

Marco Favio Ramírez Sepúlveda
ID: UD21260HED29401

Cellular Signalling

29 January 2013

ATLANTIC INTERNATIONAL UNIVERSITY

Tabla de contenido

¿Cuáles son los principios de señalización celular?	3
¿Cuáles son las moléculas de señalización y sus receptores en la biosíntesis del taxol?	3
¿Cómo y cuáles son los receptores de superficie celular?.....	4
Menciona algunas rutas de Transducción de Señales Intracelulares Ruta de transducción del AMPc.	5
Ruta de transducción del Fosfatidil Inositol.....	6
Ruta PKC y PK Ca-CaM.....	6
¿Cuál es el posible mecanismo molecular de los diferentes elicitores (metil jasmonato, etanol, peróxido de hidrógeno y butionina de sulfoximina) involucrado en la mayor producción de los metabolitos secundarios?	7
Biosíntesis de terpenoides	9
Origen del isopentenil difosfato.....	10
Los diterpenos son compuestos C20 derivados del GGPP.....	12
Biosíntesis de taxoides	14
Aminoácidos aromáticos.....	16
Metil jasmonato	17
Mecanismo de acción del ácido jasmónico en la elicitación.....	22
Etanol	23
Peróxido de hidrógeno.....	25
Butionina de sulfoximina.....	33
Probable actuación de los elicitores sobre la ruta de biosíntesis de los taxoides	38
JUSTIFICACIÓN DE LO ESCRITO	40
EXPERIENCIAS VIVIDAS.....	40
CÓMO SE VE EL TEMA TRATADO A NIVEL LOCAL, REGIONAL Y MUNDIAL	40
VENTAJAS	41
DESVENTAJAS	41
CONCLUSIONES	41
OPINIONES	42
Bibliografía	43
Lista de valor del Documento, Asignatura: Cellular Signalling.....	51

¿Cuáles son los principios de señalización celular?

La señalización celular se refiere al conjunto de procesos que ocurren de forma concatenada por el que una célula convierte una determinada señal o estímulo, de origen extra o intracelular, en otra señal o respuesta específica. Es frecuente también referirla como transducción de señales. El concepto de señalización intracelular alude a los pasos del proceso que se llevan a cabo en el interior de la célula.

La señalización celular transcurre a través de rutas en las que las proteínas o los segundos mensajeros (tales como el calcio, el peróxido de hidrógeno, los protones, el glutatión, etc.) son los principales efectores, actuando como sustratos de otras enzimas o a través de interacciones proteína-proteína, de forma que los cambios inducidos transducen la señal inicial en el interior de la célula. Los pasos finales de una ruta de señalización celular conllevan interacciones proteínas-ácidos nucleicos para regulación de la expresión génica. A su vez, las rutas de señalización celular están fuertemente reguladas e interconectadas entre sí en muchos casos.

¿Cuáles son las moléculas de señalización y sus receptores en la biosíntesis del taxol?

Al clásico estudio de las rutas metabólicas se une el de las rutas de señalización celular, y la Bioinformática tiene a este respecto mucho que aportar. Por una parte, ayuda a elucidar cada vez más rutas de señalización a través de los procedimientos de la Interactómica. Por otro lado, la Bioinformática puede desempeñar un papel fundamental en el almacenamiento, organización y accesibilidad de la información generada, que se ha

disparado en los últimos años

¿Cómo y cuáles son los receptores de superficie celular?

Hay receptores-canales, que dejan pasar o no iones (como calcio, sodio o cloruro) a través de la membrana plasmática (a favor de su gradiente electroquímico) dependiendo de la presencia de un mensajero en el exterior de la célula, y que existe otra gran familia de receptores-enzimas, proteínas en las que la presencia de un mensajero específico en el exterior celular modifica la actividad catalítica (tirosina quinasa, tirosina fosfatasa, serina treonina quinasa, guanilato ciclase, etc.) de otra zona de la proteína en la cara citoplasmática o interior de la célula, alterando las funciones de la misma.

En otros casos, el procedimiento es algo más complejo. A los conceptos de discriminador (receptor) y de amplificador (la actividad que genera el segundo mensajero), se añadía el de transductor. En ese nuevo esquema, el transductor es una entidad molecular independiente que permite acoplar una actividad receptora con otra actividad amplificadora o efectora, que ya no tienen por qué residir o co-existir en la misma proteína. En estos sistemas participan tres proteínas distintas: el receptor, la proteína acopladora o transductora, y la proteína efectora/amplificadora. Martín Rodbell y Alfred Gilman identificaron en la década de los setenta y los ochenta a esas proteínas transductoras, denominadas proteínas G por su capacidad de unir nucleótidos de guanina. Estas proteínas pueden actuar como interruptores moleculares, activándose transitoriamente, y pueden controlar una gran cantidad de efectores (adenilil ciclase, fosfolipasas, canales iónicos), participando en una gran diversidad de procesos fisiológicos.

Al tipo de receptores que utilizan esas proteínas G para controlar las funciones celulares se les denomina «receptores acoplados a proteínas G», o GPCR por sus siglas en inglés (G protein-coupled receptors). Como prueba del éxito evolutivo de este mecanismo de señalización celular, los GPCR constituyen, con más de 1.000 genes que codifican receptores de ese tipo en el genoma humano, la superfamilia de receptores de membrana más extensa, más ubicua y más versátil.

Menciona algunas rutas de Transducción de Señales Intracelulares

Ruta de transducción del AMPc.

El objetivo de este apartado es resaltar algunas de las características más sobresalientes de las proteínas implicadas en esta ruta de transducción; así como poner de relieve la importancia del fenómeno de amplificación de señal a través de sucesivas etapas.

La adenilato ciclasa (AC) fue la primera enzima caracterizada capaz de ser activada por proteínas G. La AC cataliza el ciclamiento del ATP (substrato) para originar AMP cíclico (AMPc), que es la molécula con actividad de segundo mensajero. En la célula existen enzimas (fosfodiesterasas) capaces de catabolizar el AMPc, transformándolo en 5'-AMP. Experimentos realizados midiendo las concentraciones de AMPc intracelulares tras la exposición de las células a una hormona, como glucagón o adrenalina, demuestran que se alcanza un pico de concentración a los 2 minutos, el cual desciende rápidamente de tal manera que a los 5-7 minutos las concentraciones han vuelto a sus valores basales. Este dato nos demuestra que para la transmisión de la señal no se necesita mantener elevadas las concentraciones por tiempos largos. La ventaja de este mecanismo radica en que la célula

puede responder a un nuevo impulso hormonal en un periodo relativamente corto de tiempo y, por otra parte, puede integrar al mismo tiempo las señales recibidas por otras rutas de transducción, las cuales pueden ser de signo contrario.

Ruta de transducción del Fosfatidil Inositol.

De forma análoga a como las subunidades α activan la AC, otras subunidades α (α_i , α_o o α_q) son capaces de activar a la enzima efectora Fosfolipasa C (PLC). En este caso el sustrato de la enzima que al transformarse origina los segundos mensajeros son las moléculas de Fosfatidil Inositol. Estas moléculas, además de ser precursoras de segundos mensajeros tienen importancia en el anclaje de proteínas extracelulares a la membrana plasmática. Los fosfatidil inositol (PI) son fosfolípidos que se caracterizan por poder presentar varios grados de fosforilación a través de las funciones alcohol de la molécula de inositol, siendo el sustrato de la PLC la molécula de Fosfatidil Inositol 4,5 bifosfato (PIP₂). La PLC causa la hidrólisis del enlace éster entre el grupo alcohol primario de la molécula de glicerol y el ácido fosfórico, originando las moléculas de diacilglicerol (DAG) y de Inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃).

Ruta PKC y PK Ca-CaM

Como se ha mencionado anteriormente son las principales enzimas en la transducción de la señal por la ruta de la PLC. Ambas presentan actividad ser-trequinasa. La PKC en realidad es una familia de proteínas (α , β , γ , δ , ϵ , ζ) que si bien median la misma acción catalítica, difieren en sus características. Las conocidas como típicas (α , β , γ) se caracterizan por ser activadas, además de por DAG que es el verdadero desencadenante de su activación, por Ca^{2+} y fosfolípidos. La PKC se encuentra en forma inactiva en el

citosol. La aparición de DAG en la membrana promueve su asociación con esta y, en presencia de Ca^{2+} sufre un cambio conformacional en su dominio regulador que activa a la enzima (dominio catalítico). Con respecto a la PK Ca-CaM, la calmodulina, el mediador proteico de muchas reacciones enzimáticas reguladas por Ca^{2+} , contiene cuatro centros de unión a Ca^{2+} de alta afinidad. La unión del Ca^{2+} induce un cambio conformacional en la calmodulina que le permite interaccionar activamente con la PK que regula.

¿Cuál es el posible mecanismo molecular de los diferentes elicitores (metil jasmonato, etanol, peróxido de hidrógeno y butionina de sulfoximina) involucrado en la mayor producción de los metabolitos secundarios?

Todas las células vegetales realizan procesos metabólicos comunes que conducen a la formación de compuestos como azúcares simples, aminoácidos, nucleótidos, ácidos grasos y polímeros derivados de ellos (polisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, entre otros,), esenciales para la vida celular y, en general, para la de la planta. El conjunto de estos procesos constituye el metabolismo primario (Figura 1), y los compuestos indicados se denominan metabolitos primarios. Además de los procesos metabólicos primarios, en las plantas se pueden desarrollar otros procesos que conducen a la formación de compuestos peculiares de ciertos grupos taxonómicos.

Estas rutas constituyen el metabolismo secundario, y sus productos se denominan metabolitos secundarios. Sin embargo, como los metabolitos secundarios derivan biosintéticamente de ciertos compuestos primarios, ambas clases de metabolismo están interconectadas en una extensión que hace difícil establecer una clara división entre ellas.

(Azcón y Talón, 2008). Las plantas sintetizan un enorme número de compuestos secundarios que proveen un incremento cada vez más explotado para la generación de agentes activos farmacéuticos (Hartmann *et al.*, 2005), y muchos más están por descubrirse.

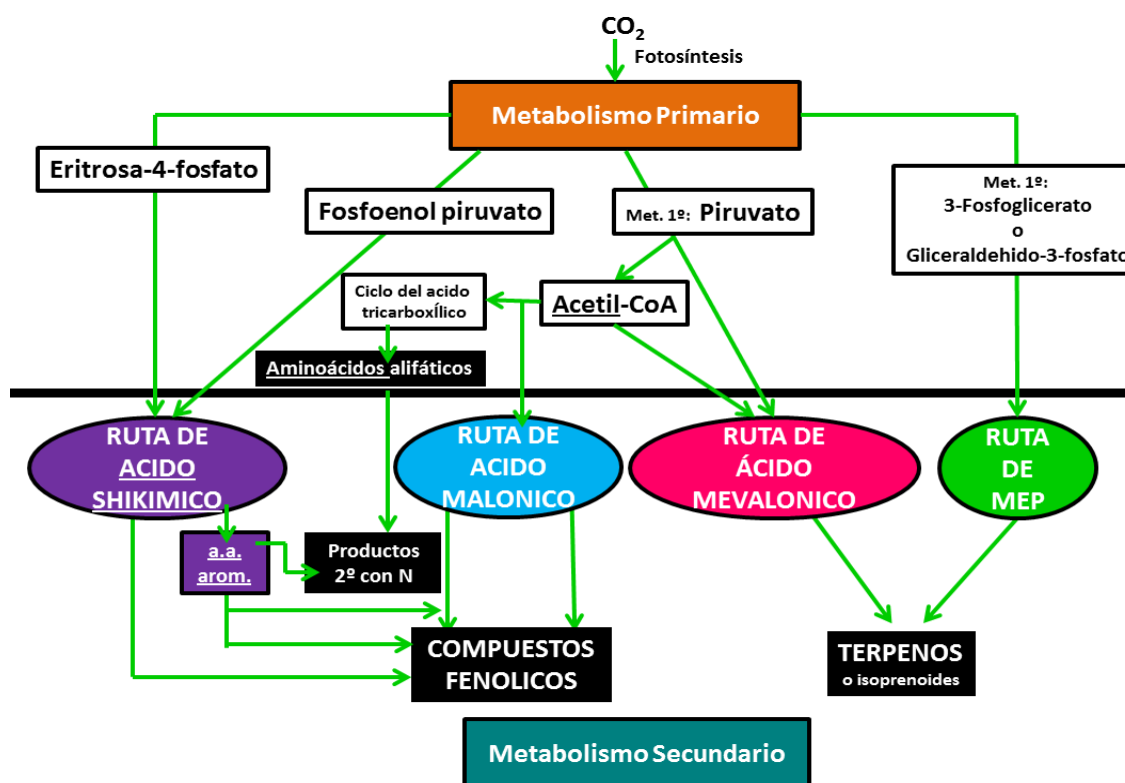


Figura 1. Rutas principales de la biosíntesis de metabolitos secundarios y sus interrelaciones con el metabolismo primario (Taiz, 2002).

La biosíntesis de los metabolitos secundarios suele encontrarse restringida a fases específicas del desarrollo, tanto del organismo como de las células especializadas, y a periodos de estrés causados, por ejemplo, por la deficiencia de nutrientes, por factores ambientales o por el ataque de microorganismos. Este fenómeno se debe a la formación, dependiente de fase, de las correspondientes enzimas, lo que significa que la expresión del metabolismo secundario se basa en un proceso de diferenciación.

Las proteínas formadas como resultado de los procesos de diferenciación se pueden clasificar, según su significación biológica y su función en la célula protectora, como proteínas del metabolismo primario o como proteínas de especialización.

De acuerdo con esta clasificación, el metabolismo secundario se puede definir como la biosíntesis, la transformación y la degradación de compuestos endógenos mediante proteínas de especialización.

Hasta hace algún tiempo, los metabolitos secundarios de las plantas se solían considerar sustancias de deshecho para el vegetal, carentes de una función fisiológica definida. En la actualidad, se sabe que, si bien los denominados compuestos secundarios no tienen, a diferencia de los metabolitos primarios, una importancia directa para la célula protectora, si pueden tener significación para el organismo productor como un todo (Azcón y Talón, 2008).

Muchos metabolitos secundarios están implicados en relaciones ecológicas, es decir, de la planta productora con los otros organismos de su medio natural. Los metabolitos secundarios constituyen el mundo de señales químicas a través del cual las plantas se relacionan con su entorno.

Biosíntesis de terpenoides

Los terpenos o isoprenoides, en las plantas, igual que en los mamíferos, se sintetizan a partir del compuesto C₅ isopentenil difosfato (IpPP), que se puede considerar el isopreno activo. Los isoprenoides se clasifican, según el número de unidades teóricas de isopreno de que se componen, en: monoterpenos (2 unidades); sesquiterpenos (3 unidades); diterpenos (4 unidades); triterpenos (6 unidades); tetraterpenos (8 unidades) y politerpenos (más de 8 unidades). (Azcón y Talón, 2008).

Origen del isopentenil difosfato

La biosíntesis de los terpenos en las células vegetales esta compartimentada, es decir, la formación de IpPP y los pasos posteriores discurren de modo diferente según se trate de la biosíntesis de terpenos citoplasmáticos o cloroplásticos.

En los primeros pasos de la biosíntesis citoplasmática de los isoprenoides, en una reacción catalizada por la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA Reductasa (HMGR), se condensan tres moléculas de acetil CoA (CH₃COCoA) y originan el ácido mevalónico (AMV); compuesto de seis carbonos que experimenta una descarboxilación y dos fosforilaciones consecutivas para transformarse en el IpPP.

En los plastos, el IpPP se forma de manera diferente por la condensación de los compuestos piruvato y gliceraldehido-3-P dando origen a 1-desoxi-D-xilulosa 5-P, que tras experimentar diferentes modificaciones y mediante la formación del intermediario 2-metil-D-eritritol 4-fosfato (MEP), se convertirá en el IpPP (Eisenreich *et al.*, 2004).

El IpPP originado por ambas rutas puede transformarse en su isómero dimetilalil difosfato (DMAPP) por desplazamiento del doble enlace de la posición 3-4 a la 2-3. Estos dos compuestos dan origen a todos los terpenos naturales (Azcón y Talón, 2008).

El IpPP y el DMAPP se condensan siguiendo un modelo cabeza-cola [1'-5], aportando el DMAPP el resto isoprenoide inicial, para formar el geranil difosfato (C10) (GPP). La enzima que cataliza esta reacción es la geranil difosfato sintasa, que está localizada en los plastos. El compuesto que se forma, el GPP, da lugar a todos los monoterpenos de las plantas.

Estos dos compuestos, DMAPP e IpPP, también se pueden unir en forma de cabeza-cola [1'-5] para formar el farnesil difosfato (C15) (FPP), aunque en este caso es un DMAPP y 2 IpPP los que dan lugar al FPP. La enzima que cataliza esta reacción es la farnesil difosfato sintasa, que se encuentra

localizada en el retículo endoplasmático. El FPP es el compuesto que da lugar a todos los sesquiterpenos, y también a los triterpenos, mediante una reacción de dimerización, por unión cabeza-cabeza [1'-1] de dos moléculas de sesquiterpeno (Azcón y Talón, 2008).

La extensión de la cadena terpénica puede proseguir en el cloroplasto, donde se condensan, por la acción de la enzima geranyl geranyl difosfato sintasa, una unidad de DMAPP y tres de IpPP para formar geranyl geranyl difosfato (C₂₀) (GGPP). Este compuesto es el precursor directo de los diterpenos y, por la dimerización de estos últimos, de los tetraterpenos.

Existen también otras enzimas, las preniltransferasas, que pueden incrementar con más unidades de IpPP la longitud de la cadena terpénica hasta formar grandes polímeros, los politerpenos (C>40), tales como la parte isoprenoide de la plastoquinona y la ubiquinona.

En la biosíntesis de los terpenos o isoprenoides, además de las uniones cabeza-cola para incrementar la longitud de la cadena terpénica, se producen reacciones de dimerización o uniones cola-cola. En estas reacciones, la cola reactiva de un terpeno se une al doble enlace de las posiciones 2-3, creándose un ciclopropano muy inestable que se abre y rompe para producirse al final una unión 1'-1 (Azcón y Talón, 2008), (Figura 2 y 3).

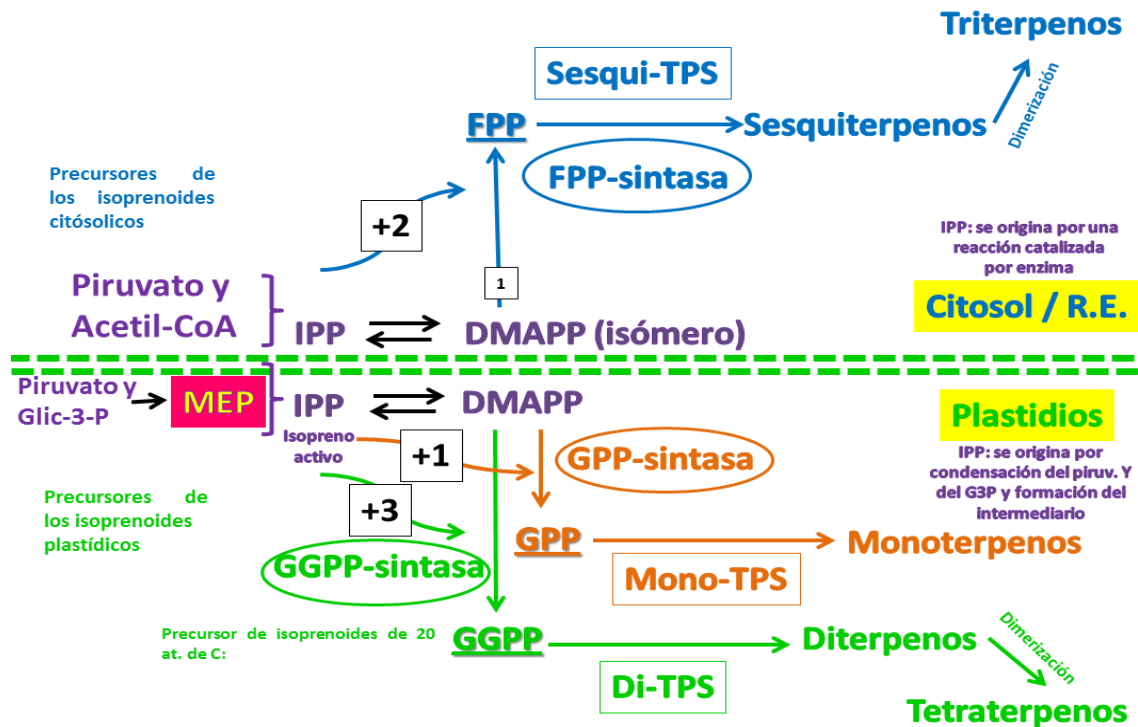


Figura 2. Esquema de las rutas de biosíntesis de terpenoides en coníferas. Los precursores de 5 átomos de carbono, isopentenil difosfato (IPP) y dimetilalil difosfato (DMAPP), se forman vía dos rutas, la ruta del mevalonato en el citosol/retículo endoplasmático y la ruta del 2-C-metil-eritritol-4-fosfato (vía 1-deoxixilulosa-5-fosfato) en los plastidios. Las preniltransferasas (PTs) catalizan las condensaciones cabeza a tallo (1'-4) del DMAPP con una, dos, o tres moléculas de IPP para formar geranil difosfato (GPP; GPP sintasa), farnesil difosfato (FPP; FPP sintasa), y geranilgeranil difosfato (GGPP; GGPP sintasa), respectivamente. Las terpeno sintasas (TPS; ciclasas) son de tres clases (mono-TPS, sesqui-TPS, y di-TPS) las cuales convierten los tres intermediarios prenil difosfato en cientos de terpenoides cíclicos y acíclicos característicos de las coníferas.

Los diterpenos son compuestos C20 derivados del GGPP

Los diterpenos se pueden encontrar en forma de cadena abierta (p. ej., el fitol, que constituye la cadena lipófila de la clorofila), o en forma de estructuras cíclicas con diversos grupos funcionales (-OH, -CO, -COOH). Incluso pueden contener nitrógeno y formar alcaloides diterpénicos, como la aconitina (Azcón y Talón, 2008).

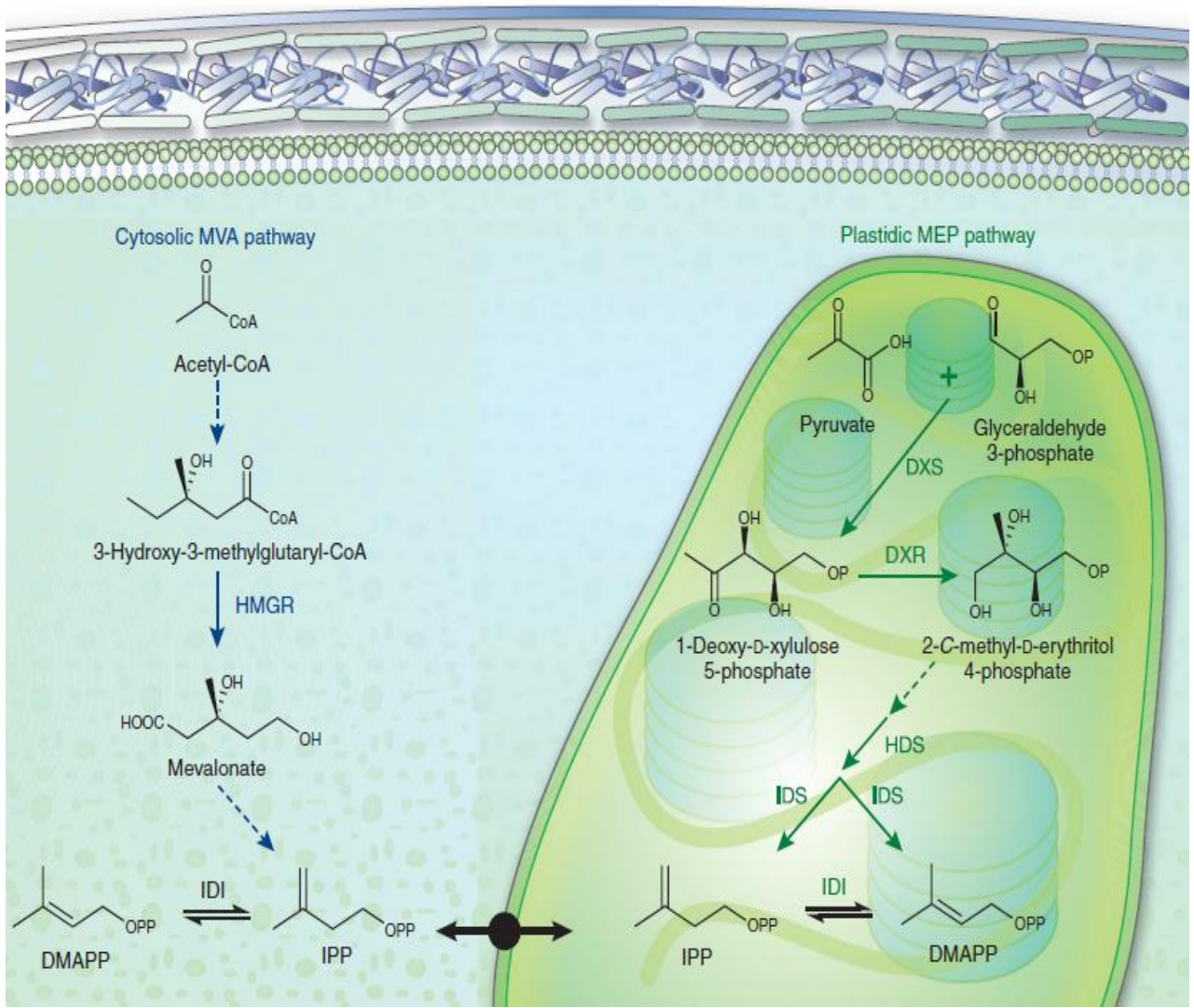
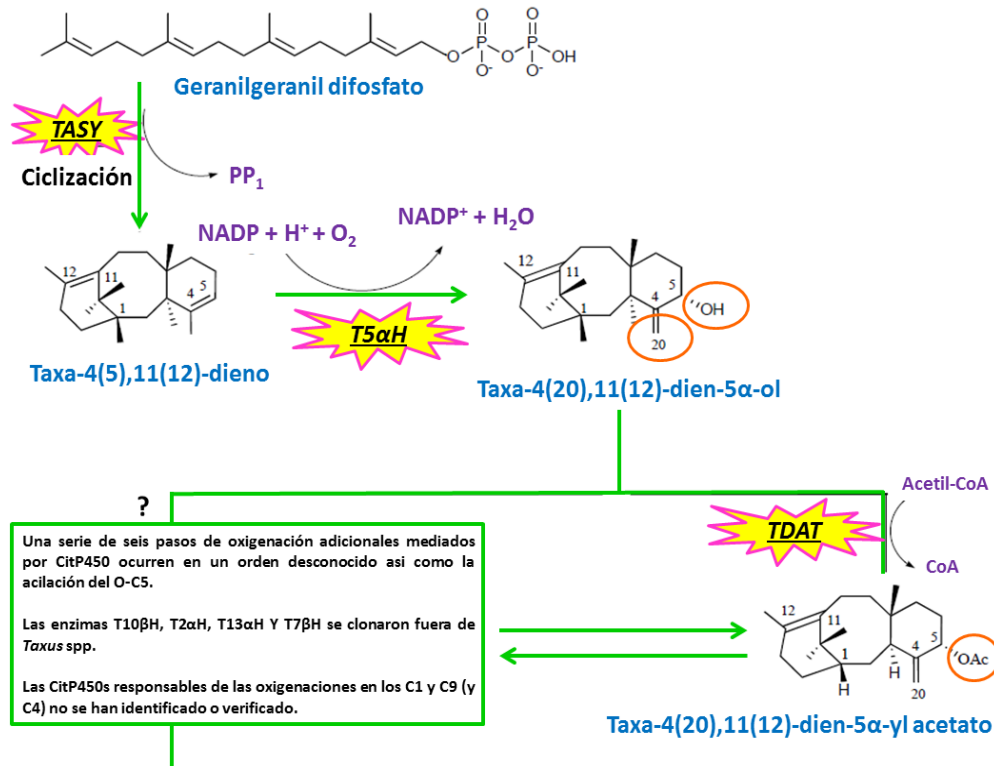


Figura 3. Rutas de biosíntesis de Isopentenildifosfato (IPP).

Biosíntesis de taxoides

La ruta de biosíntesis de los taxoides inicia con geranilgeranildifosfato se indica en la

Figura 4.



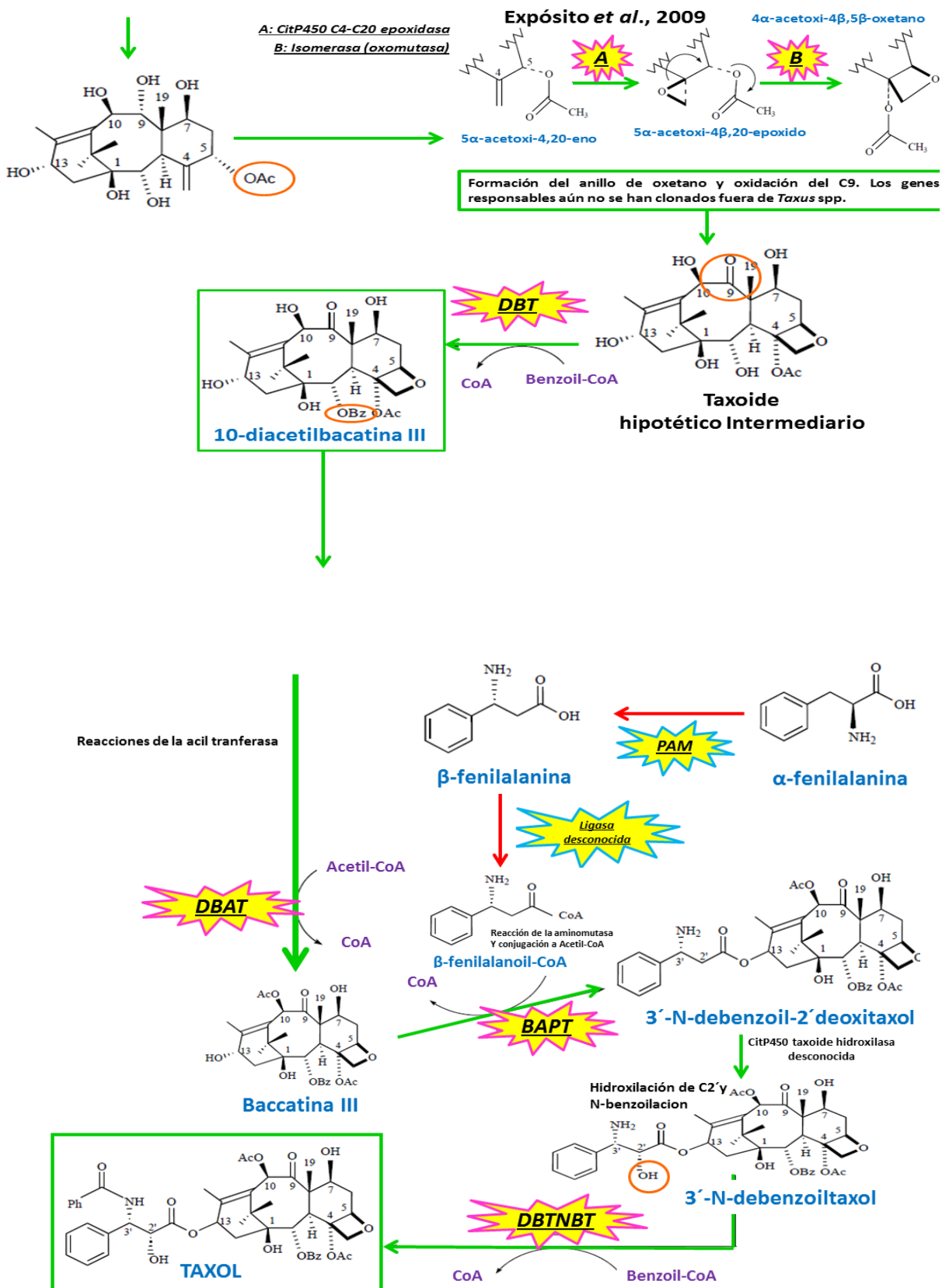


Figura 4. Ruta de biosíntesis de los taxoides iniciando con geranilgeranildifosfato y se finaliza con un taxoide hipotético intermediario. El orden de los 6 pasos de hidroxilaciones no se conoce con certeza y puede utilizar varios sustratos diferentes (Vongpaseuth y Roberts, 2007).

El inicio de la bifurcación de la ruta de biosíntesis del taxol después del paso de la 5 α -hidroxilación se indica en la Figura 5.

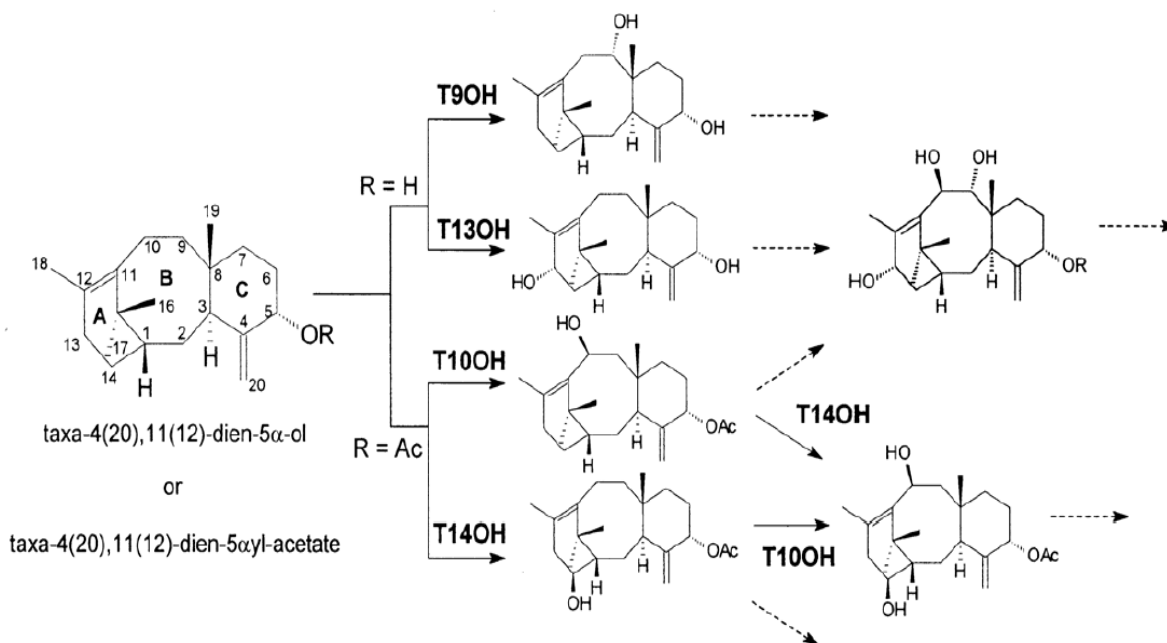


Figura 5. Principio de la bifurcación de la ruta de biosíntesis del taxol después del paso de la 5 α -hidroxilación, y la participación de las taxoide 13 α - (T13OH), 10 β - (T10OH), 14 β - (T14OH) y presunta 9 α - (T9OH) hidroxilasa. Las flechas discontinuas indican pasos subsiguientes, pero aún siguen indefinidos estos pasos metabólicos.

Aminoácidos aromáticos

Existen tres aminoácidos: fenilalanina, tirosina y triptófano, que representan cadenas laterales aromáticas. Estos aminoácidos aromáticos, como la mayoría de los compuestos

que llevan anillos conjugados, presentan una fuerte adsorción de luz en la región del espectro ultravioleta cercano (Melo y Cuamatzi, 2008).

Metil jasmonato

El ácido jasmónico (JA), metil jasmonato (MJ) y sus derivados son una familia de importantes transductores de señales, y pueden eficientemente estimular el metabolismo secundario en células vegetales (Wang *et al.*, 2005). El metil jasmonato específicamente induce la sobreexpresión de genes del metabolismo secundario involucrado en el estrés, heridas e ingreso de patógenos (Reymond *et al.*, 2004).

La biosíntesis del ácido jasmónico como del metil jasmonato se presentan en la Figura 6.

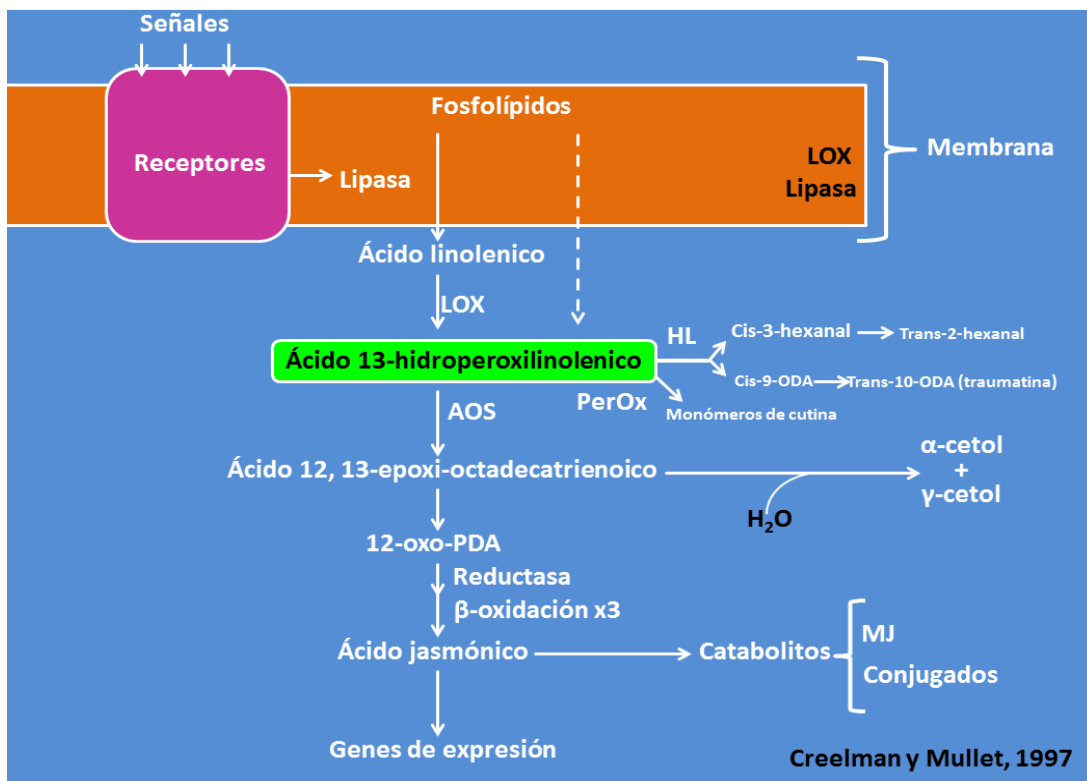


Figura 6. Biosíntesis del ácido jasmónico y metil jasmonato.

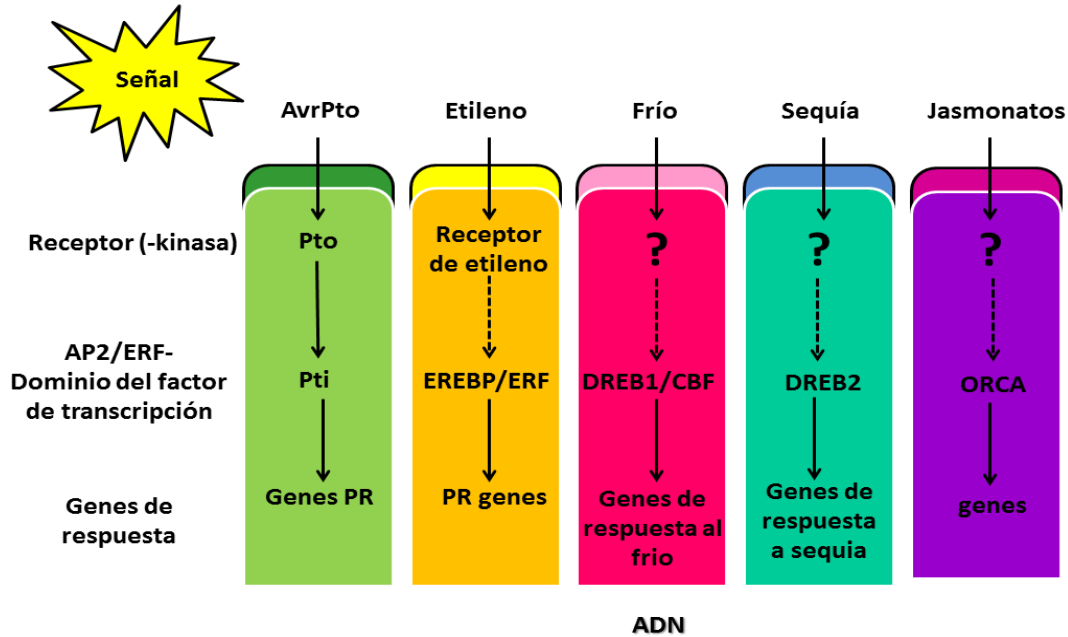
El jasmonato de metilo específicamente induce la sobre-expresión de genes del metabolismo secundario involucrados en el estrés, heridas y el ingreso de patógenos (Reymond *et al.*, 2004). Nims *et al.*, 2006, demostraron que la ruta de biosíntesis de los taxanos ocurre a nivel de RNA mensajero y que existe una estrecha correlación entre la abundancia del transcrito y la acumulación respectiva de los taxanos.

Otras investigaciones señalan que además el metil jasmonato, activa genes y de ahí la síntesis de metabolitos secundarios que actúan en la respuesta de defensa de los tejidos como compuesto contra los patógenos (Meir *et al.*, 1998). Aplicaciones exógenas de metil jasmonato también han ayudado a la síntesis de compuestos con acción fúngica como hexanal, taxol, glucosinolatos y mamilactona (Nojiri *et al.*, 1996).

Los genes de la ruta enzimática inicial: GGPPS (geranil geranil difosfato sintasa), TASY (taxadieno sintasa), y T5 α H (taxano-5 α -hidroxilasa) se sobreexpresan mediante la elicitación con jasmonato de metilo, se expresan más en el caso de T5 α H que en los otros dos que no son expresados altamente. Los transcritos que codifican para las enzimas DBBT (taxano 2 α -O-benzoil transferasa) y DBAT (10-diacetil baccatina III-10-O-acetil transferasa) son sobreexpresados bajo el tratamiento con jasmonato de metilo, y sus productos 10 diacetil baccatina y baccatina III, respectivamente, se acumulan (Nims *et al.*, 2006).

Es importante indicar que los dos transcritos de las enzimas BAPT (baccatina III 3-amino, 3-fenilpropanoil transferasa) y DBTNBT (3'-N-dibenzoil-2-dioxitaxol-N-benzoil transferasa) en el estado estacionario son mucho menores que las transcripciones de las etapas tempranas de la vía (Nims *et al.*, 2006).

Los jasmonatos actúan sobre sitios de acción o receptores sobre genes que participan en la ruta de la biosíntesis de los taxanos pero aún no se han caracterizado (Figura 7), por lo que los jasmonatos estarían actuando sobre factores de transcripción (Vom Endt *et al.*, 2002). Los factores de transcripción en donde se ha estudiado el efecto principalmente del jasmonato de metilo son en los factores de transcripción de la familia ORCA (Octadecanoid-Responsive Catharanthus AP2/ERF-domain), los cuales están relacionados con la biosíntesis de terpenos (Pasquali *et al.*, 2006).



Memelink *et al.*, 2001

Figura 7. Modelos que muestran el involucramiento de los factores de transcripción AP2/ERF-dominio en la regulación del estrés y expresión de genes de defensa en plantas.

En general, un elicitador es considerado como una molécula señal que actúa sobre las células vegetales. Las moléculas elicitores son reconocidas por específicos receptores sobre la membranas plasmática de las células vegetales (Linden *et al.*, 2001).

Las señales son captadas por un receptor y se transmiten hacia el núcleo por una red compleja. Una señal se transmite al núcleo por alguno de los varios sistemas, por ejemplo, proteínas de unión GTP (proteínas G), las que cambian la actividad a la GTP binding; cascada de proteínas kinasas, las cuales secuencialmente fosforilan y activan una serie de proteínas, y canales iónicos de membrana, lo que cambia las características iónicas de las células. La señal se manifiesta en el núcleo como un cambio en la actividad de proteínas de union al DNA que son factores de transcripción que específicamente interactúan y modulan las regiones regulatorias de los genes. Así, la detección de una señal ambiental se transmite a través de una ruta de transducción, y cambios en la actividad de los factores de transcripción puede coordinar cambios en la expresión de un portafolio de genes para dirigir nuevos programas de desarrollo. La subsiguiente sucesión de eventos desencadena una cascadas de transducción de señales que comienza con la activación y expresión de genes relacionados con la biosíntesis de metabolitos secundarios (Thomma *et al.*, 1998).

Los factores de transcripción se activan por el jasmonato de metilo u otros factores bióticos o abióticos, para favorecer la expresión de los genes en la ruta de biosíntesis de metabolitos secundarios (Vom Endt *et al.*, 2002). Los jasmonatos incrementan la síntesis de expresión de los genes ggpps (geranil geranil difosfato sintasa) y ts (taxadieno sintasa).

Dentro de los pasos intermediarios, la ciclización de geranylgeranyl difosfato a taxadieno es catalizada por la taxadieno sintasa y la acetilación de 10-diacetil baccatina III a baccatina III es catalizada por 10-diacetil baccatina III-10-O-acetiltransferasa (DBAT).

Las actividades y niveles de mRNA de geranylgeranyl difosfato sintasa y taxadieno sintasa rápidamente incrementó después de la elicitación con metil jasmonato en cultivos de células de *Taxus*, y estas 2 enzimas representan pasos iniciales clave en la producción de taxol a nivel *in vivo* (Laskaris *et al.*, 1999).

Una enzima clave en la ruta de biosíntesis de los taxanos es la taxadieno sintasa, la cual se elicitada con metil jasmonato. Yukimune *et al.*, (1996) observaron cantidades que se incrementaron significativamente de taxol y baccatina III en cultivos de células de especies de *Taxus* después de la exposición al metil jasmonato, con *Taxus media* se mostró el mayor contenido de taxol y con *T. baccata* se mostró el mayor contenido de baccatina III. La reducción del grupo ceto en la posición C-3 de la estructura del metil jasmonato grandemente redujo su actividad, mientras que el *cis*-jasmonico, el cual no tiene un grupo carboxilo en la posición C-1, casi no presento actividad.

Un análisis hecho por Tabata (2004), revelo dos pasos regulatorios en la biosíntesis de los taxanos: el paso de formación del anillo de taxano y el paso de acilación en la posición C-13. El metil jasmonato promovió la formación del anillo de taxano. El mismo investigador demostró que la acumulación de taxol en cultivos de suspensión de *T. baccata* fue fuertemente promovida por el metil jasmonato y el tiosulfato de plata como un compuesto anti-etileno.

Cultivo de células en suspensión de *Taxus cuspidata* y *T. canadensis* son capaces de producir altos niveles de taxol y taxoides relacionados después de la elicitación con metil jasmonato, pero con la elicitación se comienza a disminuir la viabilidad celular que aparentemente está relacionada con la producción de taxanos (Kim *et al.*, 2005). Una observación similar fue hecha previamente por Yuan *et al.*, (2002), observando que la adición de taxol en cultivos de suspensión de *T. cuspidata* resultó en un excesiva apoptosis celular.

El número de taxoides producidos por cultivo de callos de *T. cuspidata* cultivados sobre medio modificado B5 en presencia de 0.5 mg L^{-1} de ácido naftalen acético se incrementó drásticamente después de la estimulación con $100 \text{ }\mu\text{M}$ de metil jasmonato (Bai *et al.*, 2004), lo cual puede ser una buena estrategia de estimulación a partir de este sistema *in vitro* y generar después el de células en suspensión.

Mecanismo de acción del ácido jasmónico en la elicitación

El cómo afectan los elicitores la biosíntesis del ácido jasmónico y como la señal de este se traduce para afectar la expresión de los genes se desconoce en gran medida. Lo que se conoce es que muchos elicitores causan un incremento en la concentración citoplasmática de calcio y los canales de calcio bloqueados inhiben el flujo de respuestas. En el caso de la inducción de la síntesis de ácido jasmónico en *Catharantus roseus* que es el modelo más estudiado, también depende de un incremento en la concentración de calcio. Dentro de la ruta biosintética se propone que ciertas enzimas cinasas, como las proteincinasas mitógeno activadas, están relacionadas con la conducción de la señal de síntesis del ácido jasmónico.

Además, actualmente se conoce el sitio de acción del ácido jasmónico a nivel transcripcional en la ruta de biosíntesis del taxol (Figura 8).

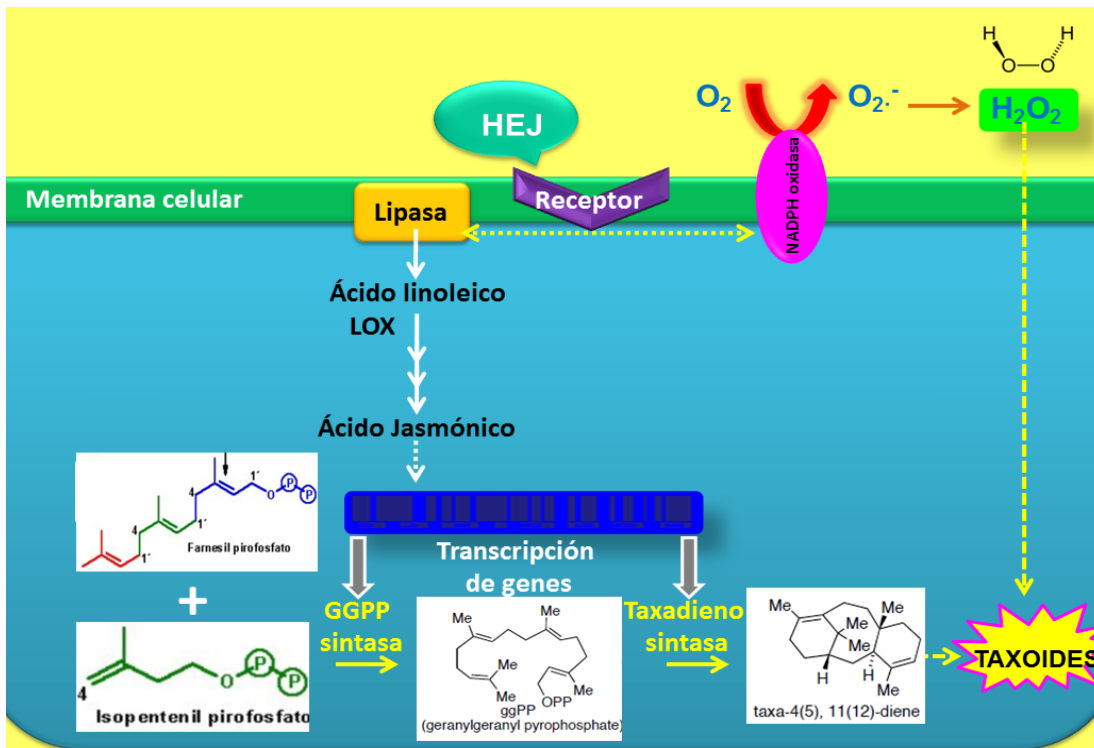


Figura 8. Sitio de acción del ácido jasmónico a nivel transcripcional en la ruta de biosíntesis del taxol, HEJ (hidroxietil jasmonato), LOX (lipooxigenasa), FPP (Farnesil pirofosfato), IPP (isopentenil pirofosfato) y GGPP (geranylgeranyl pyrophosphate). Modificado de Hu *et al.*, (2006).

Etanol

Plantas de arroz respondieron al tratamiento con metanol con una inducción de la síntesis de metabolitos secundarios tales como derivados de serotonina, como feruloilserotonina y 4-coumaroilserotonina que muestran actividad antifúngica como actividad antioxidante. Se menciona que ningún otro solvente utilizado como el etanol, acetaldehído, isopropanol,

formaldehído o ácido fórmico mostró la inducción de derivados de serotonina como el metanol. El metanol indujo la síntesis de derivados de serotonina que fue completamente bloqueada por la adición de ácido abscísico y significativamente inhibido por las adiciones de la zeatina y del ácido indolacético. Sin embargo, el ácido giberélico tuvo un pequeño efecto sobre la acción del metanol.

La inducción de la síntesis de derivados de la serotonina bajo el tratamiento de elicitación con metanol fue cercanamente relacionada y asociada con el incremento transitorio en la actividad de la enzima clave de la serotonina y derivados de serotonina fenólica-CoA.

En general, un elicitor se refiere a moléculas y estímulos que inducen o controlan la expresión de genes y metabolismo. Recientemente, se encontró que en hojas de arroz senescentes produjeron con el metanol la síntesis de triptófano y serotonina, lo que sugirió un rol clave del metanol como un elicitor endógeno para metabolitos primarios y secundarios (Kang *et al.*, 2011).

En el trabajo de Kang *et al.*, 2011, durante la senescencia en hojas de arroz, se detectaron triptófano y metabolitos secundarios derivados del triptófano tales como la serotonina y 4-coumaroilserotonina que se acumularon debido al metanol. Se sugirió al metanol como un elicitor endógeno para incrementar la biosíntesis de triptófano. Además, con el tratamiento del metanol se indujeron varios factores de transcripción. La familia WRKY mostró patrón de inducción significativos, de los cuales WRKY14 juegan un rol regulatorio clave en la biosíntesis del triptófano y de metabolitos secundarios derivados del triptófano.

Por lo tanto, el etanol podría estar ayudando a la formación de la biosíntesis del aminoácido fenilalanina para que se exprese la enzima aminomutasa mediante una fenilalanoil Co-A, dando una mayor concentración de los taxoides taxol y 10-diacetilbaccatina III.

Peróxido de hidrógeno

Como una consecuencia de la estrategia de vida sésil, las plantas han involucrado un sofisticado sistema de respuesta de defensa para hacer frente ante elementos perjudiciales del ambiente biótico o abiótico.

Un componente de esta compleja respuesta es el estallido oxidativo, el cual incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), tales como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido. Estos compuestos se generan por heridas, estimulación mecánica, estrés osmótico, ataques de patógenos, exposición a excesos de cadmio y tratamiento con diferentes elicitores (Prommé, 1996). Durante el estallido oxidativo, el estado redox de las células se altera profundamente. Las principales enzimas involucradas en la formación de especies reactivas de oxígeno son las NADPH oxidasas ligadas-a la membrana plasmática, peroxidasas ligadas-a la pared celular y amino oxidasas en el apoplasto (Apel & Hirt, 2004), aunque la oxalato oxidasa y las enzimas lipooxigenasas se cree que también juegan un rol en este proceso.

Las especies reactivas de oxígeno tienen una función señalizadora mediada por activación de genes de defensa y establecimiento de defensas adicionales, por control redox o por factores de transcripción o por interacción con otros componentes de señalización como las cascadas de fosforilación. Las especies reactivas de oxígeno pueden generar derivados lipídicos por oxigenación no enzimática que pueden producir daños membranales o función

como moléculas de señalización tales como las oxilipinas cíclicas del tipo jasmonato. También, pueden mediar la generación de fitoalexinas y metabolitos secundarios que arrestan el crecimiento de los patógenos (Mittler *et al.*, 2004).

Durante el estallamiento oxidativo, hay un incremento transitorio en las especies reactivas de oxígeno (ERO), las cuales, son formas reducidas del oxígeno atmosférico (O_2) que resultan de la excitación del mismo a su forma singulete (O_2^1) o por la transferencia de uno, dos o tres electrones, formando el radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogeno (H_2O_2) o el radical hidroxilo (HO^{\cdot}) respectivamente. Existen dos mecanismos de detoxificación para regular la concentración de las ERO, el enzimático y el no enzimático. El enzimático está formado por las enzimas Superóxido Dismutasa (SOD), Catalasa (CAT) y Peroxidasas (POD). Las rutas más importantes donde intervienen estas enzimas son: el ciclo agua-agua en los cloroplastos; el ciclo ascorbato-glutatión en cloroplastos, citosol, mitocondria, apoplastos y peroxisomas; el ciclo glutatión peroxidasa y la catalasa en peroxisomas. El mecanismo no enzimático es aquel compuesto por moléculas antioxidantes dentro de la célula tales como glutatión y ácido ascórbico, los cuales son cruciales para la integridad celular durante el estrés oxidativo (Apel y Hirt, 2004).

Algunos estudios indican que el estrés oxidativo (en particular la acumulación de H_2O_2 intracelular y extracelular) podría ser un factor que promueva la biosíntesis del taxol y taxoides relacionados. Xu *et al.*, (2005), mostraron que células de *T. cuspidata* responden al ácido oleico con un estallido o explosión oxidativa tanto para la producción de peróxido de hidrogeno intracelular y producción de oxígeno superóxido extracelular (O_2^-).

El incremento de la producción de los taxanos por elicitación es generalmente acompañado por un estallamiento oxidativo (Yu *et al.*, 2002) que es el aumento transitorio en la producción de especies reactivas de oxígeno ocurriendo en un número de interacciones planta-patógeno. La toxicidad del H₂O₂ reside en su habilidad para iniciar reacciones en cascada que resultan en la producción de radicales libres y otros tipos de especies destructivas como los peróxidos lipídicos.

Existen reportes donde se ha relacionado el incremento en la producción de metabolitos secundarios como respuesta al estallamiento oxidativo. Cultivos celulares de *Taxus chinensis* var. *mairai* incrementaron la producción de taxol en respuesta al estallamiento oxidativo inducido por la adición de oligosacáridos de *Fusarium oxysporum*, encontrándose que los dos incrementos en la producción de taxol durante el crecimiento, coincidieron con las dos señales del estallamiento oxidativo registradas (Yuan *et al.*, 2002).

Estudios de inhibición con yoduro de difenileno sugieren que la enzima clave responsable del estallamiento oxidativo es la NADPH oxidasa. Han y Yuan (2004), investigaron la interrelación entre las especies oxidativas activas y respuestas de defensa inducidas por estrés de agitación durante cultivos de células de *Taxus cuspidata* en un bioreactor. Se determinó que el estallamiento del superóxido puede deberse a los cambios de la permeabilidad de la membrana, mientras que el peróxido de hidrogeno juega un importante rol en la inducción de metabolitos secundarios tales como la activación de la enzima fenilalanina amonio liasa (PAL) y la acumulación de compuestos fenólicos. La biosíntesis de la cadena lateral de N-benzoil fenilisooserinoil del taxol comienza con la conversión de

2S- α -fenilalanina a 3R- β -fenilalanina por la fenilalanina aminomutasa (Walker *et al.*, 2004).

Varios grupos de investigación con la ayuda de varias técnicas genético-moleculares han mostrado que la expresión de un gran rango de genes se regula por el peróxido de hidrogeno (Rady y Nazif, 2005). En cultivos de suspensión de *Arabidopsis thaliana*, el peróxido de hidrogeno indujo la expresión de genes que codifican para la glutatión-S-transferasa, fenilalanina amonio liasa (Rady y Nazif, 2005).

Las especies reactivas de oxígeno son parte de los procesos de señales de alarma en plantas, y sirven para modificar el metabolismo y la expresión genética, así, las plantas pueden responder a condiciones ambientales adversas y al ataque de organismos patógenos (Foyer *et al.*, 1994). La inducción de mecanismos de tolerancia aparece como resultado del estrés, en particular, se señala la producción de antioxidantes y otras enzimas (Prasad *et al.*, 1994).

El H₂O₂ altera los patrones de expresión genética en las células (Figura 9), los factores de transcripción se activan por el H₂O₂. Schreck *et al.*, (1991) mostraron que el peróxido de hidrógeno activa el factor de transcripción nuclear factor Kb (NF-Kb).

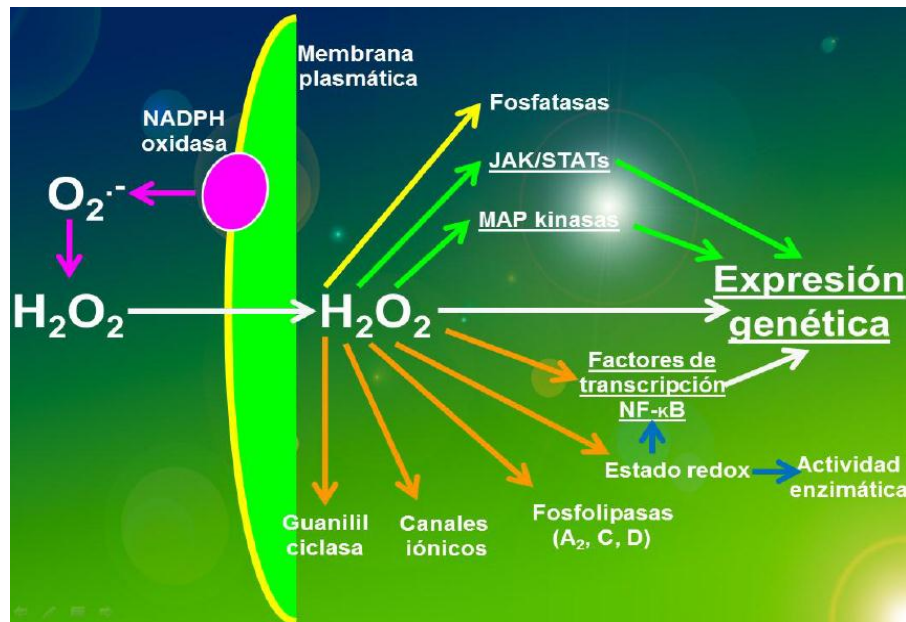


Figura 9. Rutas de señalización intracelular potenciales que podrían ser activadas por el peróxido de hidrógeno. Varias rutas de transducción de señales comienzan en alteraciones de la expresión genética, mientras que otros podrían iniciar la modulación de actividades enzimáticas. JAK/STAT, transductores janus kinase/signal y activadores de la transcripción (tomado de: Hancock *et al.*, 2001).

La fosforilación de proteínas reversible es un evento bioquímico clave en muchas rutas de señalización celular, así como la transducción de señales mediadas por especies reactivas de oxígeno no es la excepción. Varios reportes muestran que las proteínas MAP-quinasas se activan por el peróxido de hidrógeno en plantas, lo que podría iniciar la modulación de la expresión genética. El peróxido de hidrógeno inhibe las fosfatasa, probablemente por la oxidación directa de la cisteína en el sitio activo de estas enzimas (Koçtun *et al.*, 2000).

Las especies reactivas de oxígeno como el H_2O_2 y el $O_2^{\cdot -}$ son importantes en el metabolismo de la célula, ya que están involucradas en la formación de lignina de las paredes celulares, y están asociadas con la senescencia de la hoja; además el H_2O_2 es

utilizado en reacciones de biosíntesis que involucran peroxidasas en reacciones de hidroxilación y halogenación en organelos como los peroxisomas (Foyer *et al.*, 1994).

Cuando se incrementa la producción de sustancias oxidantes, o bien se produce una deficiencia en los mecanismos antioxidantes intracelulares, las especies reactivas de oxígeno resultan dañinas para la célula. Esta situación de desequilibrio en la homeostasis redox intracelular, es decir, entre oxidantes y antioxidantes, es lo que se conoce como “estrés oxidativo”. Los daños celulares producidos por estas sustancias son de naturaleza variada y afectan a la estructura del DNA, de los lípidos de membrana y de muchas proteínas.

En general el superóxido que es altamente tóxico, primero es transformado por actividad de la SOD a H_2O_2 , este a su vez, es transformado por la actividad de la catalasa y peroxidasa en H_2O y O_2 , es en este proceso donde las plantas se liberan del daño oxidativo y se puede dar una señalización para futuras respuestas genéticas (Hernández *et al.*, 2001).

El H_2O_2 formado por estrés durante el funcionamiento del sistema oxidativo de la planta, puede matar a la célula, pero en pequeñas dosis puede ser una señal para inducir la defensa genética (Levine *et al.*, 1994).

Al respecto se han encontrado una serie de evidencias donde se demuestra que las ERO, específicamente el H_2O_2 formado durante el estrés abiótico, es parte de la señalización en cascada, que permite protección generalizada (Neill *et al.*, 2002). En *Solanum commersonii* y *S. tuberosum* el tratamiento con H_2O_2 aumentó los transcritos de glutatión S-transferasa. (Seppanen *et al.*, 2000). Recientemente, se ha demostrado que el H_2O_2 induce expresión de genes de ascorbato peroxidasa y catalasa en el citosol, el aumento en la actividad

peroxidasa puede indicar un incremento de producción de H_2O_2 en la célula (Sairam y Srivastava, 2000).

Yin *et al.*, (2005) demostraron que aunque la adición de exógena de H_2O_2 apenas afectó el contenido de malondialdehído y la permeabilidad de la membrana celular de células cultivadas de *T. cuspidata*, esto comenzó con un incremento en la acumulación de taxol.

Kaminaka *et al.*, (1999), encontraron que en tratamientos con H_2O_2 el gene sodCp que codifica para Cu/Zn SOD fue marcadamente inducido poco tiempo después del tratamiento. Al respecto, se ha visto que tratamientos con H_2O_2 causan degradación clorofílica, peroxidación de lípidos, inestabilidad de la membrana, actividad de la nitrato reductasa, e incrementan la actividad de la glutatión reductasa y catalasa en genotipos sensibles de trigo (Sairam y Srivastava, 2000).

El H_2O_2 funciona como segundo mensajero y señal difusible que activa genes relacionados con defensa (Lee *et al.*, 2001), además, de que el H_2O_2 induce producción de AS, y que éste a su vez afecta a todas las enzimas antioxidantes (Knorz *et al.*, 1999). La participación como señal del H_2O_2 en: la respuesta hipersensitiva, en la resistencia sistémica adquirida (Tiedemann, 1997); muerte programada de la célula (Conrath *et al.*, 1995); producción de proteínas relacionadas con la patogénesis (Kovtum *et al.*, 2000) y resistencia cruzada ha sido ampliamente demostrada (Gong *et al.*, 2001) (Figura 10).

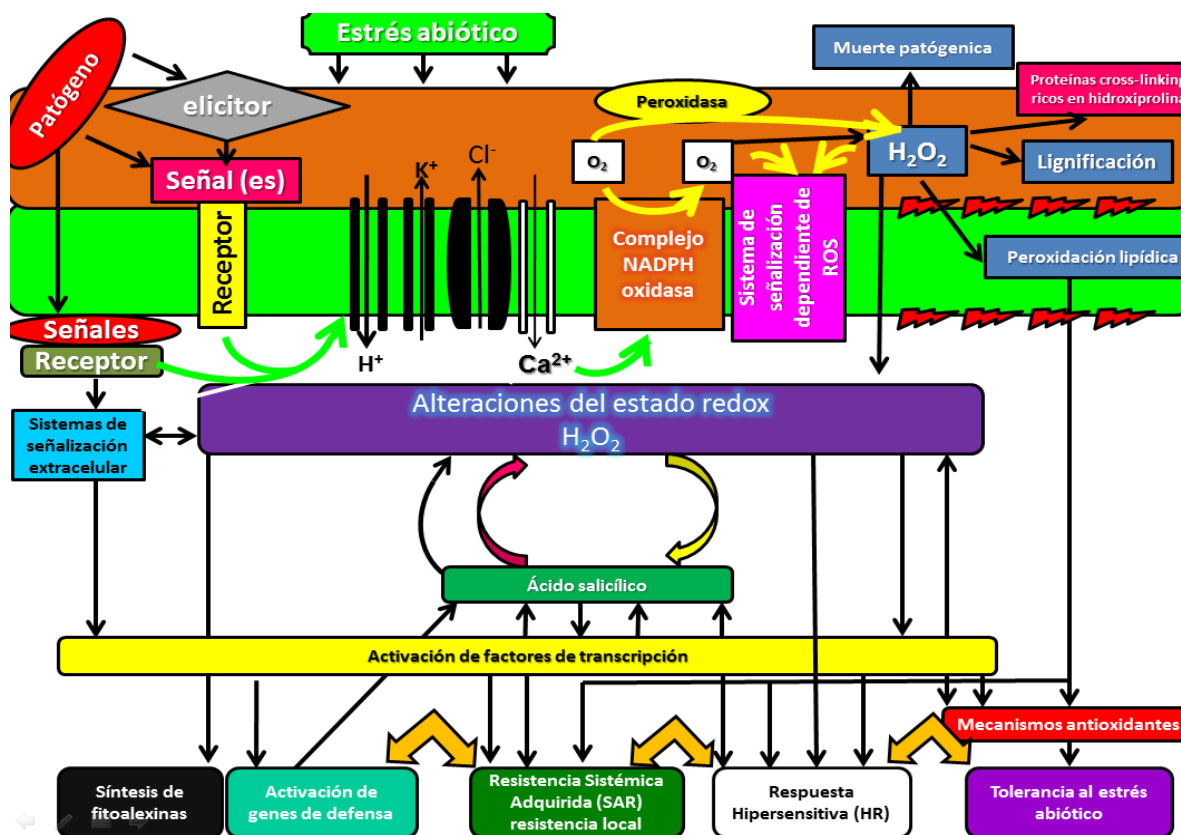


Figura 10. El H_2O_2 funciona como segundo mensajero y señal difusible que activa genes relacionados con defensa, además, de que el H_2O_2 induce producción de AS, y que éste a su vez afecta a todas las enzimas antioxidantes. La participación como señal del H_2O_2 en: la respuesta hipersensitiva, en la resistencia sistémica adquirida; muerte programada de la célula; producción de proteínas relacionadas con la patogénesis y resistencia cruzada.

Los transductores de señales (Ca_2^+ , ON) y hormonas vegetales (ABA, ácido abscísico; ácido jasmónico, ácido salicílico) pueden afectar los niveles de proporción de GSH y/o GSH/GSSG directamente o a través del H_2O_2 (Figura 11).

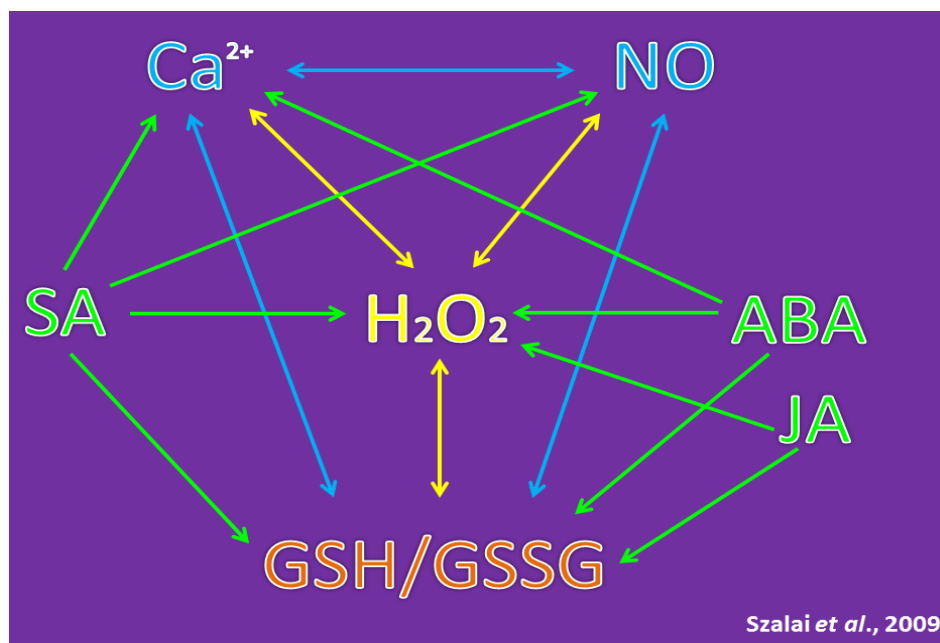


Figura 11. Modelo de un posible entrecruzamiento entre el sistema redox y otras rutas de señalización.

Butionina de sulfoximina

El glutatión es un metabolito esencial de las plantas y un poderoso regulador de las principales funciones celulares, tiene una función muy importante en la defensa antioxidante. El control del estado redox en diferentes compartimentos celulares es esencial para la integridad de la estructura de la célula y para la apropiada función de varias rutas metabólicas, el glutatión y la glutatión Reductasa participan en esta regulación redox como componentes del ciclo glutatión ascorbato (Kocsy *et al.*, 2001). Este ciclo está presente en el citoplasma, cloroplastos, mitocondrias y peroxisomas (Jiménez *et al.*, 19997).

Bajo condiciones de no estrés, más del 90% del total del glutatión esta en forma reducida (GSH) y de esta forma prevé la formación de puentes disulfuro intermoleculares, así, asegura la correcta construcción y apropiada actividad de las proteínas. Los altos niveles de GSH comparados con su forma oxidada (GSSG), es mantenida por la glutatión reductasa la

cual regenera GSH de GSSG usando NADPH como agente reductor (Foyer *et al.*, 1994b), bajo condiciones de estrés, la relación de GSH y GSSG decrece, porque el GSH es usado para la reducción del exceso de H_2O_2 en el ciclo glutatión ascorbato (Foyer y Noctor, 2000).

El tripéptido glutatión es el compuesto tiólico presente en mayor concentración en todas las células (Meister 1988). Participa en distintas funciones como la detoxificación de xenobióticos, el mantenimiento de los grupos sulfhidrilo de las proteínas en su estado reducido, es cofactor de varias enzimas y constituye la forma de almacenamiento y transporte de la cisteína en la célula, pero su función más importante es la de antioxidante intracelular, desempeñando un papel crucial en la defensa celular frente al estrés oxidativo y nitrosativo.

En su acción antioxidante, el glutatión puede combinarse de forma no enzimática con distintos radicales libres como superóxido, hidroxilo y óxido nítrico, o actuar como donador de electrones en la reducción de peróxidos, en una reacción catalizada por la glutatión peroxidasa. En ambos casos, el producto final es el glutatión oxidado o disulfuro de glutatión (GSSG). El peróxido de hidrógeno, el óxido nítrico y el peroxinitrito reaccionan con el GSH mayoritariamente (>90%) mediante este mecanismo (Radi *et al.*, 1991). El GSSG así formado es el sustrato de la flavoenzima glutatión reductasa que transfiere electrones del NADPH al GSSG, regenerando de esta forma el GSH. El estado redox celular viene determinado por la relación entre moléculas oxidadas y reducidas en la célula. En condiciones normales, el GSH representa el 98% del glutatión total intracelular. Al ser el glutatión el antioxidante mayoritario, incluso la oxidación de una pequeña cantidad de GSH a GSSG, puede producir importantes cambios en el estado redox celular.

La inhibición del glutatión induce el estrés oxidativo en los cultivos celulares, incrementando la producción de metabolitos secundarios antioxidantes y sobre todo podría favorecer la biosíntesis de taxanos en cultivos celulares.

El estado redox intracelular es crucial para el correcto funcionamiento de varias enzimas, y puede ser usado para alterar la actividad enzimática, esta alteración en el estado redox podría actuar como un mecanismo de señalización. Una de las moléculas sensibles importantes a los cambios del estado redox es el glutatión (GSH).

Estudios sobre la localización subcelular del GSH muestran que la síntesis del glutatión posiblemente se da en los cloroplastos y en el citosol y que la degradación de GSH y conjugados de GS ocurren en la vacuola y periferia del apoplasto (Szalai *et al.*, 2009).

El involucramiento de GSH en la señalización redox se confirma por la observación de bancos de GSH inter e intracelular cuando se ligan por transportes a través de las membranas. La tasa de la cual podría ser similar a la de la síntesis, como lo es el caso sobre el cloroplasto. El transporte de GSH en plantas puede también ser regulado por antioxidantes porque el promotor del gene codifica para un transportador de GSH como en mamíferos que contiene un elemento de respuesta antioxidante funcional.

Cambios en el status GSH/GSSG se han medido después de la estimulación celular, ciertamente el peróxido de hidrogeno puede tener el efecto de disminuir el contenido de GSH de las células, y así la propagación de una señal inducida por peróxido de hidrógeno a través de esta ruta es probable. Se han sugerido que enzimas tales como ribonucleótido

reductasa y tioredoxina reductasa, así como factores de transcripción, podría ser uno de los objetivos de alteración del estado redox.

La tasa de biosíntesis del glutatión se regula vía la reacción γ -ECS a través de estímulos oxidativos o fotosíntesis, y el glutatión sintetizado participa en muchos eventos fisiológicos, tales como floración, diferenciación celular, y respuestas al estrés (Figura 12). Existen numerosas proteínas clave con residuos de cisteína sensibles-redox en cada evento, y sus funciones pueden ser controladas simultáneamente por el glutatión, formando complicadas redes metabólicas y de señalización. Reacciones dependientes de GSH mediadas por enzimas tales como FDH, GPX y GST pueden producir moléculas señalizadoras.

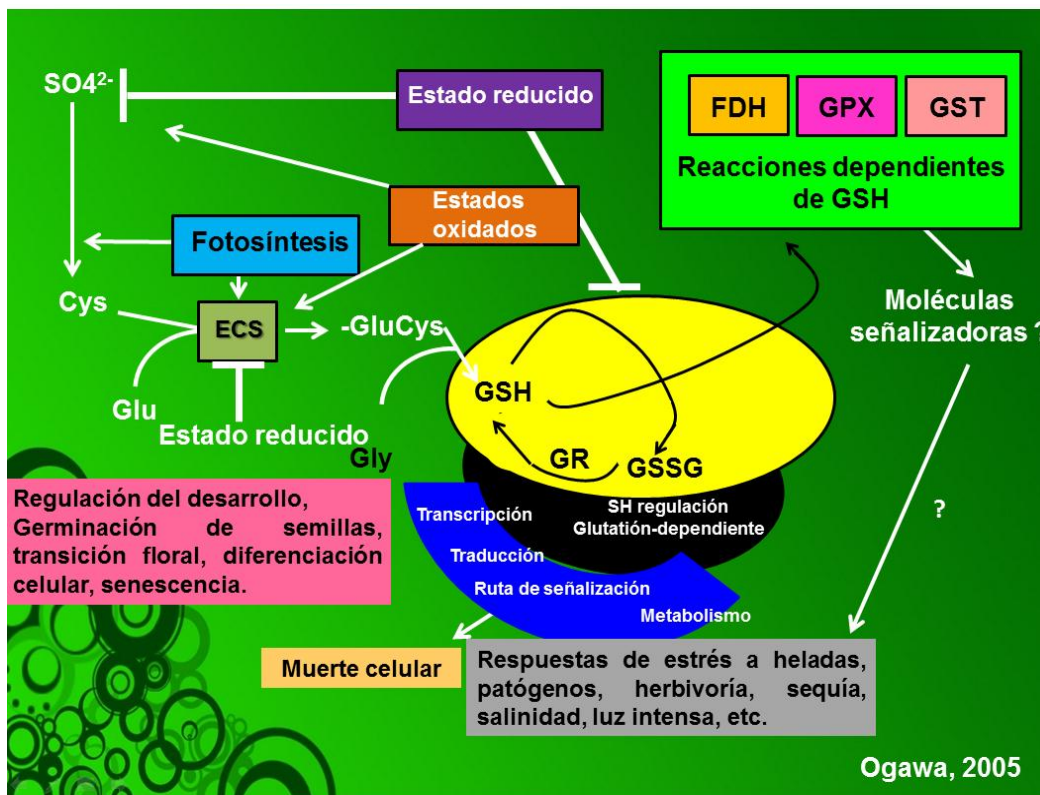


Figura 12. Esquema metabólico y redes de señalización mediada por el glutatión en plantas.

El glutatión puede tener un rol regulatorio directo o indirecto a nivel transcripcional o post-traducciona debido a su interacción con otros sistemas redox (Figura 6).

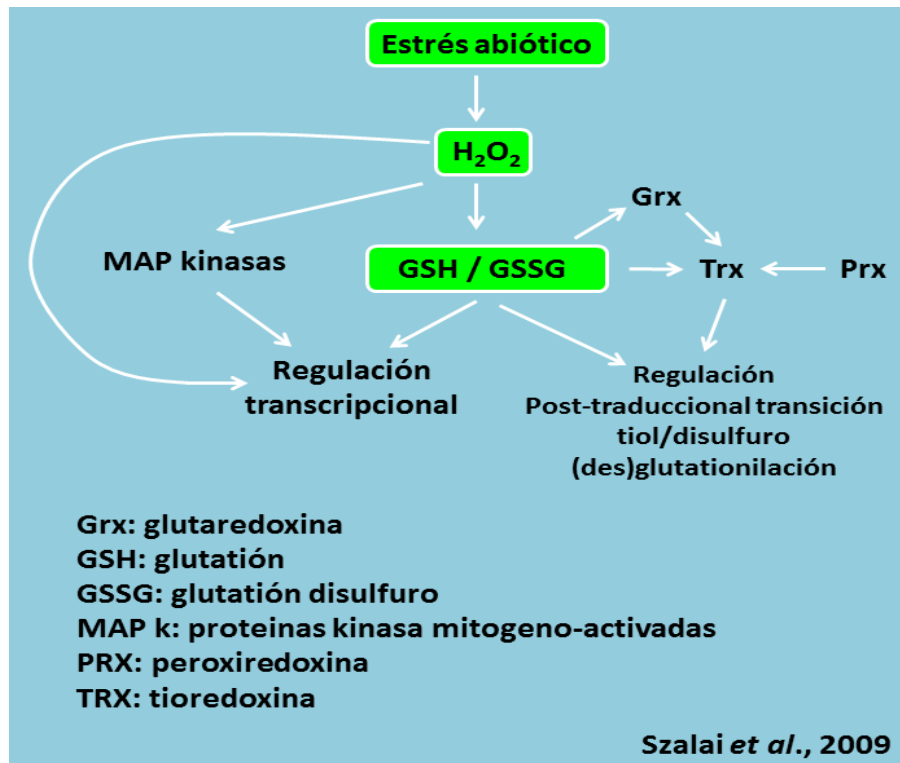


Figura 13. Un modelo general del involucramiento de GSH/GSSG en la señalización redox.

El rendimiento de los taxanos en cultivos de células en suspensión son variables de acuerdo a la naturaleza del elicitador adicionado al medio pero también al estado de crecimiento del cultivo de las células. Resultados obtenidos por otros investigadores (Holden *et al.*, 1988) corroboran el hecho de que la respuesta de los cultivos celulares con la elicitación puede variar debido a los diferentes estados del ciclo de crecimiento, edad y cantidad del inóculo.

Probable actuación de los elicitores sobre la ruta de biosíntesis de los taxoides

En 2001, otra cit p450-dependiente de hidroxilasa se encontró, usando taxa-4(20),11(12)-dieno-5-ol como un sustrato, comenzando con la formación de taxa-4(20),11(12)-dieno-5-13-diol. Esta enzima, la taxol 13 α -hidroxilasa, presenta 63% de identidad y 67% de similitud con la hidroxilasa responsable para la hidroxilación en la posición C10. Al mismo tiempo, el hecho de que esta enzima usa el mismo sustrato como la TDAT, la taxa 4(20),11(12)-dieno-5-ol sugiere que la biosíntesis del taxol no es una ruta lineal y que estos son puntos de ramificación o bifurcación que puede comenzar con otros taxoides relacionados. Se ha observado que este paso alternativo fue especialmente frecuente en cultivo de células elicidadas con metil jasmonato (Wheeler *et al.*, 2001) (Figura 14).

Después de la formación de taxa-4(20),11(12)-dieno-5-10-diol 5 acetato, hidroxilaciones en las posiciones C1, C2, C4 y C7, oxidación del C9 y epoxidación en los carbonos C4C5 doble bond toma lugar en la ruta de biosíntesis. El orden de las hidroxilaciones mediada por enzimas cit P450 no se conoce completamente, pero sobre la base de la frecuencia de las oxidaciones de los taxoides se encontró en cultivos de células, una probable secuencia que podría ser: C5, C10, C2, C9 y C13 y finalmente C1.

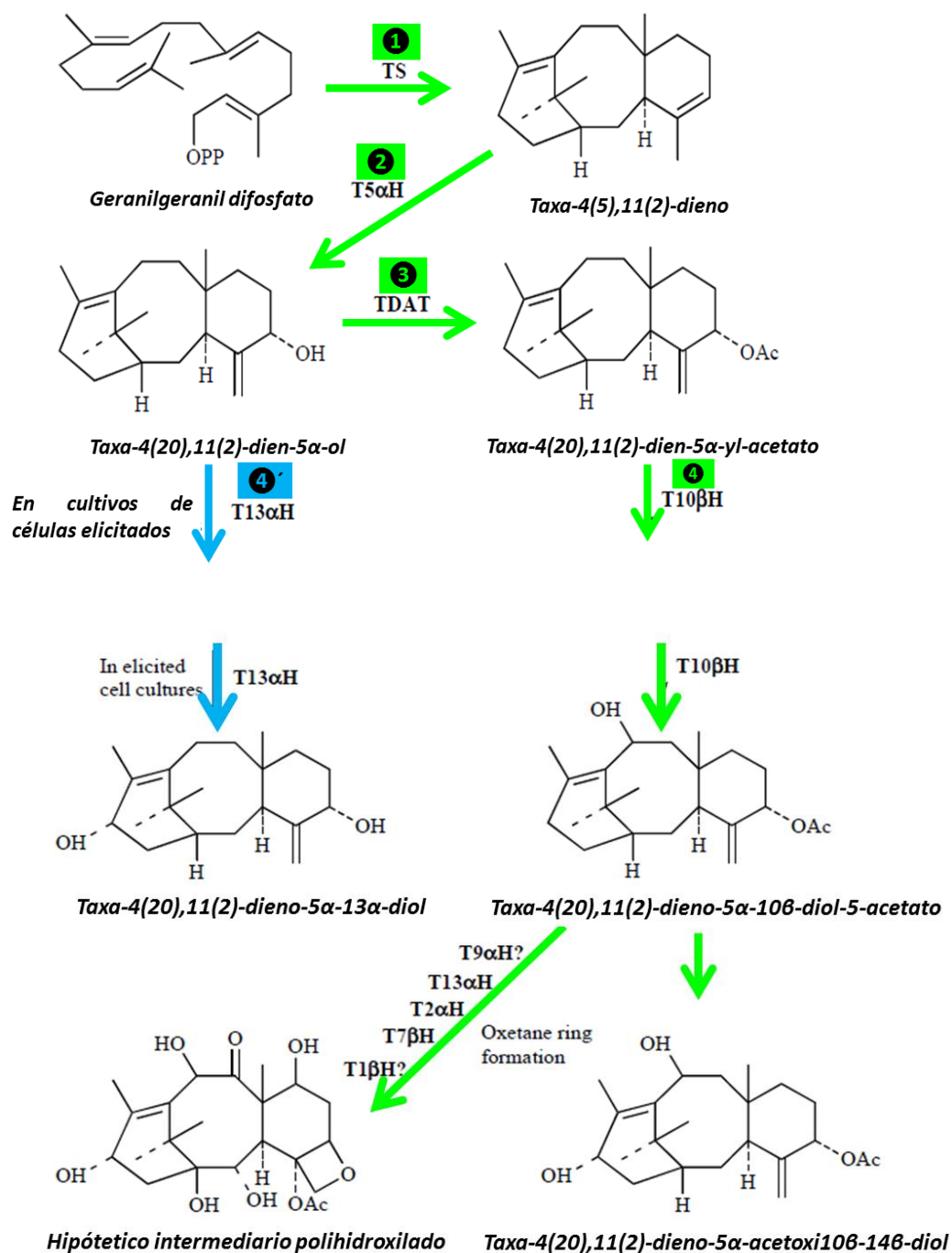


Figura 14. La ruta de biosíntesis comienza con el geranylgeranildifosfato y finaliza con un hipotético polihidroxilado intermediario. Signo de interrogación indica pasos conocidos incompletamente.

JUSTIFICACIÓN DE LO ESCRITO

En este artículo de revisión científica se presentan los conceptos importantes en el ámbito de la señalización celular y sus principales mecanismos en la implicación de la transducción de señales y sus principales impactos en la enfermedad del cáncer.

EXPERIENCIAS VIVIDAS

En los cursos que imparto en la Universidad donde laboro, es importante adentrar a mis alumnos en un tema actual tan importante en el área de la bioquímica de la transducción de señales y sus eventos moleculares principalmente para el conocimiento de la ruta de transducción de señales, sus receptores, la participación de los segundos mensajeros, la percepción por parte del núcleo celular para acelerar la producción de factores de transcripción y dar así una respuesta fisiológica a nivel vegetal.

CÓMO SE VE EL TEMA TRATADO A NIVEL LOCAL, REGIONAL Y MUNDIAL

Existe una amplia difusión mundial en el ámbito científico respecto a la señalización celular, el cual es un tema de actualidad y muy importante y cuyo Premio Nobel se otorgó el año pasado respecto a este tema que sólo era hipotetizado en el área de la bioquímica. Actualmente existe una gran cantidad de publicaciones científicas de la señalización y la ruta de transducción de señales en revistas científicas tales como: Cellular Signalling, Cellular Signalling Biology y Cellular Signalling Technology.

VENTAJAS

El presente artículo de revisión presenta a la señalización celular como un medio eficaz de comunicación mediante compuestos (señales) que generan respuestas determinadas en células dianas (de acuerdo a su maquinaria).

DESVENTAJAS

Ninguna.

CONCLUSIONES

La señalización celular es un evento bioquímico importante dentro de las células vegetales, animales y bacterianas.

El estudio de los sistemas de transducción de señales y de los mecanismos de comunicación intercelular ha experimentado un extraordinario desarrollo en los últimos años. Estos nuevos resultados están conduciendo a la incorporación de nuevos conceptos críticos para poder entender cómo las células reciben y coordinan señales del entorno y de otras células del mismo organismo, controlando así los procesos de proliferación, diferenciación, morfología, migración o muerte celular.

Los sistemas de comunicación y señalización celular son fundamentales en la coordinación y las funciones de los distintos tipos celulares a través del control de la expresión génica y de la función de las proteínas. Estos sistemas serán los que controlen dónde, cuándo, cuánto y por cuánto tiempo se expresan los RNA. En el caso de las proteínas, los mecanismos de señalización celular controlan, además, los cambios de localización, el tráfico de proteínas

dentro de una célula, cómo se degradan, y las interacciones funcionales que establecen. De forma coherente con este decisivo papel en la función de los organismos, se estima que más del 20% de los genes del genoma humano codifican proteínas implicadas en transducción de señales. Por otra parte, la alteración de estos sistemas está en la base de múltiples patologías, como el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, inflamatorias o neuro-degenerativas.

OPINIONES

El presente artículo de revisión científica revisa principalmente tópicos de vanguardia y que van de la mano con las investigaciones actuales en bioquímica, como por ejemplo, con investigaciones de primer nivel derivadas de Premio Nobel 2012, tenemos a los científicos estadounidenses Brian Kobilka y Robert Lefkowitz que ganaron el premio Nobel de Química 2012 por sus investigaciones sobre un tipo de receptores de la membrana de las células que regulan múltiples funciones biológicas.

De los receptores acoplados a proteínas G, como se denominan, depende la actividad de hormonas como la adrenalina o la leptina, así como de neurotransmisores como la serotonina o la dopamina. Regulan, por lo tanto, desde el apetito al estado de ánimo, pasando por la tensión arterial, el tono muscular o las reacciones ante situaciones de estrés.

Aproximadamente la mitad de los fármacos existentes actualmente basan su eficacia en la acción de estos receptores, ha destacado la Real Academia de Ciencias de Suecia al anunciar el galardón. Su conocimiento detallado, gracias a las investigaciones de Kobilka y

Lefkowitz, ayudará a desarrollar nuevos fármacos más eficaces y con menos efectos secundarios.

Los receptores de la membrana son estructuras microscópicas que permiten a las células captar señales de su entorno y reaccionar. Vienen a ser como los órganos de los sentidos de las células. Dentro de los receptores, una de las familias más importantes son los receptores acoplados a proteínas G en los que han trabajado Lefkowitz y Kobilka. Por lo tanto, el primer paso para que se reconozca una señal química, debe entonces haber receptores que embonen para poder reaccionar.

Bibliografía

Apel, K., Hirt, H. (2004). Reactive Oxygen Species: Metabolism, Oxidative Stress, and Signal Transduction. *Annu. Rev. Plant Biol.* 55: 373-399.

Bai J. Kitabatake M. Toyozumi K. Fu L. Zhang S. Dai J. Sakai J. Hirose K. Yamori T. Tomida A. Tsuruo T. Ando M. 2004. Production of biologically active taxoids by a callus culture of *Taxus cuspidate*. *J Nat. Prod.* 67:58.

Conrath U., Chen Z., Ricigliano J.R., Klessing D.F. 1995. Two inducers of plant defense responses, 2,6-dichloroisonicotinic acid and salicylic acid, inhibit catalase activity in tobacco. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA.* 92:7143-7197.

Foyer C.H. y Noctor G. 2000. Oxygen processing in photosynthesis: regulation and signaling. *New Phytol.* 146:359-388.

Foyer, C.H. Descourvieres, P., Kunert, K.J. 1994a. Protection against oxygen radicals: an important defence mechanism studied in transgenic plants. *Plant Cell Environ.* 17:507-523.

Foyer C.H., Lelandais M., Kunert, K.J. 1994b. Photooxidative stress in plants. *Physiol. Plant.* 92:616-717.

Gong M., Chen B., Li Z.G. Guo L.H. 2001. Heat-shock-induced cross adaptation to heat, chilling, drought and salt stress in maize seedling and involvement of H₂O₂. *J Plant Physiol* 158:1125-1130.

Han, R. B., Yuan, Y. J. (2004) Oxidative burst in suspension culture of *Taxus cuspidata* induced by a laminar shear stress in short-term. *Biotechnol. Prog.* 20,507-513.

Hancock J.T., Desikan R., Y Neill S.J. 2001. Role of reactive oxygen species in cell signaling pathways. *Biochemical and Biomedical Aspects of Oxidative Modification.* 29:345-350.

Hernández J.A., Talavera J.M., Martinez-Gomez P., Dicenta F., Sevilla F. 2001. Response of antioxidant enzymes to plum pox virus in two apricot cultivars. *Physiol. Plant.* 111:313-321.

Holden M.A., Holden P.R. Yeoman M.M. 1988. Elicitation of cell cultures, In: Robins, R.J., Rhodes M.J.C. (Eds.), *Manipulating Secondary Metabolism in Culture.* Cambridge University Press. Cambridge. Pp. 57-65.

Jiménez A., Hernández J.A, del Rio L.A., Sevilla F. 1997. Evidence for the presence of the ascorbate-glutathione cycle in mitochondria and peroxisomes of pea leaves. *Plant Physiol.* 114:275-284.

Kaminaka H., Morita S., Tokumoto M., Masumura T., Tanaka K. 1999. Differential gene expressions of rice superoxide dismutase isoforms to oxidative and environmental stresses. *Free Rad. Res.* 31:Suppl. S225.25

Kang K, Park S, Natsagdorj U, Kim YS, Back K. 2011. Methanol is an endogenous elicitor molecule for the synthesis of tryptophan and tryptophan-derived secondary metabolites upon senescence of detached rice leaves. *Plant J.* Apr. 66(2): 247-57.

Kim BJ, Gibson DM, Shuler ML. 2005. Relationship of viability and apoptosis to Taxol production in *Taxus* sp. suspension cultures elicited with methyl jasmonate. *Biotechnol Prog* 21:700–707.

Knorz O.C., Leder B., Durner J., Boger P. 1999. Antioxidative defense activation in soybean cells. *Physiol. Plant.* 107:294-302.

Kocsy G., Galiba G., Brunold C. 2001. Role of glutathione in adaptation and signalling during chilling and cold acclimation in plants. *Physiol. Plant.* 113:158-164.

Kovtun Y., Chiu W., Tena G., Sheen J. 2000. Functional analysis of oxidative stress-activated mitogen-activated protein kinase cascade in plants. *Nat. Aca. Sci. USA* 97(6):2940-2945.

Laskaris G., Bounkhay M., Theodoridis G., van der Heijden R., Verpoorte R., Jaziri, M. 1999. Induction of geranylgeranyl diphosphate synthase activity and taxane accumulation in *Taxus baccata* cell cultures after elicitation by methyl jasmonate. *Plant Sci.* 147:1-8.

Lee D.H., Kim Y.S., Lee C.B. 2001. The inductive responses of the antioxidant enzymes by salt stress in the rice (*Oryza sativa* L.). *J. Plant Physiol.* 158:737-745.

Levine A., Tenhaken R., Dixon R., Lamb C. 1994. H₂O₂ from the oxidative burst orchestrates the plant hypersensitive disease resistance response. *Cell* 79:583-593.

Linden J.C., Haigh J.R., Mirjalili N., Phisaphalong M., 2001. Gas concentration effects on secondary metabolite production by plant cell cultures. In: T. Sheper et al., (Eds.), *Advances in Biochemical Engineering Biotechnology, Plant Cells*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Germany. Pp. 27-62.

Mallick N. y Mohn F.H. 2000. Reactive oxygen species: response of algal cells. *J. Plant Physiol.* 157:183-193.

Meister A. (1988) Glutathione metabolism and its selective modification. *The Journal of biological chemistry* 263, 17205-17208.

Melo R.V. & Cuamatzi T.O. 2008. *Bioquímica de los Procesos Metabólicos*. 2ª edic. edir. Reverté. México. P. 406.

Memelink J., Verpoorte R. y Kijne W.J. 2001. ORCANization of jasmonate-responsive gene expression in alkaloid metabolism. *TRENDS in Plant Science.* 6(5):212-219.

Neill S.J., Desikan R., Clarke A., Hurst D., Hancock J.T. 2002. Hydrogen peroxide and nitric oxide as signaling molecules in plants. *J. Exp. Bot.* 53(372):1237-1247.

Nims E., Dubois P.C., Roberts C.S. y Walker L.E. 2006. Expression profiling of genes involved in paclitaxel biosynthesis for targeted metabolic engineering. *Metabolic Engineering.* 8:385-394.

Ogawa K. 2005. Glutathione-associated regulation of plant growth and stress responses. *Antioxidants & Redox Signaling.* 7:973-981.

Pasquali G., Porto D. y Fett-Netto G. 2006. Metabolic engineering of cell cultures versus whole plant complexity in production of bioactive monoterpene indole alkaloids: recent progress related to old dilemma. *Journal of Bioscience and Bioengineering.* 101(4):287-296.

Prasad T.K. Anderson M.D., Martin B.A., Stewart C.R. 1994. Evidence for chilling – induced oxidative stress in maize seedlings and a regulatory role for hydrogen peroxide. *Plant cell.* 6:65-74.

Prommé J.C. 1996. Signaling events elicited in plants by defined oligosaccharide structures. *Curr Opin Struct Biol.* 6:671-678.

Rady M.R., Nazif N.M. 2005. Rosmarinic acid content and RAPD analysis of *in vitro* regenerated basil (*Ocimum americanum*) plants. *Fitoterapia* 76(6):525-533.

Radi R., Beckman J. S., Bush K. M. and Freeman B. A. (1991) Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. The Journal of biological chemistry 266, 4244-4250.

Reymond P., Bodenhausen N., van Poecke R.M.P., Krishnamurthy V., Dicke M., Farmer E. 2004. A conserved transcript pattern in response to a specialist and a generalist herbivore. Plant Cell 16:3132-3147.

Sairam R.K. y Srivastava G.C. 2000. Induction of oxidative stress and antioxidant activity by hydrogen peroxide treatment in tolerant and susceptible wheat genotypes. Biol. Plant Prague. 43(3):381-386.

Seppanen M.M., Cardi T., Hyokki M.B. Pehu E. 2000. Characterization and expression of cold-induced glutathione S-transferase in freezing tolerant *Solanum commersonii*, *S. tuberosum* and their interspecific somatic hybrids. Plant Science. 153:125-133.

Shreck R. Rieber P. y Baeuerle P.A. 1991. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kB transcription factor and HIV-1. EMBO. J. 10:2247-2258.

Szalai G. Kellos T., Galiba G. y Kocsy G. 2009. Glutathione as an antioxidant and regulatory molecule in plants under abiotic stress conditions. J Plant Growth Regul. 28:66-80.

Tabata H. 2004. Paclitaxel production by plant-cell-culture technology. Adv Biochem Eng Biotechnol. 87:1-23

Tiedemann V.A. 1997. Evidence for a primary role of active oxygen species in induction of host cell death during infection of vean leaves with *Botrytis cinérea*. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* 50(3): 151-166.

Thomma B.P.H.J., Eggermont K., Penninckx I.A.M.A, Mauch-Mani B., Vogelsang R., Cammue B.P.A. Broekaert W.F. 1998. Separate jasmonate-dependent and salicylates-dependent defense-response pathways in *Arabidopsis* are essential for resistance to distinct microbial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95:15107-15111.

Vom Endt D, Kijne W. y Memelink J. 2002. Transcription factors controlling plant secondary metabolism: what regulates the regulators. *Phytochemistry.* 61:107-114.

Walker KD, Klettke K, Akiyama T, Croteau R. 2004. Cloning, heterologous expression, and characterization of a phenylalanine aminomutase involved in taxol biosynthesis. *J Biol Chem.* 279:53947–53954.

Wang J.W. y Wu J.Y. 2005. Nitric oxide is involved in methyl jasmonate induced defense responses and secondary metabolism activities of *Taxus* cells. *Plant Cell Physiol.* 46:923-930.

Wheeler, A.L.; Long, R.M.; Ketchum, R.E.; Rithner, C.D.; Williams, R.M.; Croteau, R. 2001. Taxol biosíntesis: differential transformations of taxadien-alpha-ol and its acetate ester by cytochrome P450 hydroxylases from *Taxus* suspensión cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 390, 265.

Xu Q.M., Cheng J.S., Ge Z.Q., Yuan Y.J. 2005. Antioxidant responses to oleic acid in two-liquid-phase suspension cultures of *Taxus cuspidata*. *Appl Biochem Biotechnol* **125**: 11–26

Yin D-M, Wu J-C, Yuan Y-J. 2005. Reactive oxygen species, cell growth, and taxol production of *Taxus cuspidata* cells immobilized on polyurethane foam. Applied Biochemistry and Biotechnology 127, 173-185.

Yu L.J., Lan W.Z., Qin W.M., Jin W.W. y Xu H.B. 2002. Oxidative stress and taxol production induced by fungal elicitor in cell suspension cultures of *Taxus chinensis*. Biol. Plant. 45:459-461.

Yuan Y.J., Li C., Hu Z.D., Wu J.C. (2002). A double oxidative burst for taxol production in suspension cultures of *Taxus chinensis* var. *mairei* induced by oligosaccharide from *Fusarium oxysprum*. Enzyme and Microbial Technology. 30:774-778.

Yukimune Y, Tabata H, Higashi Y, Hara Y (1996) Methyl jasmonate-induced overproduction of paclitaxel and baccatin III in *Taxus* cell suspension cultures. Nat Biotechnol. 14:1129-1132.

Zhao, Jian; Davis, Lawrence C. and Verpoorte, Robert. Elicitor signal transduction leading to production of plant secondary metabolites. *Biotechnology Advances*, June 2005, vol. 23, no. 4, p. 283-333.

Lista de valor del Documento, Asignatura: Cellular Signalling

LISTA PARA REVISAR POR SU PROPIA CUENTA EL VALOR DEL DOCUMENTO

Antes de presentar su documento, por favor utilice esta página para determinar si su trabajo cumple con lo establecido por AIU. Si hay más que 2 elementos que no puede verificar adentro de su documento, entonces, por favor, haga las correcciones necesarias para ganar los créditos correspondientes.

- X Yo tengo una página de cobertura similar al ejemplo de la página 89 o 90 del Suplemento.
- X Yo incluí una tabla de contenidos con la página correspondiente para cada componente.
Yo incluí un abstracto del documento (exclusivamente para la Tesis).
- X Yo seguí el contorno propuesto en la página 91 o 97 del Suplemento con todos los títulos o casi.
- X Yo usé referencias a través de todo el documento según el requisito de la página 92 del Suplemento.
- X Mis referencias están en orden alfabético al final según el requisito de la página 92 del Suplemento.
- X Cada referencia que mencioné en el texto se encuentra en mi lista o viceversa.
- X Yo utilicé una ilustración clara y con detalles para defender mi punto de vista.
- X Yo utilicé al final apéndices con gráficas y otros tipos de documentos de soporte.
- X Yo utilicé varias tablas y estadísticas para aclarar mis ideas más científicamente.
- X Yo tengo por lo menos 50 páginas de texto (15 en ciertos casos) salvo si me pidieron lo contrario.
- X Cada sección de mi documento sigue una cierta lógica (1, 2, 3...)
- X Yo no utilicé caracteres extravagantes, dibujos o decoraciones.
- X Yo utilicé un lenguaje sencillo, claro y accesible para todos.
- X Yo utilicé Microsoft Word (u otro programa similar) para chequear y eliminar errores de ortografía.
- X Yo utilicé Microsoft Word/ u otro programa similar) para chequear y eliminar errores de gramática.
- X Yo no violé ninguna ley de propiedad literaria al copiar materiales que pertenecen a otra gente.
- X Yo afirmo or este medio que lo que estoy sometiendo es totalmente mi obra propia.



Firma del Estudiante

20 Enero 2013

Fecha

M.C. Marco Favio Ramírez Sepúlveda