

DOMINIOS SH2

INTERACCIÓN LIGANDO ↔ RECEPTOR

La unión de un ligando a un receptor inicia una ruta de señalización celular mediante uno de los dos siguientes procesos:

- El complejo ligando ↔ receptor da lugar a un cambio conformacional de la estructura terciaria del receptor.
- El complejo ligando ↔ receptor altera la estructura cuaternaria de la proteína receptora heterómera, formándose dímeros. La dimerización es primordial para que los dominios proteína-quinasa se aproximen lo suficiente para permitir la *fosforilación* cruzada, siendo ésta la primera señal que inicia la cascada de interacciones moleculares que constituye la [ruta de señalización celular](#).

UN PRIMER EJEMPLO: SOMATOTROPINA

La *Somatotropina (Hormona de Crecimiento humana)* es una proteína *monomérica* constituida por 217 aminoácidos cuya estructura terciaria es un bucle formado por cuatro hélices α (que constituyen la estructura secundaria).

El receptor de la *Somatotropina* contiene 638 aminoácidos distribuidos en un *dominio extracelular* de 250 aminoácidos, una *hélice α transmembrana*, y un *dominio intracelular* de 350 aminoácidos.

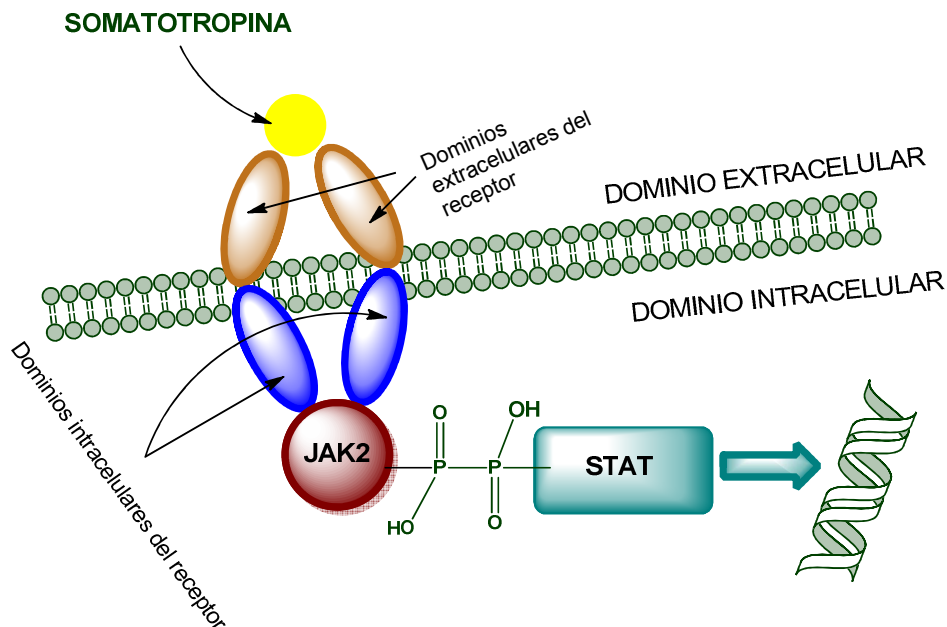
Cada molécula de *Somatotropina* (ligando) se une a simultáneamente a dos moléculas de receptor, es decir, la unión del ligando se traduce en la *dimerización del receptor*. La unión de una molécula de *Somatotropina* con una molécula de receptor actúa de modo cooperativo acelerando la unión con una segunda molécula de receptor. Dicho de otra manera, *la formación del dímero es altamente cooperativa*. Los dominios extracelulares del receptor se aproximan tras la unión con la molécula ligando; y ello hace que los dominios intracelulares del receptor también se acerquen. Asociado a cada dominio intracelular se halla una molécula de *proteína-quinasa* denominada quinasa *Janus 2 (JAK2, de Janus Kinase 2)*. [*Janus* es el dios de la mitología romana con dos caras según algunos, o guardián de dos puertas, según otras interpretaciones]. Las *quinasas Janus 2*, tienen cuatro dominios identificados: *ERM, SH2, Proteína-quinasa-like (PKL)*,

y *Proteína-quinasa (PK)*. Solo el último dominio (*Proteína-quinasa*) tiene actividad enzimática. El dominio *ERM* favorece su interacción con las membranas; el dominio *Proteína-quinasa-like* no tiene una función conocida; y el dominio *SH2* está formado por 100 aminoácidos y se une a los péptidos ricos en *fosfotirosina*.

La dimerización de los receptores de la hormona de crecimiento aproxima los dominios intracelulares del receptor; y, así mismo, acerca las proteínas **JAK2** asociadas a cada uno de los dominios intracelulares. La activación de las proteínas **JAK2** tiene lugar por medio de la *fosforilación cruzada* que acerca las dos proteínas asociadas con los dominios intracelulares del receptor.

Cuando **JAK2** se activa (mediante la *fosforilación cruzada*) se produce la *fosforilación* de otros sustratos: **STAT5** (**STAT**, de *Signal Transduction Activation Transcription*) [regulador de la transcripción génica], y el propio receptor de la *Somatotropina*.

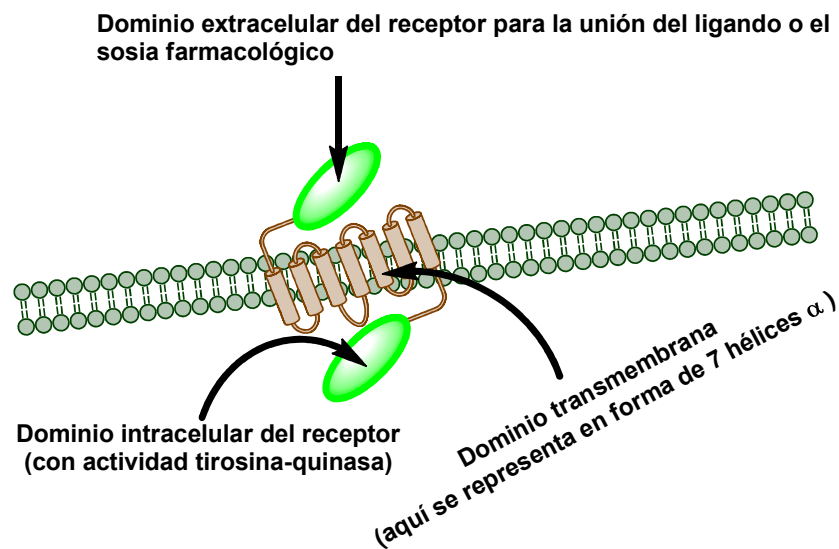
STAT5 se *fosforila* en un residuo de tirosina próximo al extremo C-terminal. La *fosfotirosina* se une al dominio **SH2** de otra molécula **STAT5**, produciéndose otra *dimerización*. Los dímeros de la proteína **STAT5** se unen al ADN con mucha mayor afinidad que los monómeros **STAT**, regulando muy precisamente la expresión génica.



RECEPTORES CON DOMINIOS TIROSINA-QUINASA EN SU ESTRUCTURA COVALENTE

Evolutivamente, los genes que codifican dominios extracelulares de receptores se fusionaron con genes que codifican proteínas con actividad [tirosina-quinasa](#), dando

lugar a nuevos genes resultado de la fusión de otros, que codifican complejas moléculas receptoras presentes en organismos pluricelulares (no en levaduras). Las proteínas receptoras resultado de la expresión génica de los nuevos genes fusionados están compuestos de un *dominio extracelular* (para la unión al ligando, generalmente un Factor de Crecimiento), un *dominio intracelular* (con actividad *tirosina-quinasa* que inicia una cascada o ruta de señalización), y un *dominio trans-membrana* (generalmente con estructura secundaria de *hélice α* u *hoja plegada β*). Este es el caso para varios *Factores de Crecimiento*, tales como *Insulina*, *Factor de Crecimiento Epidérmico*, y *Factor de Crecimiento derivado de las Plaquetas*.



FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El *Factor de Crecimiento Epidérmico* es un péptido de 53 aminoácidos (6kdaltons) que da lugar, como se infiere de su nombre, a un crecimiento de las células epiteliales y epidérmicas. El *Factor de Crecimiento Epidérmico* se forma tras el clivaje de una proteína trans-membrana de gran tamaño. La unión del *Factor de Crecimiento Epidérmico* a su receptor (cadena polipeptídica de 1.186 aminoácidos) da lugar a la *dimerización* del receptor, seguida de su *fosforilación cruzada*. La *dimerización* y posterior *fosforilación cruzada* inicia una ruta de señalización celular. Este proceso remeda al que se ha explicado antes con la *Hormona de Crecimiento humana* (*Somatotropina*).

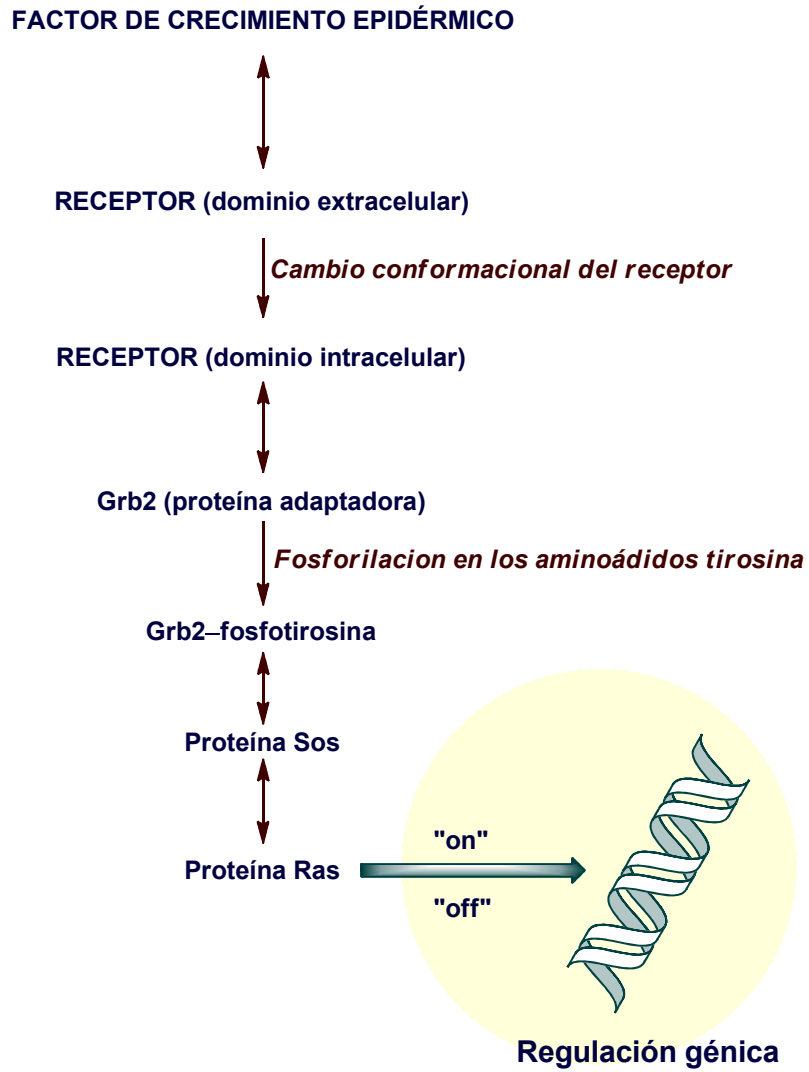
INSULINA

El *receptor de la insulina* es un dímero de pares $\alpha\beta$ unidos por enlaces disulfuro. En el caso de la *Insulina* la *dimerización* del receptor no es suficiente para su activación.

Cuando la *Insulina* se une a su receptor, los aminoácidos de *tirosina* de una de las cadenas del receptor (α o β se reubican en la otra cadena, β o α); y solo entonces tiene lugar la *fosforilación* cruzada.

Un experimento demostró que el receptor de la *Insulina* y el receptor del *Factor de Crecimiento Epidérmico* comparten idéntico mecanismo para transmitir la señal a través de la membrana plasmática. Un gen codifica la síntesis de un receptor quimérico tanto para la *Insulina* como para el *Factor de Crecimiento Epidérmico*, de tal manera que el *dominio extracelular* del receptor quimérico procede del receptor para la *Insulina*, mientras el *dominio trans-membrana* y el *dominio intracelular* provienen del receptor para el *Factor de Crecimiento Epidérmico*. En cualquier caso, la señal se inicia tras la *fosforilación* cruzada. La *tirosina-quinasa* puede *fosforilar* a otras proteínas; y las *fosfotirosinas* de los receptores *fosforilados* sirven de anclaje para los dominios **SH2** de otras proteínas.

La vinculación de la señal inicial (*fosforilación* del receptor del *Factor de Crecimiento Epidérmico*) con la estimulación del crecimiento de las células epidémicas (resultado final de la ruta de señalización) transcurre a través de un conjunto de *proteínas adaptadoras*. Cuando se produce la *fosforilación* inicial del receptor, el dominio **SH2** de la *proteína adaptadora Grb2* se une a *fosfotirosinas* del receptor *tirosina-quinasa*. A continuación el complejo, [*Grb2*↔*fosfotirosina*] interactúa con una proteína denominada *Sos*, mediante los **dominios SH3** (con elevada densidad del aminoácido *prolina*). Los **dominios SH3**, al igual que sucede con los **dominios SH2**, se hallan involucrados en las interacciones *proteína*↔*proteína*. La proteína *Sos* se une, y activa, a la [proteína Ras](#), una proteína fundamental en el proceso de transducción de señales que pertenece al grupo de las *GTPasas*.



Zaragoza, a 18 de septiembre de 2103

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza
