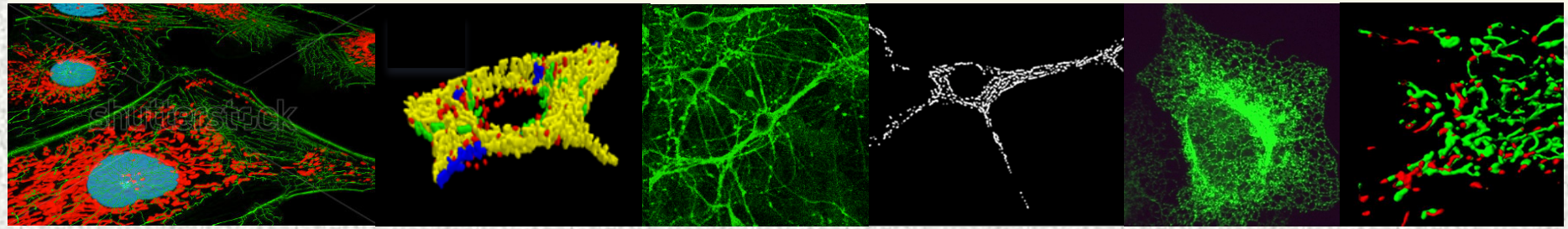
BIOMEDICINA I– 2014



ESTRUCTURA Y SEÑALIZACIÓN CELULAR I

MEMBRANA, RETÍCULO, MITOCONDRIA Y NÚCLEO COMO PARTES ESENCIALES DE LA SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

Dra. Andrea Paula-Lima

Farmacéutica – Facultad de Farmacia - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

Doctora en Química Biológica – Instituto de Bioquímica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

Postdoctorado – Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Profesor Asistente, Coordinadora de Postgrado de la Escuela de Graduados, Facultad de Odontología – Universidad de Chile

acpaulalima@u.uchile.cl

Compartimentalización celular

Principales compartimentos intracelulares de una célula animal

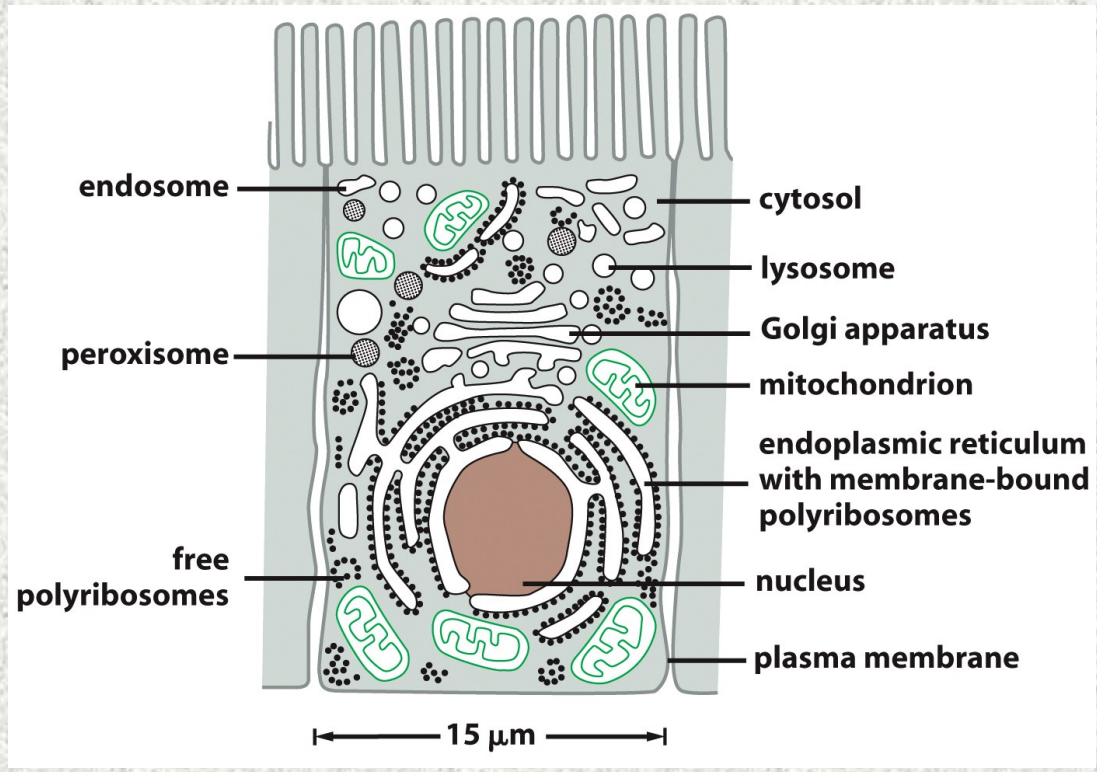


Figure 12-1 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Células eucariotas tienen un sistema elaborado de estructuras membranosas internas: **ORGANELOS**

Cada organelo:

•Tiene una **composición única** de (glico)proteínas y (glico)lípidos.

•Está formado por **uno o más compartimentos** de membrana.

•Desempeña **funciones particulares**.

•Puede actuar de manera **autónoma o cooperativa** para desarrollar una función.

Compartimentalización de un hepatocito

Table 12–1 Relative Volumes Occupied by the Major Intracellular Compartments in a Liver Cell (Hepatocyte)

INTRACELLULAR COMPARTMENT	PERCENTAGE OF TOTAL CELL VOLUME
Cytosol	54
Mitochondria	22
Rough ER cisternae	9
Smooth ER cisternae plus Golgi cisternae	6
Nucleus	6
Peroxisomes	1
Lysosomes	1
Endosomes	1

Habrá distinta proporción de organelos en los distintos tipos celulares, según la función que deba cumplir el tejido.

Table 12-1 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Micrografía electrónica de una parte de un hepatocito observado en sección transversal

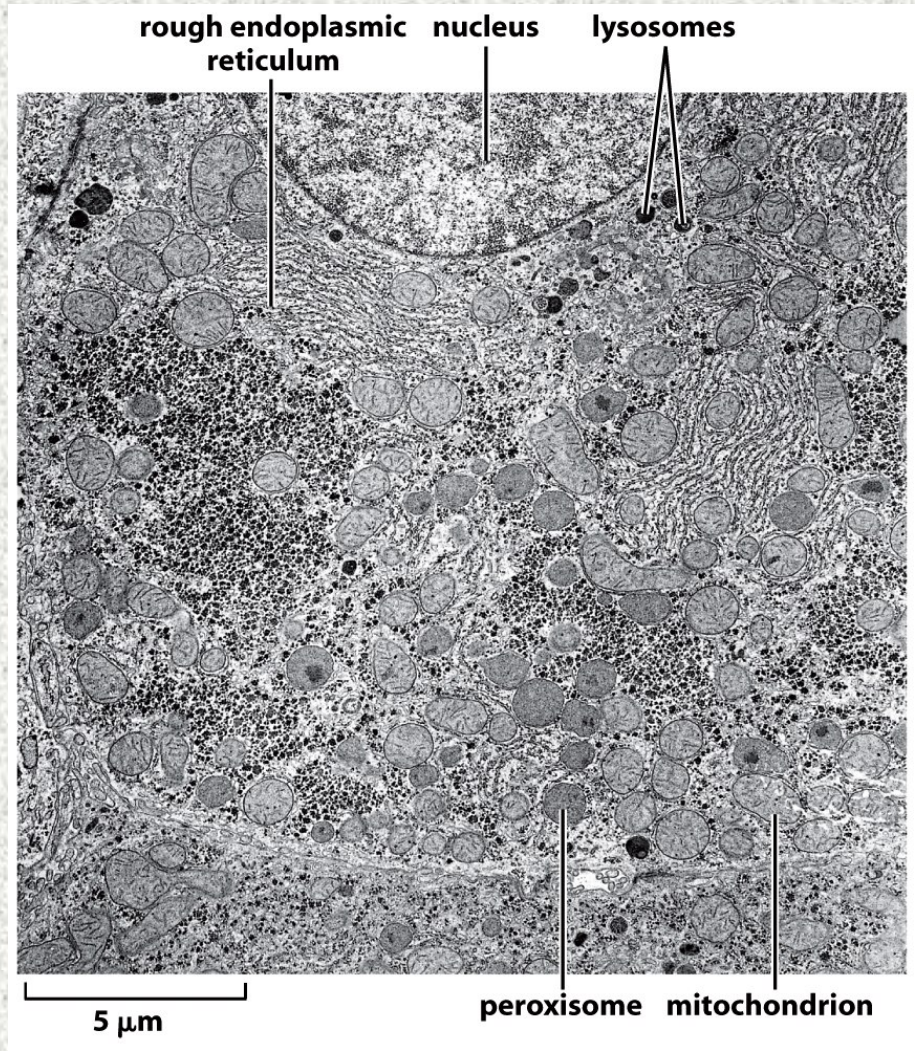


Figure 12-2 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Relaciones topológicas entre los compartimentos de las vías secretoria y endocítica en una célula eucariota

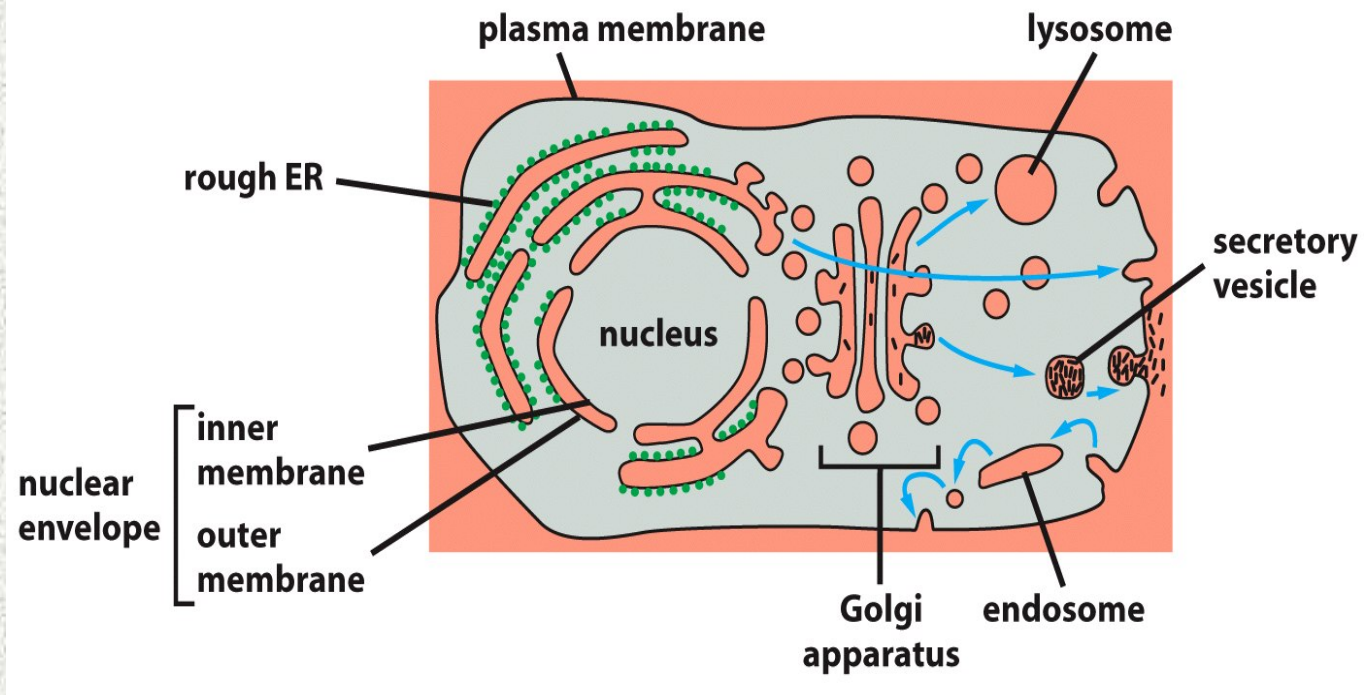


Figure 12-5 *Molecular Biology of the Cell*
(© Garland Science 2008)

Hay constante tranpaso de material entre núcleo, retículo endoplasmico, aparato de Golgi, endosomas y lisosomas (ruta exocítica y endocítica)

The endomembrane trafficking system in eukaryotic cells includes a forward biosynthetic route - constituted by the ER, the ER–Golgi intermediate compartment, the Golgi apparatus and post-Golgi vesicles -- and a recycling-degradative route constituted by endosomes and lysosomes. (Ramirez and Couve, 2011)

Formación de los organelos

- Para formarse, los organelos requieren información del organelo original. Por incorporación de nuevas moléculas a los organelos originales, los organelos se "agrandan" y luego se dividen.

- Los lípidos se generan en el retículo enoplásmico liso y las proteínas se sintetizan en ribosomas asociados al retículo endoplásmico rugoso o en poliribosomas libres en el citosol.

¿Qué funciones cumple cada compartimento?

- **Membrana plasmática:** bicapa lipídica con proteínas inmersas o asociadas que determina el límite celular y establece diferencias entre ambientes interno (citosol) y externo (medio extracelular).
- **Núcleo:** Organelo delimitado por doble membrana (envoltura nuclear) en las células eucariotas, que contiene el ADN organizado en cromosomas.
- **Retículo endoplasmico:** organelo membranoso único y contiguo en los cuáles los lípidos son sintetizados y las proteínas transmembrana y de la vía secretoria traducidas.
- **Mitocondria:** organelo rodeado por doble membrana que ejecuta la fosforilación oxidativa produciendo la mayor parte del ATP generado en la célula eucariota.
- **Aparato de Golgi:** red de cisternas aplanadas de membrana apiladas. Cada agrupación (de 3-8 cisternas) se lama PILA DE GOLGI o DICTIOSOMA, en las cuáles proteínas y lípidos son transferidos desde el retículo endoplasmico para seren modificados y destinados.
- **Endosomas:** Organelo membranoso que transporta materiales recién endocitados, pasando varios de los cuáles a los lisosomas.
- **Lisosomas:** Organelo membranoso que contiene enzimas digestivas activas en el pH ácido de su lúmen.
- **Peroxisomas:** Organelo membranoso pequeño que utiliza el oxígeno molecular para oxidar las moléculas orgánicas.

Membrana plasmática

Mambrana plasmática: mucho más que un simple "límite"

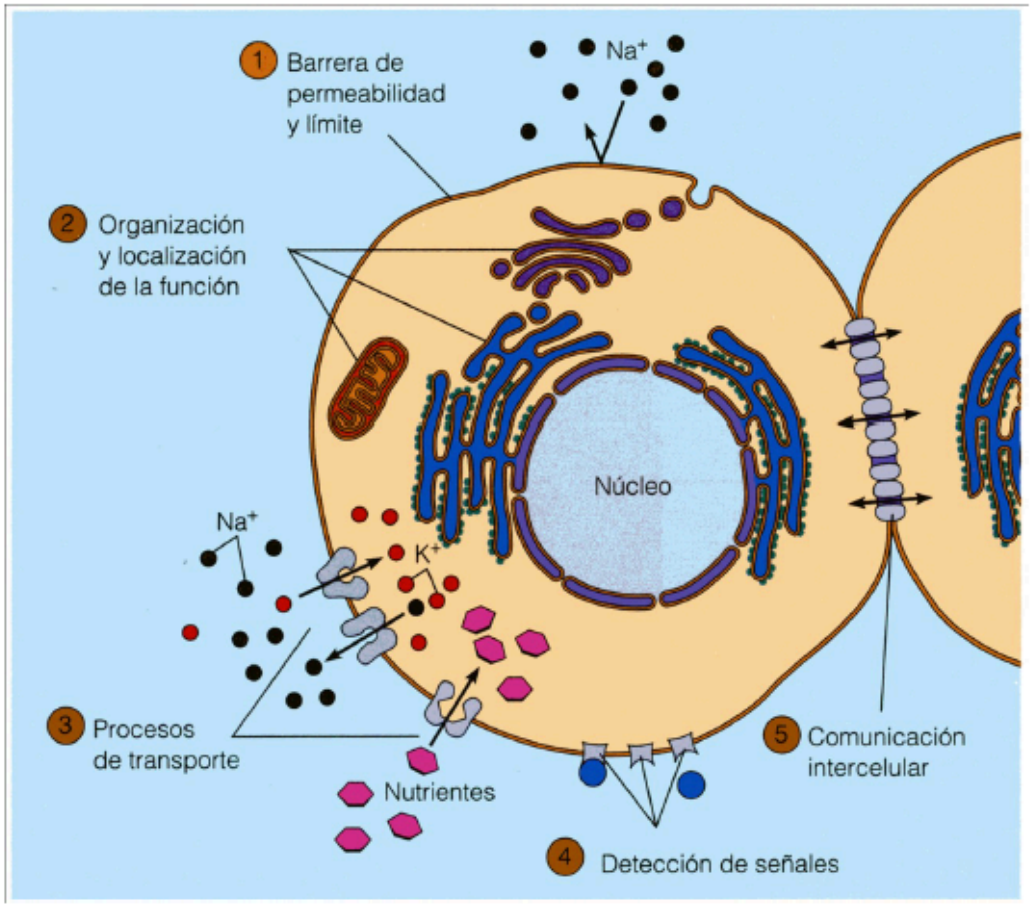
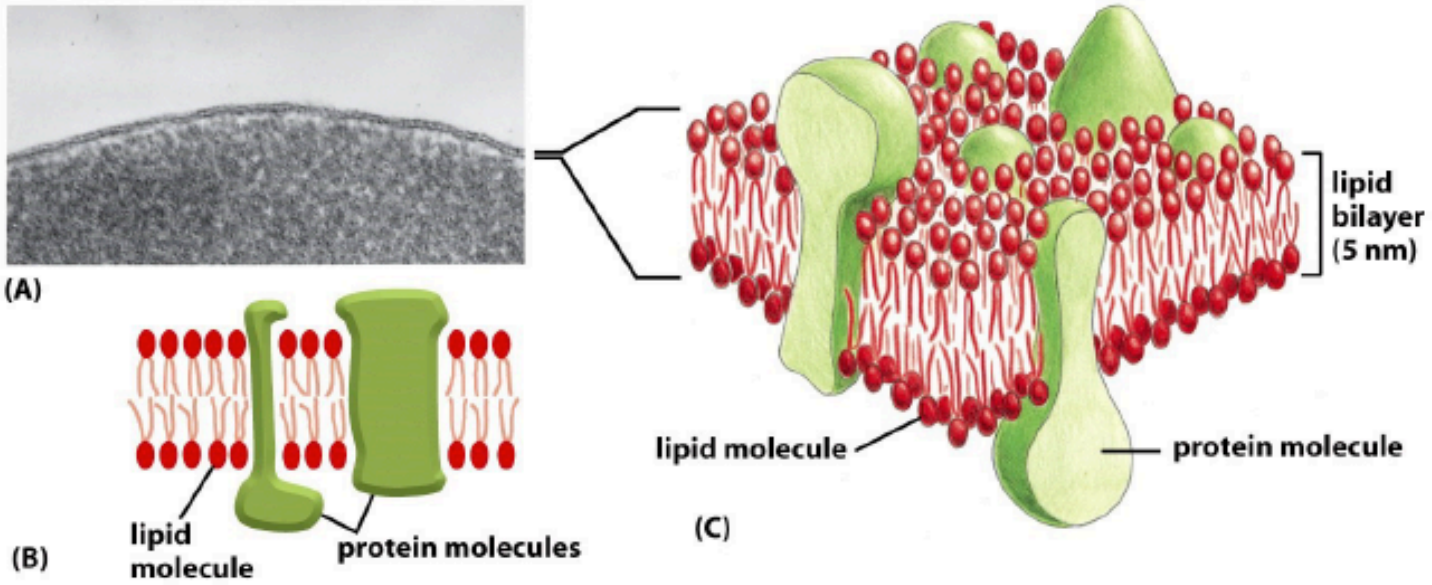


Figura 7-2 *El Mundo de la Célula* (Pearson Educación 2006)

Membrana plasmática: modelo del mosaico fluido

- ✓ Es una **bicapa lipídica** con proteínas inmersas o asociadas.
- ✓ Es **fluida** (permite movilidad lateral de los lípidos).
- ✓ Es **asimétrica** (contenido diferencial de proteínas en las distintas caras de la membrana).
- ✓ Posee **permeabilidad selectiva** (que depende de su composición lipídica y proteica)

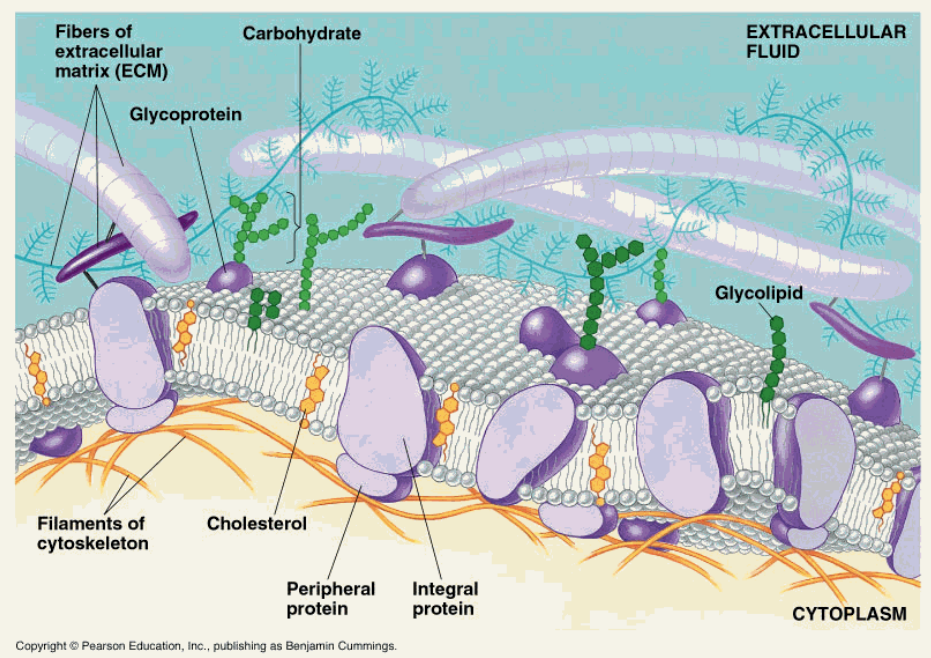


Composición química de la membrana plasmática

- ✓ **LÍPIDOS:** (30-80% de la masa total de la membrana)
  - Fosfolípidos
  - Glicolípidos
  - Esteroles

- ✓ **PROTEÍNAS:** (20-70% de la masa total de la membrana, uniéndose no covalentemente a la bicapa lipídica

- ✓ **HIDRATOS DE CARBONO:** Unidos covalentemente a lípidos o proteínas



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Movimiento de lípidos en membranas biológicas

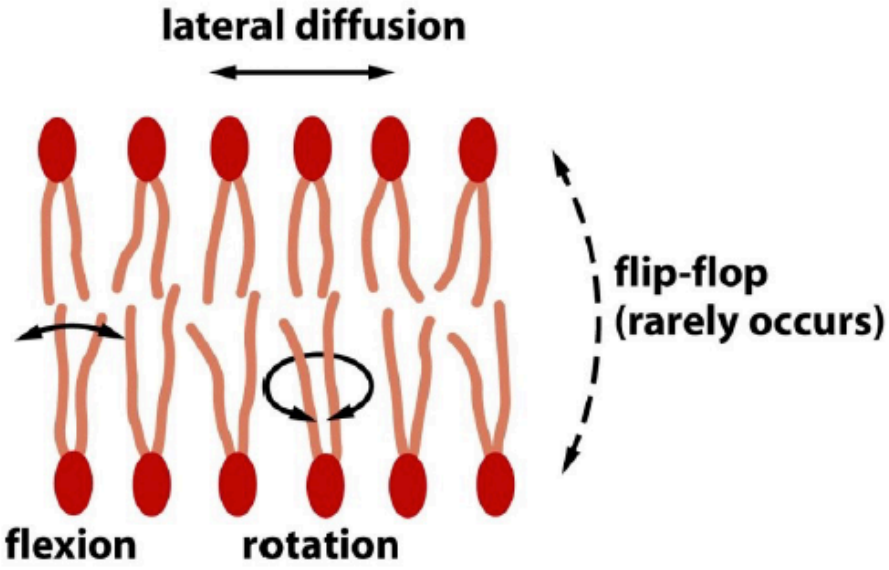
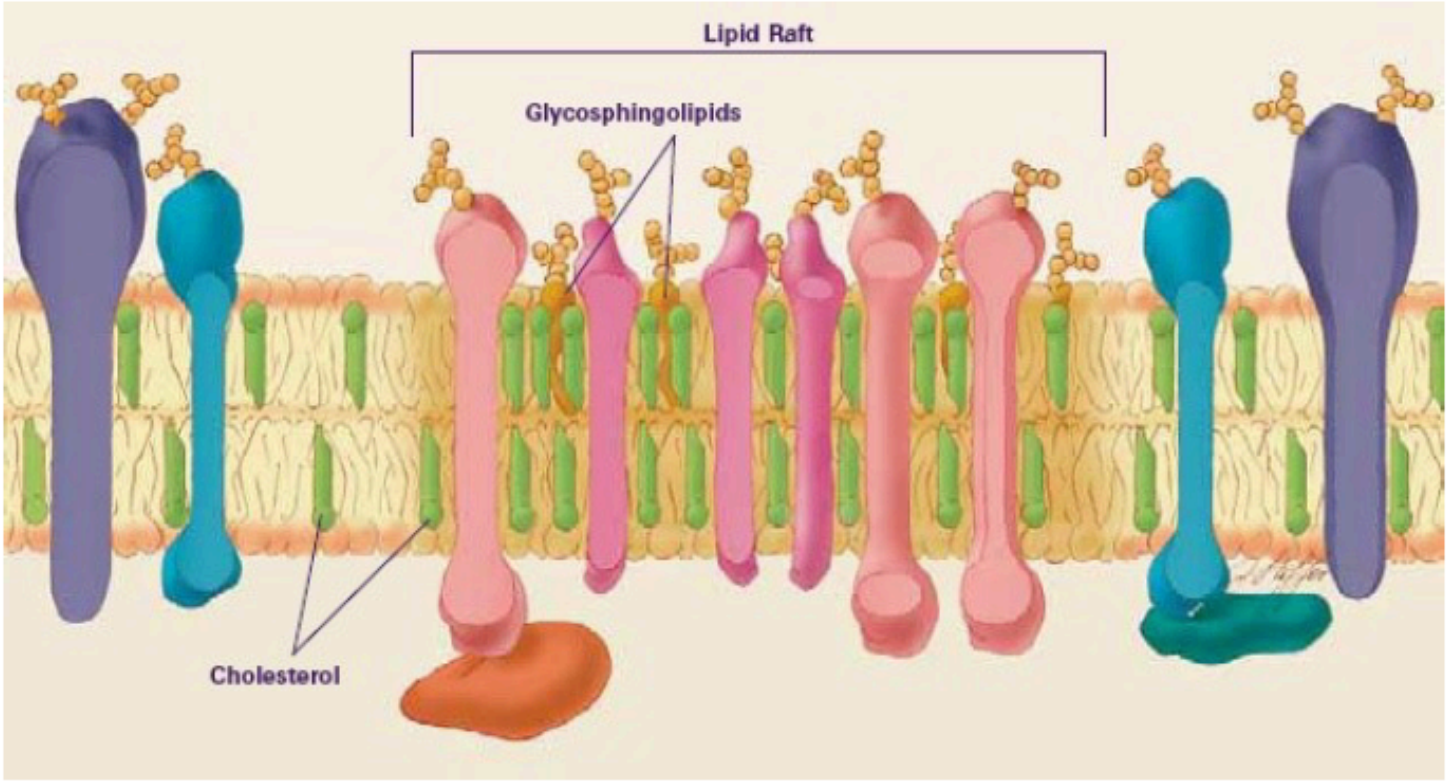


Figure 10-11b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

LOS PROCESOS DE SEÑALIZACIÓN, LOS CAMBIOS CONFORMACIONALES EN LAS PROTEÍNAS, ETC. SÓLO FUNCIONAN CORRECTAMENTE SÓLO EN ESTADO FLUIDO

Contenido lipídico de la membrana no es homogéneo en una misma célula: BALSAS LIPÍDICAS ("lipid rafts")

FUNDAMENTALES EN TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES



Son microdomínios enriquecidos en colesterol y glicoesfingolípidos saturados,
EN QUE CONVERGEN DISTINTAS PROTEÍNAS DE UNA MISMA RUTA DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES.

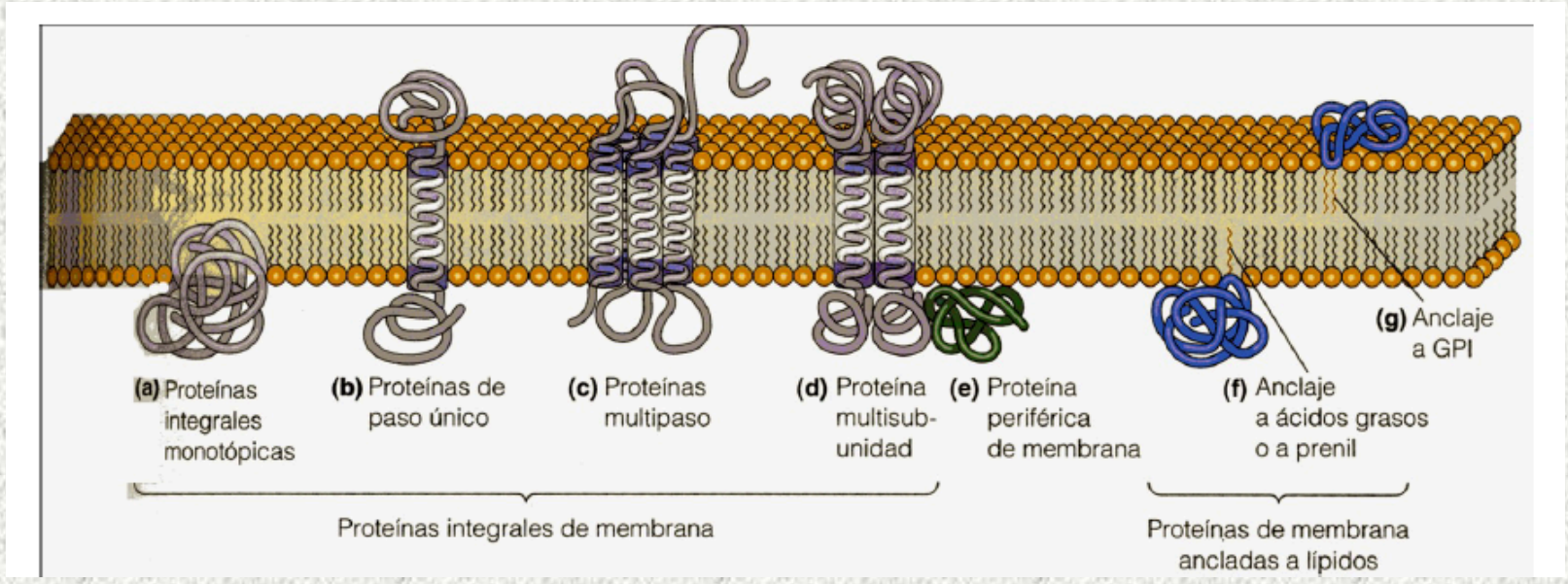
Asimetría de membrana determinada por las proteínas

PROTEÍNAS DE MEMBRANA:

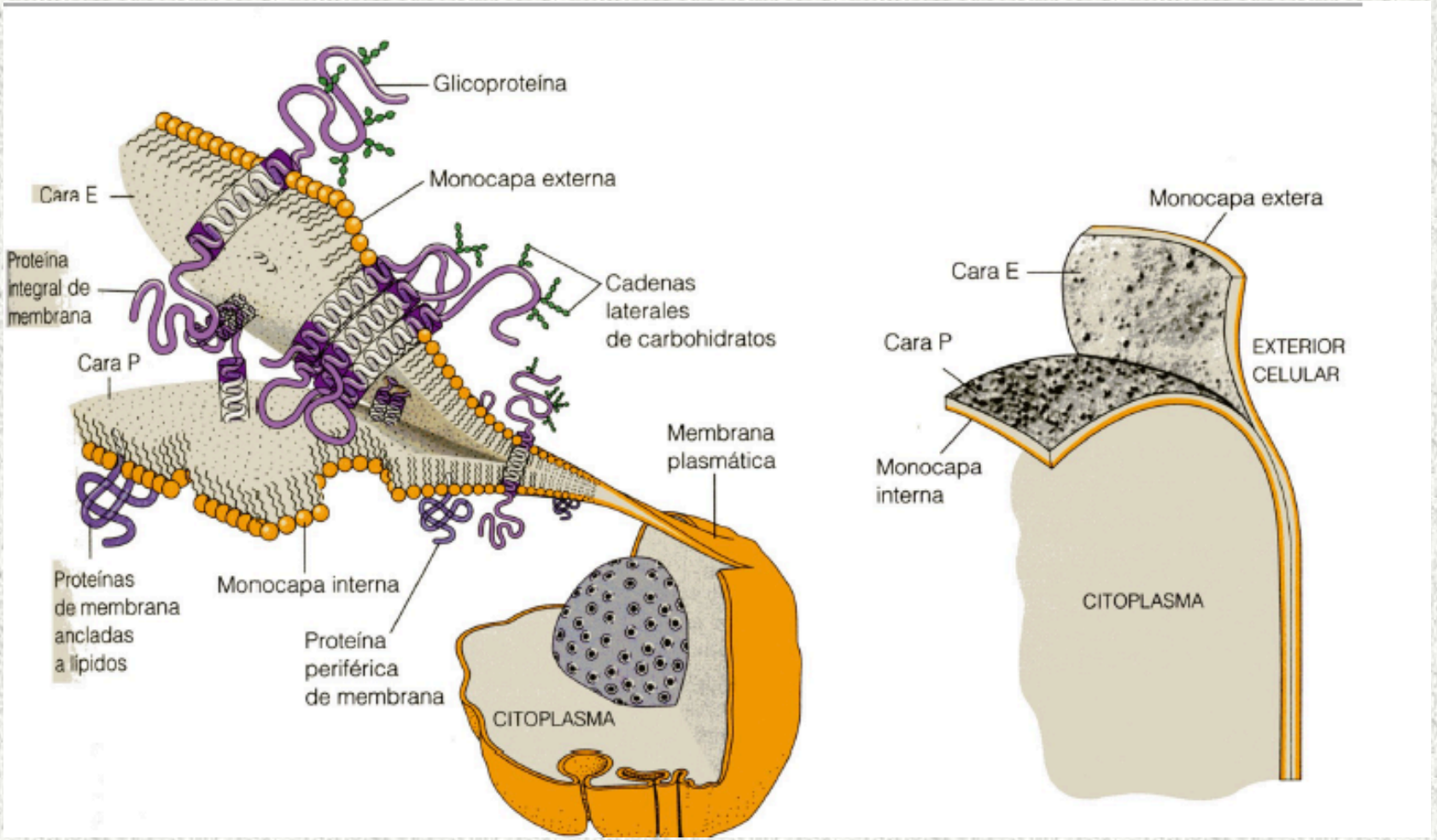
INTEGRALES: son anfipáticas. Sus regiones hidrofóbicas se insertan en el interior de la membrana

PERIFÉRICAS: no tiene secuencias hidrofóbicas por lo que no penetran en la membrana. Se unen a la membrana por fuerzas electrostáticas o puentes de hidrógeno.

ANCLADOS A LÍPIDOS: se unen covalentemente a porciones lipídicas que se insertan en la membrana.



Evidencia del "mosaico" de proteínas por criofractura



Funciones de las proteínas de membrana

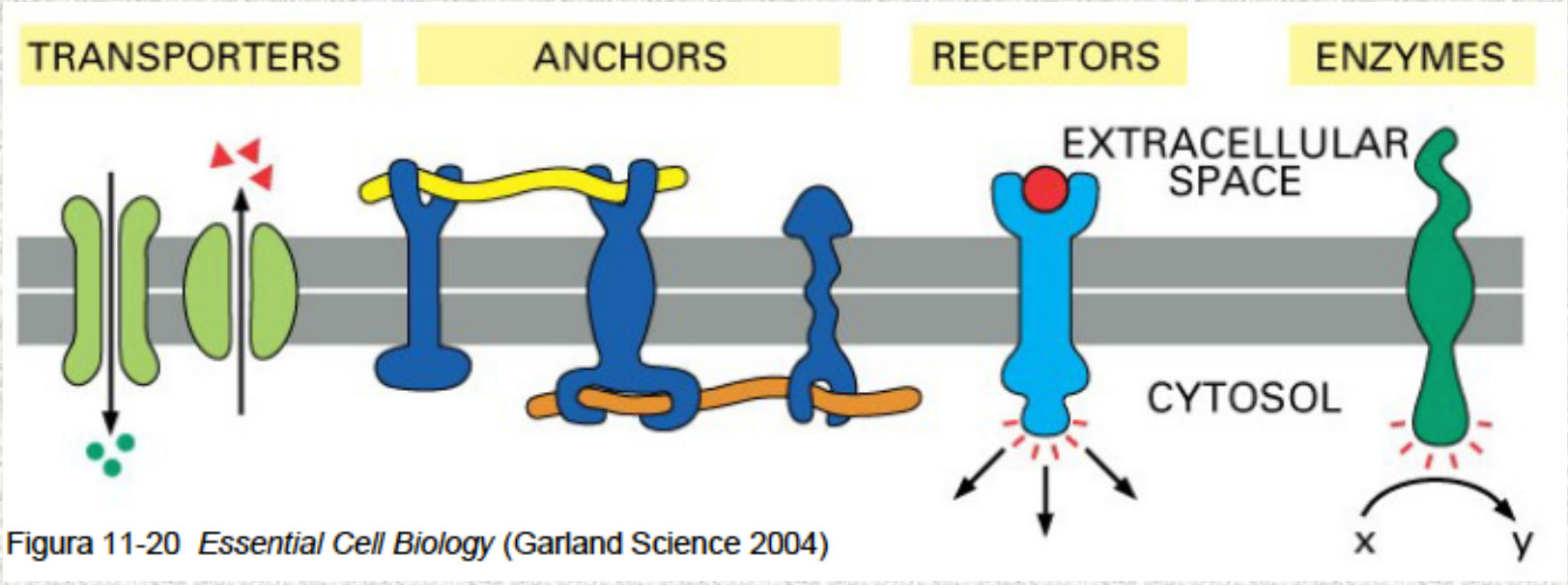
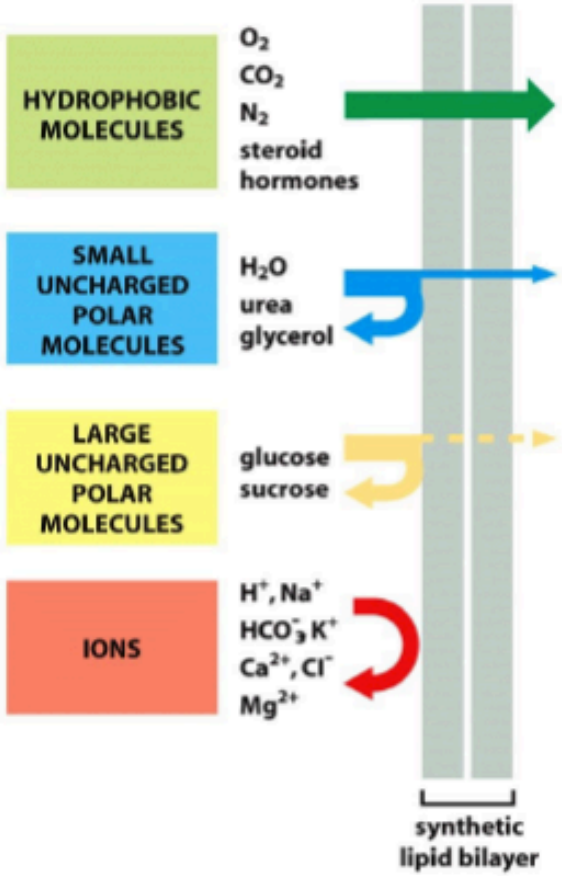


Figura 11-20 *Essential Cell Biology* (Garland Science 2004)

- ✓ **ENZIMAS:** catalizan reacciones específicas.
- ✓ **TRANSPORTE:** canales y transportadores movilizan solutos entre el medio interno y el medio externo.
- ✓ **RECEPTORES:** reconocen señales extracelulares y activan vías de transducción de señales.
- ✓ **COMUNICACIÓN INTERCELULAR**
- ✓ **ADHESIÓN Y MIGRACIÓN**
- ✓ **CAPTACIÓN Y SECRECIÓN DE SUSTANCIAS** (endocitosis y exocitosis)
- ✓ **ESTRUCTURALES:** soporte y mantención de la forma celular.

La membrana plasmática (y de los organelos) tiene PERMEABILIDAD SELECTIVA



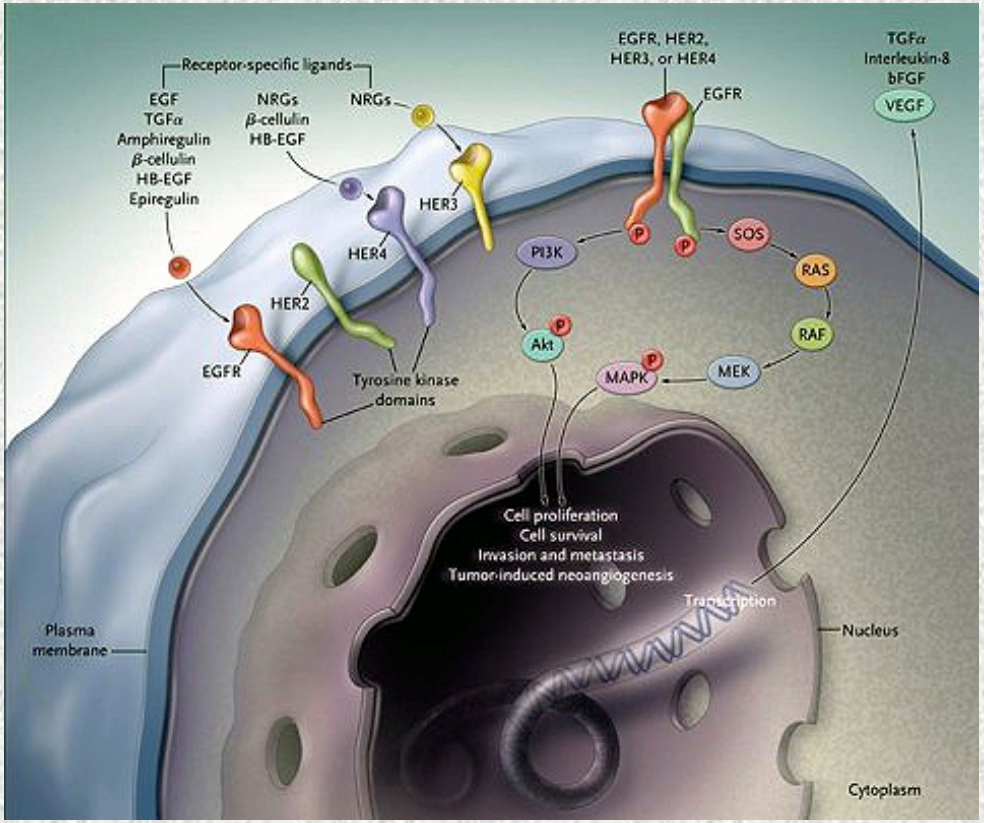
COMPONENT	INTRACELLULAR CONCENTRATION (mM)	EXTRACELLULAR CONCENTRATION (mM)
Cations		
Na^+	5–15	145
K^+	140	5
Mg^{2+}	0.5	1–2
Ca^{2+}	10^{-4}	1–2
H^+	7×10^{-5} ($10^{-7.2}$ M or pH 7.2)	4×10^{-5} ($10^{-7.4}$ M or pH 7.4)
Anions*		
Cl^-	5–15	110

Table 11.01 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Transducción de señales

¿Cómo el medio extracelular cambia el intracelular?

RECEPTORES Y TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES



EGFR signal transduction pathways.

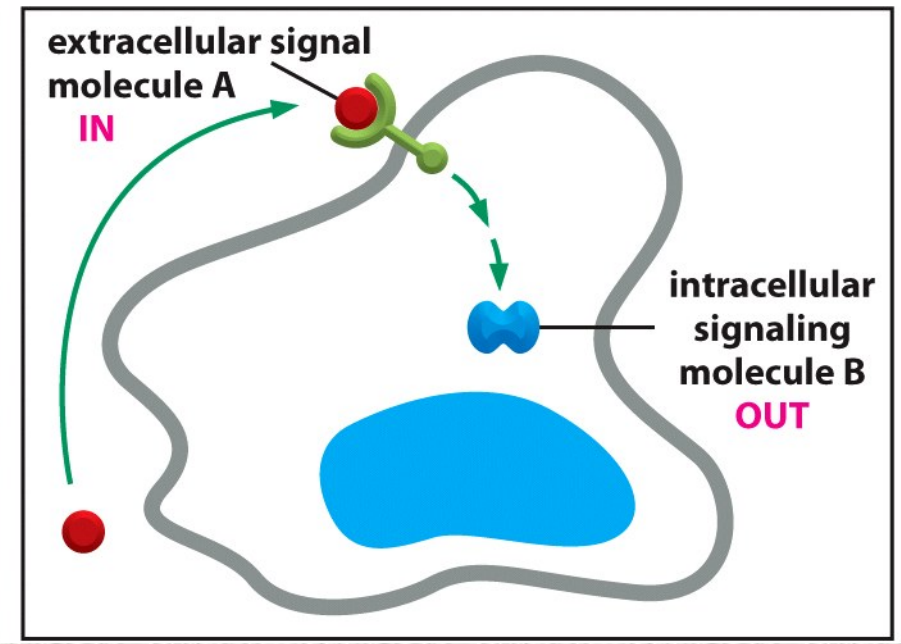
1) binding of a receptor-specific ligand occurs in the extracellular portion of the EGFR or of one of the EGFR-related receptors (HER2, HER3, or HER4).

2) The formation of a functionally active EGFR-EGFR dimer causes the ATP-dependent phosphorylation of specific tyrosine residues in the EGFR intracellular domain.

3) Phosphorylation triggers a complex program of intracellular signals to the cytoplasm and then to the nucleus.

Katzel *et al. Journal of Hematology & Oncology* 2009 **2**:2 doi:10.1186/1756-8722-2-2

La TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES es el proceso por el que un tipo de señales se convierte a otro



Involucra secuencias ordenadas de reacciones bioquímicas en el interior celular, que son llevadas a cabo por enzimas y segundos mensajeros. Estos procesos son usualmente rápidos, del orden de los milisegundos en el caso del flujo de iones, a minutos para la activación de cascadas mediadas por quinasas.

In muchos procesos de transducción de señales, el número de proteínas y otras moléculas participando en estos eventos aumenta, de manera que normalmente resulta en un estímulo relativamente pequeño que genera una gran respuesta.

¿Qué son las SEÑALES y cómo responden las células?

Señalización celular: respondiendo al medio externo

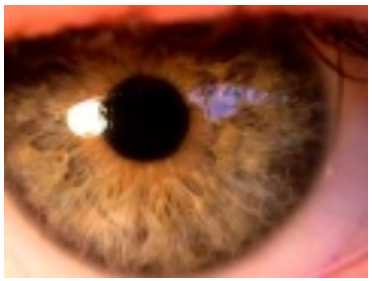




Las células procesan información que viene de su ambiente externo:

- **Señales físicas (luz, tacto, sonido)**
- **Señales químicas (olores, sabores)**

Movimiento pupilar frente a cambios de luminosidad: ej. de transducción de señales



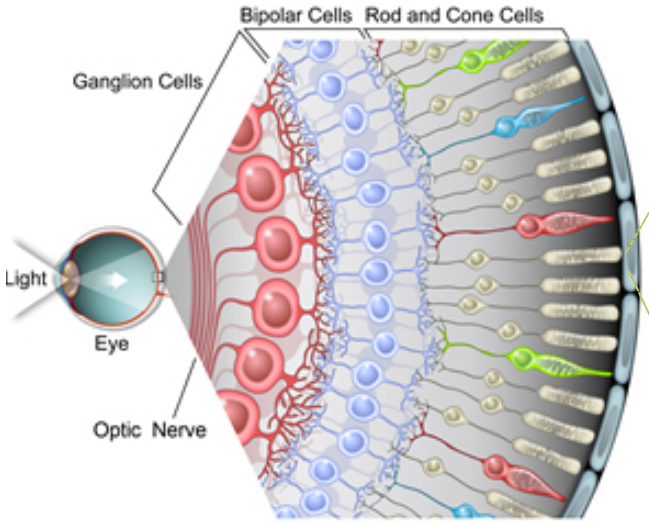
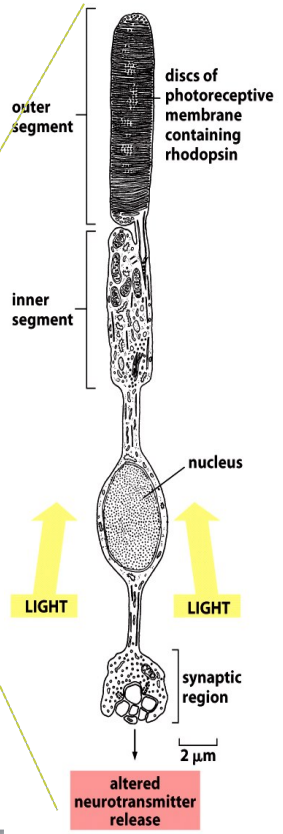
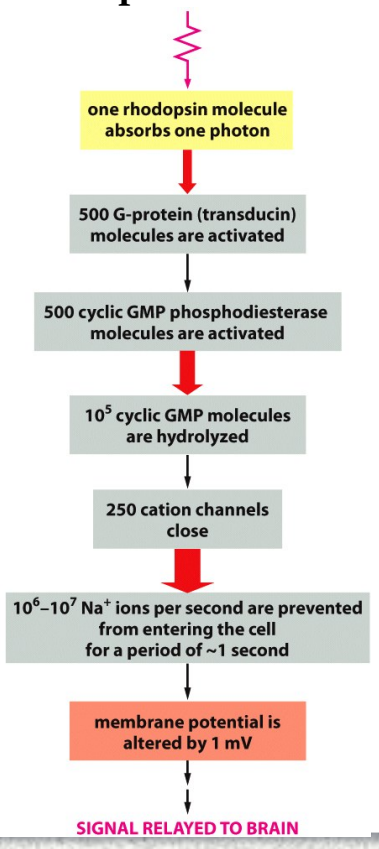


Image: Courtesy of Jamie Simon, Salk Institute for Biological Studies.



Amplificación

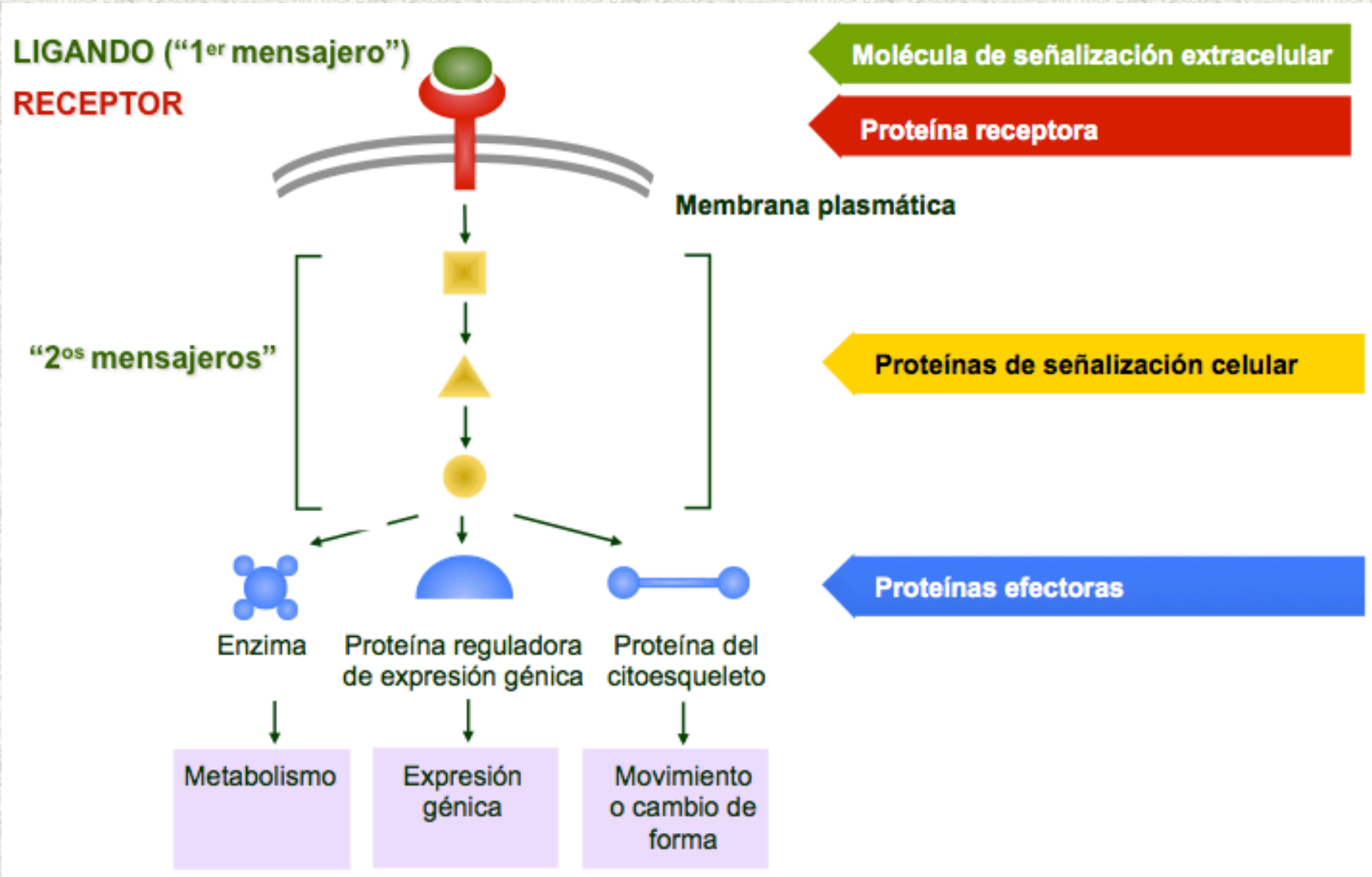


El procesamiento visual comienza cuando los fotones ingresan al ojo y activan células nerviosas sensibles a la luz (fotoreceptores) en la retina.
En la primera capa de células de la retina, los bastones y conos convierten la información lumínica en señales eléctricas y las envía a una capa intermedia de neuronas bipolares, que a su vez en reenvían las señales a las células ganglionares de la retina.

En las células existen sistemas que:

1. **PRODUCEN señales en el momento adecuado.**
2. **RECIBEN la señal.**
3. **TRANSMITEN la señal al interior de las células.**
4. **RESPONDEN a la señal con cambios celulares.**

Señalización celular: respondiendo al medio externo



Las proteínas de señalización intracelular pueden transmitir, amplificar, integrar y distribuir la señal que ingresa

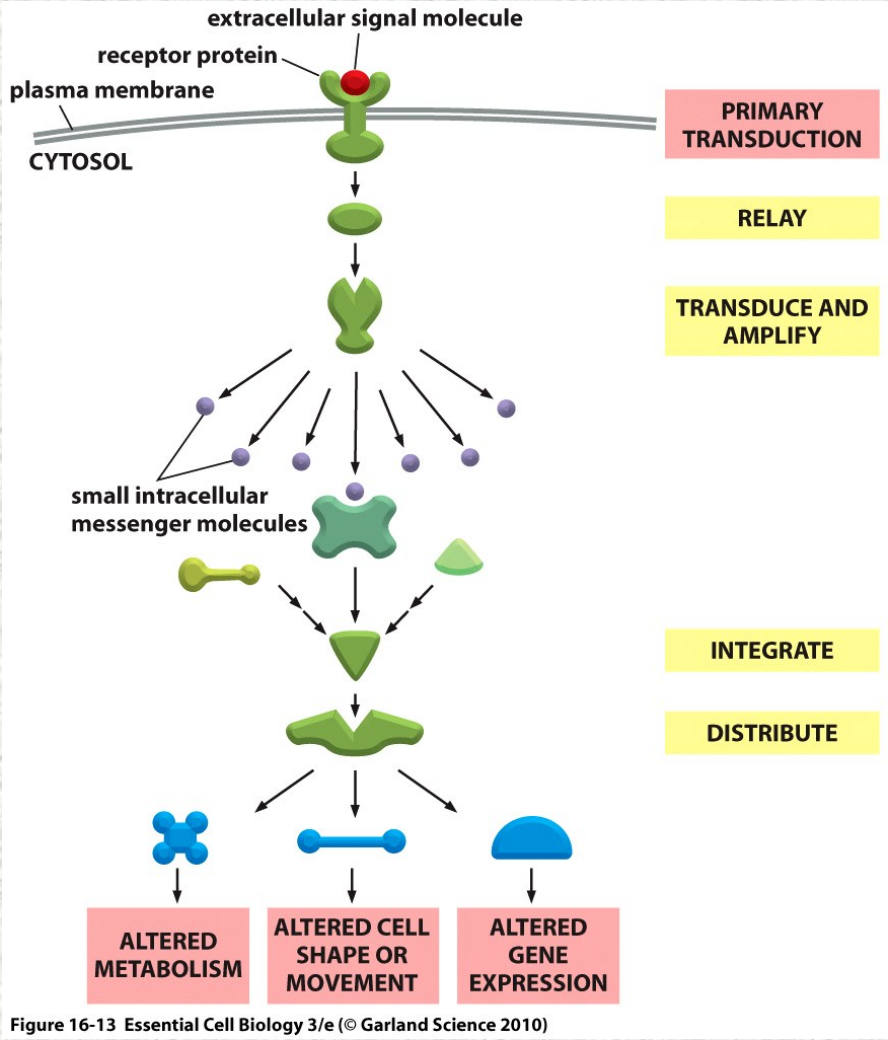
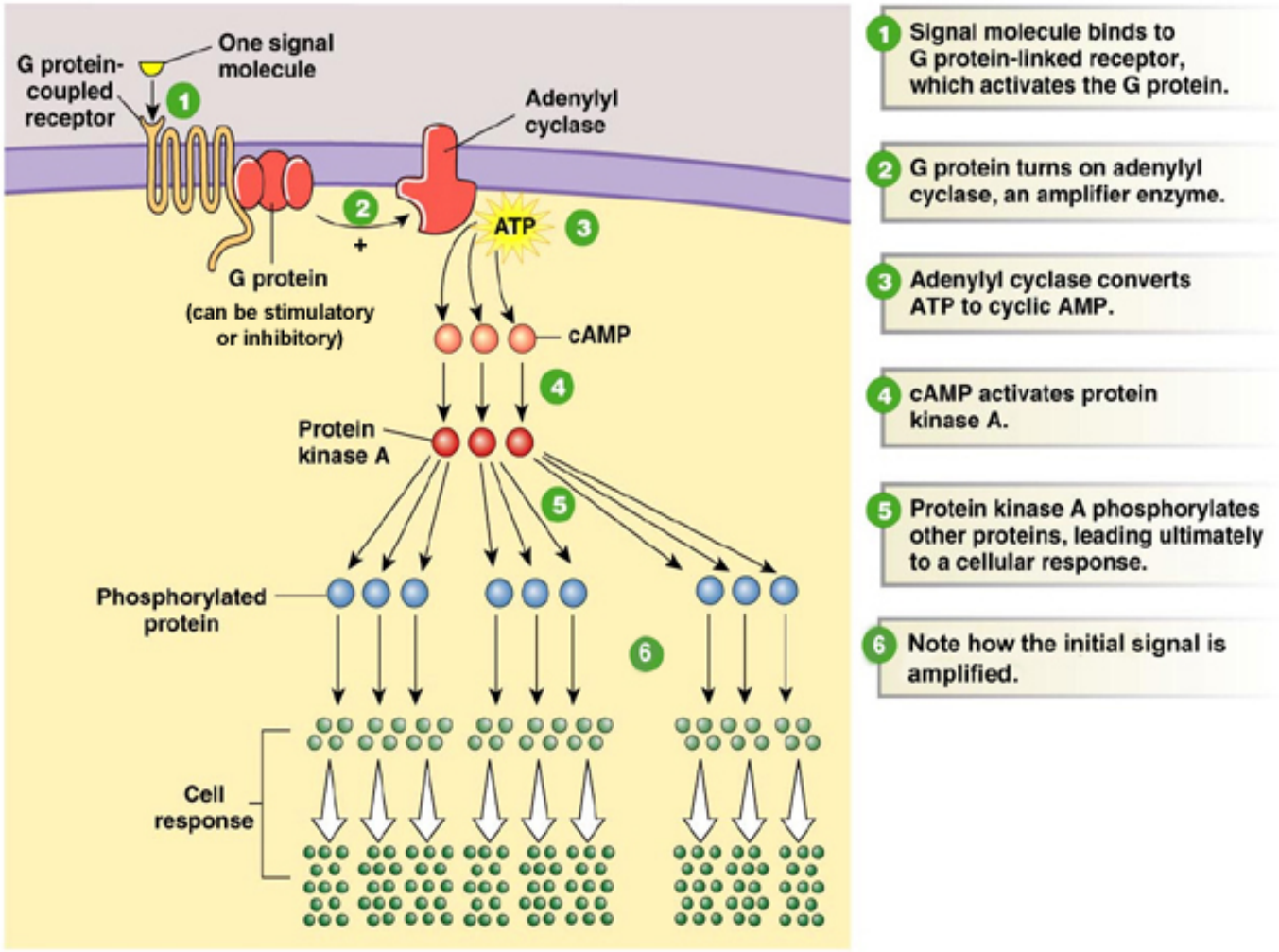


Figure 16-13 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Los sistemas de transducción de señales AMPLIFICAN la señal recibida.



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Etapas de la señalización celular

1.-**Síntesis** celular del mensajero químico.

2.-**Secreción** del mensajero por la célula emisora.

3.-**Transporte** del mensajero hasta la célula blanco.

4.-**Detección / recepción** del mensajero (señal) por un receptor celular (proteína).

5.-**Transmisión intracelular** de la señal (transducción de señal) y cambio en el estado celular (metabolismo, expresión génica, etc.).

6.-**Eliminación** (degradación) de la señal (interrupción del proceso).

Si se altera cualquiera de esos pasos, se desregulará la señalización de esa vía determinada y el equilibrio celular.

Primer Mensajero = Ligando

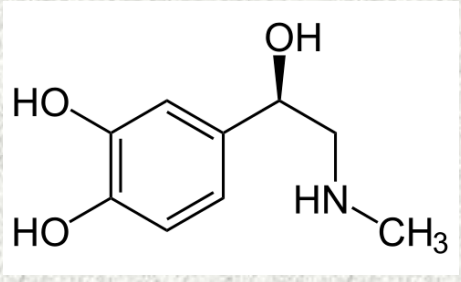
Ligando = Agonista = Fármaco = Droga = Toda molécula química capaz de producir efectos en un sistema biológico.

Clasificación según su función

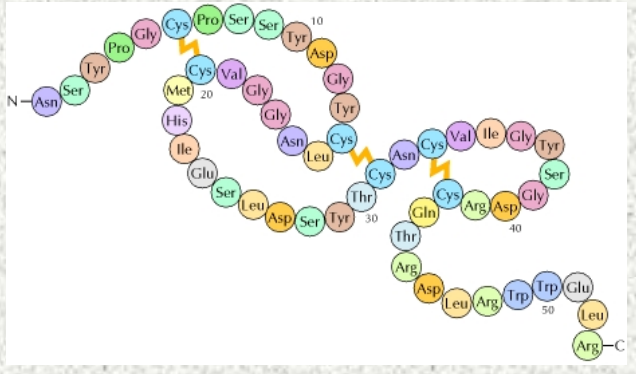
LIGANDOS	Principal modo de acción
1. Hormonas	→ Endocrino
• Peptídicas (Ej. Insulina)	
• Esteroidales (Ej. Progesterona)	
2. Neurotransmisores (Ej. Acetilcolina)	→ Autocrino / Paracrino
3. Factores de crecimiento (Ej. EGF)	→ Endocrino / Autocrino / Paracrino
4. Citoquinas (Ej. Interleuquinas)	→ Autocrino / Paracrino

Clasificación de ligandos según su estructura

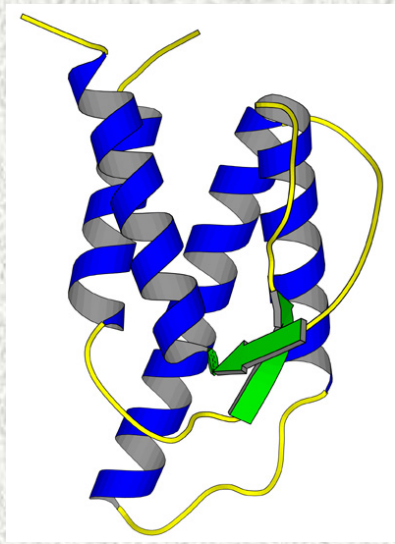
Aminoácidos, o derivados de aminoácidos (Ej. Adrenalina)



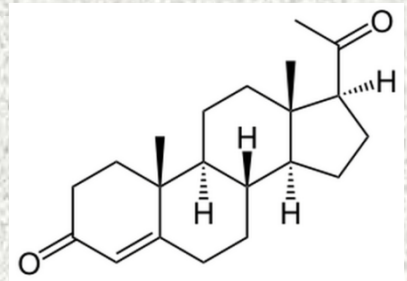
Péptidos (Ej. EGF)



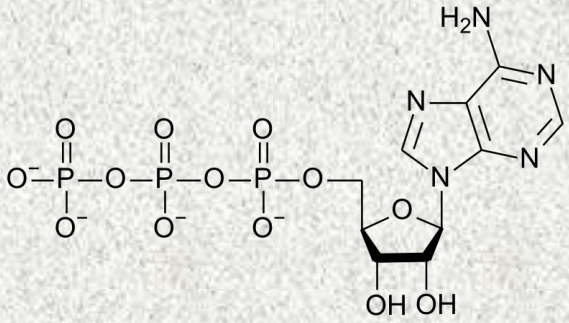
Proteínas (Ej. Interleuquina)



Derivados de colesterol (Ej. Progesterona)

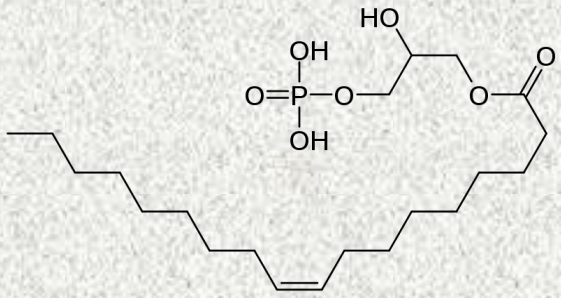


Nucleótidos (Ej. ATP)



Derivados de fosfolípidos

(Ej. Lysophosphatidic acid, **LPA)**



Ligandos: origen, naturaleza química y acciones

TABLE 16–1 SOME EXAMPLES OF SIGNAL MOLECULES

SIGNAL MOLECULE	SITE OF ORIGIN	CHEMICAL NATURE	SOME ACTIONS
Hormones			
Adrenaline (epinephrine)	adrenal gland	derivative of the amino acid tyrosine	increases blood pressure, heart rate, and metabolism
Cortisol	adrenal gland	steroid (derivative of cholesterol)	affects metabolism of proteins, carbohydrates, and lipids in most tissues
Estradiol	ovary	steroid (derivative of cholesterol)	induces and maintains secondary female sexual characteristics
Glucagon	α cells of pancreas	peptide	stimulates glucose synthesis, glycogen breakdown, and lipid breakdown, e.g., in liver and fat cells
Insulin	β cells of pancreas	protein	stimulates glucose uptake, protein synthesis, and lipid synthesis, e.g., in liver cells
Testosterone	testis	steroid (derivative of cholesterol)	induces and maintains secondary male sexual characteristics
Thyroid hormone (thyroxine)	thyroid gland	derivative of the amino acid tyrosine	stimulates metabolism of many cell types
Local Mediators			
Epidermal growth factor (EGF)	various cells	protein	stimulates epidermal and many other cell types to proliferate
Platelet-derived growth factor (PDGF)	various cells, including blood platelets	protein	stimulates many cell types to proliferate
Nerve growth factor (NGF)	various innervated tissues	protein	promotes survival of certain classes of neurons; promotes growth of their axons
Transforming growth factor-β (TGF-β)	many cell types	protein	inhibits cell proliferation; stimulates extracellular matrix production
Histamine	mast cells	derivative of the amino acid histidine	causes blood vessels to dilate and become leaky, helping to cause inflammation
Nitric oxide (NO)	nerve cells; endothelial cells lining blood vessels	dissolved gas	causes smooth muscle cells to relax; regulates nerve cell activity
Neurotransmitters			
Acetylcholine	nerve terminals	derivative of choline	excitatory neurotransmitter at many nerve–muscle synapses and in central nervous system
γ-Aminobutyric acid (GABA)	nerve terminals	derivative of the amino acid glutamic acid	inhibitory neurotransmitter in central nervous system
Contact-dependent Signal Molecules			
Delta	prospective neurons; various other developing cell types	transmembrane protein	inhibits neighboring cells from becoming specialized in same way as the signaling cell

Table 16-1 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

La misma molécula señalizadora puede inducir distintas respuestas en diferentes células diana.

RESPUESTAS RÁPIDAS

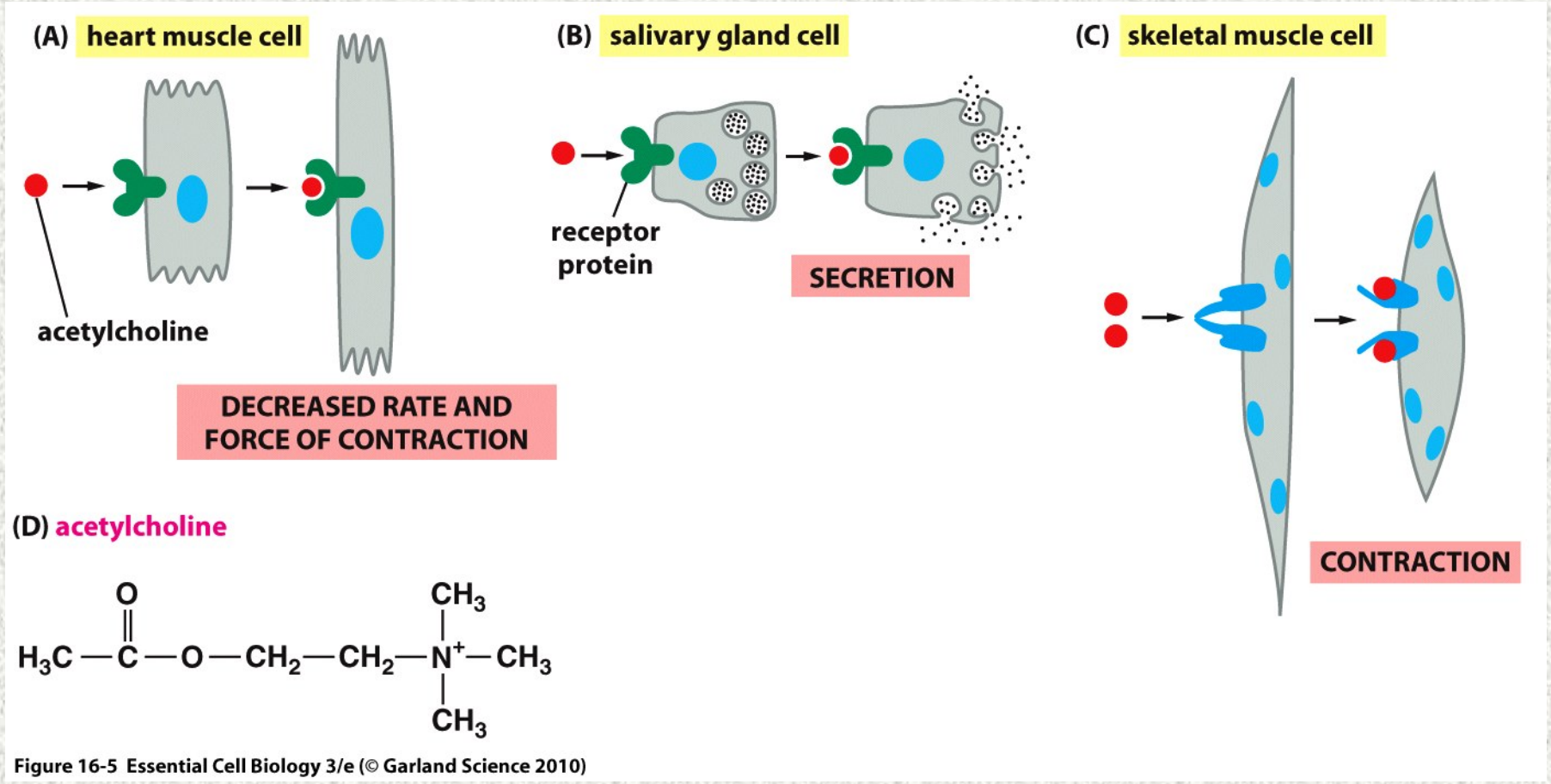


Figure 16-5 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Multiplicidad de señales extracelulares

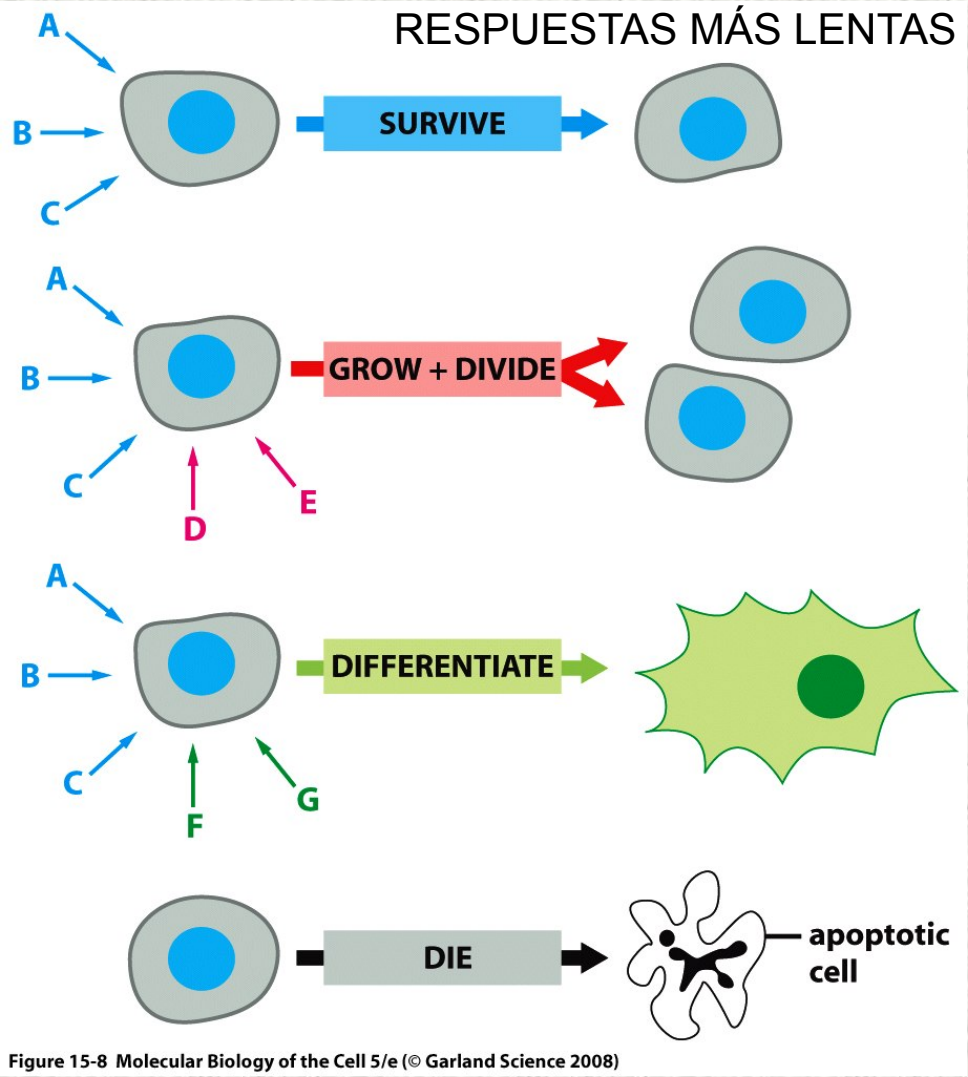


Figure 15-8 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

- **Existen distintos receptores en una misma célula.**
- **Las células son sensibles en forma simultánea a muchas señales extracelulares.**
- **La presencia de una señal puede modificar las respuestas a otras señales.**
- **Las señales al actuar en conjunto, pueden potenciarse o bloquearse.**
- **En ausencia de señales la mayoría de las células están programadas para autodestruirse.**

Las señales extracelulares pueden actuar de forma lenta o rápida.

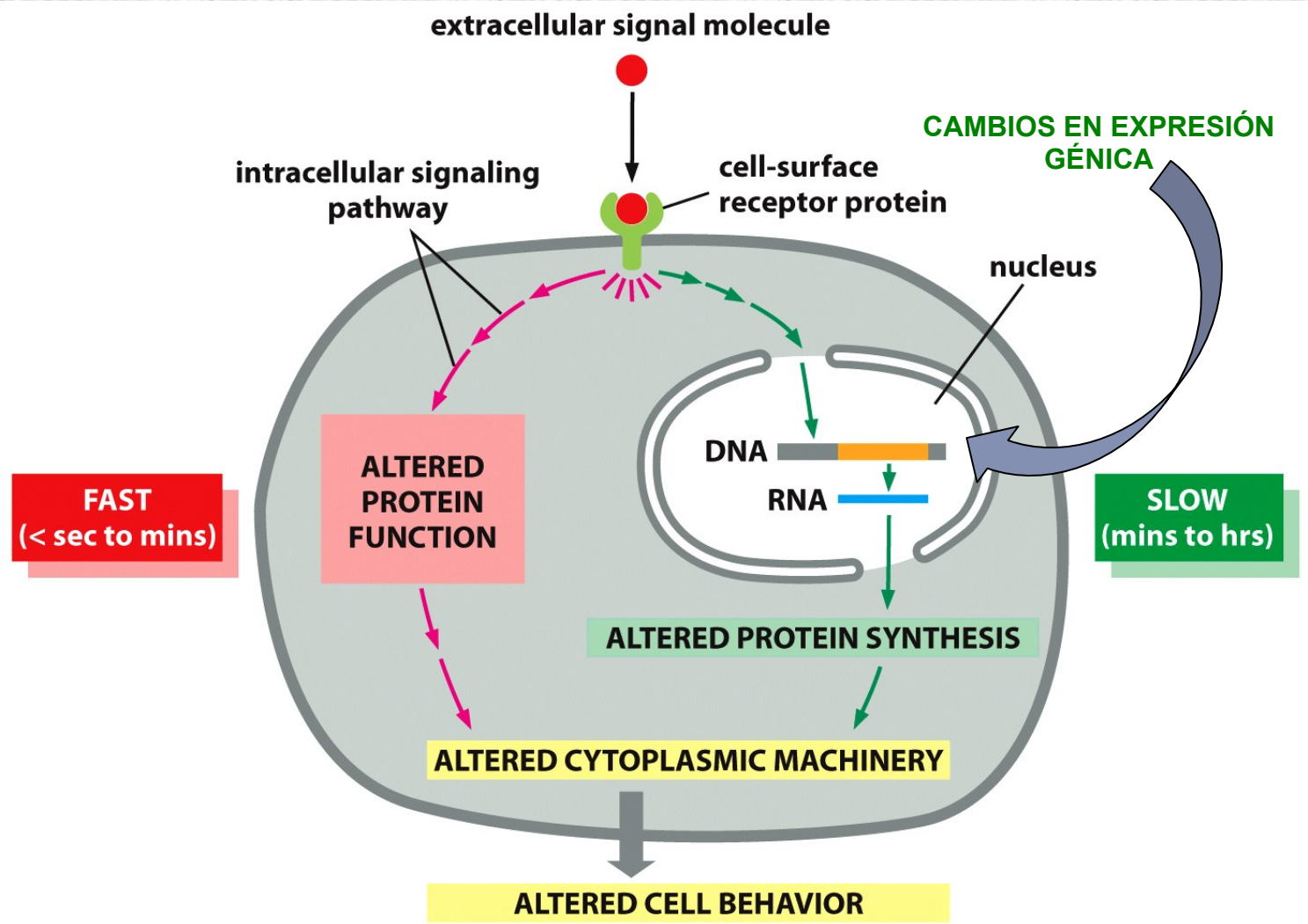
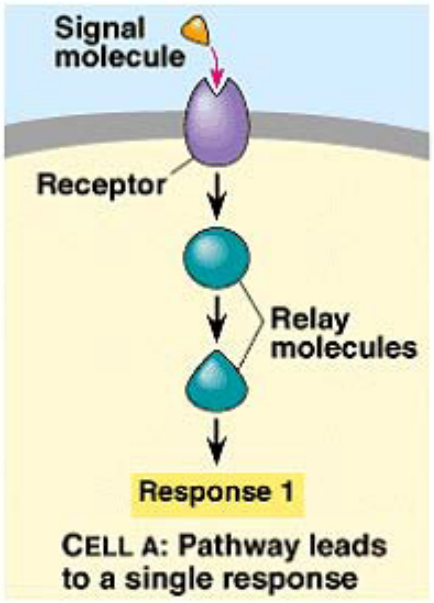
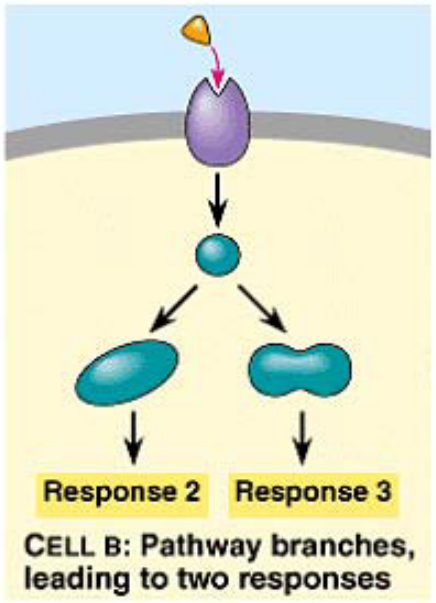


Figure 16-7 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

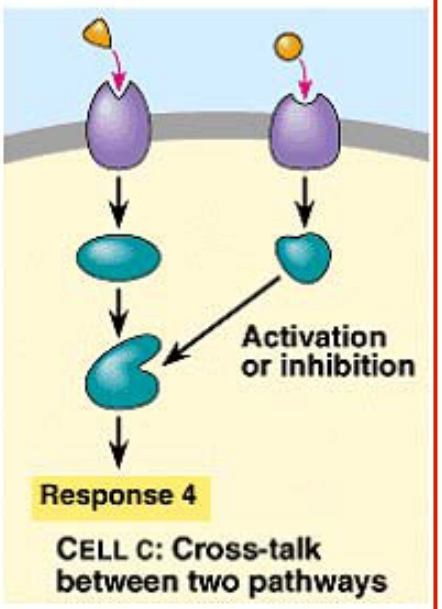
Diversidad de las Respuestas



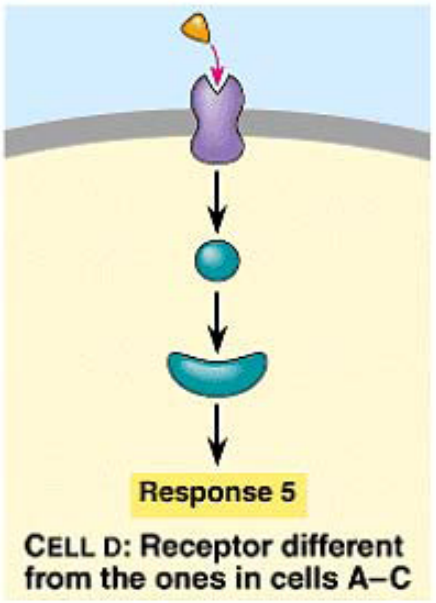
Un ligando origina sólo una respuesta



Un ligando origina más de una respuesta porque la señal diverge en distintas rutas



Un ligando origina una respuesta pero ésta es modificada por otra ruta que se activó en paralelo



Receptores distintos para un mismo ligando también generarán respuestas distintas

Concepto de receptor



Paul Ehrlich (1854-1915).
Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 "in recognition of his work on immunity“

- “Corpora non agunt nisi fixata” (los fármacos no actúan si no están unidos)
- Los fármacos actúan por interacciones químicas con elementos concretos de las células (**receptores farmacológicos**).



John Langley (1852-1925).

Describe la acción de “**sustancias receptivas**” que están en las células y son mediadoras de la acción de drogas y fármacos.

Enfocado principalmente a neurotransmisión y sinapsis neuromuscular.

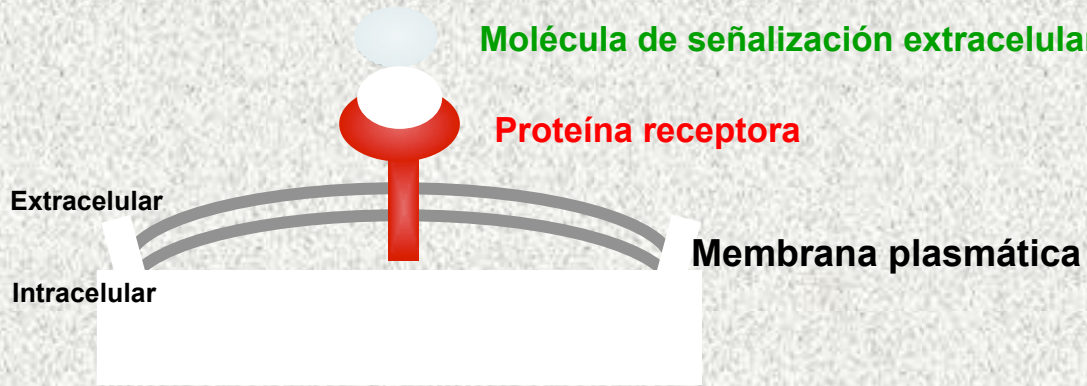
Teoría de la ocupación del receptor ("teoría de Clark")



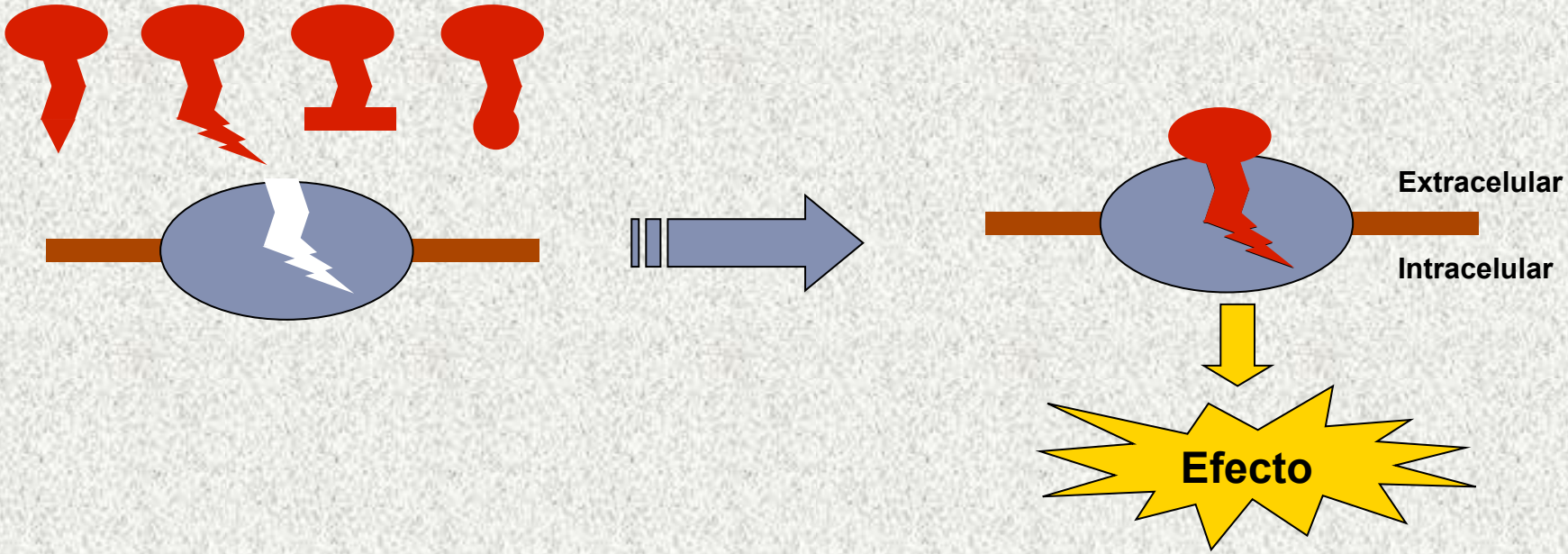
Alfred Joseph Clark (1885-1941).

Fue el primero en cuantificar efectos biológicos inducidos por drogas. Con eso postuló un modelo de interacción ligando-receptor.

- La unión fármaco-receptor es reversible.
- El efecto de un fármaco es proporcional al número de receptores ocupados
- El efecto máximo de un fármaco se alcanza cuando todos los receptores están ocupados.



Interacción ligando-receptor: Modelo "llave y cerradura"



Los receptores son altamente específicos

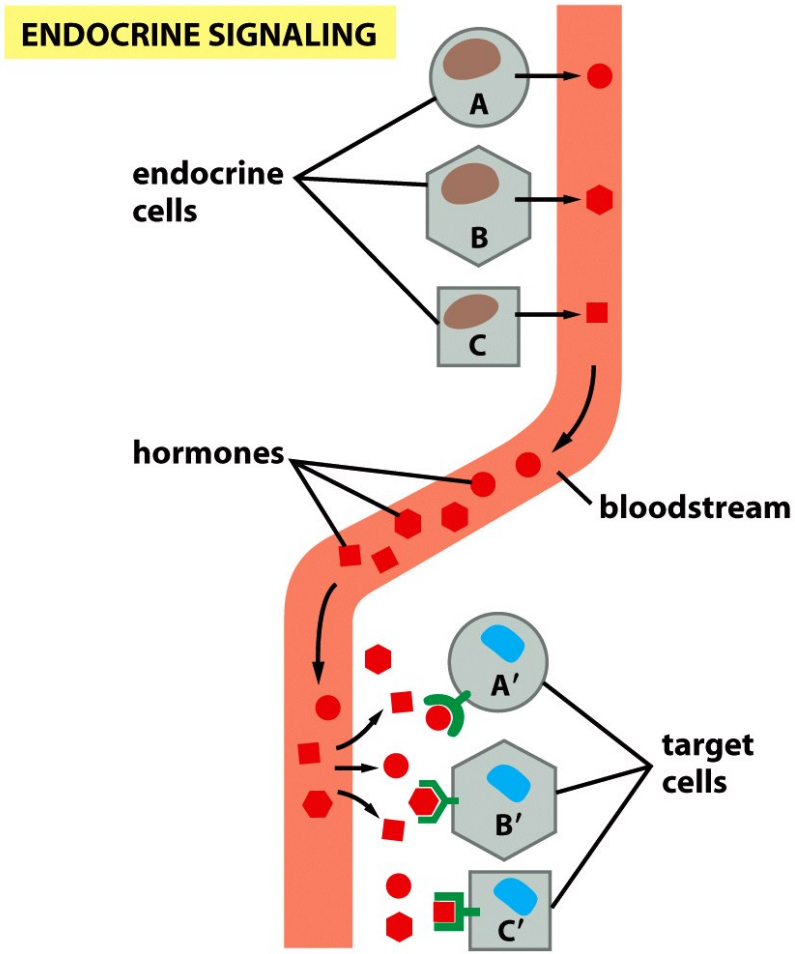


Figure 15-5a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

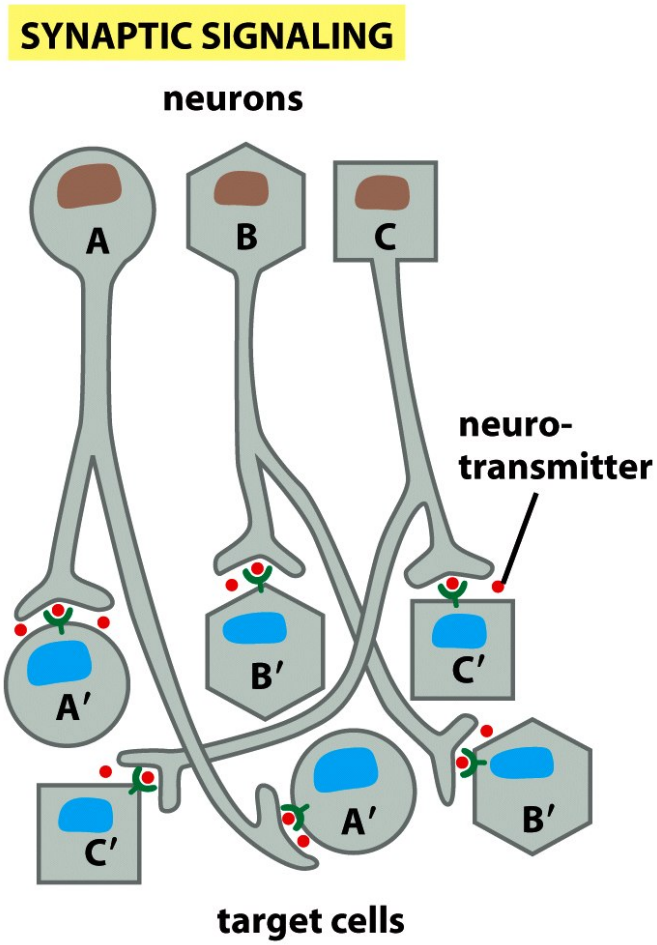
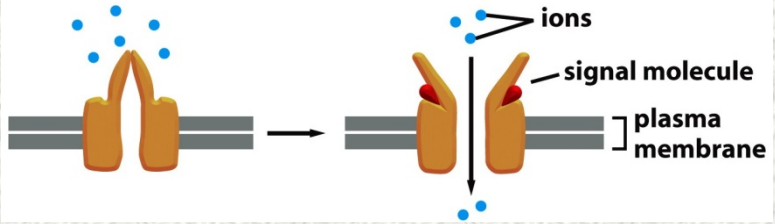


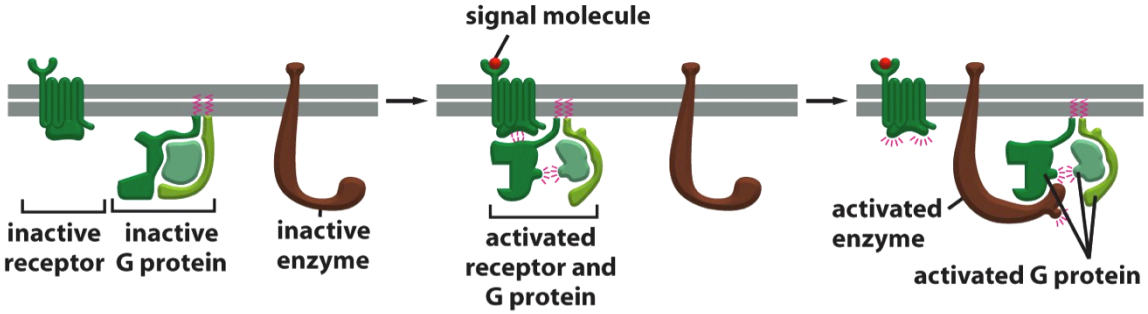
Figure 15-5b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Receptores de Membrana

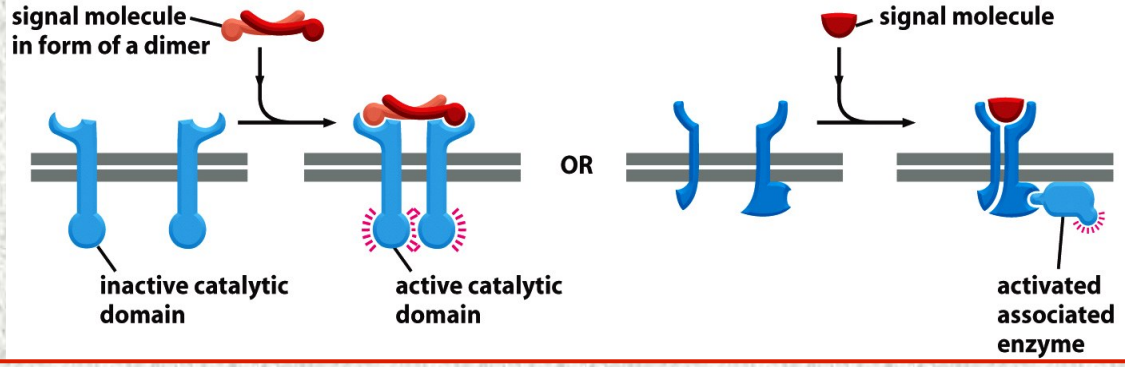
Canales iónicos activados por ligandos



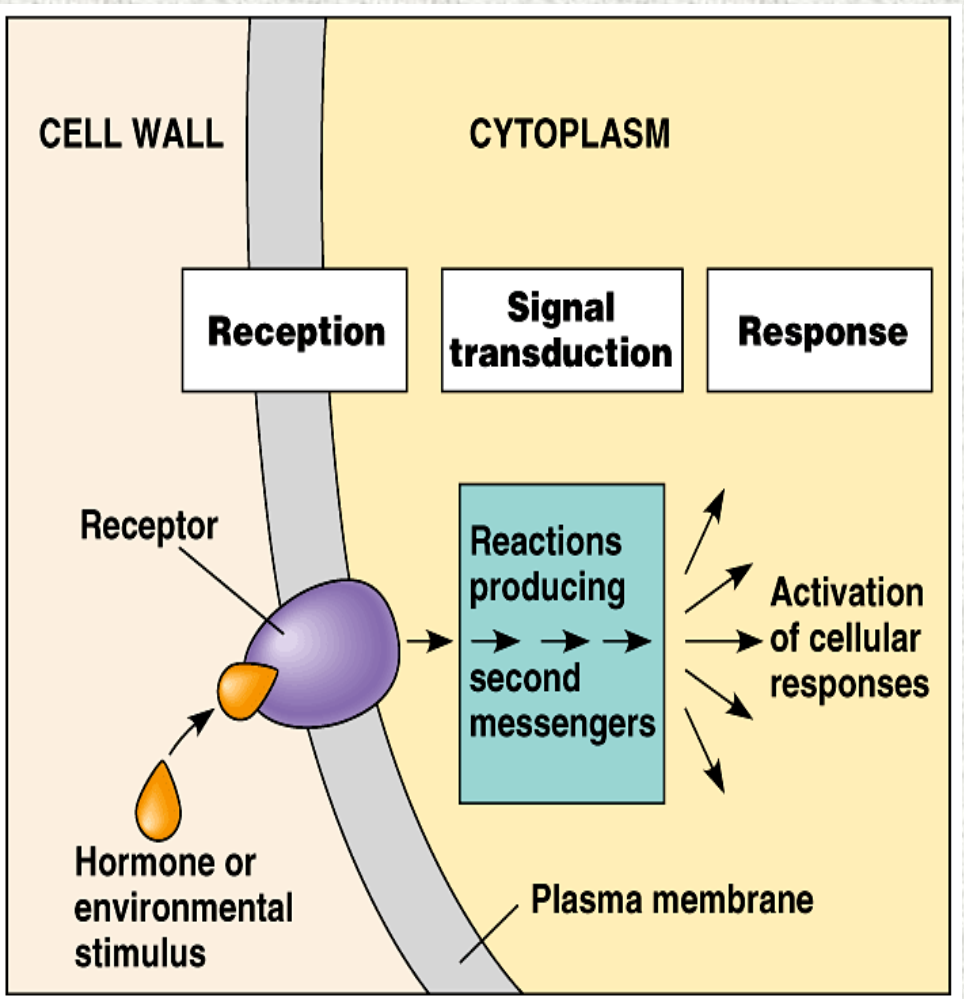
Receptores acoplados a proteína G (GPCR)



Receptores acoplados a actividad enzimática



Segundos mensajeros



Ejemplos de segundos mensajeros:

I. **Nucleótidos cíclicos**
(cAMP, cGMP)

II. **Productos lipídicos**
(DAG, lípidos de fosfoinositol)

III. **Iones, moléculas pequeñas**
(Ca^{2+}, NO, Na^{+}, K^{+})

IV. **Proteínas modificadas**
(fosforilación, dominios de interacción)

Segundos mensajeros: IP_3 / DAG → ↑Ca^{2+}

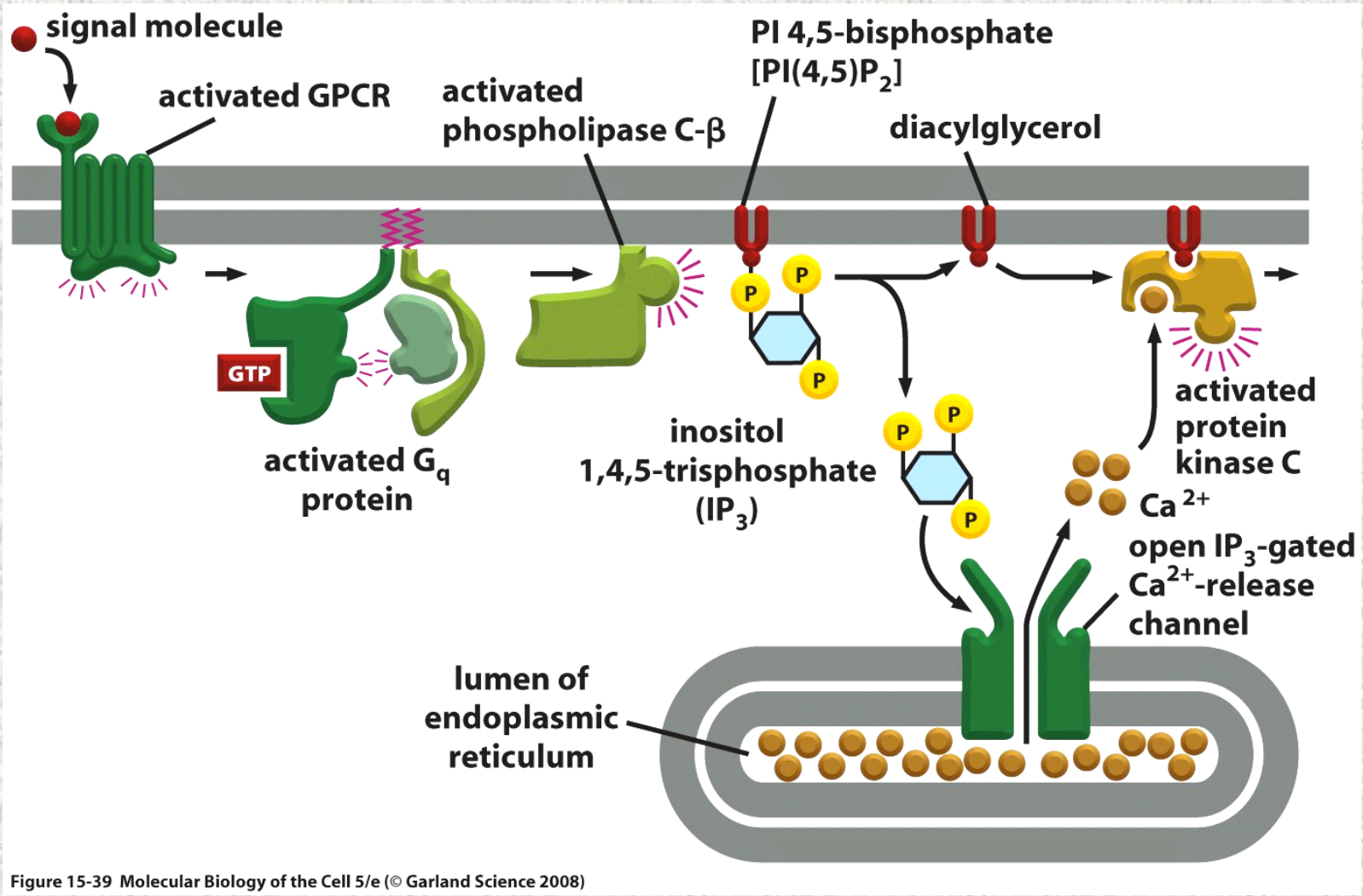


Figure 15-39 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Señalización por modificaciones químicas

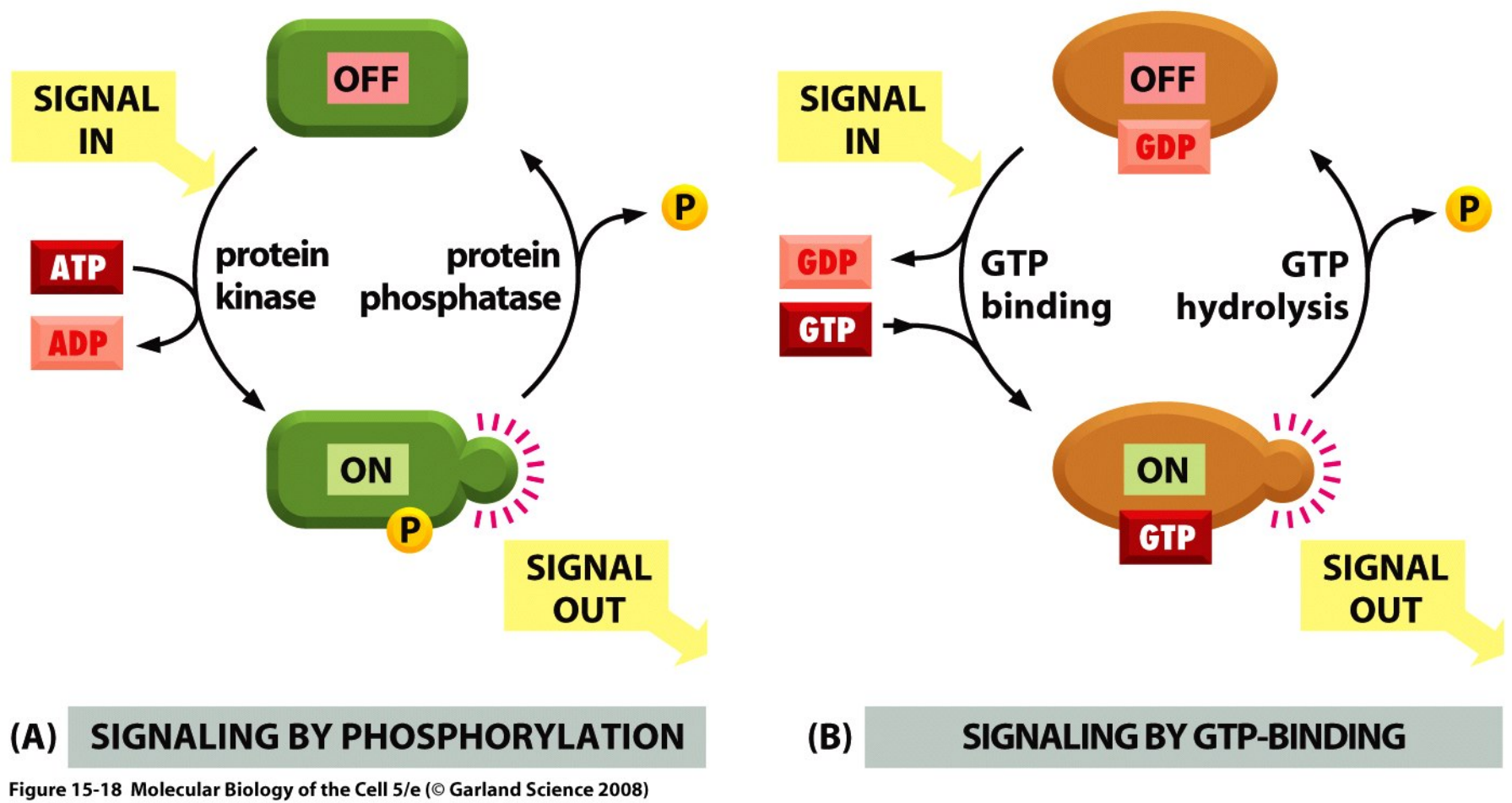


Figure 15-18 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Una vía de señalización desde el ligando hasta la transcripción génica

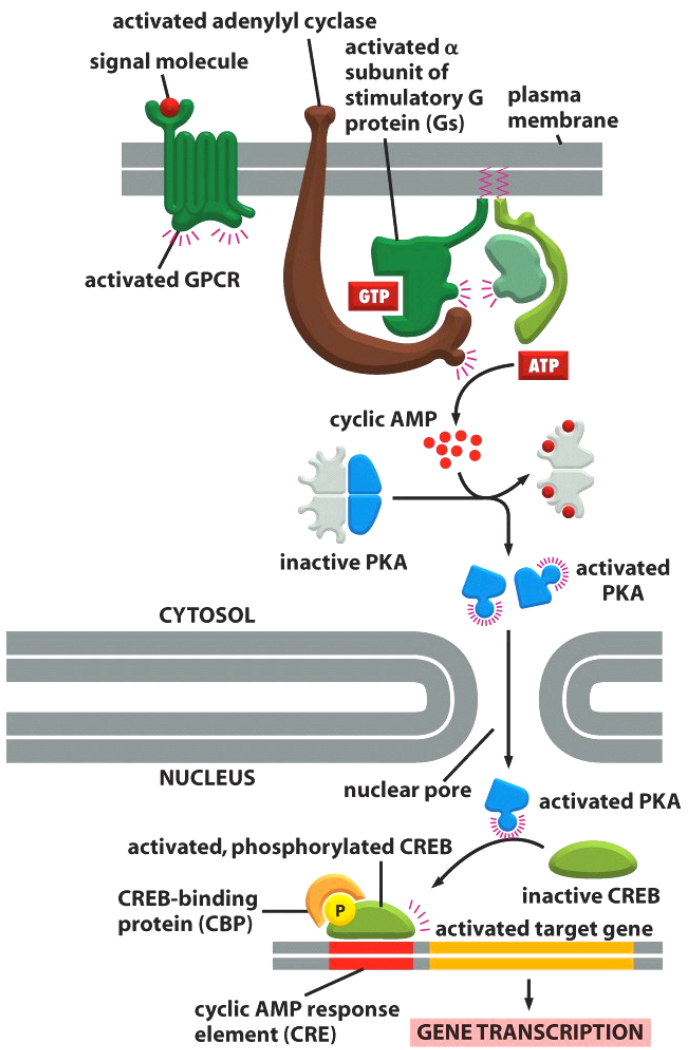
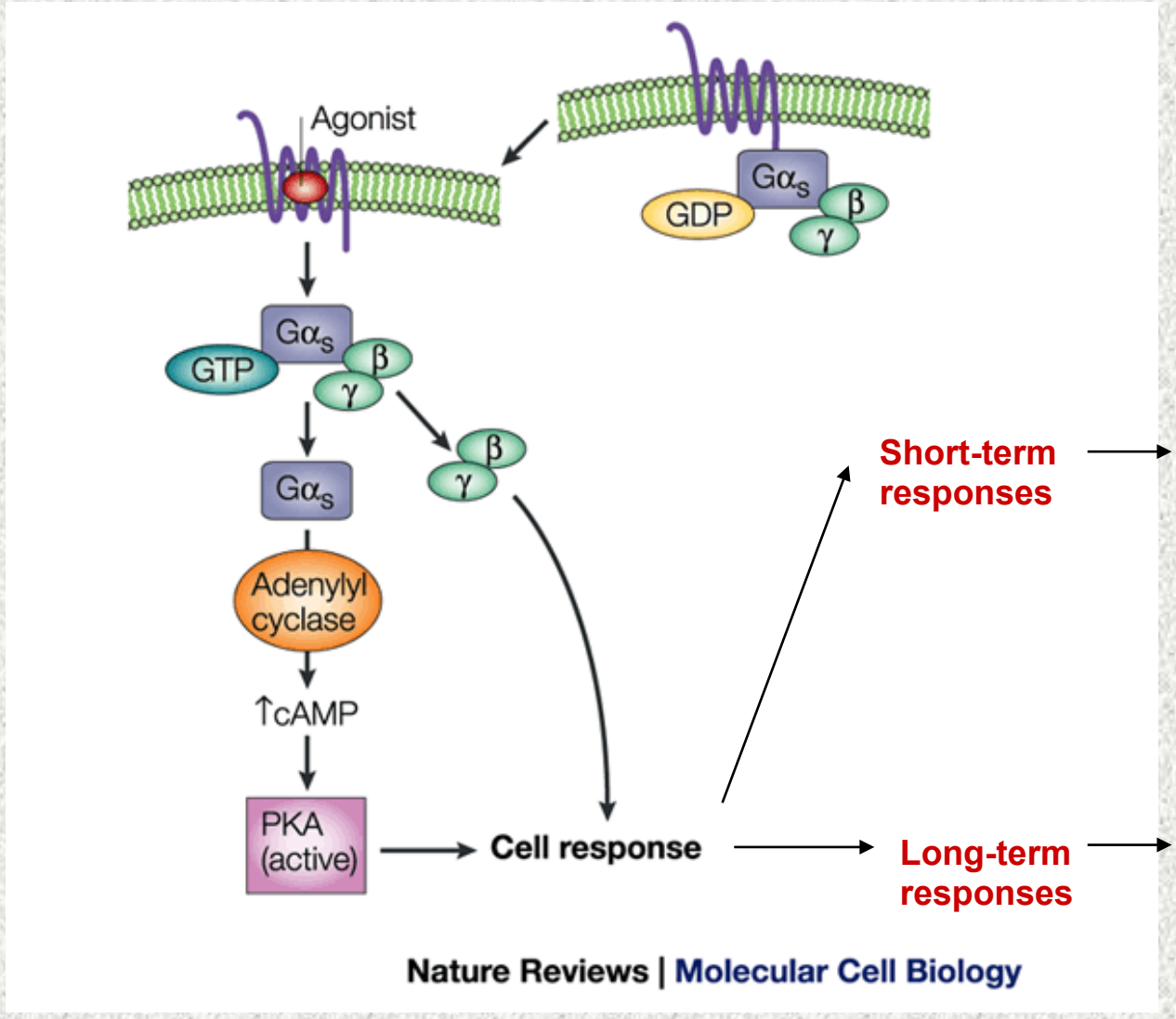


Figure 15-36 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Segundo mensajero: AMPc

Transducción de señales mediada por GPCRs: efectos a corto y largo plazo



Short-term responses → **Modificaciones rápidas y transitorias. Ej:**

- Contracción / Dilatación (células musculares)
- Transporte de iones (epitelios)
- Cambio de forma / migración
- Agregación plaquetaria

Long-term responses → **Cambios en la expresión génica: proliferación, plasticidad, respuestas adaptativas**

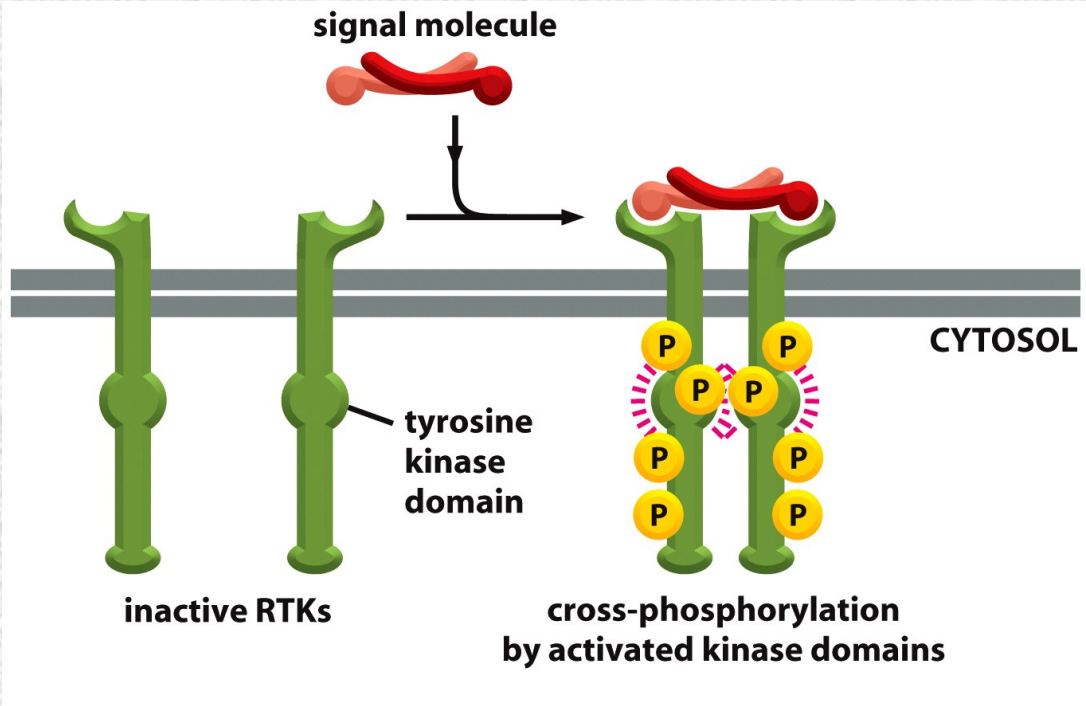
Receptores Acoplados a Actividad Enzimática:

Receptores Tirosina Kinasa

- Son receptores para factores de crecimiento (EGF, FGF, etc).

- Al unir al ligando, dimerizan. Cada subunidad tiene actividad quinasa, que trans-fosforila (y por lo tanto, ACTIVA) a la otra subunidad.

- Esos sitios fosforilados son puntos de anclaje de otras proteínas, que también serán activadas por fosforilación.



Receptores Acoplados a Actividad Enzimática:

Receptores Tirosina Kinasa

- **Sitios fosforilados del receptor sirven como "anclaje" para distintos efectores, que se asocian y continuan la señalización.**

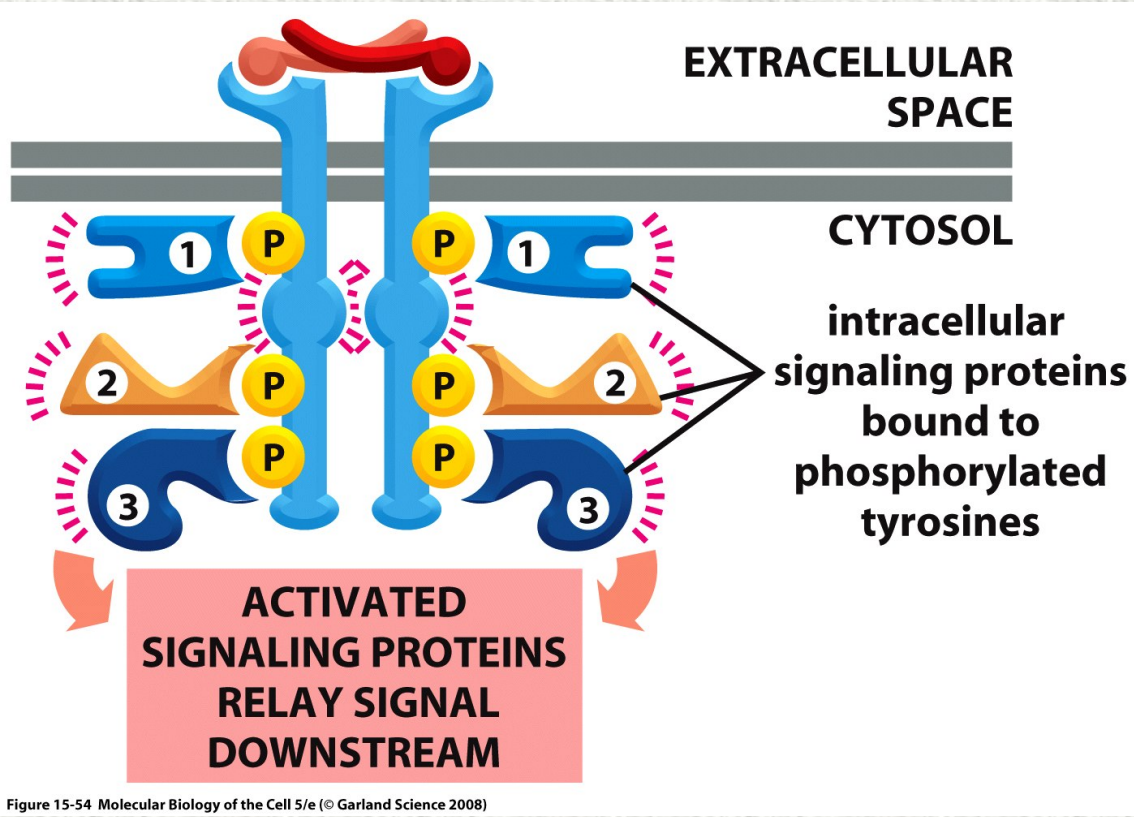
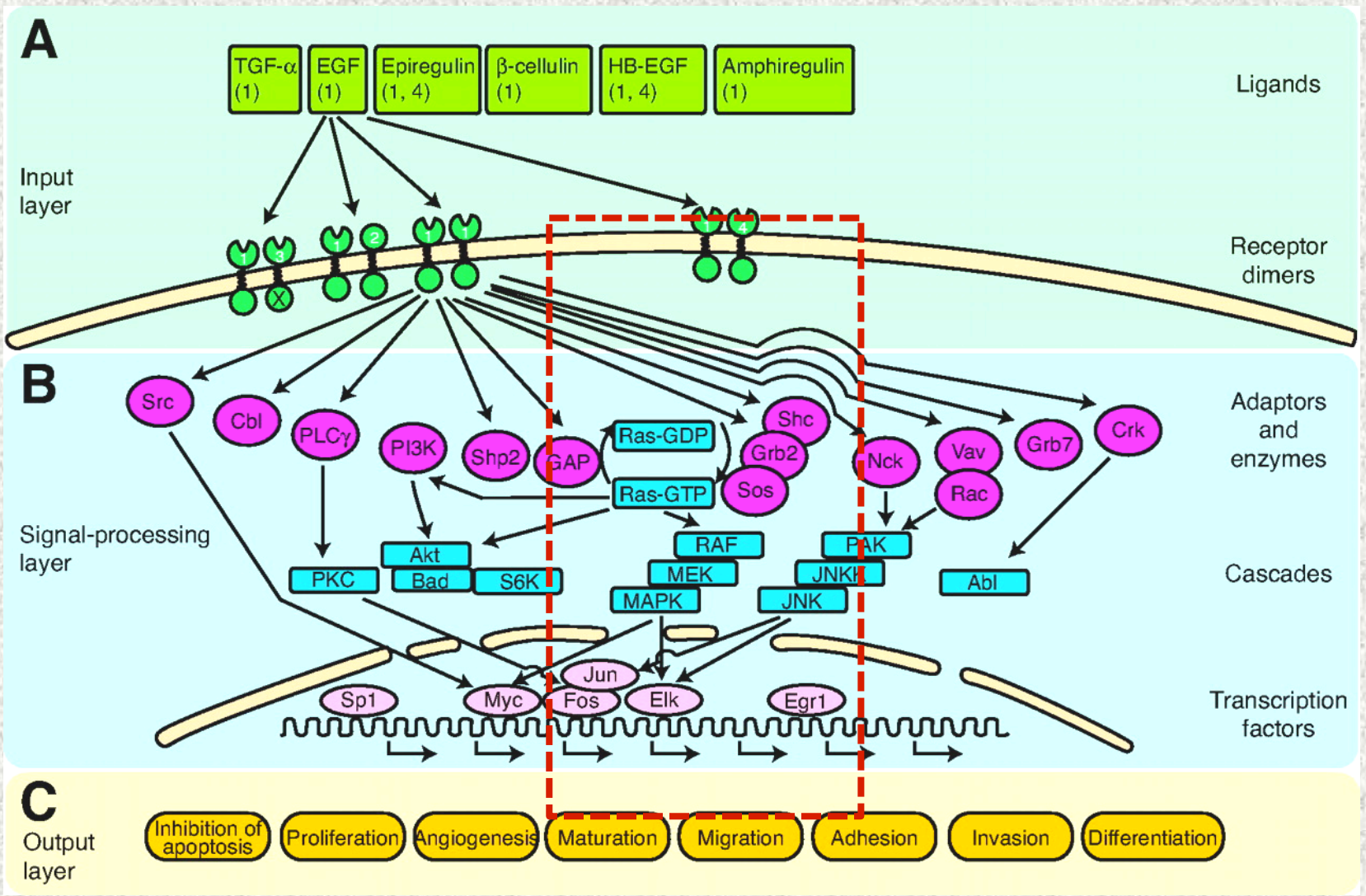


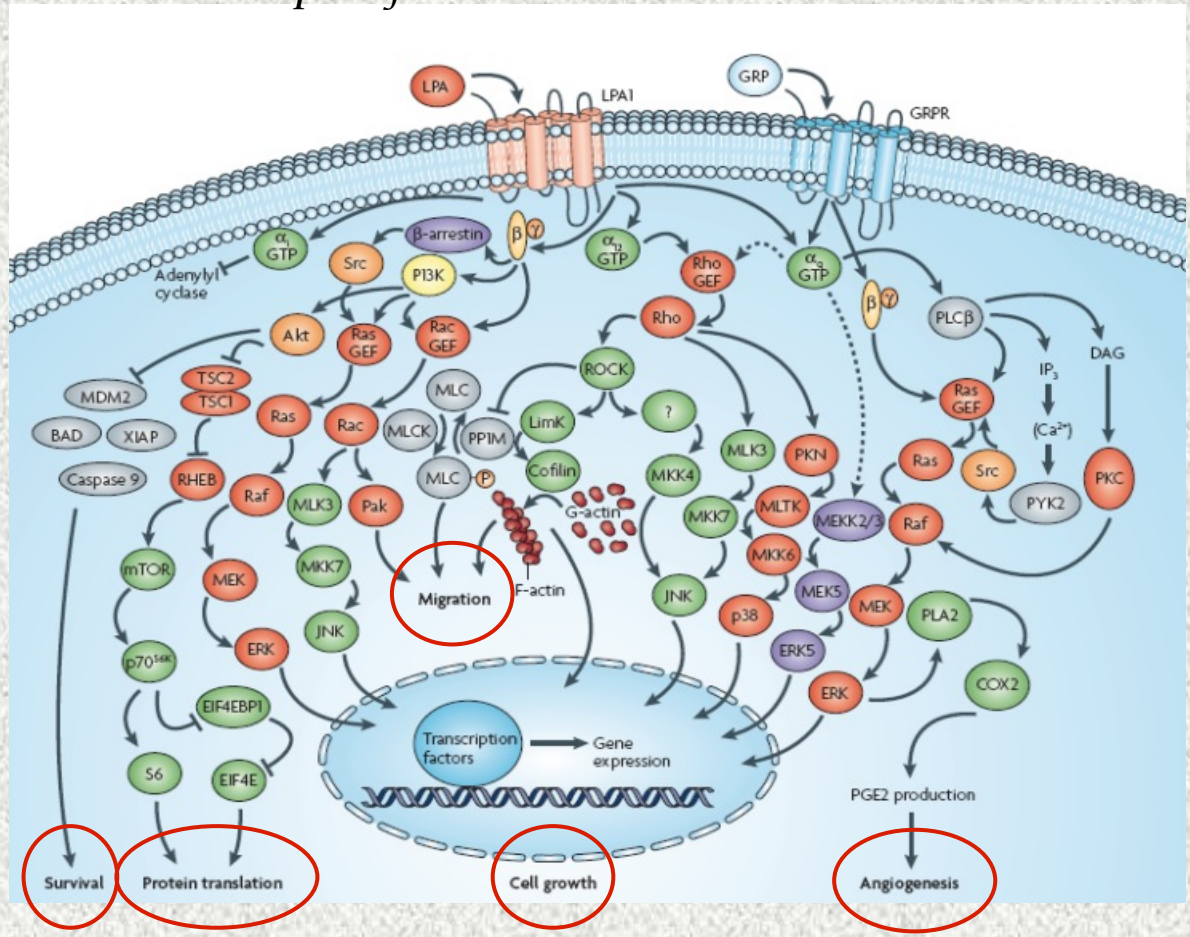
Figure 15-54 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

REGF: Receptor del factor de crecimiento epidermal



Complejidad de las vías de transducción

Vías inducidas por GPCRs que promueven la proliferación celular en cáncer



Nature Reviews Cancer (2007) **7**, 79–94

Entrecruzamiento de vías de señalización distintas

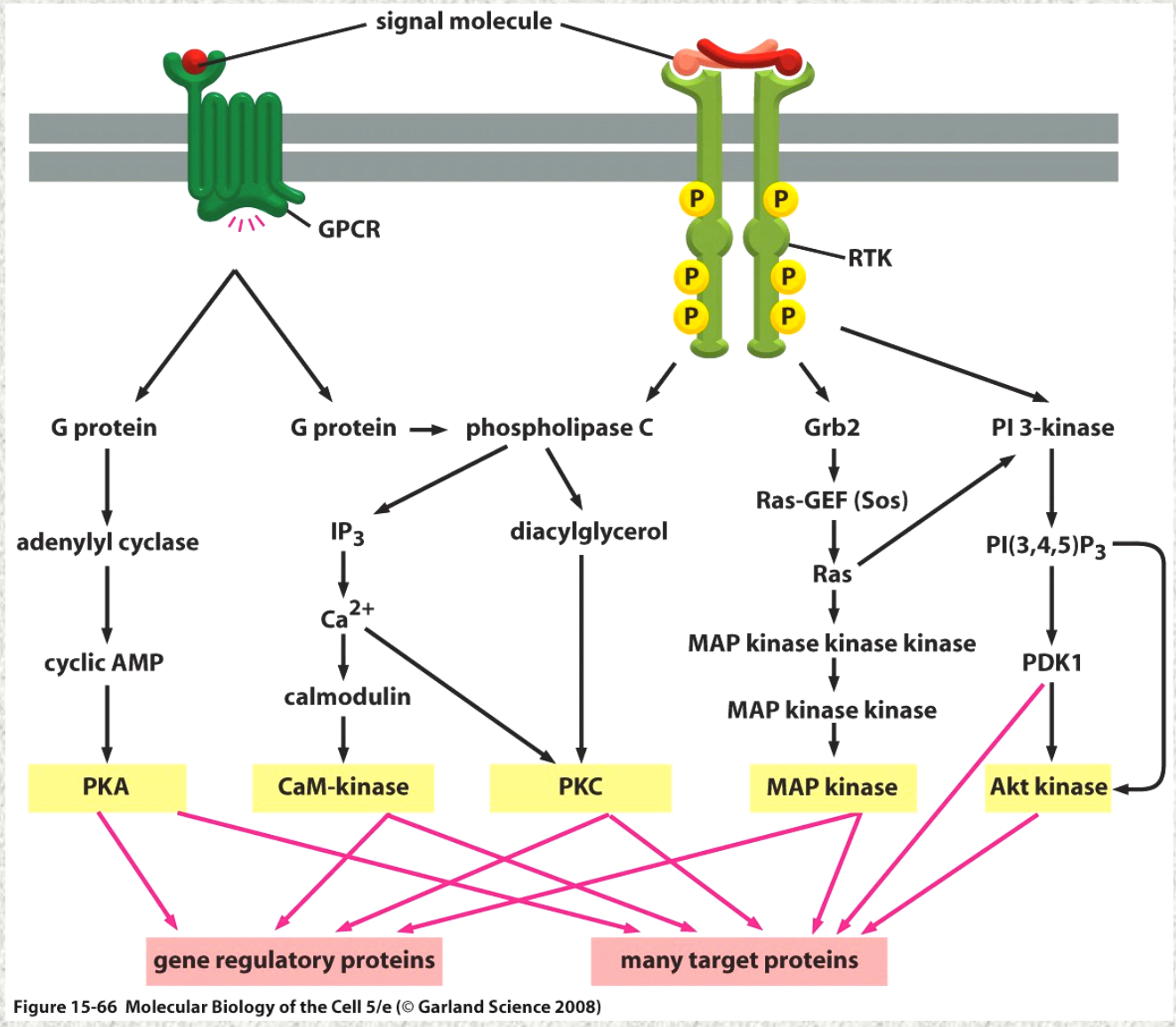


Figure 15-66 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Remoción de la señal

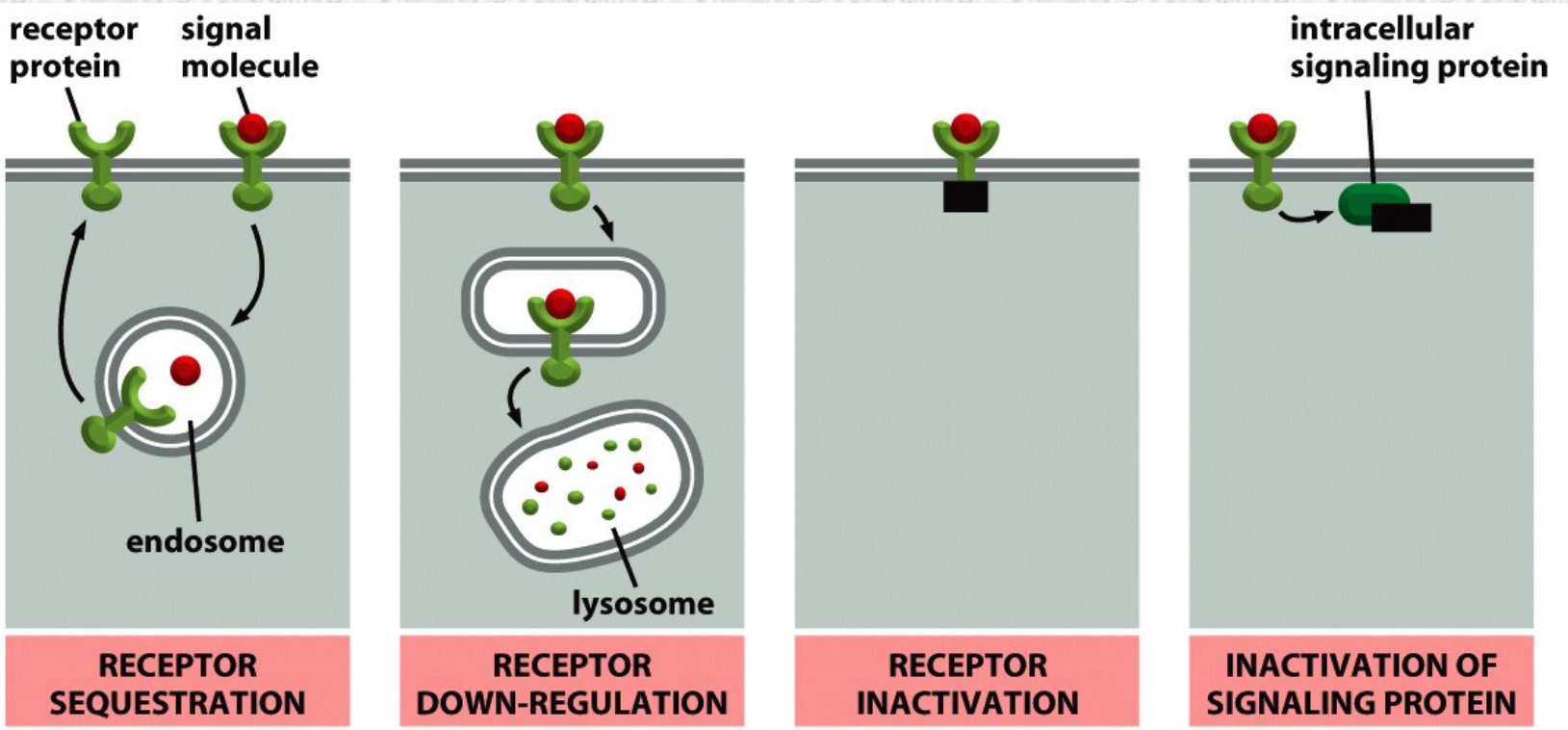


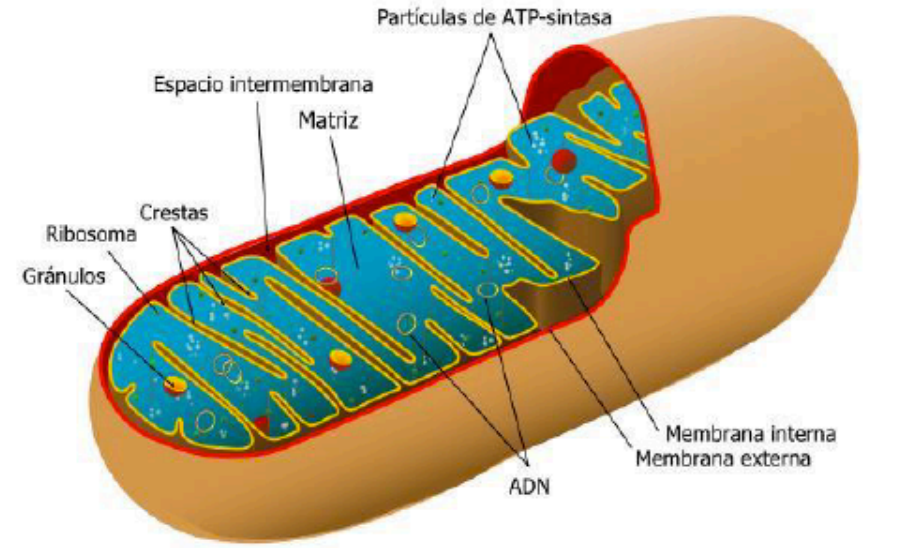
Figure 15-29 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

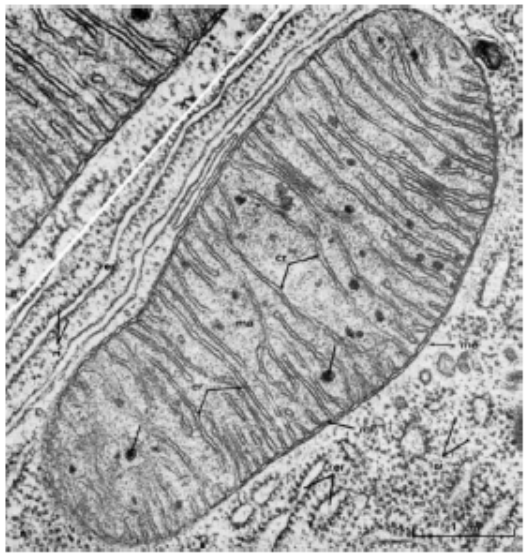
Además, existen mecanismos que degradan a las moléculas de señalización en el medio extracelular.

Intervalo

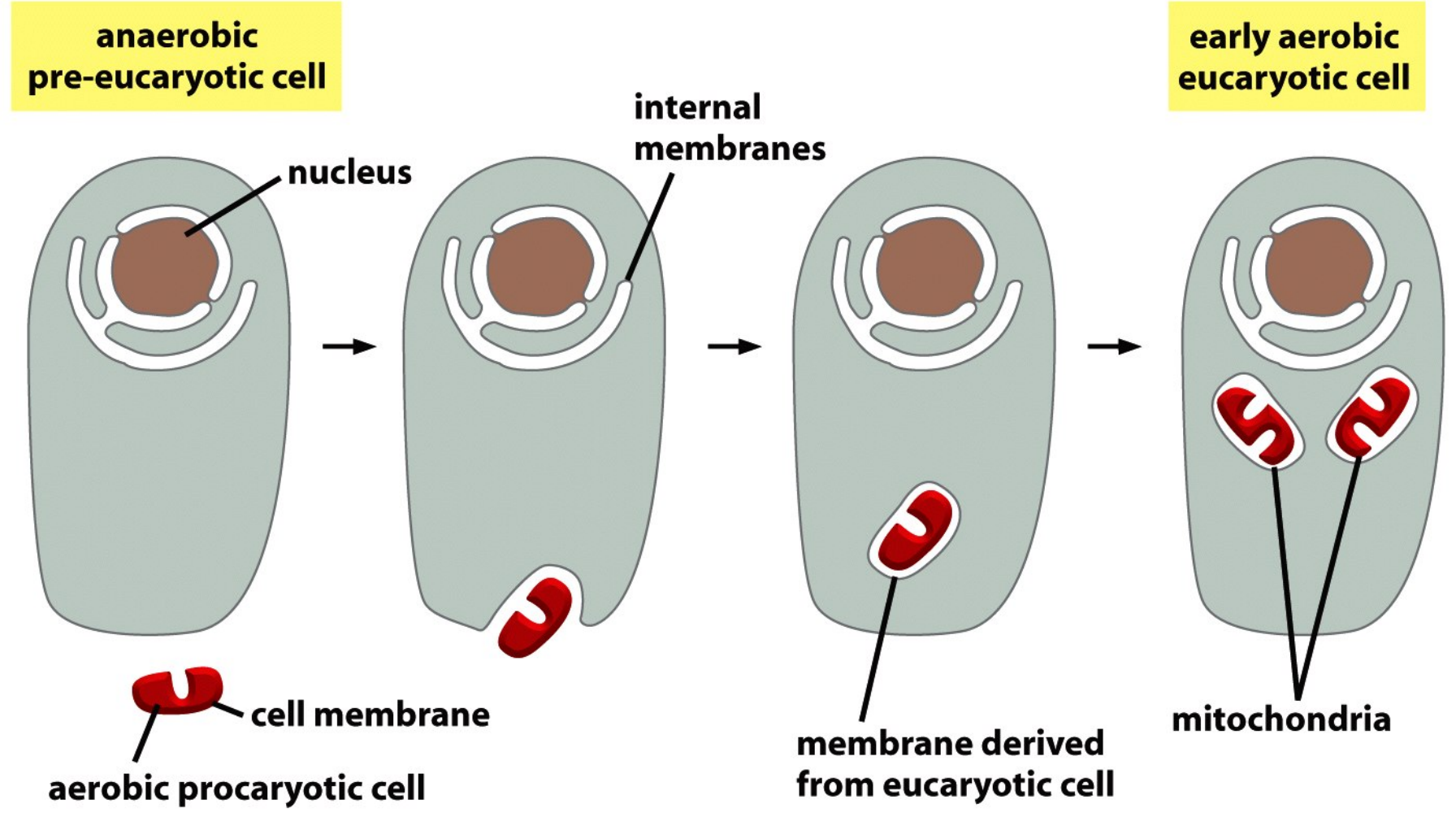
Mitocondria

Mitocondria





Origen de la mitocondria



Una célula eucariota ancestral envolvió la bacteria ancestro de la mitocondria, iniciando una relación simbiótica

Figure 12-4b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Fosforilación oxidativa

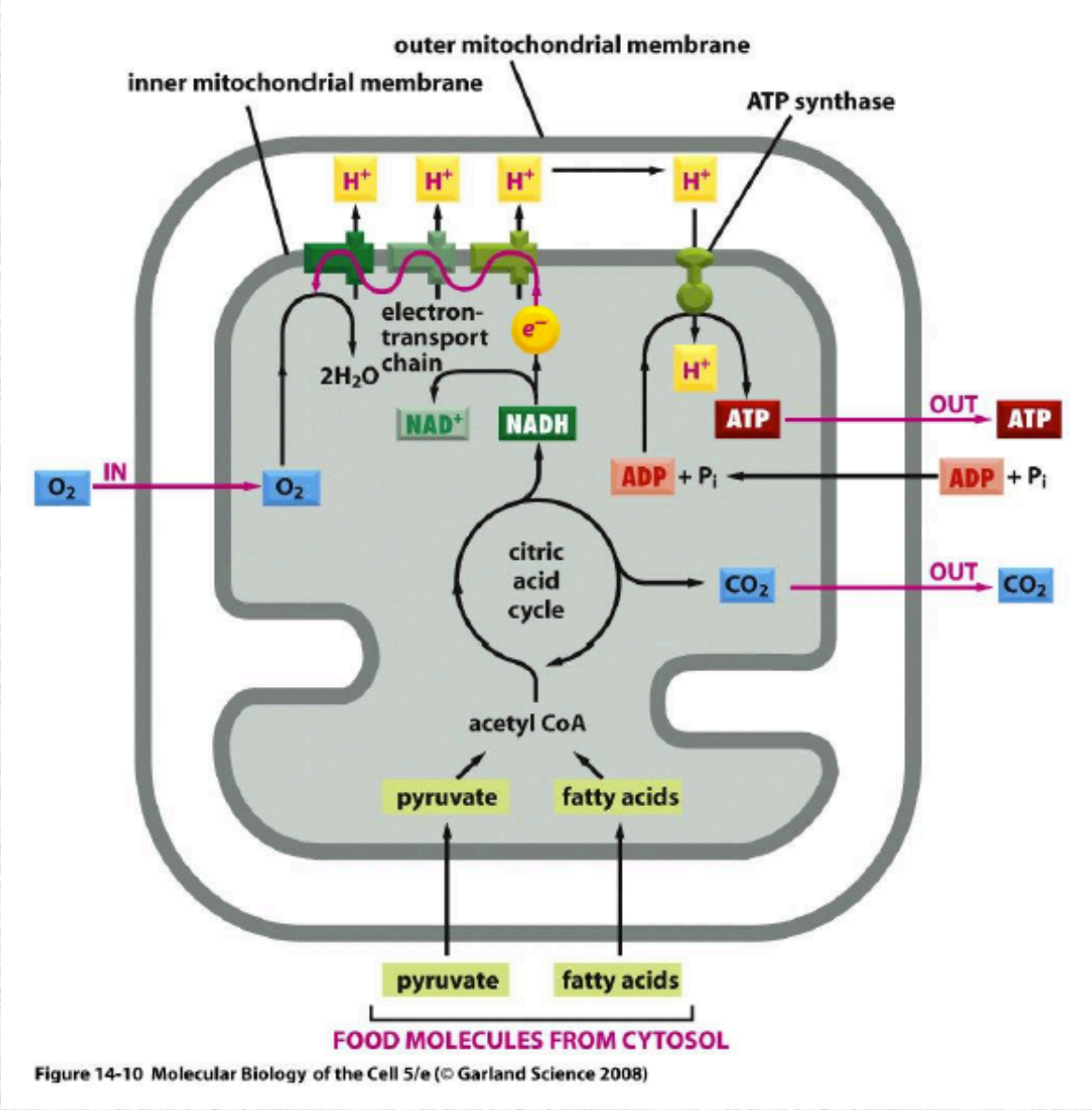


Figure 14-10 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Generación de ATP a partir de derivados de glucosa, ácidos grasos o aminoácidos en presencia de oxígeno

Se localizan en regiones en que los requerimientos energéticos son altos

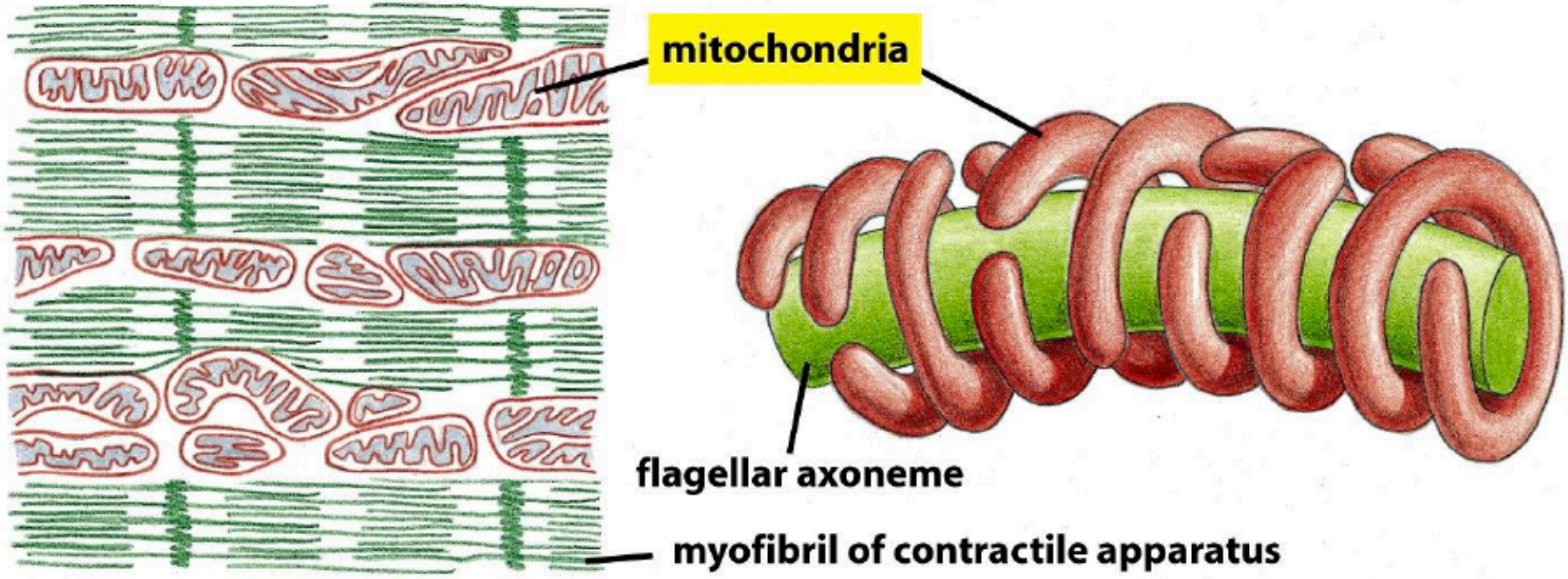
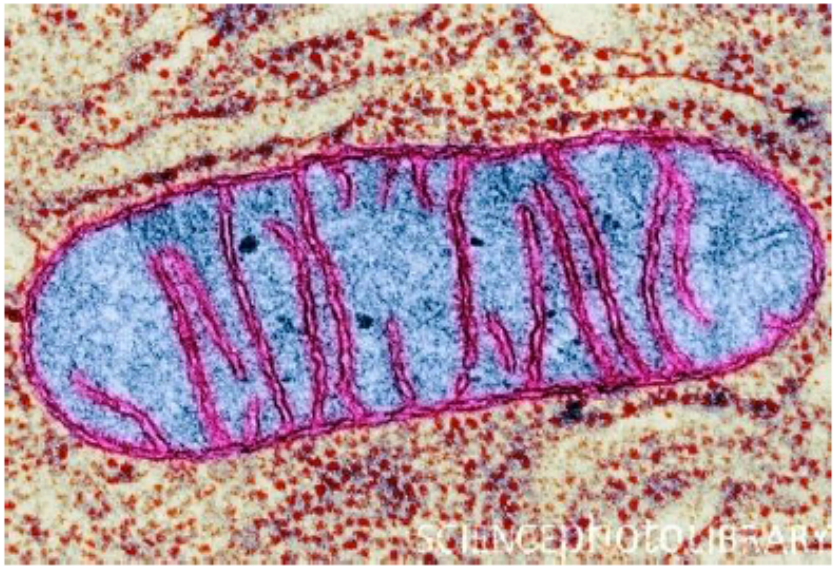


Figure 14-6 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

DNA mitocondrial

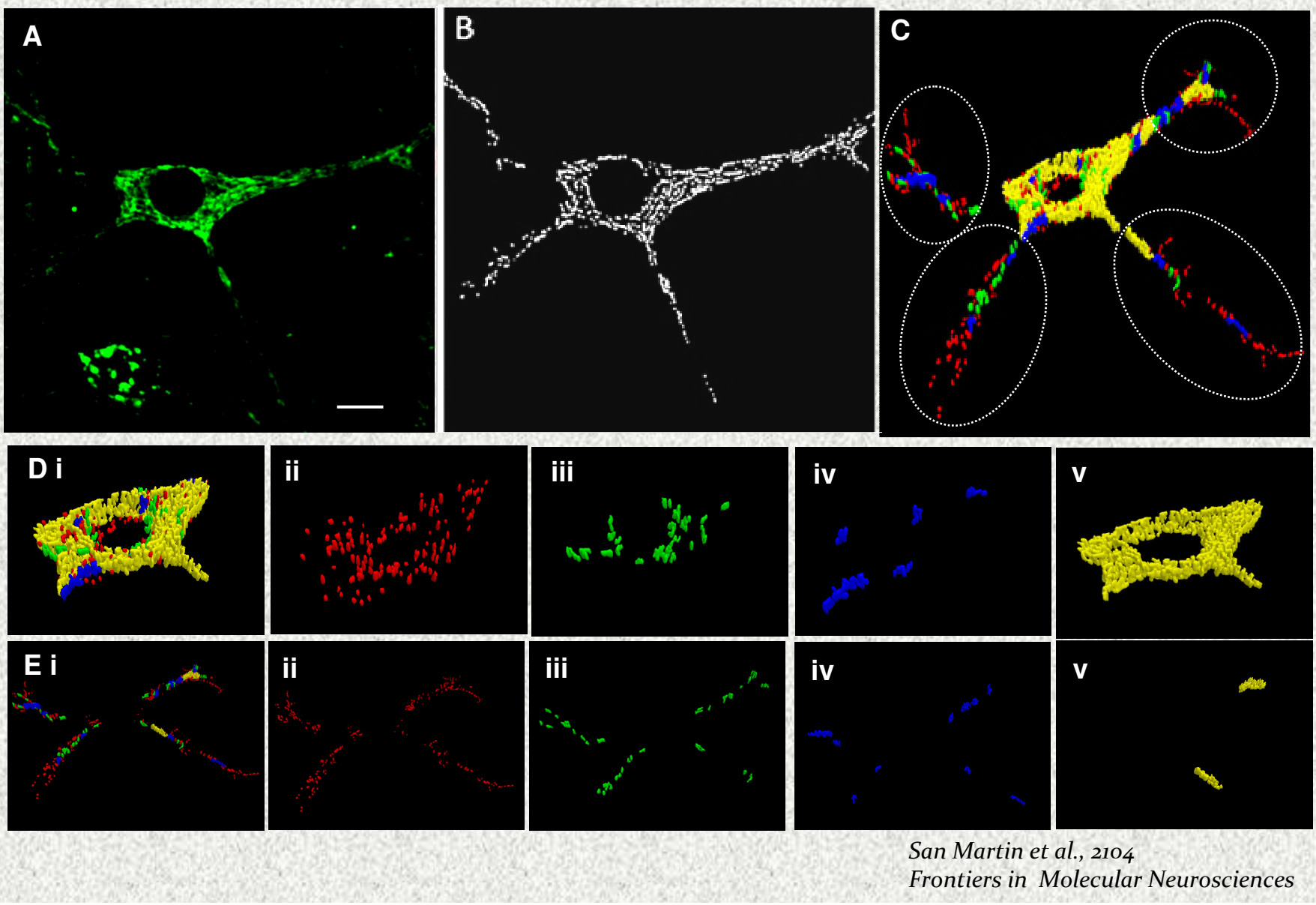


Cromosoma mitocondrial: bicaternario, circular (2-10 copias / mitocondria).

Posee 37 genes que codifican para 13 proteínas, 2 RNAr y 22 RNAt.

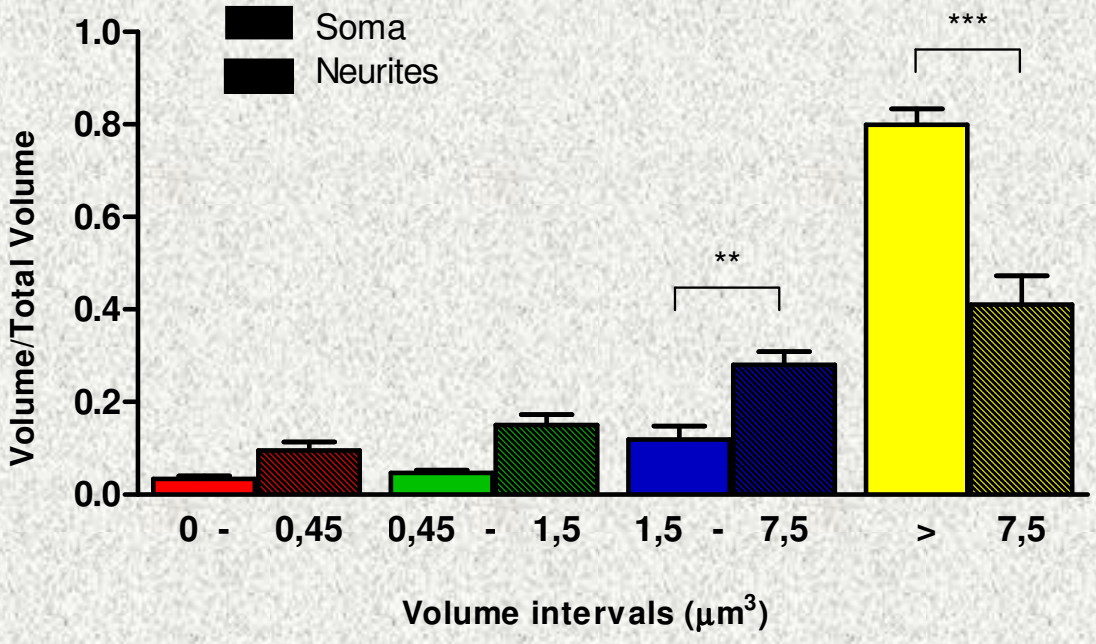
Ambiente altamente oxidativo.
No está protegido por histonas.
No tiene sistemas de reparación que posee DNA genómico (10 veces más probabilidades de sufrir mutaciones que DNA genómico.

Red Mitocondrial Neuronal



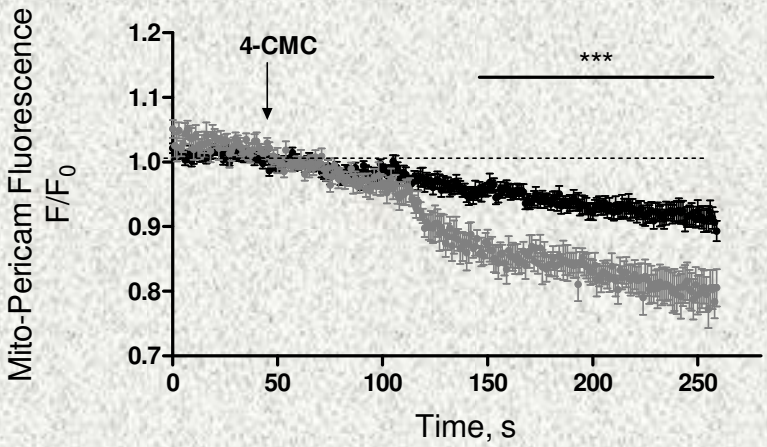
San Martin et al., 2104
Frontiers in Molecular Neurosciences

Red Mitocondrial Neuronal

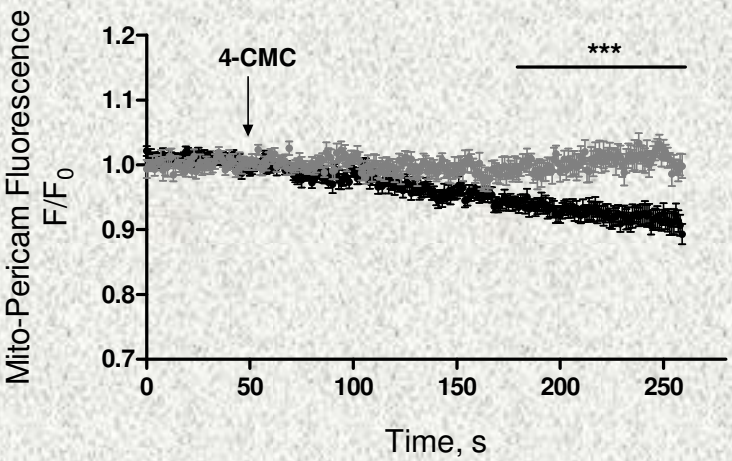


San Martin et al., 2104
Frontiers in Molecular Neurosciences

¿Red y función mitocondrial?



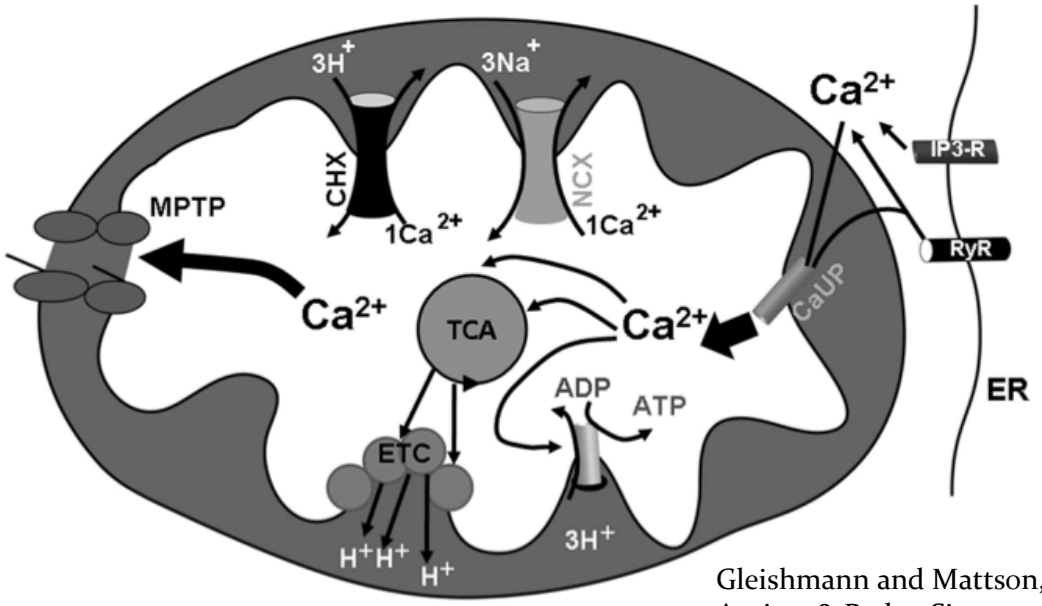
- Control
- Fe-NTA. Non-fragmented Mitochondria



- Control
- Fe-NTA. Fragmented Mitochondria

The uptake of calcium released by RyR does not occur in fragmented mitochondria, which take up Ca^{2+} after ionomycin treatment.

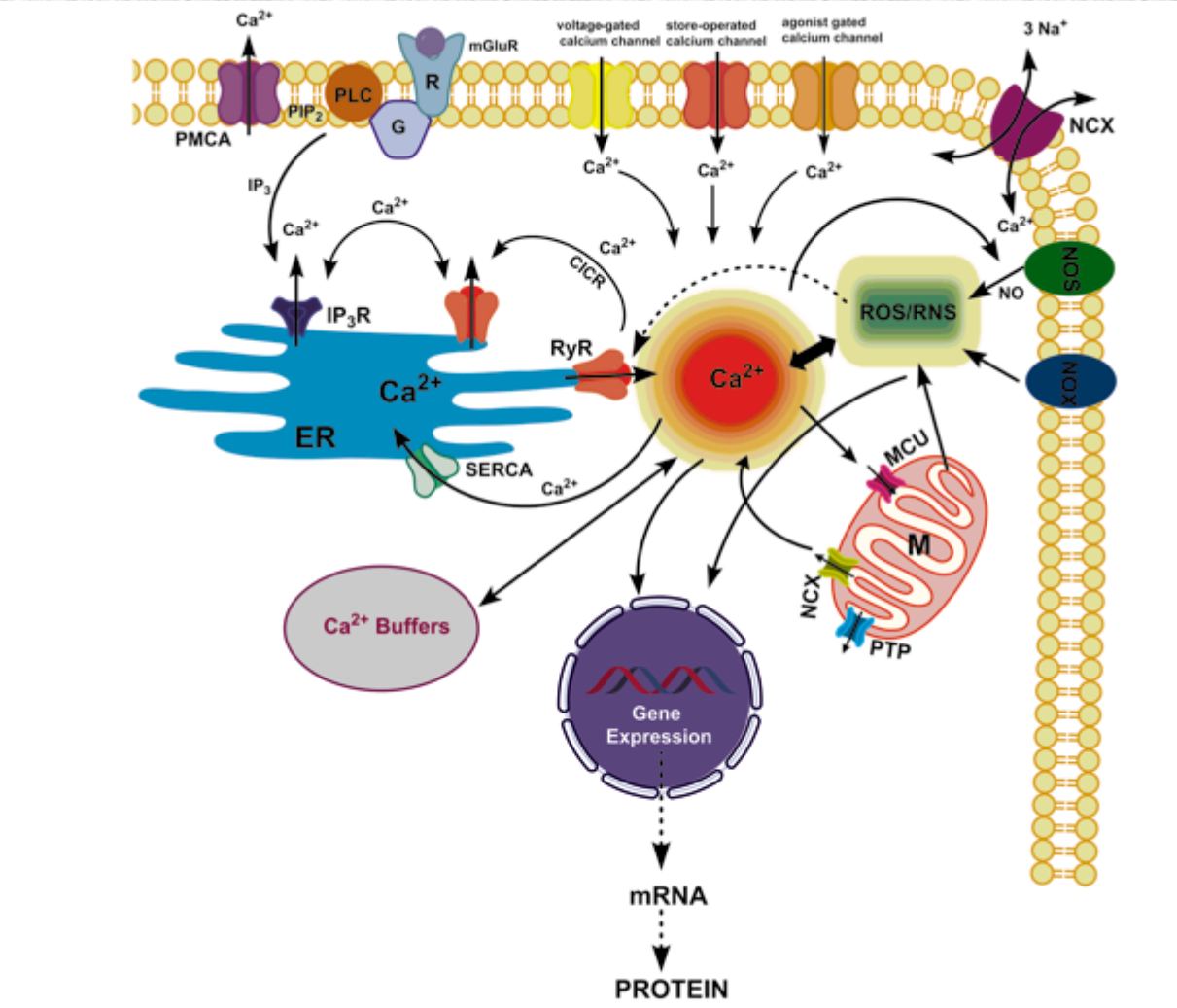
San Martin et al., 2104
Frontiers in Molecular Neurosciences



Gleishmann and Mattson, 2011
Antiox. & Redox Sig.

Figure 1. **Mechansims of mitochondrial Ca^{2+} influx and efflux.** Ca^{2+} enters the mitochondrial through the Ca^{2+} uniporter (CaUP). Close apposition of ER Ca^{2+} release channels and Ca^{2+} uniporter are likely to result in enhanced mitochondrial Ca^{2+} uptake. Inside the mitochondrial matrix Ca^{2+} can increase the activity of dehydrogenases of the tricarboxic acid cycle (TCA), leading to enhanced feeding of the electron transport chain (ETC) and increased transfer of protons to the intermembrane space. Mitochondrial Ca^{2+} also activates the F1F0 ATPase to produce more ATP. Ca^{2+} is extruded from the mitochondrial matrix through a sodium-dependent mechanism (sodium calcium exchanger, NCX) and a membrane potential-dependent mechanism (calcium proton exchanger, CHX) as well as the permeability transition pore (mPTP). Note that the molecular identities of CaUP, mitochondrial NCX and CHX are unclear.

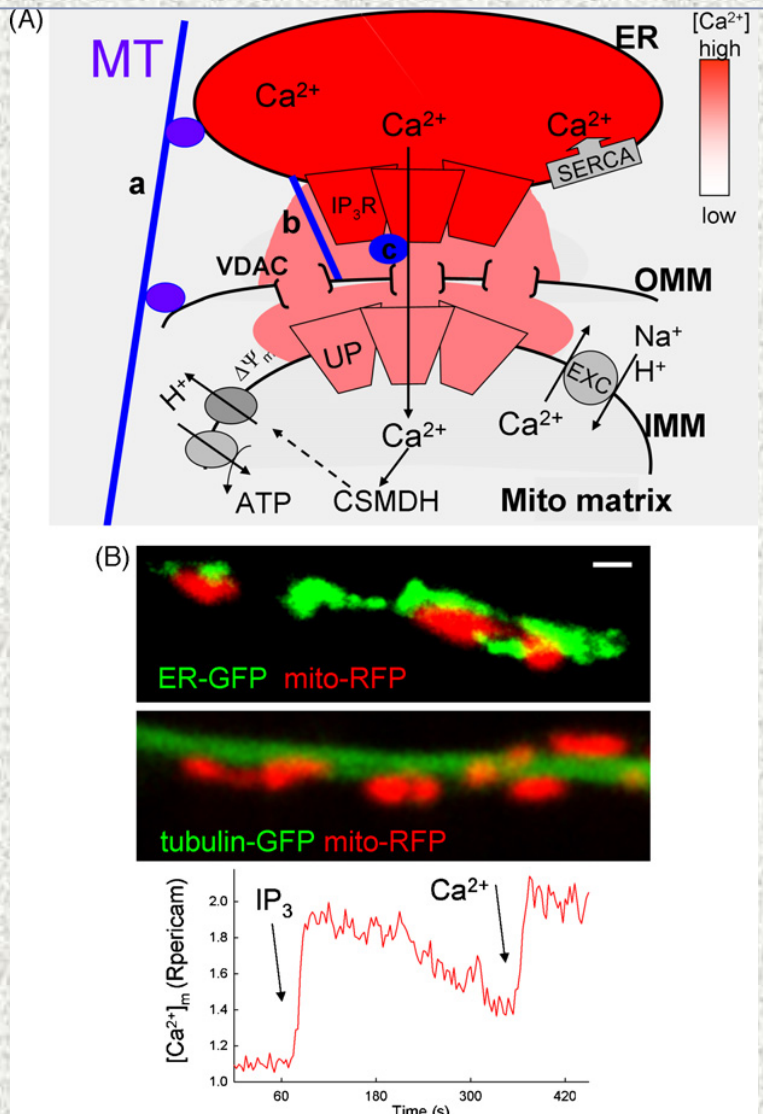
Mitocondria y homeostasis intracelular de Ca^{+2}



Paula-Lima et al., 2014
Antiox. & Redox. Sig.

Acoplamiento local de la mitocondria con el retículo endoplásmico

Skeletal muscle



Spat et al, 2008
Cell Calcium

Retículo Endoplásmico

Posible vía de evolución del nucleo y retículo endoplasmico

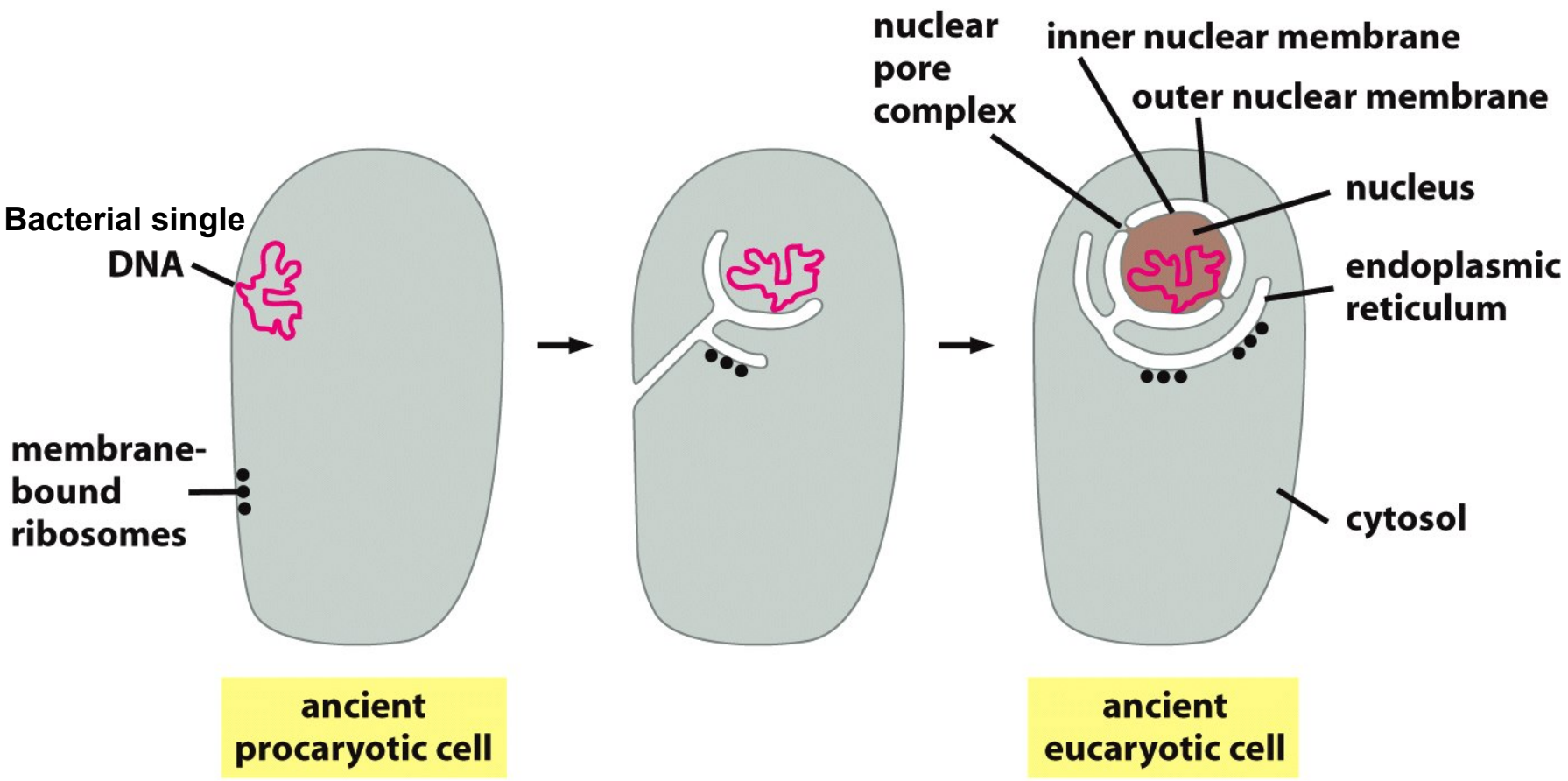


Figure 12-4a *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Retículo endoplásmico

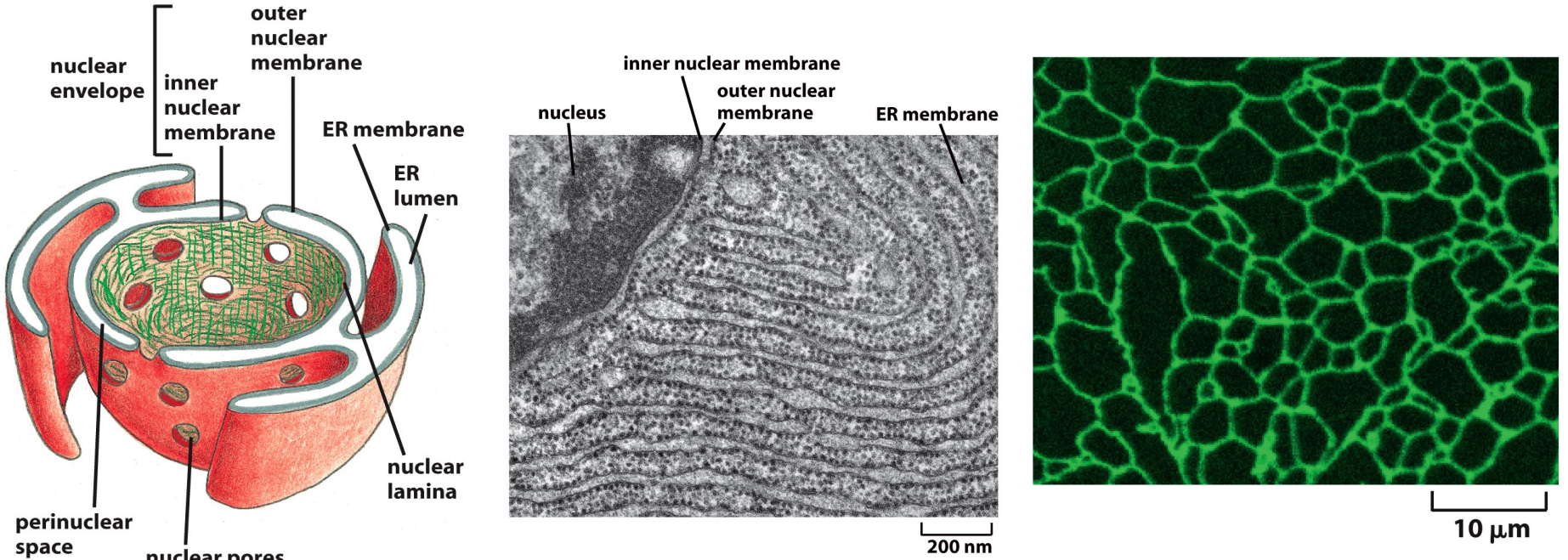


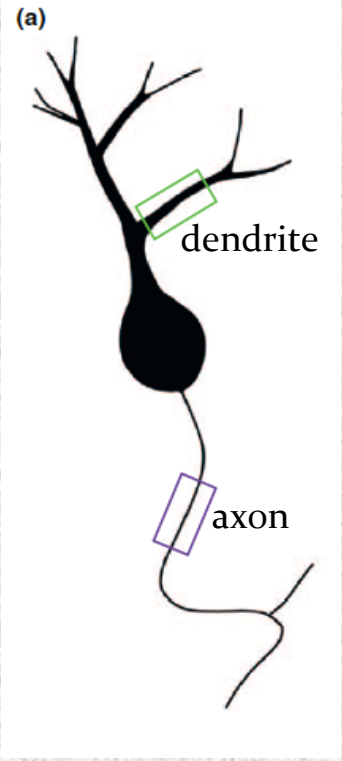
Figure 12-34b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Responsible for:

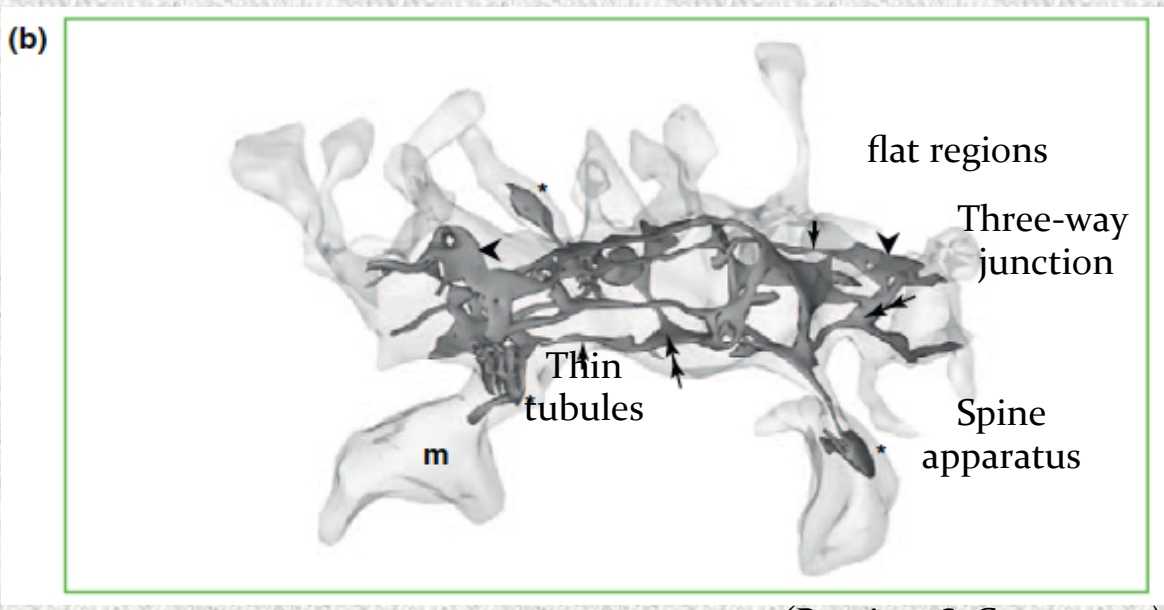
- ✓ ***the lipid and sterol synthesis***
- ✓ ***the synthesis and post-translational modification of most secretory and membrane proteins***
- ✓ ***the regulation of Ca^{2+} levels and arachidonic acid release.***

Retículo endoplásmico en dendritas y axon

A schematic neuron with multiple dendrites and one axon.



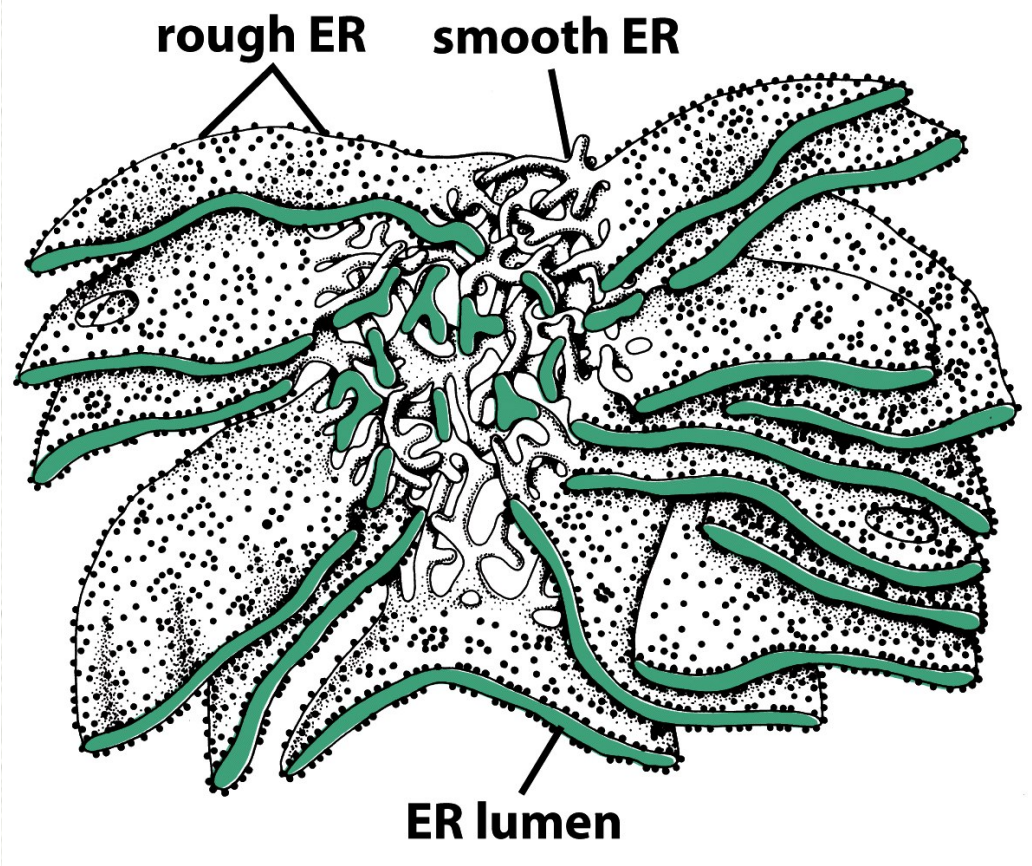
Schematic magnification of the dendritic box showing a 3D reconstruction of the SER network



(Ramirez & Couve, 2011)

- *Structurally the ER is a network that is present throughout the cytoplasm, and consists of cisternae, flattened sheets, and 60–100 nm diameter tubules that form irregular polygons with a common luminal space connected via three-way junctions (Borgese et al., 2006).*

REL X RER

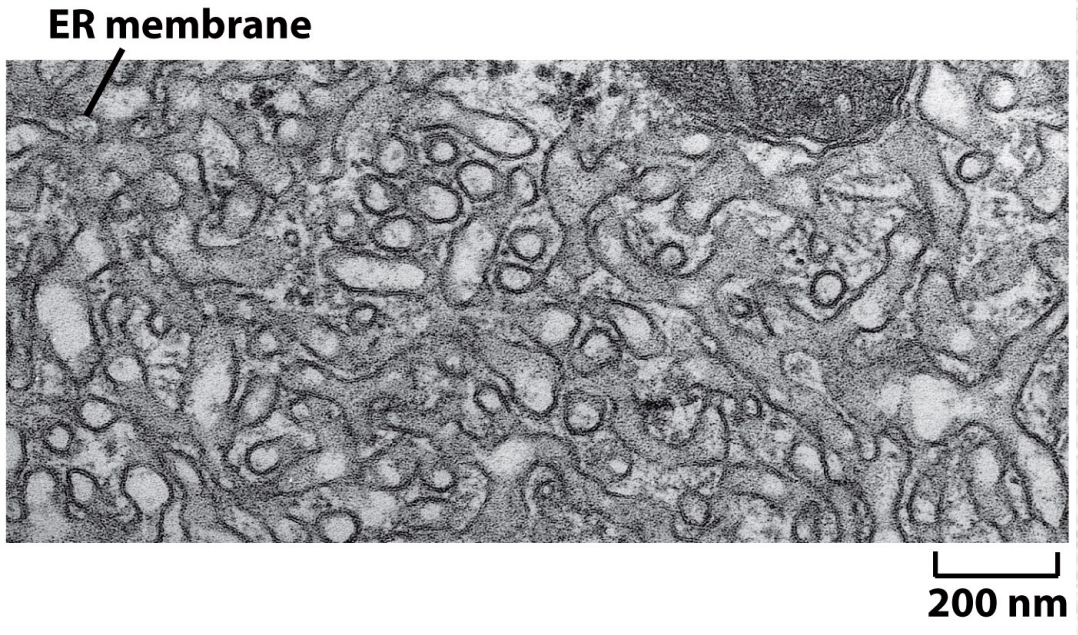


Retículo Endoplásmico Liso (REL o SER): Presenta cisternas tubulares y son muy abundantes en células que sintetizan hormonas esteroidales. También son abundantes en células que demandan alta señalización por Ca2+ como las células del músculo esquelético y las neuronas.

Retículo endoplásmico rugoso (RER): Presenta cisternas aplanadas. Posee ribosomos unidos a su cara citosólica y, por lo tanto, es muy abundante en células que sintetizan grandes cantidades de proteínas como las células secretoras.

Figure 12-36c *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

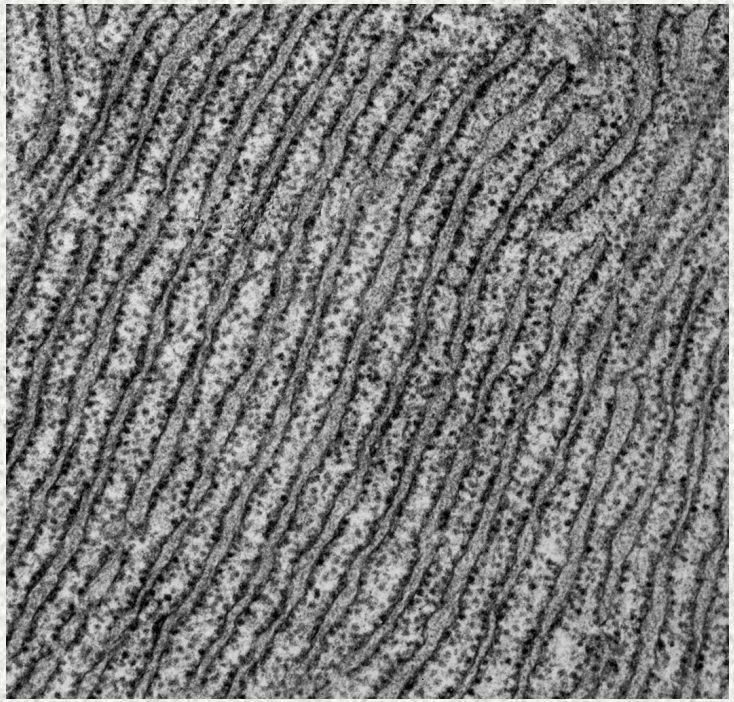
Funciones del REL



- ✓ **Síntesis de ácidos grasos y fosfolípidos** (triglicéridos, fosfoglicéridos, ceramidas y esteroides.
- ✓ **Síntesis de enzimas que detoxifican compuestos hidrofóbicos,** como pesticidas y agentes cancerígenos, convertiéndolos en productos conjugados hidrosolúbles excretables.
- ✓ **Participan en la degradación del glucógeno en hepatocitos**
- ✓ **Reservorio de Ca2+ intracelular**. Abundante en células excitables como músculo esquelético y neuronas.

Figure 12-36b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Funciones del RER

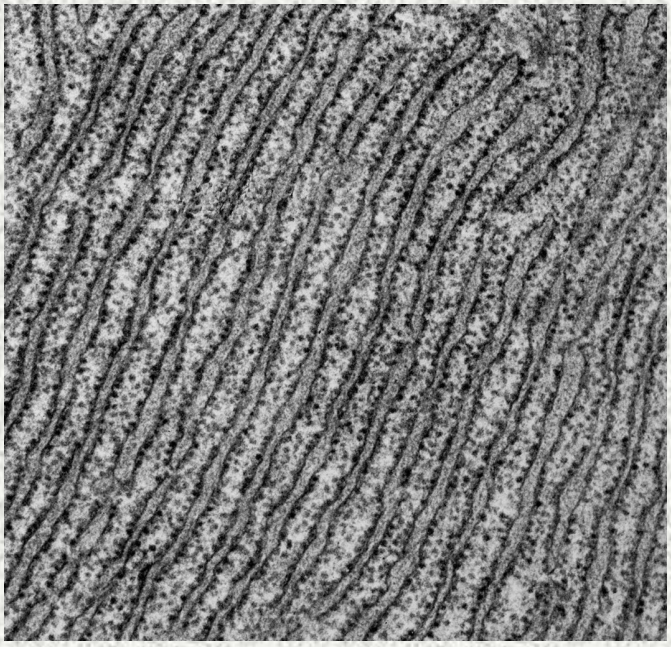


- ✓ **Síntesis y almacenamiento de proteínas de la ruta exocítica** (proteínas de la membrana plasmática y de organelos, y casi todas las proteínas secretadas por la célula. Abundante en células secretoras (como linfocitos y células acinares pancreáticas).

- ✓ **Realiza modificaciones post-traducionales:** início de la glicosilación; plegamiento de proteínas multiméricas pòr creación de puentes disulfuro.

- ✓ **Realiza el control de calidad del plegamiento proteico:** reconocimiento y envío a degradación de proteínas mal-plegadas.

Funciones del RER



- ✓ **Síntesis y almacenamiento de proteínas de la ruta exocítica** (proteínas de la membrana plasmática y de organelos, y casi todas las proteínas secretadas por la célula. Abundante en células secretoras (como linfocitos y células acinares pancreáticas).

- ✓ **Realiza modificaciones post-traducionales:** início de la glicosilación; plegamiento de proteínas multiméricas pòr creación de puentes disulfuro.

- ✓ **Realiza el control de calidad del plegamiento proteico:** reconocimiento y envío a degradación de proteínas mal-plegadas.

Obtención de microsomas

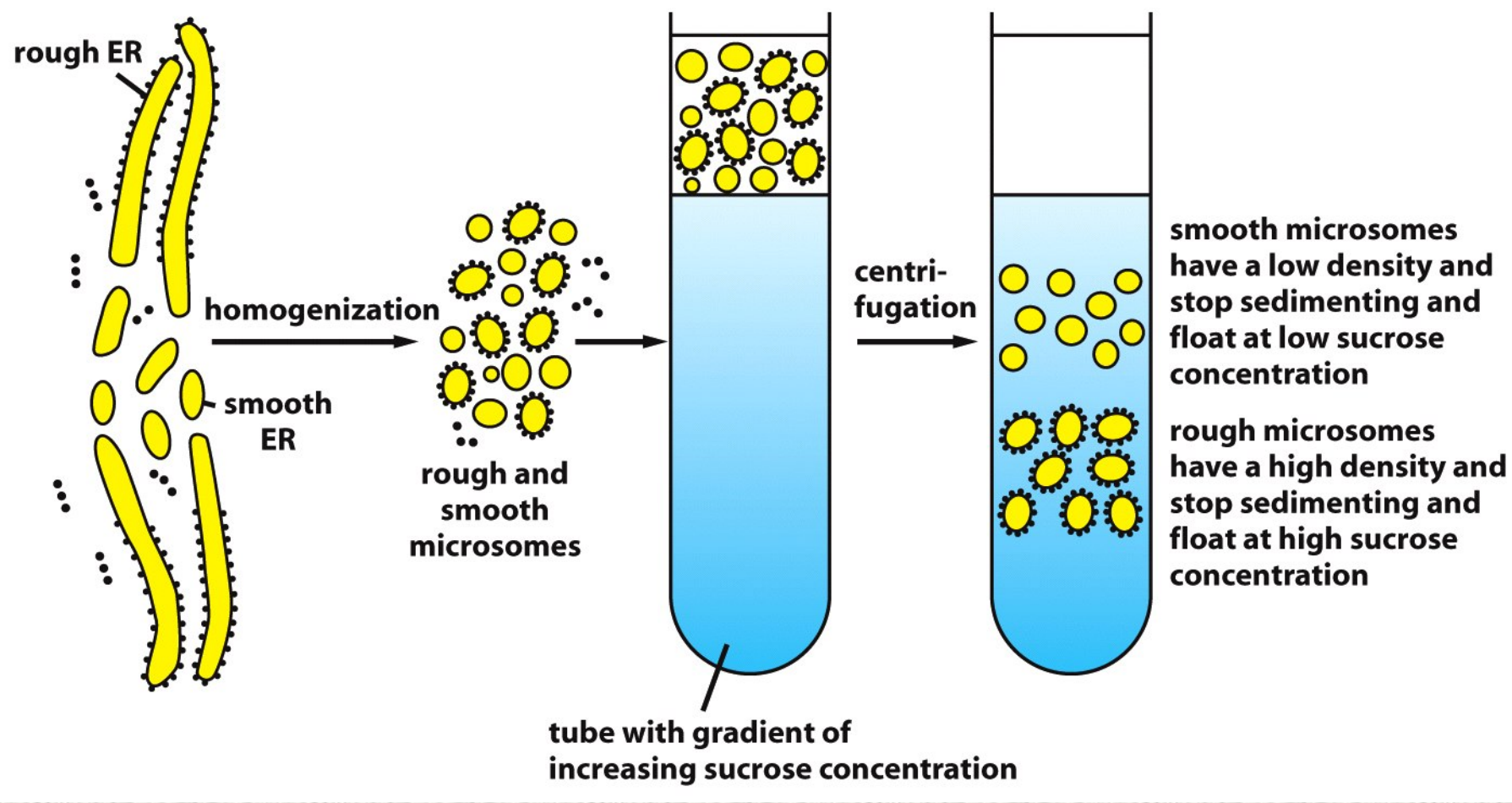


Figure 12-37b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

REL y señales de Ca^{+2}

Las espinas dendríticas en las neuronas que contienen retículo endoplásmico presentan eventos de liberación de Ca^{2+} de mayor amplitud

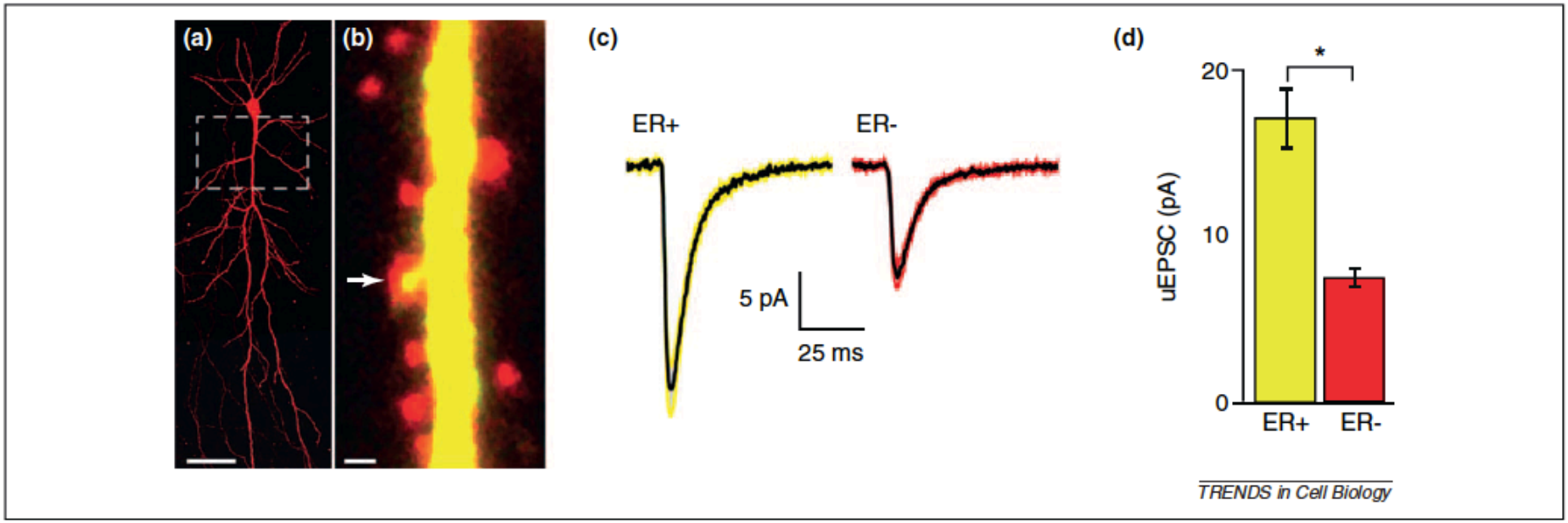
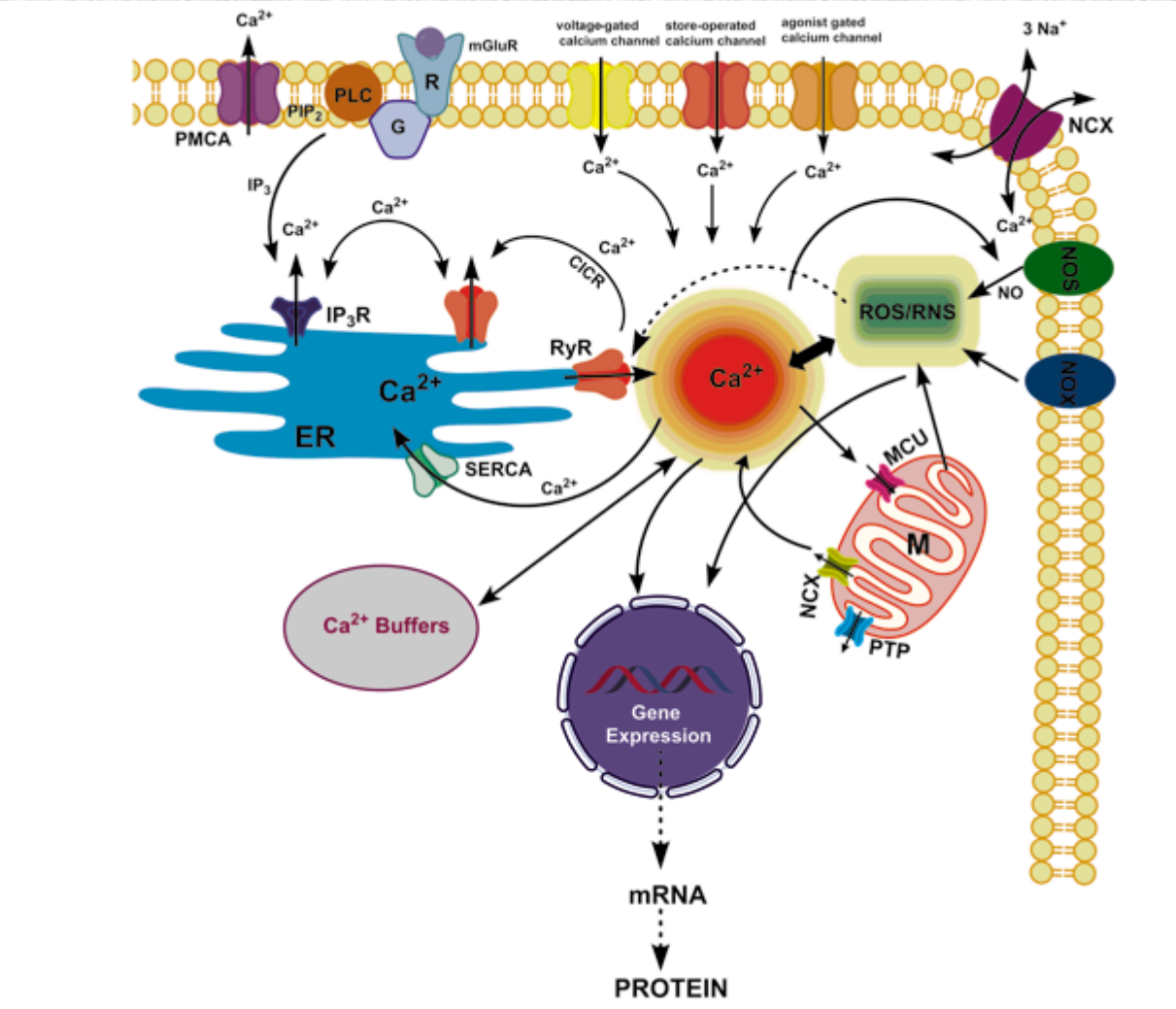


Figure 3. Plasticity and the ER in spines. Dendritic spines that contain ER have larger amplitude Ca^{2+}-release events. **(a)** Two-photon image of a CA1 pyramidal neuron transfected with cytoplasmic red fluorescent protein (RFP, red) and ER-targeted enhanced green fluorescent protein (EGFP, green). The white box indicates the region of analyzed dendrites (scale bar, 50 μm). Overlay of red and green uorescence generates yellow coloration. **(b)** Dendrite with one large ER-containing spine (arrow); scale bar, 1 μm. **(c)** Mean excitatory postsynaptic current (EPSC) magnitudes for ER-containing versus other spines; the colored regions represent the standard error of the mean (SEM). **(d)** Peak EPSC amplitudes were significantly larger in ER-positive spines compared to ER-negative spines. Values in (d) represent means ± SEM. Figure adapted with permission from [104].

(Ramirez & Couve, 2011)

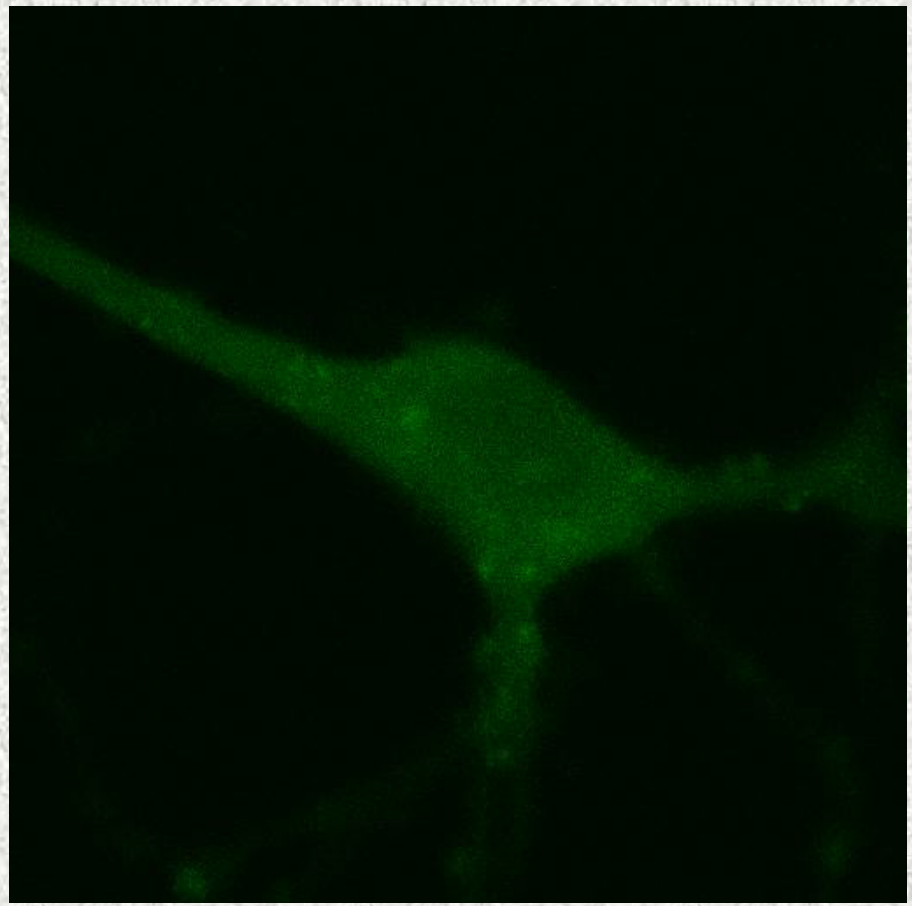
Homeostasis intracelular de Ca^{+2}

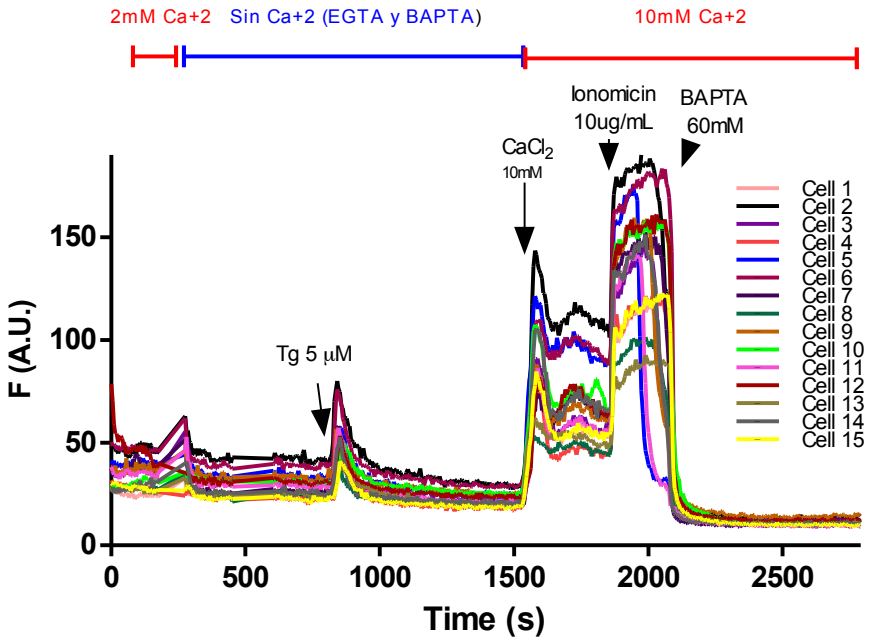


Paula-Lima et al., 2014
Antiox. & Redox. Sig.

Señal de Ca^{+2} inducida por Tapsigargina e ionomycina en medio libre de Ca^{2+}

Fluo 4: Citoplasmic Ca^{2+}





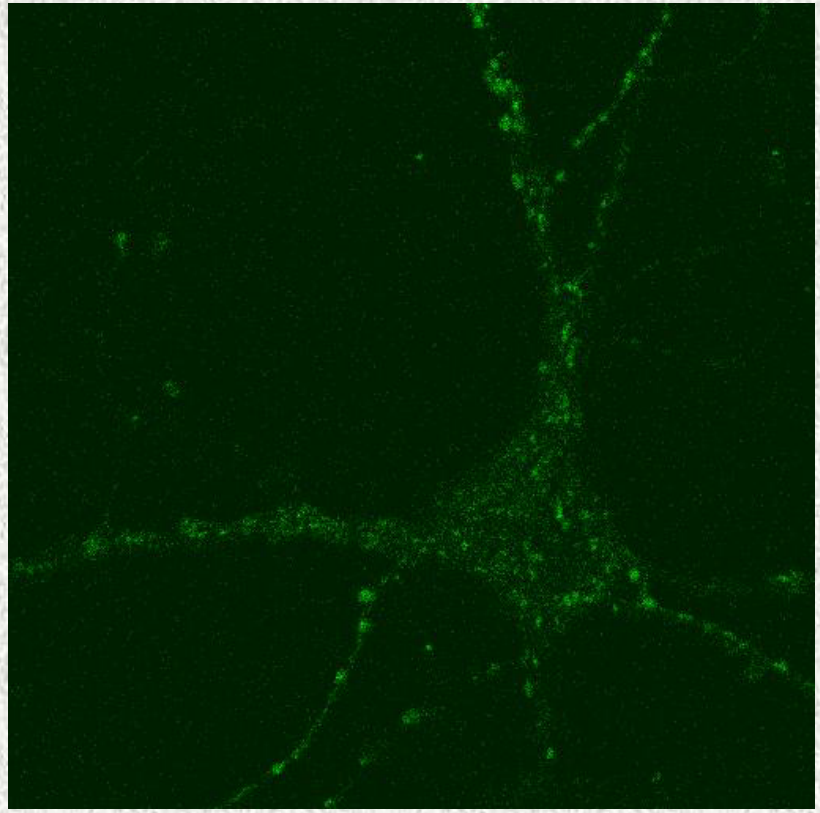
Calcium Indicator (AM Ester) Specifications:

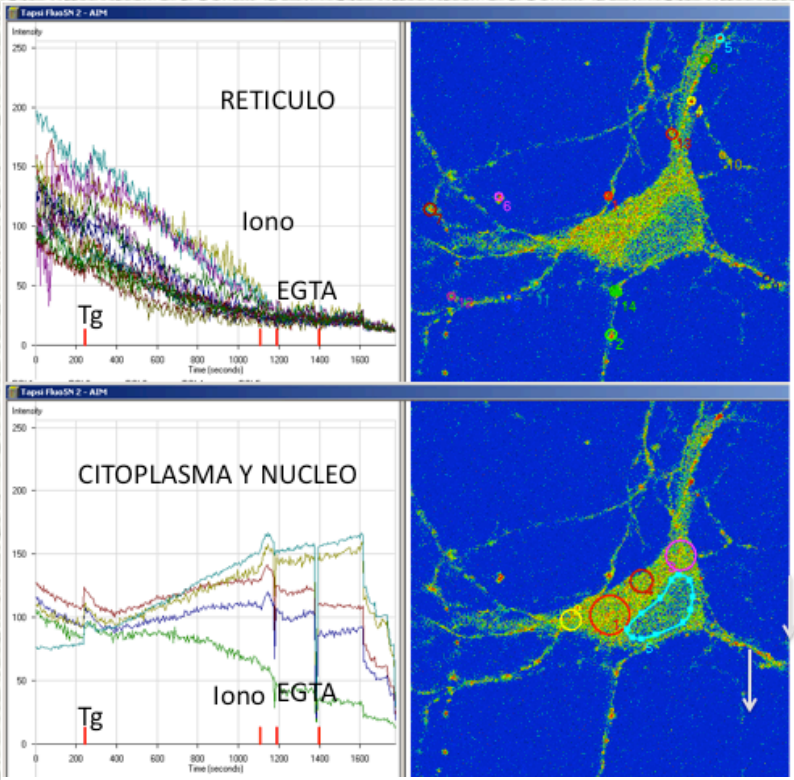
- **Label (Ex/Em of Ca^{2+}–bound form): Fluo-4 (494/506 nm)**
- **Fluorescence intensity increase upon binding Ca^{2+}: >100 fold**
- **Kd for Ca^{2+} in buffer: ~335 nM**
- **Exhibit fluorescence increase upon binding Ca^{2+} with little shift in wavelength**

Adasme et al., submitted

Señal de Ca^{+2} inducida por Tapsigargina e ionomycina en medio libre de Ca^{2+}

Fluo 5N : Ca^{2+} in hotspots, including ER



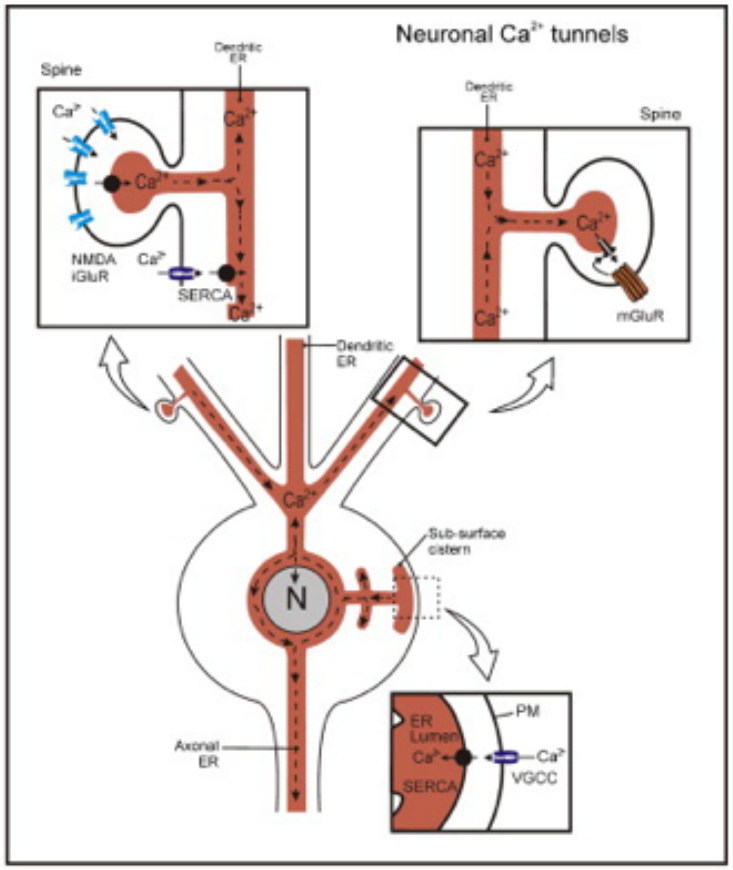


- **Label (Ex/Em of Ca^{2+}–bound form): Fluo-5N (494/516 nm)**
- **Fluorescence intensity increase upon binding Ca^{2+}: >100 fold**
- **Kd for Ca^{2+} in buffer: ~90 µM**
- **Exhibit fluorescence increase upon binding Ca^{2+} with little**

Adasme et al., submitted

La continuidad del REL es importante para la propagación de señales de Ca^{2+} a través de largas distancias y para el transporte de lípidos y proteínas

A model of Ca^{2+} tunnels in neurons



Continuous ER lumen allows Ca^{2+} movements between neuronal compartments, which could be important for internal reloading of locally activated Ca^{2+} release and for long-range Ca^{2+} transport from the sites of entry located in distal dendrites towards the soma and axon.

Petersen, O.H. and Verkhratsky, A., 2007) Cell Calcium 42, 373–378

Bibliografía

- ✓ Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. (2008) **Molecular Biology of the cell.** Fourth edition. Ed. Garland Science, Taylor Francis Group.
- ✓ Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. (2012) **Molecular Cell Biology.** Seventh Edition. W. H. Freeman and Company, New York
- ✓ Cooper GM., Hausman (2013) **The Cell. A molecular Approach.** Ed. A S M Press Sinauer associates, Inc.
- ✓ Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, Losick R. (2013) **Molecular Biology of the gene.** Seventh Edition. Pearson/Benjamin Cummings, Inc. CSHL Press.
- ✓ Becker W, Kleinsmith K & Jeff H. **El Mundo de la célula.** Pearson Addison Wesley. 6ªedición. 2006.
- ✓ Sadava D, Craig H. **Vida: La Ciencia de la Biología.** Editorial Médica Panamericana eller, Gordon H. Orians, William H. Purves & DavidM. Hillis.8ªedición.2008.