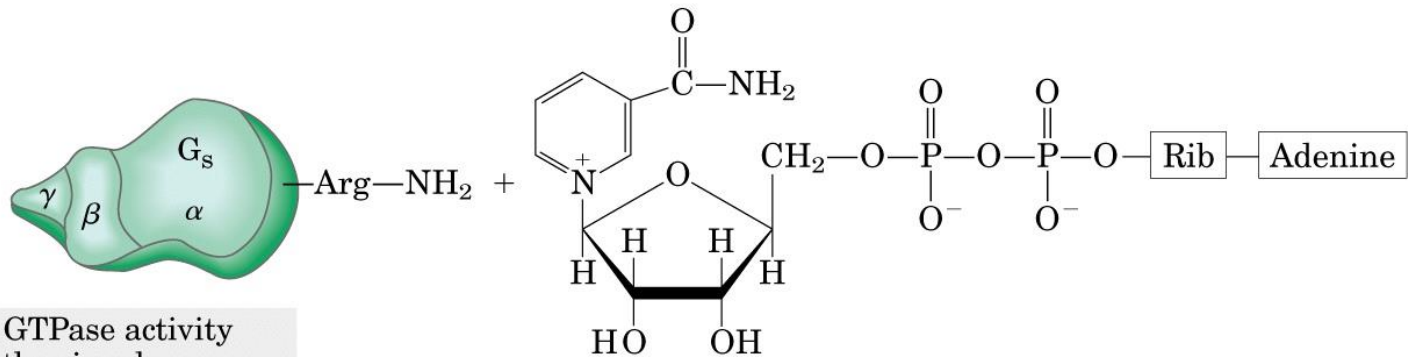
TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

Toxinas que interaccionan con proteínas G

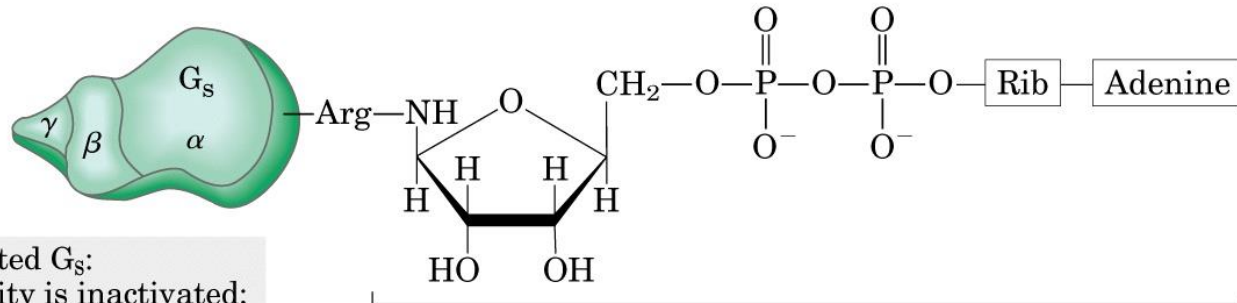
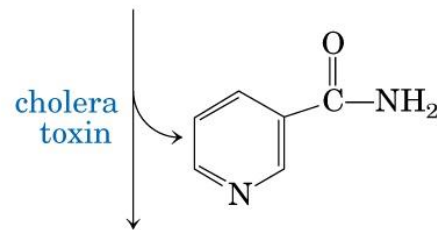


Estructura toxina colérica AB₅

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS



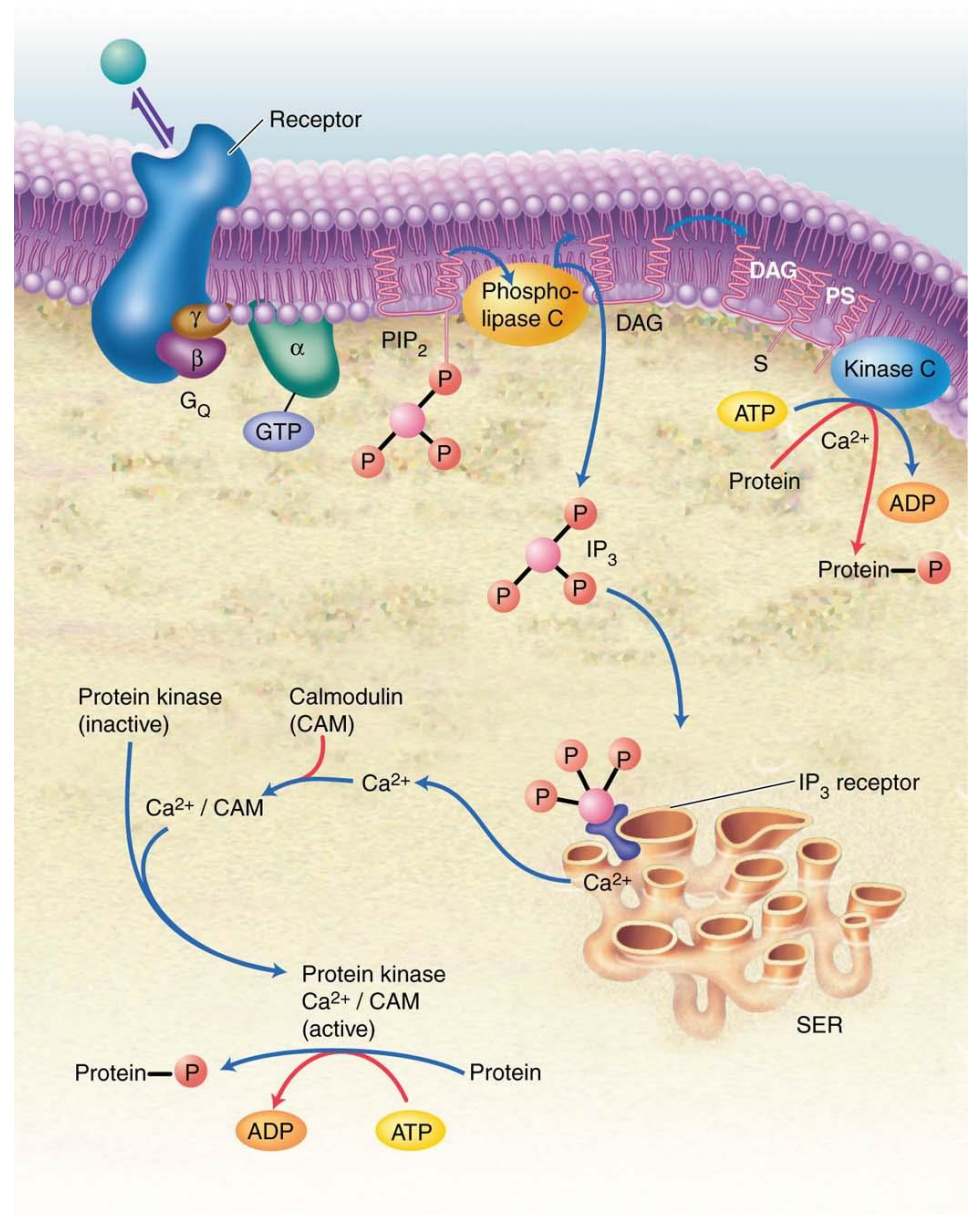
Normal G_s: GTPase activity terminates the signal from receptor to adenylate cyclase.



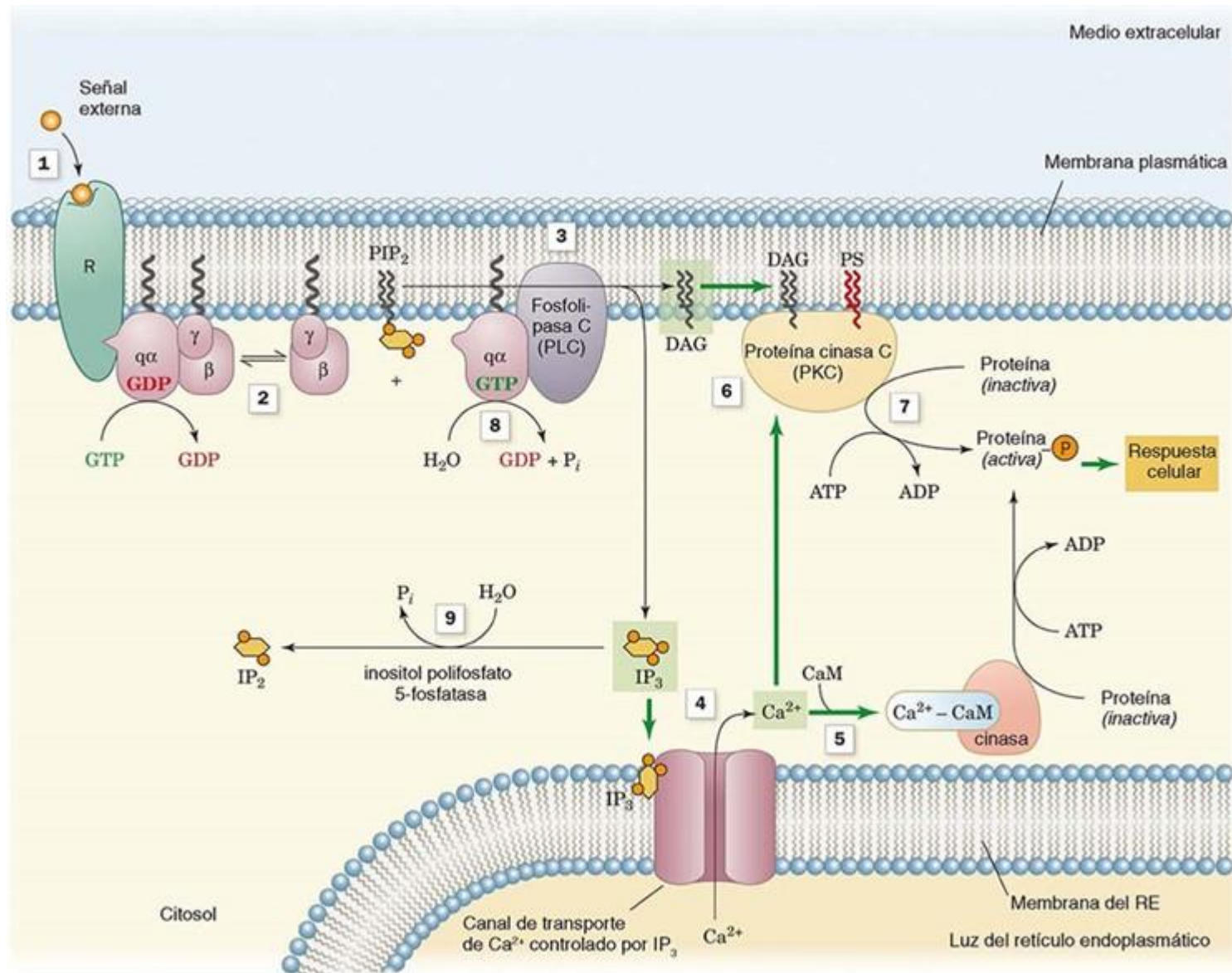
ADP-ribosylated G_s: GTPase activity is inactivated; G_s constantly activates adenylate cyclase.

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

<http://www.youtube.com/watch?v=lsYBeFqEwzk>



TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS



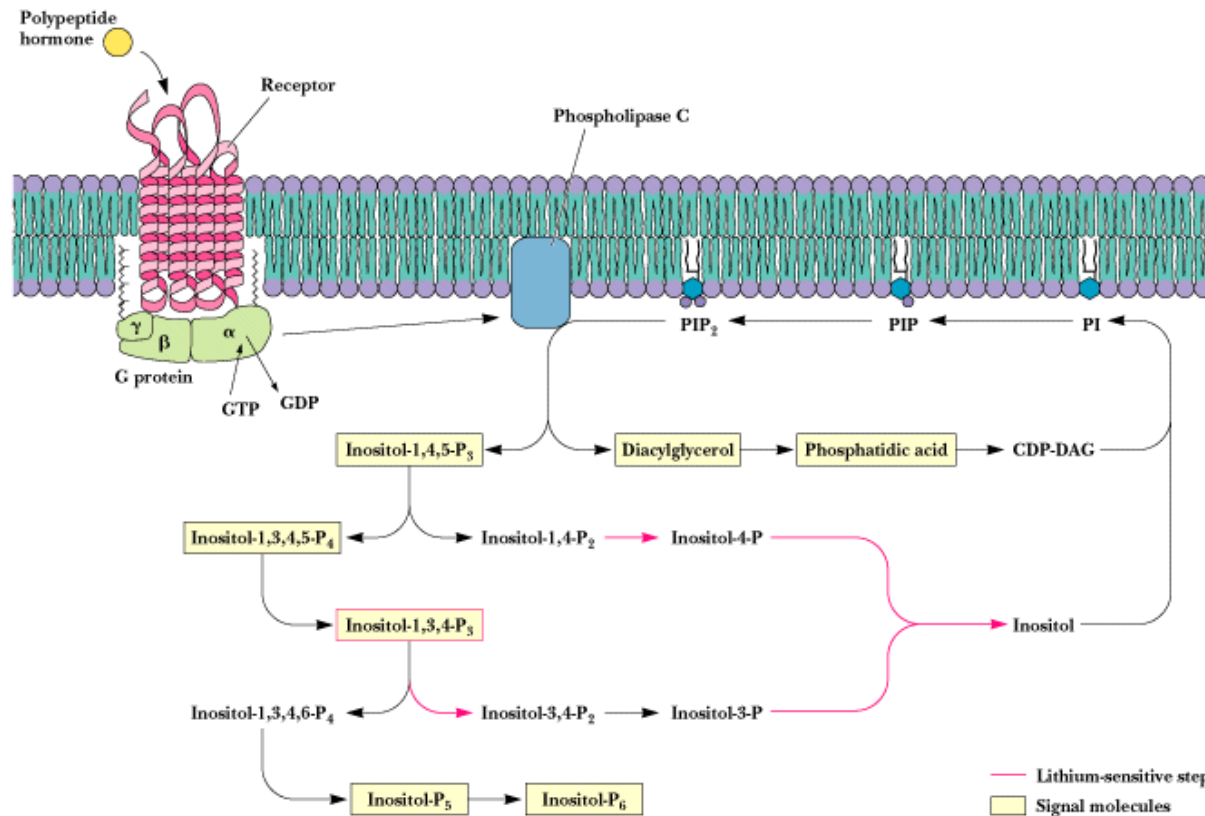


- https://www.youtube.com/watch?v=larlxw_9ePU

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

Regeneración de PIP_2

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 34.16



TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G Y SEGUNDOS MENSAJEROS

table 13–6

Some Proteins Regulated by Ca^{2+} and Calmodulin

Adenylyl cyclase (brain)

Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinases

Ca^{2+} -dependent Na^+ channel (*Paramecium*)

Ca^{2+} release channel of sarcoplasmic reticulum

Calcineurin (phosphoprotein phosphatase 2B)

cAMP phosphodiesterase

cAMP-gated olfactory channel

cGMP-gated Na^+ , Ca^{2+} channels (rod and cone cells)

Myosin light chain kinases

NADH kinase

Nitric oxide synthase

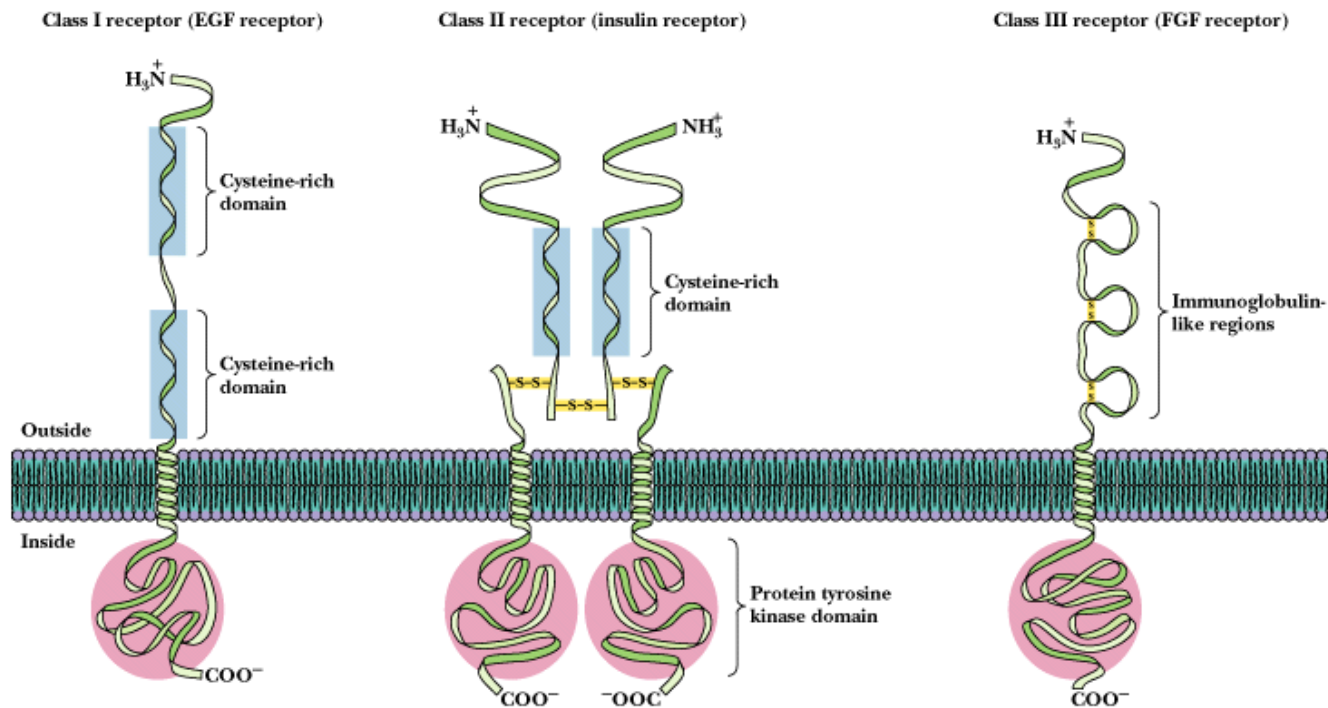
PI-3 kinase

Plasma membrane Ca^{2+} ATPase (Ca^{2+} pump)

RNA helicase (p68)

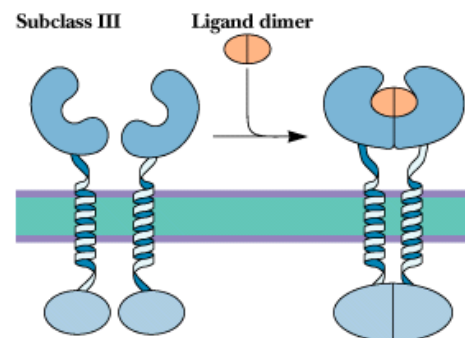
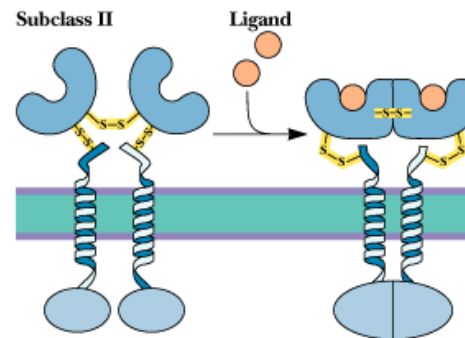
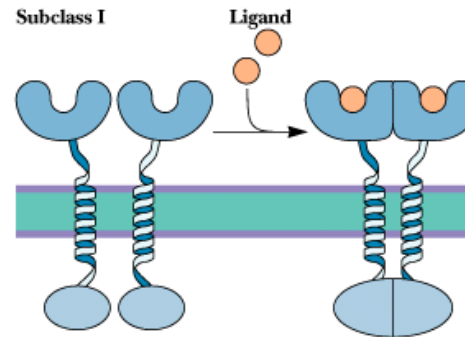
TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES TIROSINA QUINASA

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 34.27



Saunders College Publishing

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES TIROSINA QUINASA



<https://www.youtube.com/watch?v=la6OjvBazGE>

<https://www.youtube.com/watch?v=nUGGENKyUcA>

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: RECEPTORES NUCLEARES

- Cambios en la expresión génica mediante activación/desactivación de la expresión de genes
- Mediada por hormonas esteroideas
- Receptores intracelulares:
 - Familia de proteínas de unión al DNA
 - Interacción hormona-receptor: citoplasma o núcleo

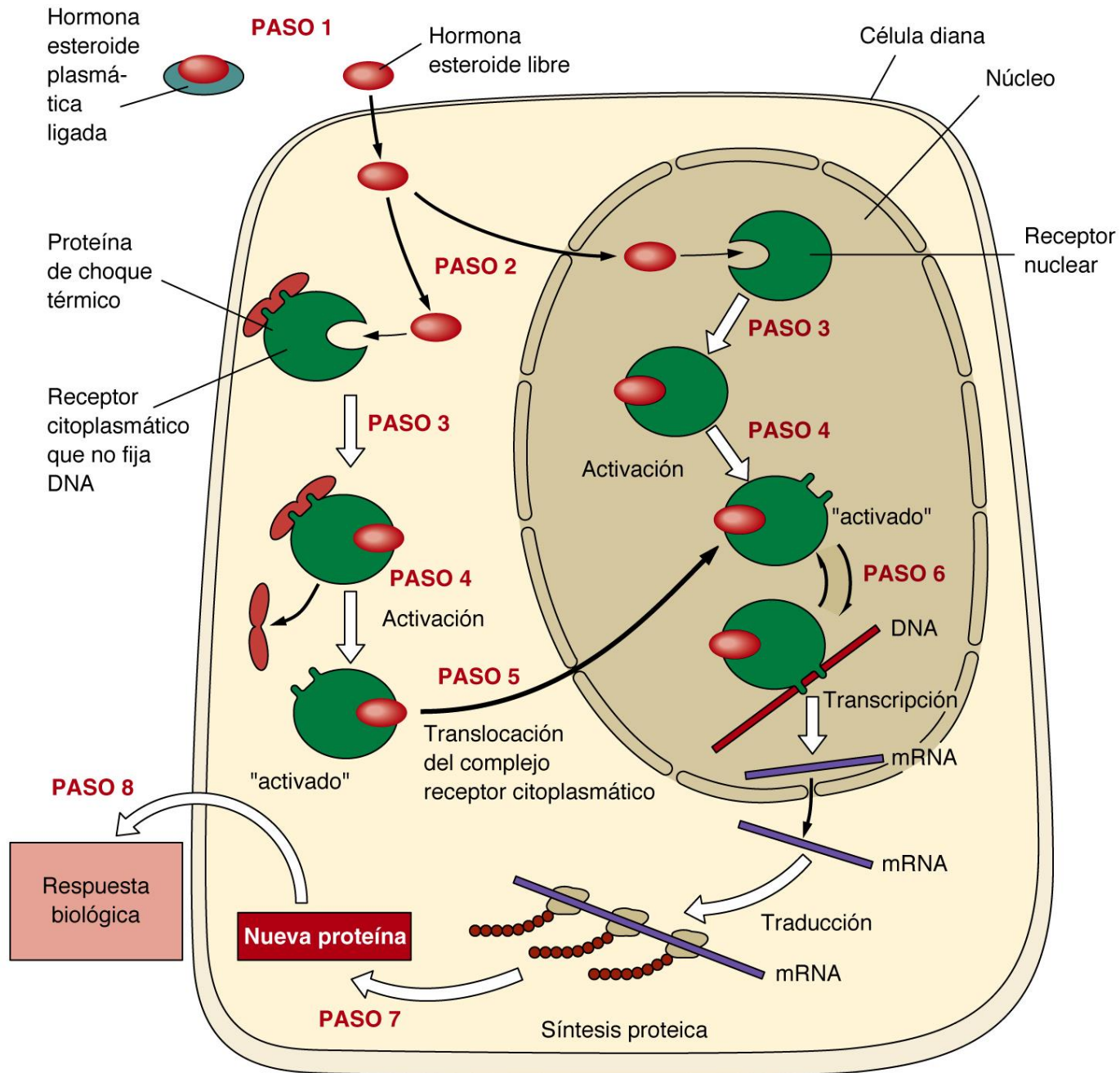
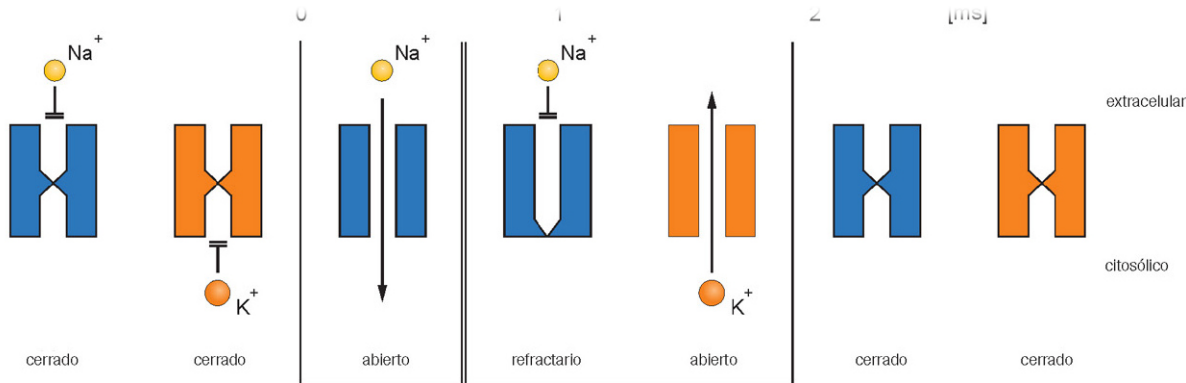


FIGURA 22.14

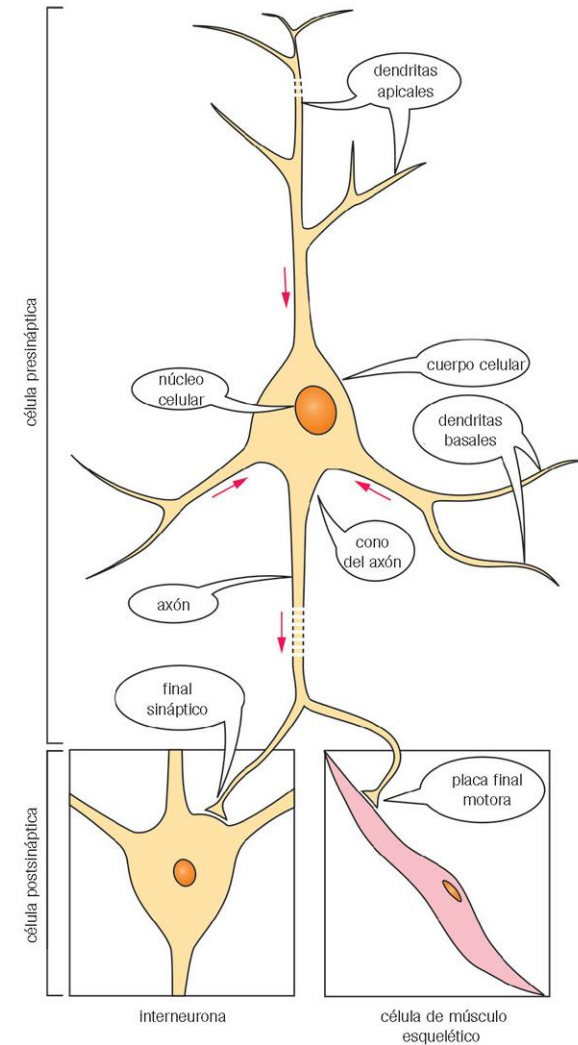
© John Wiley / Reverté, **Thomas M. Devlin**
 Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas 4ª Ed.

TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL NEURONAL

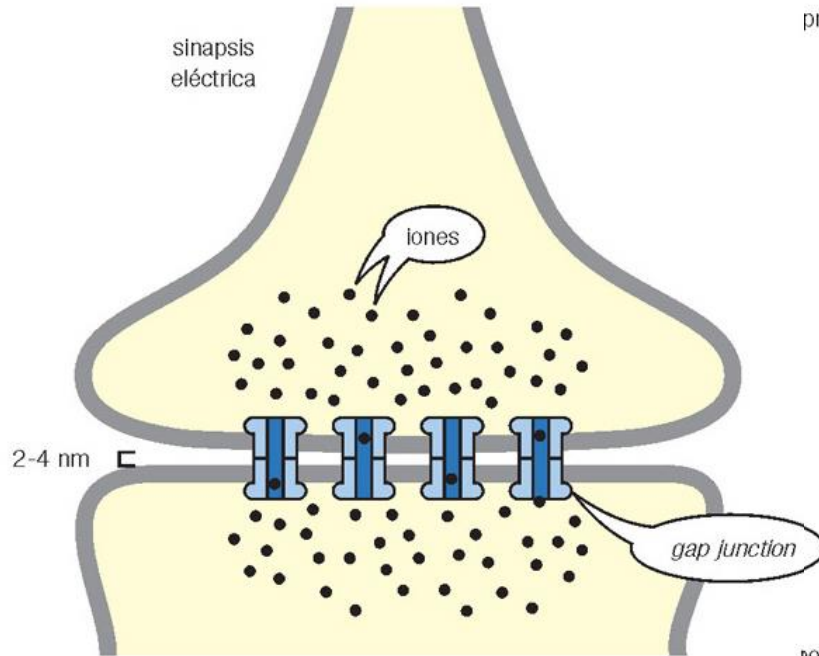
- Neuronas
- Potencial de membrana ⇒ Transmisión del impulso nervioso



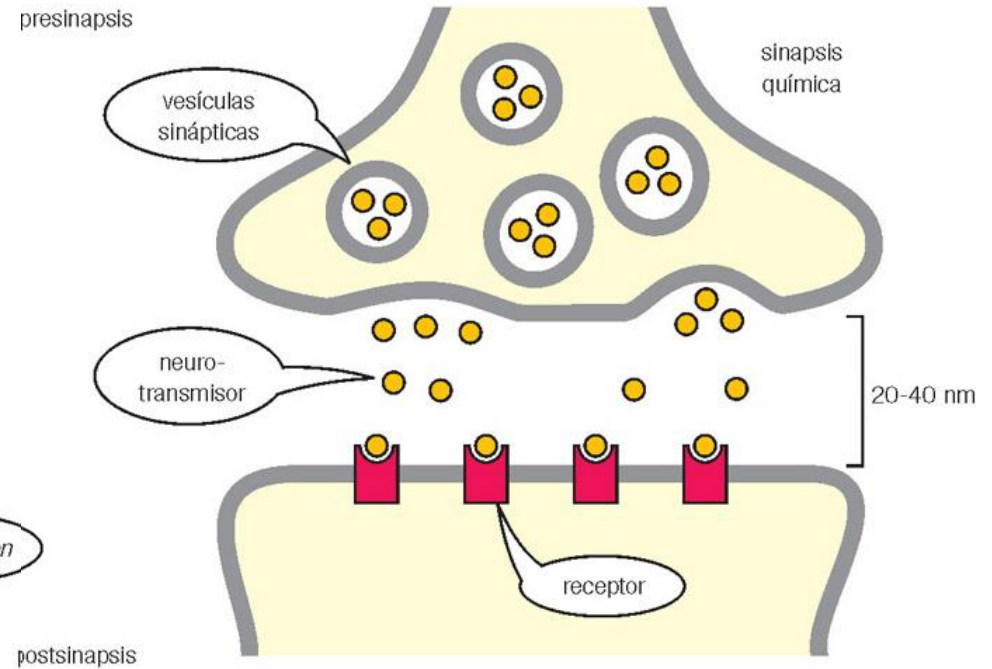
- Esclerosis múltiple: desmielinización



TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL NEURONAL

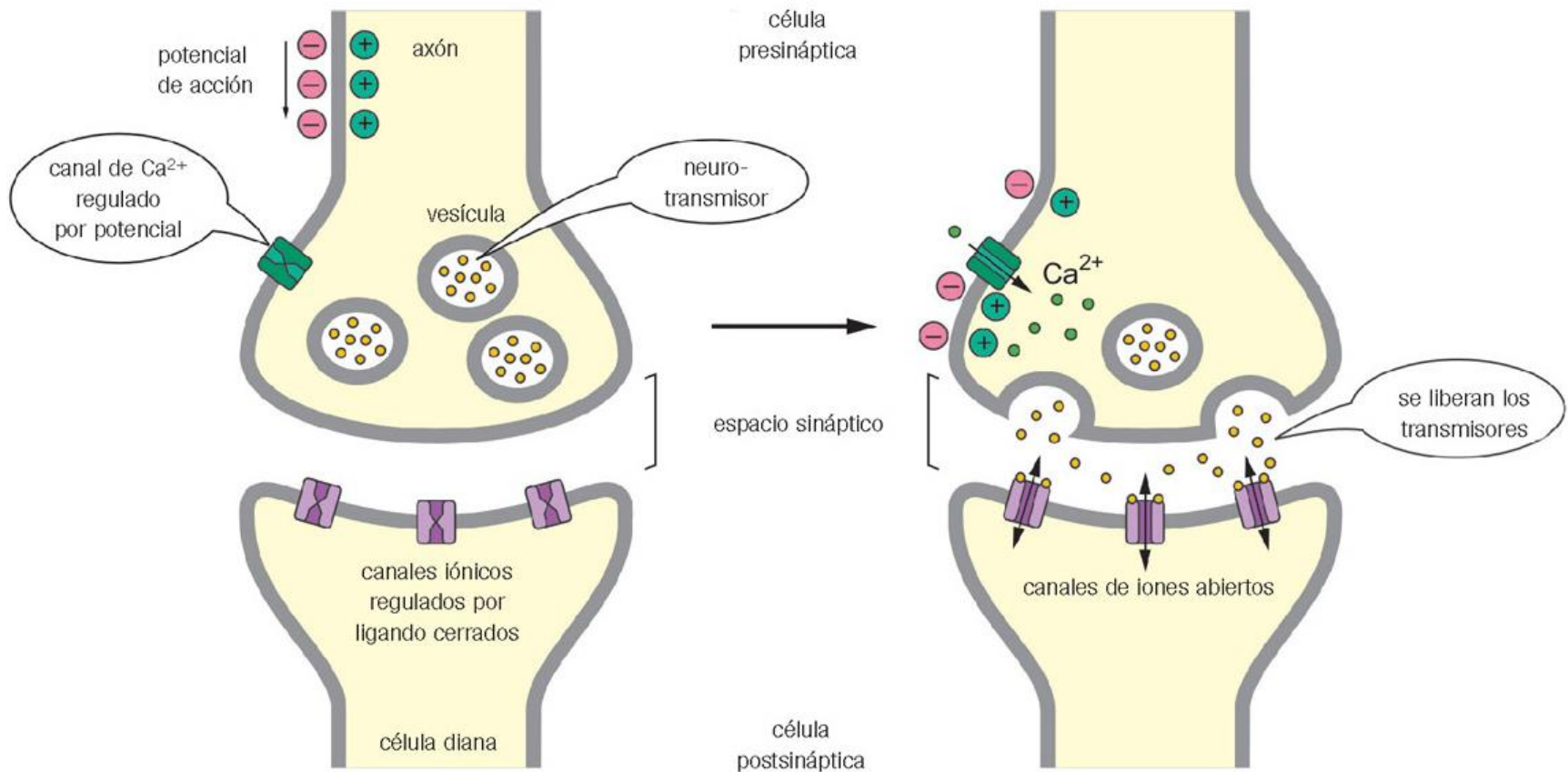


Sinapsis eléctrica



Sinapsis química

TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL NEURONAL



DEFINICIÓN DE NEUROTRANSMISOR

- Todos los neurotransmisores cumplen las siguientes características:
 - Se encuentran presentes en las neuronas.
 - Se liberan como consecuencia de una entrada de Ca^{+2} en la neurona.
 - Existen mecanismos de degradación o captación alrededor de la hendidura sináptica.
 - Existen receptores postsinápticos específicos para ellos.
 - Existen agonistas y antagonistas.

CLASIFICACIÓN DE NEUROTRANSMISOR

- Naturaleza e respuesta que generan
 - Excitadores
 - Inhibidores
- Naturaleza química
- Efecto farmacológico
- Rapidez de respuesta
 - Acción rápida
 - Acción lenta

Efecto farmacológico o funcional

Péptidos

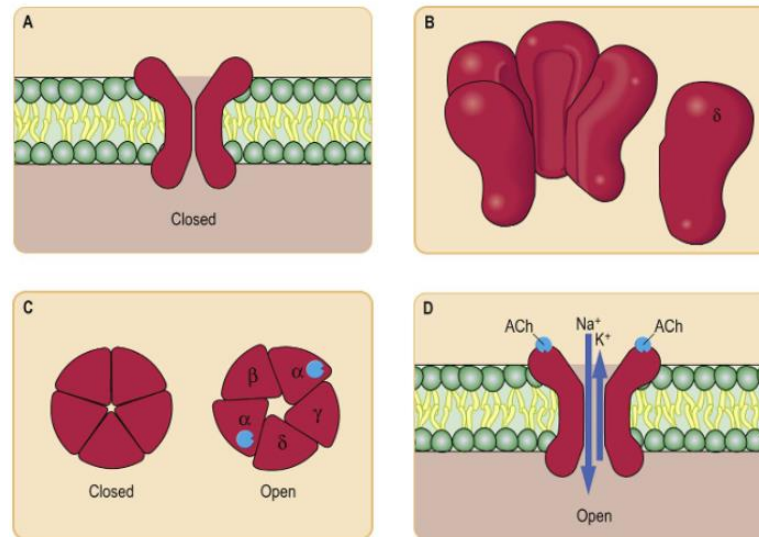
- Opioides
 - Enkefalinas
 - Endorfinas
- Factores liberadores hipotalámicos
 - Tiroliberina (TRH)
 - Somatoliberina (GHRH)
 - Gonadoliberina (GnRH)
- Péptidos cerebriintestinales
 - Sustancia P
 - Colecistoquinina (CCK)
 - Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
- Péptidos hipofisarios
 - Vasopresina
 - Oxitocina
 - Corticotropina (ACTH)
 - α -melanotropina (α -MSH)

Lípidos

- Cannabinoides

TIPOS DE RECEPTORES

- Receptores ionotrópicos: canales iónicos. Ejemplos: acetilcolina, glutamato, GABA



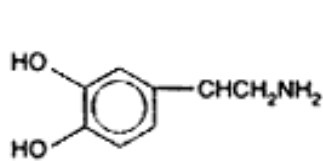
- Receptores metabotrópicos: acoplados a proteínas G. Ejemplos: Adrenalina, noradrenalina

TIPOS DE RECEPTORES

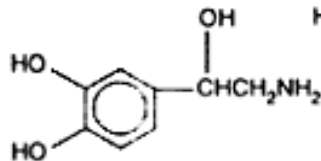
Receptores principales para los NT más comunes	
Neurotransmisor	Clases de receptores
Acetilcolina	Nicotínico y muscarínico
Adrenalina y noradrenalina	α y β adrenérgicos
Dopamina	DA ₁ DA ₂
Histamina	H ₁ H ₂ y H ₃
Serotonina	ST ₁ ST ₂
GABA	GABA _A y GABA _B
Glutamato	NMDA y cainato/quisqualato
Péptidos opiáceos	α , β , γ , δ , ϵ
Adenosina, AMP, ADP,ATP	P ₁ y P ₂

PRINCIPALES NEUROTRANSMISORES

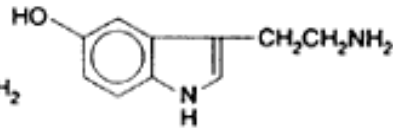
AMINAS



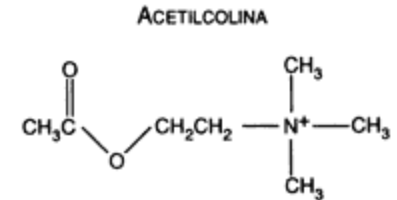
Dopamina



Norepinefrina



Serotonina



ACETILCOLINA

PÉPTIDOS



Met-enkefalina



Leu-enkefalina



Sustancia P



Neurotensina



Angiotensina II



β-endorfina



ACTH (corticotropina)

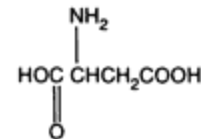


Oxitocina

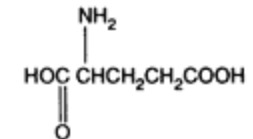


Vasopresina

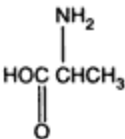
AMINOÁCIDOS



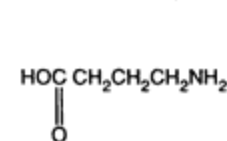
Ácido aspártico



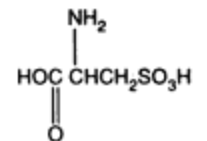
Ácido glutámico



Glicina



GABA

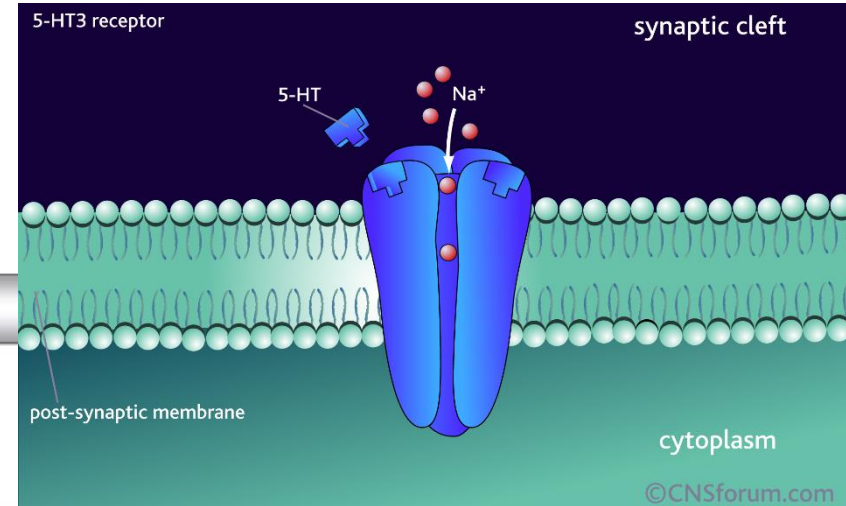
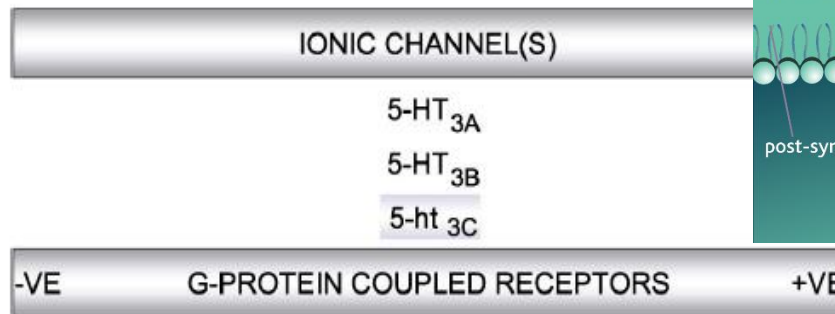


Ácido cisteico

TIPOS DE RECEPTORES 5-HT

Serotonina (5-hidroxitriptamina)

5-HT 3



5-HT1

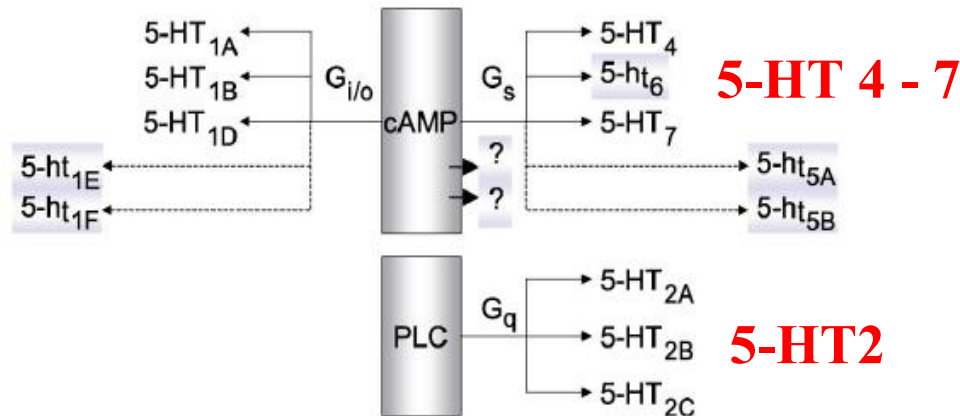
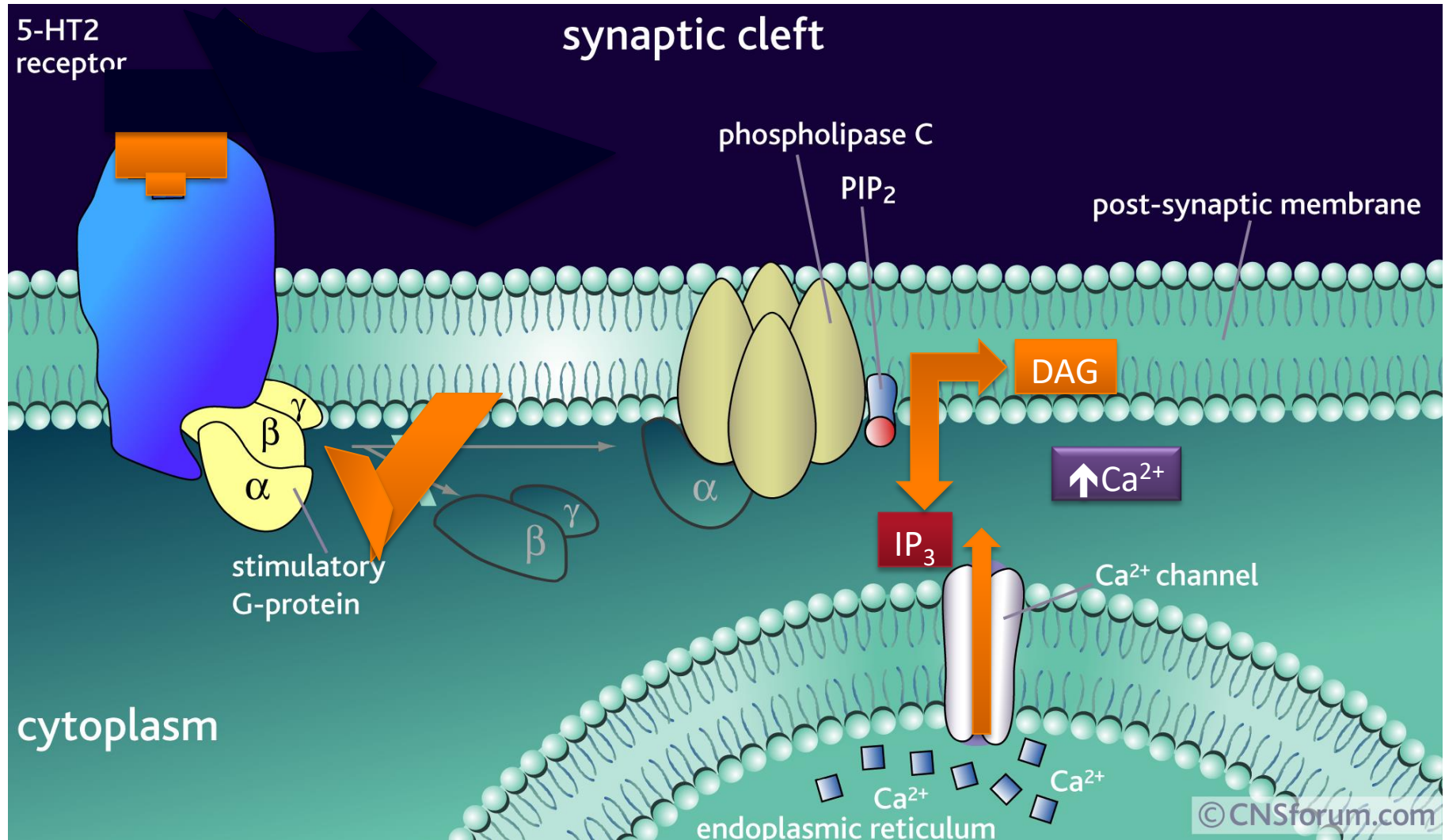


Fig. 1. Graphical representation of the current classification of 5-HT receptors. Receptor subtypes represented by coloured boxes and lower case designate receptors that have not been demonstrated to definitively function in native systems. Abbreviations: 3'-5' cyclic adenosine monophosphate (cAMP); phospholipase C (PLC); negative (-ve); positive (+ve).

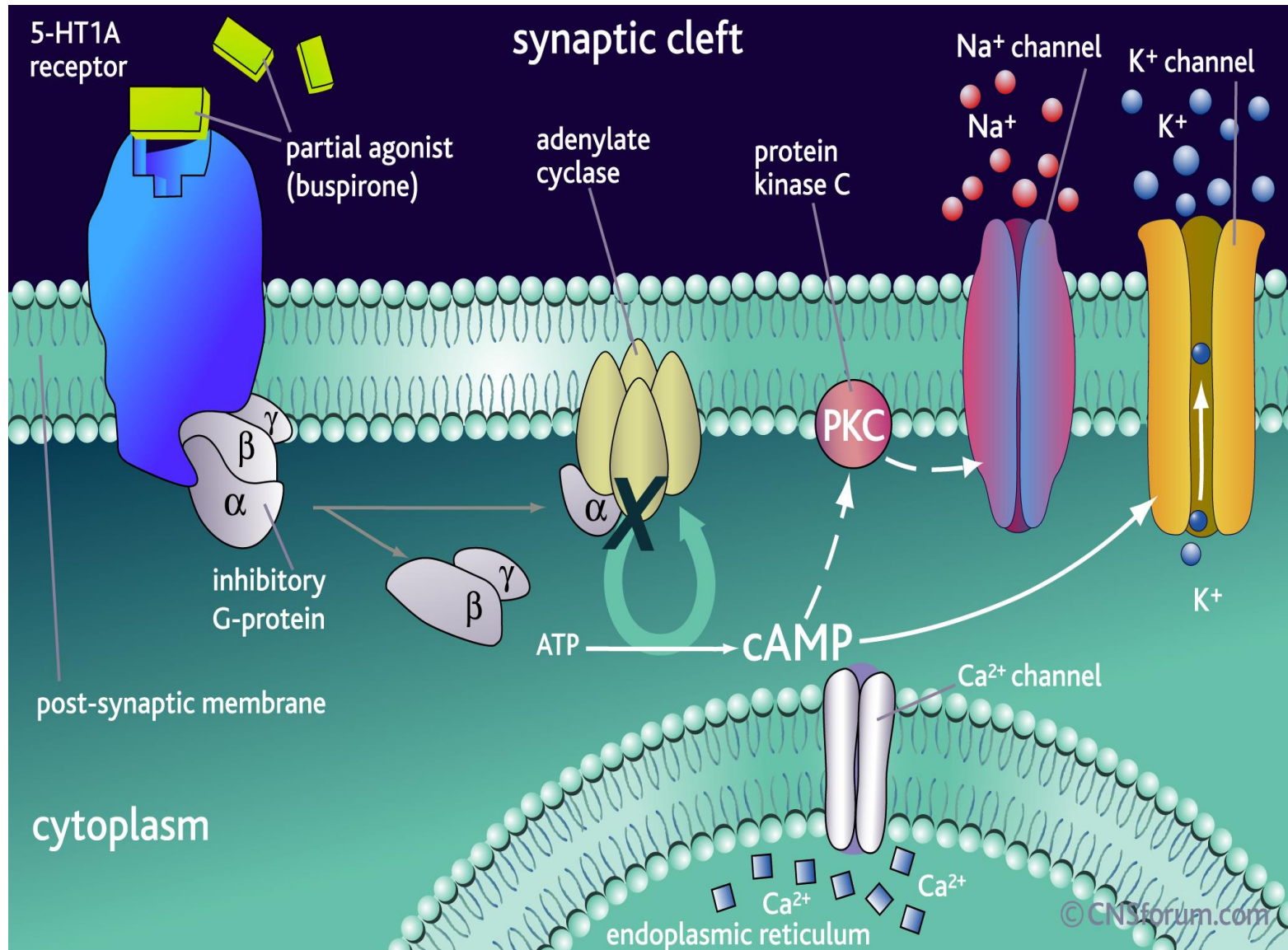
TIPOS DE RECEPTORES 5-HT₂

Serotonina (5-hidroxitriptamina)

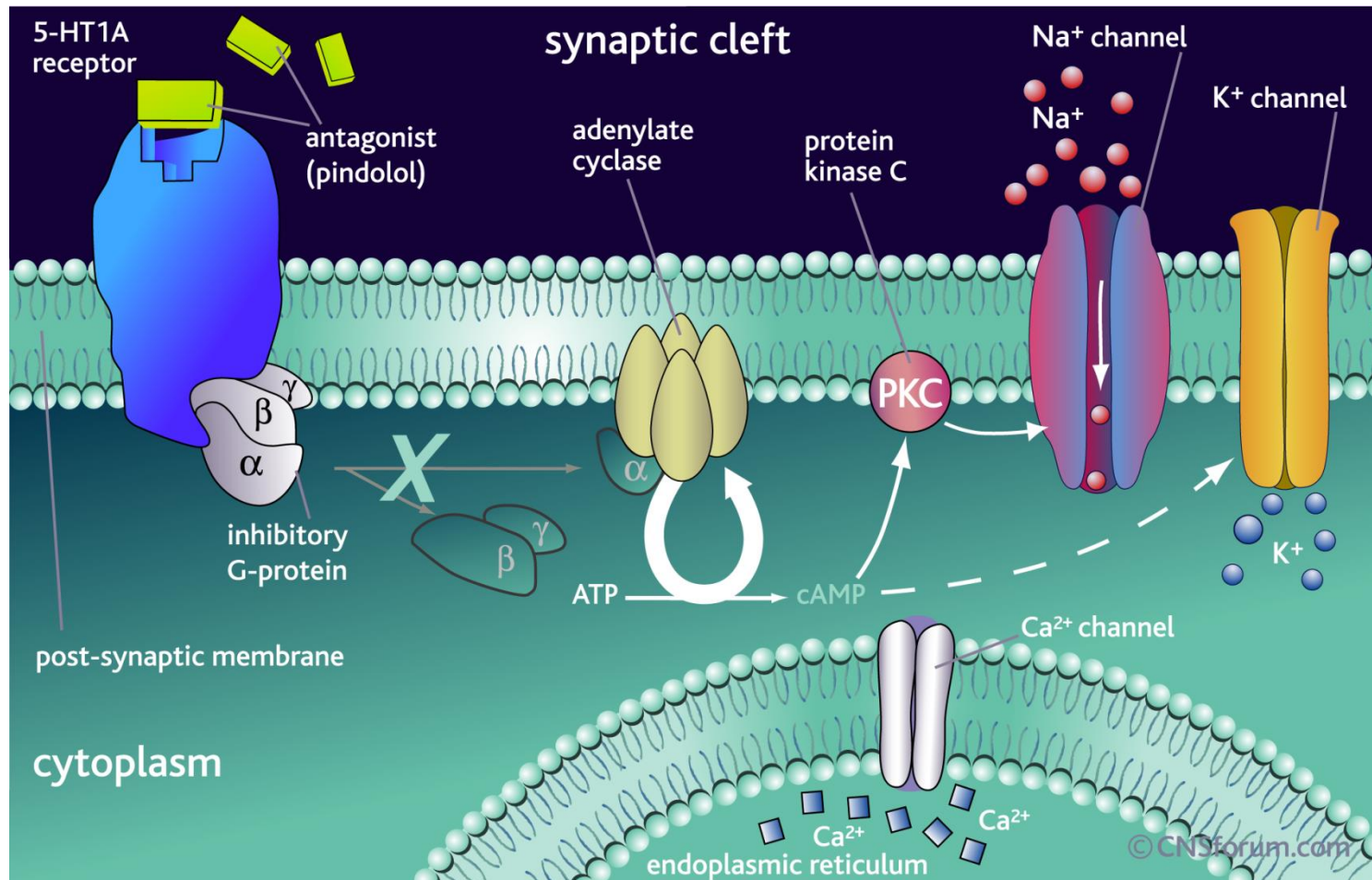
Agonista



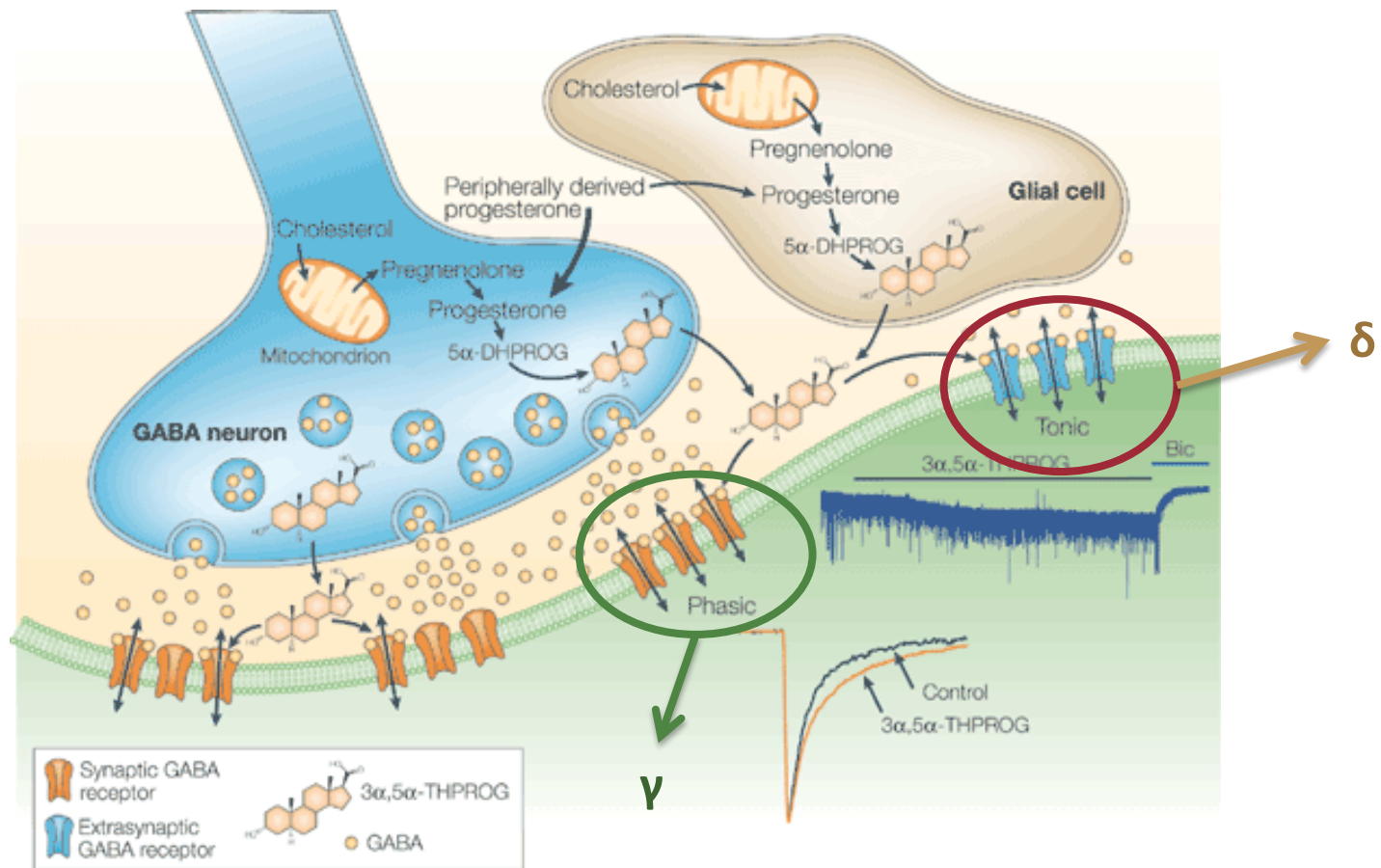
AGONISTA 5HT_{1A}



ANTAGONISTA 5-HT1A



Neuroesteroides y receptores GABA



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

[Figura 4] Esquema de la distribución de los receptores GABA_A.

DIFERENCIAS HORMONAS-NEUROTRANSMISOR

	Neurotransmisor	Hormona
Tamaño	Pequeño	Relativamente grande
Síntesis	Neurona	Glándula endocrina
Función	Transmisión del impulso nervioso	Regular función o crecimiento de otras células
Liberación/transporte	Hendidura sináptica	Torrente sanguíneo y líquido intersticial
Tejido diana	Neurona	Órgano o tejido diana más o menos alejado
Tiempo de vida media	Corto	Medio-largo