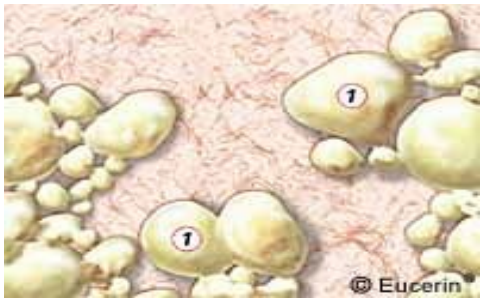
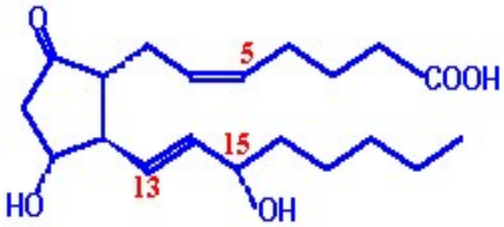


DERIVADOS DE ÁCIDOS GRASOS IMPORTANTES

POSTAGLANDINAS. Características:

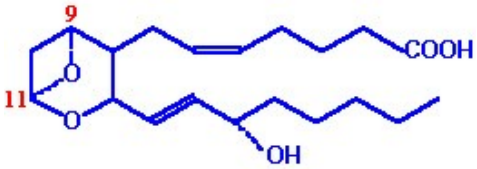
- Se sintetizan a partir de ácidos grasos insaturados
- Su síntesis es inhibida por antinflamatorios (esteroideos y no esteroideo
- En vasos sanguíneos dan lugar a prostacilio (PG), agregación plaquetaria
- En plaquetas dan lugar a los endoperósidos (PGG y PGH)

- Favorecen:
    - Contracción del músculo (indicción del parto)
    - Vasodilatación (proceso de inflamación)
    - inhiben la secreción gástrica (tratamiento de úlceras)



TROMBOXANO. Características:

- Estimulan la agregación plaquetaria y formación de trombos
- Su síntesis es inhibida por antinflamatarios (no esteroideos)



LEUCOTRIENOS: Características:

- Sintetizados por basófilos, polimorfonucleores (PMN) y macrófagos
- Se obtienen a partir del ácido araquidónico
- Funciones:
  - **LBT4. quimiotático**: favorece la infiltración de glóbulos blancos durante la inflamación
  - **LTC, LTD y LTE**:
    - Mediadores de hipersensibilidad inmediata
    - Efecto constrictor de músculo liso en pulmón, tráquea e intestino
    - Aumento de la permeabilidad vascular
    - Elevada reacción alérgica

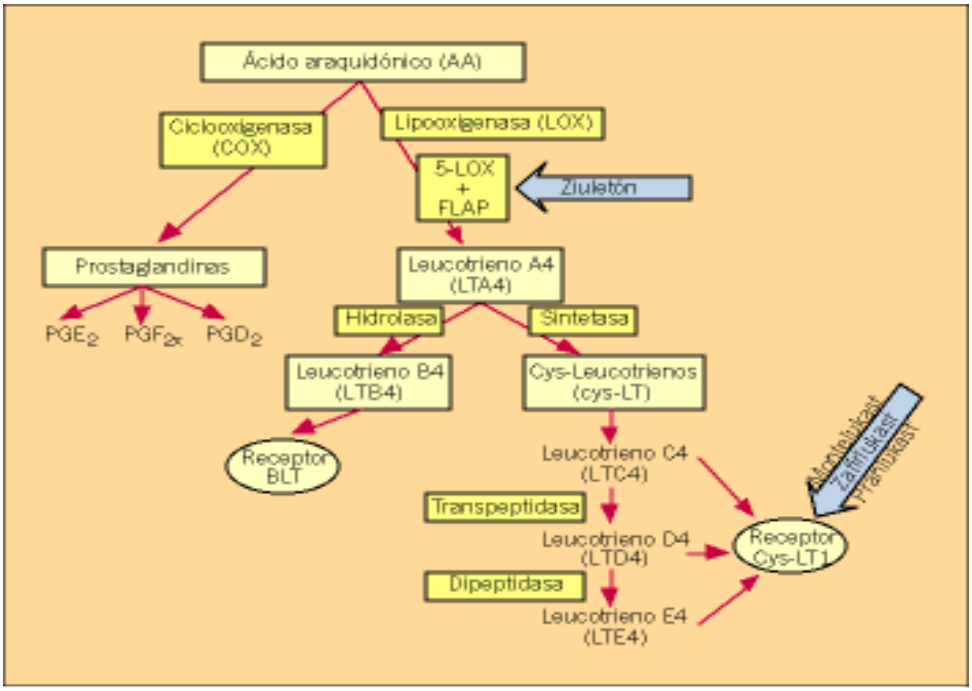


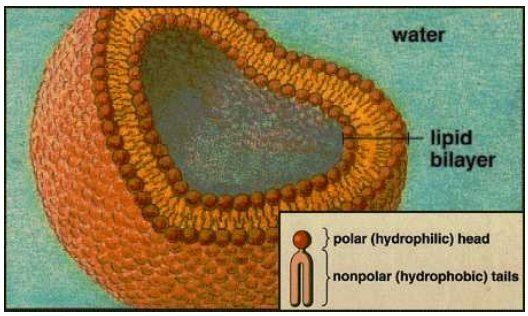
Figura 1. Esquema de la cascada metabólica del ácido araquidónico y de las vías de formación y acción de los leucotrienos. FLAP: *five lipoxygenase activating protein*; ziuletón: inhibidor de la LOX-5; montelukast, zafirlukast, pranlukast: antagonistas de los receptores cys-LT1.

B.2. LÍPIDOS COMPLEJOS

FOSFOLÍPIDOS

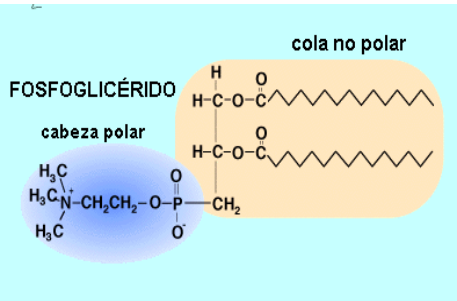
Características:

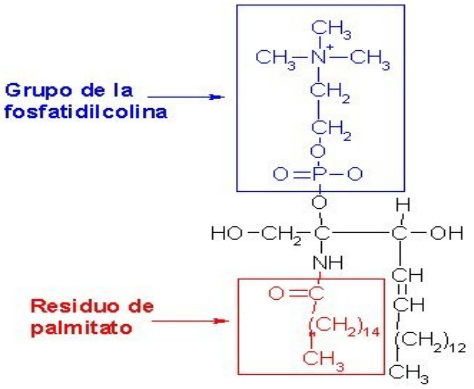
- Lípidos con un grupo fosfato
- Moléculas anfipáticas



- Existen dos clases en función del alcohol
    - Fosfoacilglicéridos
    - Esfigomielinas
- Dentro del grupo de los fosfolípidos se encuentran los fosfoacilgliceroles y esfingomielina, dependiendo del alcohol

ESFINGOMIELINAS: hay un alcohol que se denomina **esfingosina**, el cual se une a un ácido graso, esta estructura se conoce como ceramida.
A la ceramida se le puede unir un grupo fosfato y una molécula de colina, este proceso dará lugar a la **esfingomielina**, es un lípido que constituye las vainas de la mielina de las células del SN.



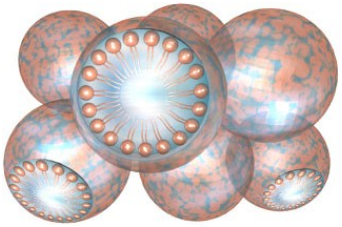


Esfingomielina

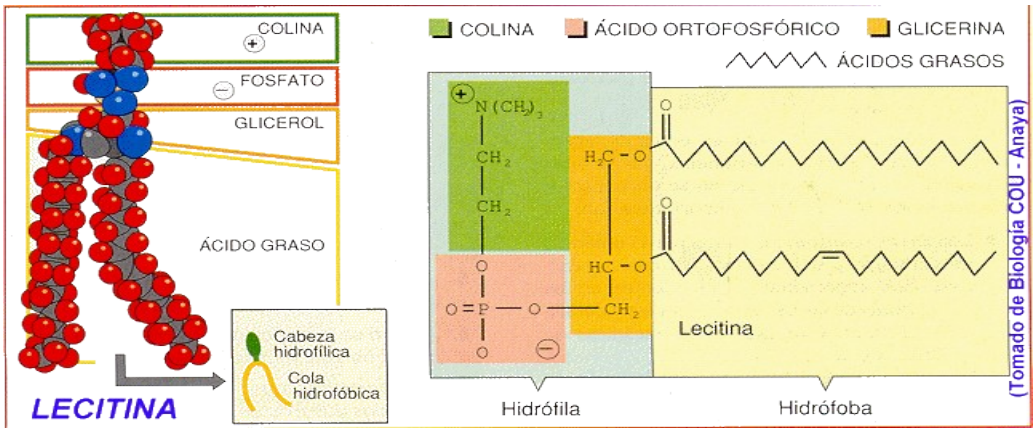
FOSFOACILGLICEROLES

Lecitinas. Características:

- Abundan en la yema del huevo
- Se usan para cosmética y dietética
- **Dipalmitoilectina**
    - Disminuye la tensión superficial de las moléculas de agua (cohesión moléculas de agua)
    - Componente tensiactivo pulmonar.
    - Síndrome de distrés respiratorio en su ausencia

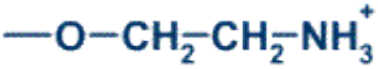


- **Lisolectrinas** (sin AG, C2)
    - Agente hemolítico
    - Es una variante que aparece cuando el veneno de la serpiente interacciona con la lecitina, lo que hace perder un ácido graso



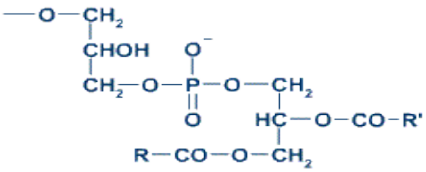
Cefalinas. Características:

- Masa encefálica, hígado y levaduras
- Las de etarolamina abundan más que las de serina



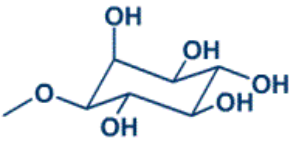
Cardiolipinas. Características:

- Membrana mitocondrial de las células del músculo cardíaco
- Posee dos ácidos fosfolíticos unidos por glicerol



Fosfatidinositoles. Características:

- Menos abundantes
- Fuentes de inosofosfato (reguladores hormonales)



B.3. <u>LÍPIDOS CONJUGADOS</u>

LIPOPROTEÍNAS

<u>Características</u>:

- Lípido unido a una proteína mediante enlaces covalentes
- Está unión del lípido y la proteína tiene como función, el transporte de sustancias no solubles. Muy importante para el transporte y metabolismo de los lípidos
- Pertenecen a la fórmula alfa y beta globulinas
- Se clasifican en función de la densidad

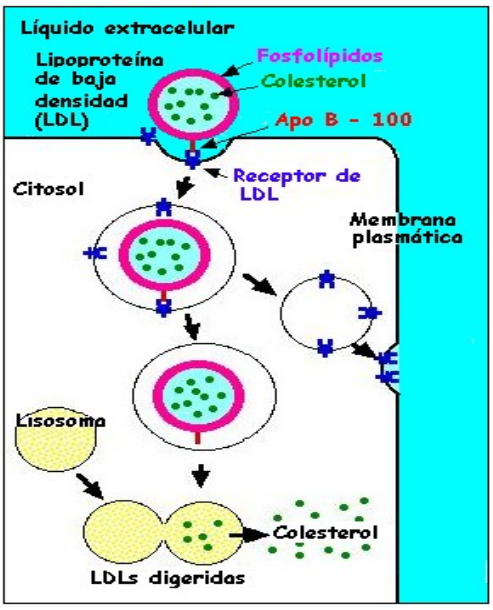
  > densidad, < tamaño, < contenido de lípidos

- **Apolipoporoteínas:** componente proteico de la lipoproteína. Hay 7: Apo A (HDL) Apo B (LDL), Apo C, D, E, F y G
  - **Las lipoproteínas de baja densidad** (LDL) son las encargadas de transportar nuevo colesterol desde el hígado a todas las células de nuestro organismo.
  - **La lipoproteína de alta densidad** (HDL) tienen la misión contraria, recoger los sobrantes no utilizados de colesterol y transportarlos de nuevo al hígado para su almacenamiento o excreción al exterior a través de la bilis.

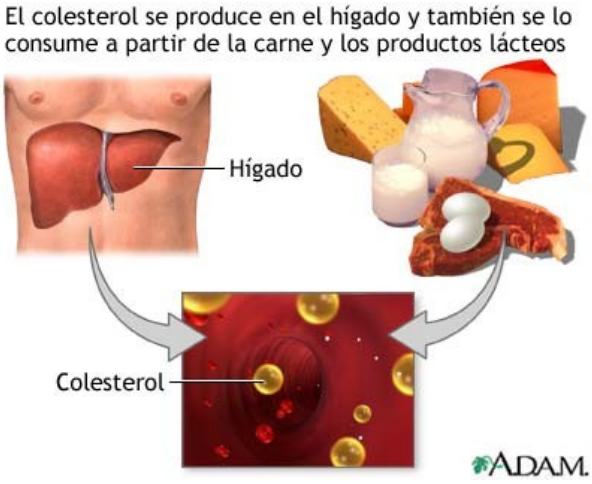
LIPIDOS	Valores típicos (mg/dL)	Deseable (mg/dL)
Colesterol	170 -210	< 200
LDL colesterol	60 - 140	< 130
HDL colesterol	35-85	> 40
Triglicéridos	40 - 150	< 135

- El **VLDL** y el **QM** se encargan de transportar los triglicéridos en nuestro cuerpo
  - La lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) está compuesta principalmente de colesterol, con muy poca proteína.
  - La VLDL es frecuentemente conocida como colesterol malo debido a que deposita el colesterol en las paredes de las arterias.
  - Los niveles altos de VLDL están asociados a la aterosclerosis y a la enfermedad coronaria.

Figura 1. L as lipoproteínas son complejos esféricos macromoleculares

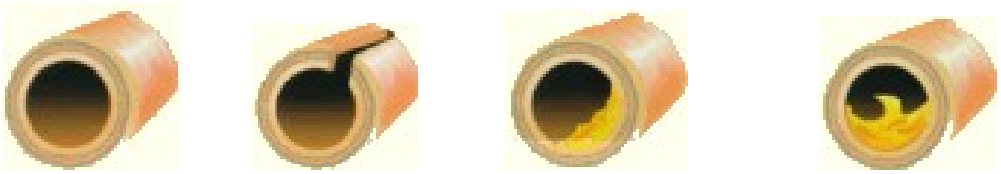


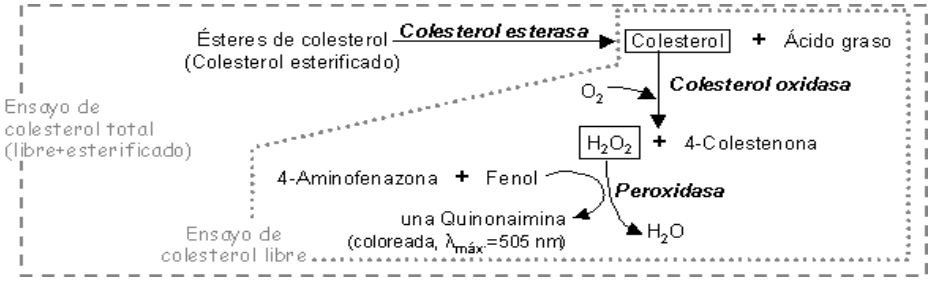
- **<u>Colesterol bueno</u>:**
  - Compuesto por HDL y LDL, ambos son ésteres del colesterol
  - El colesterol que se une a la partícula HDL es el **colesterol "bueno",** porque se encarga de transportar el exceso de colesterol "malo" de nuevo al hígado para ser destruido, protegiendo por tanto las paredes de las arterias



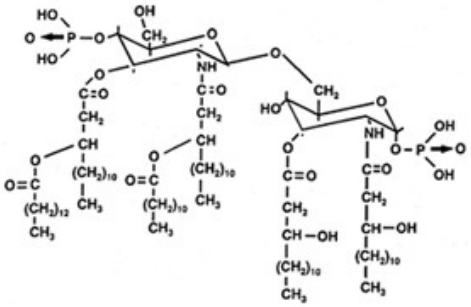
  - En grandes concentraciones es perjudicial (**colesterol malo**)
    - Se desarrollarán patologías de hipercolesterolemia y se puede sufrir arterosclerosis, ésta aparece cuando se forman ateromas que son deposiciones de LDL en nuestras arterias
    - **Arteriosclerosis:** concepto genérico de daño en la arteria

NORMAL LESIÓN INICIAL PLACA AVANZADA PLIEGUE CORONARIO





LIPOPOLISACÁRIDOS



Características:

- Unión de lípidos a glúcidos
- Estos lípidos conjugados son menos abundantes que las lipoproteínas
- Semejantes a los gangliósidos, desde le punto de vista estructural
- En membranas celulares
- Transducción de señales y reconocimiento celular

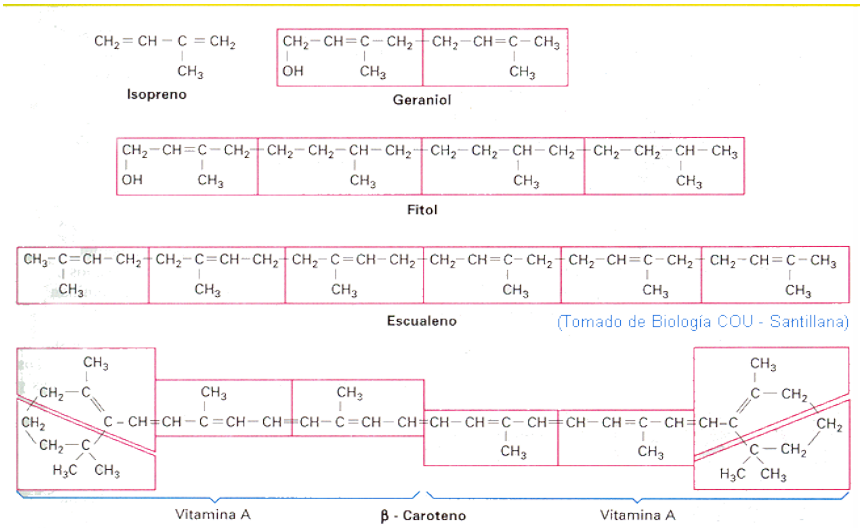
B.4. LÍPIDOS ISOPRENOIDES

TERPENOS

Compuestos que aparecen cuando diferentes grupos de isoprenos se asocian entre sí. Los podemos encontrar como aromas, cadenas lineales que poseen un nº de átomos de carbono múltiple de 5.

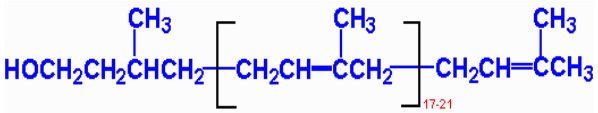
En función de los átomos de carbono se pueden clasificar en:

- **Monoterpeno:** 10 átomos de carbono (geraniol – geranio, limolenio – limonero)
- **Diterpeno:** 20 átomos de carbono (fitol, estructura de la clorofila)
- **Triterpeno:** 30 átomos de carbono (escoaleno, unidad importante para la síntesis del colesterol)



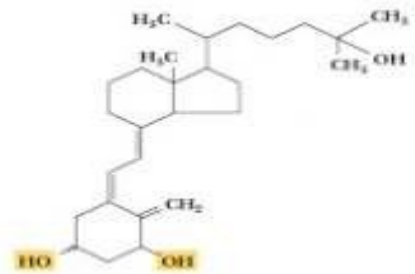
Decolioles. Características:

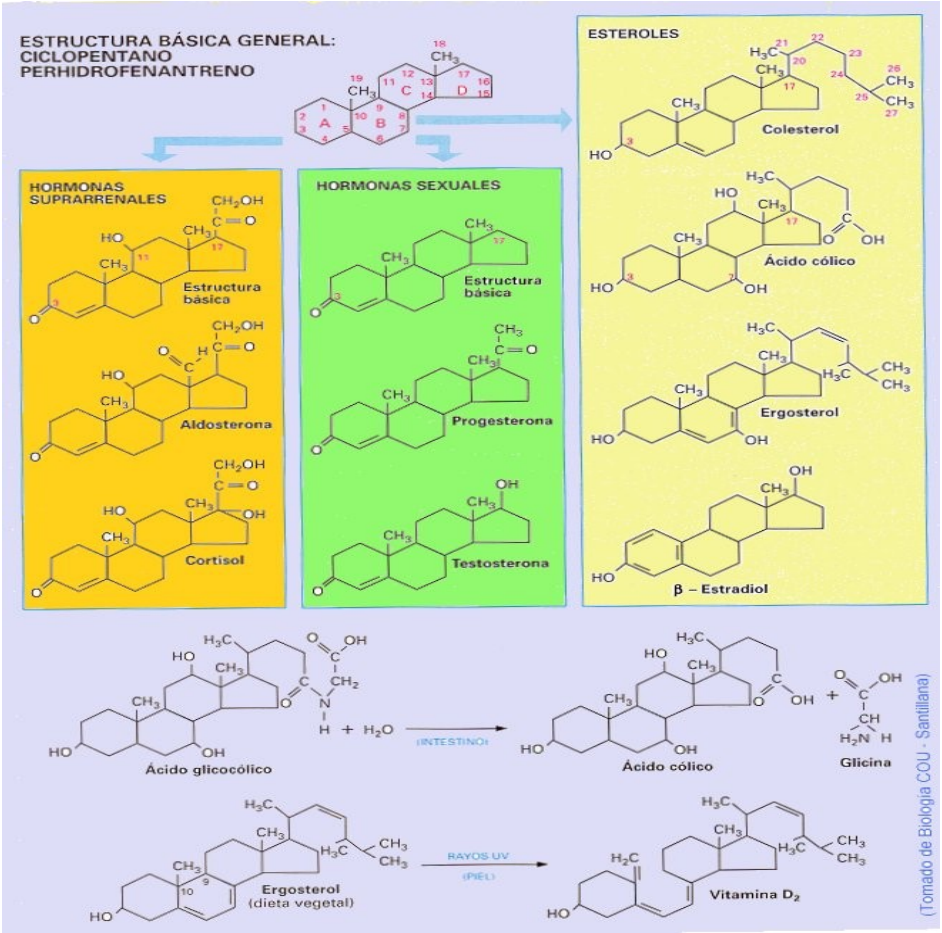
- Terpeno que no se forma de acuerdo con las características anteriores.
- El nº de átomos de carbono no es múltiplo de 5
- Están compuestos por 16-20 unidades de isopreno
- Presentes en la membrana de Golgi y en el retículo endoplasmático.



ESTEROIDES. Características:

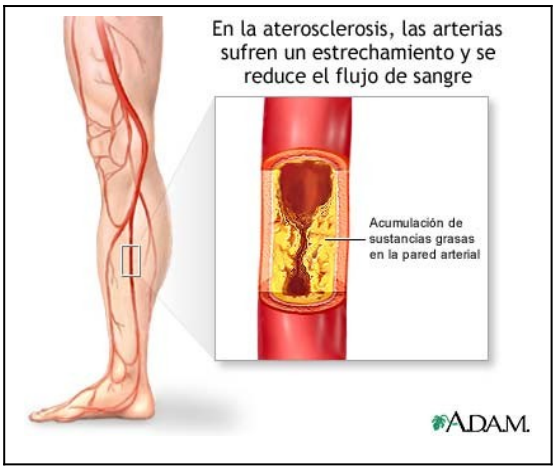
- Estructura. Anillo de **<u>ciclipentanopenhidrofenantreno</u>**
- C13 grupo metilo (C18), C10 grupo metilo (C19)
- Tiene 19 átomos de carbono
- En la posición C17 se pude asociar una cadena lateral de diferente naturaleza (C20)
- Estructura típica del colesterol





Tipos

- ***Esteroles***
  - Compuesto más importante desde el punto de vista fisiológico
  - Patologías:
    - **Hipercolesterolemia:** concentración elevada de LDL (colesterol malo) en sangre
    - **Arterosclerosis:** depósitos de LDL que se acumulan en las arterias (atorema)



- ***Vitamina D***
  - Se encuentra en diferentes estados
  - Forma activa D_3 colecalciferol

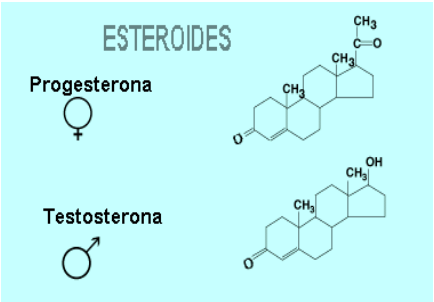
- ***Caticofenoles***

- Reguladores del metabolismo
- Síntesis corteza suprarrenal, exceptuando a la progesterona
- Cortisol y corticosterona

- ***Hormonas sexuales***

  - Reguladoras
  - División en dos grupos

    - **Andrógenos:** hormonas masculinas (testosterona)
    - **Estrógenos:** hormonas femeninas (17 b estradiol)



RETINOLES Y CAROTENO

Características generales:

- No pueden ser sintetizados por el organismo, los tenemos que adquirir con la dieta
- Tiene un anillo no aromático, asociado con la cadena lateral, posee dobles enlaces conjugados (estructura general)
- Cuando ingerimos alimentos, lo que estamos ingiriendo es el **caroteno**, posteriormente el metabolismo lo oxida dando lugar a:

  - Retinoles
  - Retinales
  - Óxido retinoico

  →

    - Precursores de la vitamina A
    - Son antioxidantes

- Regulan y controlan el crecimiento y diferenciación celular, están presentes en el tejido epitelial

- **TOCOFENOLES**

Características generales:

- Dan lugar a la síntesis de la vitamina E

- **POLIPRENILQUINONA**

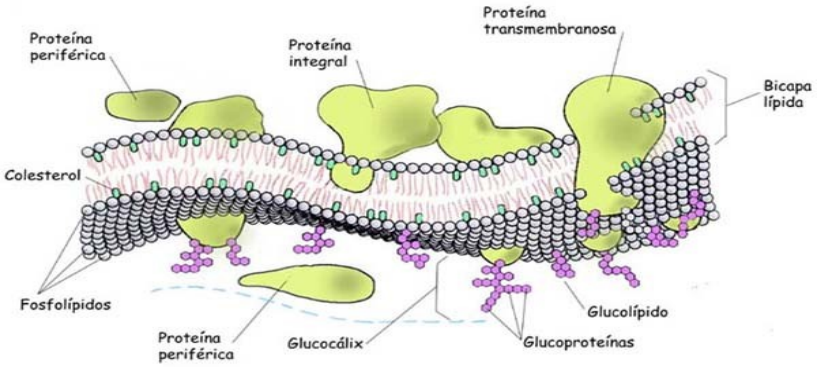
Características generales:

- Son precursores de la vitamina K
- **Coenzima Q:** participa en el proceso de transporte de electrones (mitocondria)
- **Plastoquinona:** igual que la coenzima Q pero en la clorofila

B. MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Plasmática: membrana que confiere identidad ala célula. Interviene en la separación del contenido extracelular del intracelular.

Intracelular: dentro de una célula encontramos una serie de orgánulos que aparecen gracias a la existencia de unas membranas que crean unos compartimentos dentro de la célula, esos compartimentos tienen funciones diferentes.



Funciones:

- Membrana de una célula plasmática capaz de determinar que sustancias entran y cuales no y cuales salen y cuales no (control transporte de sustancias), gracias a una molécula que actúa como transportador específico.

- Poseen una serie de enzimas que desempeñan funciones celulares importantes
- Permitir el reconocimiento entre células propias y extrañas, antígeno de histocompatibilidad (elementos de reconocimiento celular)
- No son fronteras pasivas, son fronteras activas

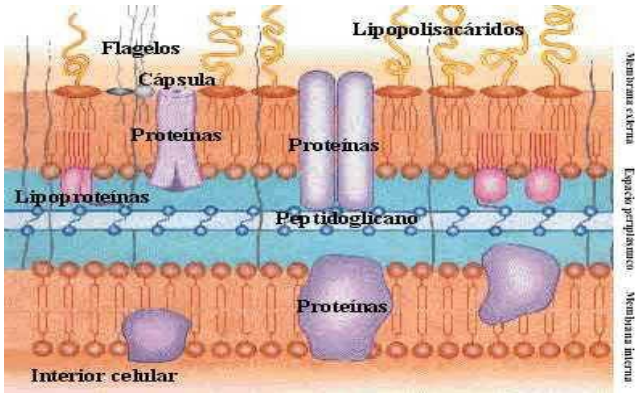
COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LA MEMBRANA

La composición química favorece la formación de su estructura (mosaico fluido), formado por diversos elementos, no es una estructura fija, ni rígida.

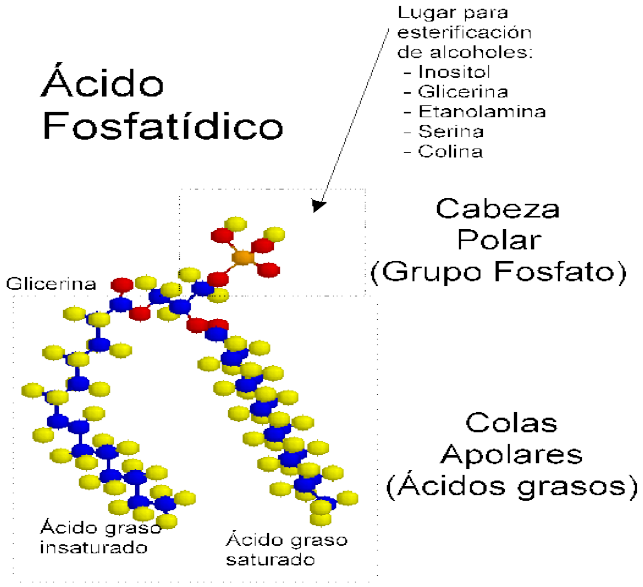
LÍPIDOS. Características:

- Constituyen el 40-80% del peso seco de la membrana
- Son macromoléculas las más abundantes
- El rango es tan amplio porque todas las membranas no están implicadas en la misma actividad, esa variación en la composición de la capa lipídica es la que va a determina la función
- **Fosfolípido:**
    - Composición:
        - Cabeza: formada por un grupo polar, grupo fosfato, molécula de glicerol
        - Cola: formada por un ácido graso (diferente naturaleza). Dependiendo de su composición habrá una estructura más o menos fluida

          > instauración > fluidez, > saturación < fluidez
    - Gracias a ellos aparece la bicapa lipídica

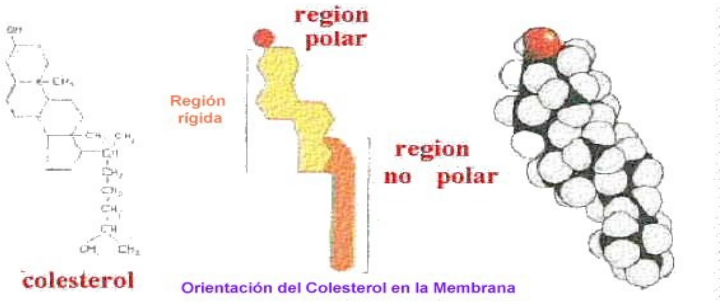


- Confieren especificidad funcional a la célula
- En temperaturas bajas los lípidos pasas a ser sólidos porque hay un mayor nº de enlaces



<u>COLESTROL</u>. Características:

- Es un lípido isoprenoide
- No es capaz de formar la capa lipídica
- Su integración en la estructura de la bicapa tiene cierto carácter antipático (polar y apolar) gracias a la presencia de un grupo OH que actuaría como cabeza polar (posición 3-b)
- Es muy abundante en la mielina (vaina de la neurona)



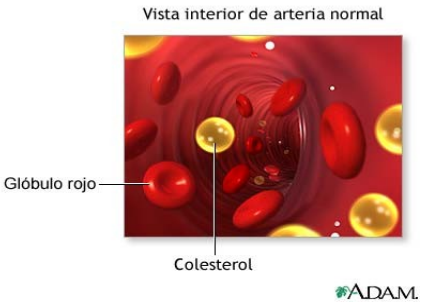
- **Funciones:**
  - Regulan y mantiene la fluidez de la membrana, hacen que la fluidez sea constante
  - Cuando se encuentra con dos cadenas insaturadas, impide que formen enlaces entre sí, dejando mayor fluidez. si éstos se asociaran la estructura se volvería más rígida

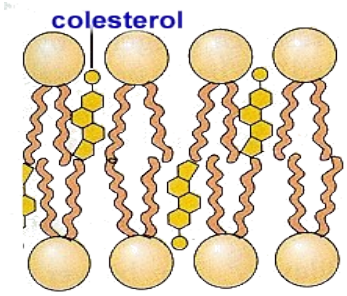
> nº de enlaces < fluidez, < nº de enlaces > fluidez

Saturado

Insaturado

Enlaces débiles con fuerzas de Van der Waals (colesterol unión fosfolípido). Cuando se une a un ácido graso hace anclaje y la estructura se vuelve más rígida porque se hacen enlaces entre el colesterol y el ácido graso.

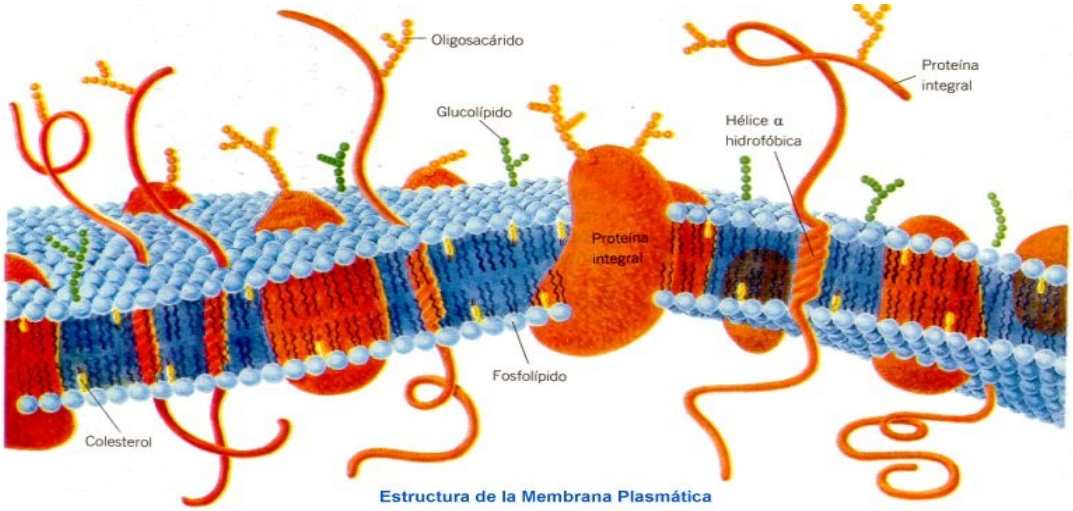




- No existen mecanismos genéticos. La posición no está predeterminada, tan solo lo está la proporción y la naturaleza. La dieta a largo plazo controla la posición de los fosfolípidos

PROTEÍNAS. Características:

- 50-70 %, intervalo de variación muy grande, especialización función membrana
- Mielina 19% del peso seco
- **Intrínsecas**
    - Integradas en la bicapa lipídica
    - Intervienen en la formación de la bicapa
    - Transmembranas: proteínas que atraviesan la bicapa
- **Extrínsecas**
    - Exteriores a la bicapa pero ligadas a algún componente de la bicapa
    - También se pueden denominar periféricas



ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA

Características:

- Es un mosaico fluido
- Fluido porque los componentes no están fijos, su estructura no es estática
- Unidas mediante enlaces muy fuertes a los lípidos
- Movilidad lateral (fluidez)

- **Flip-flop:** consiste en un salto de lámina de los lípidos, ese movimiento es termodinámicamente imposible debido a la gran cantidad de energía que se requiere
- Ensamblaje de lípidos y proteínas (mosaico), es espontáneo.

C. TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA MEMBRANA

Es un trasiego de solutos, gases (CO_2 y O_2) y agua a través de esa capa lipídica

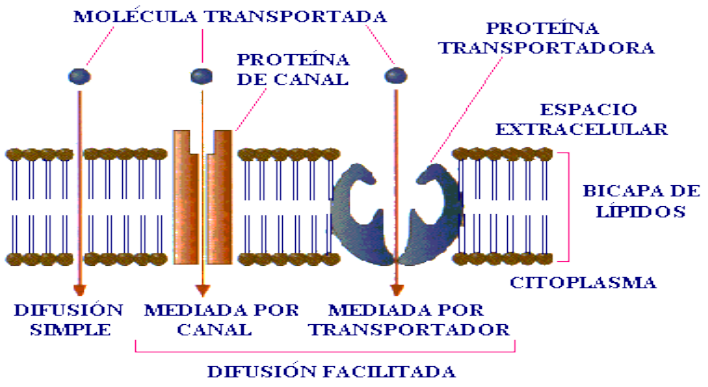
DIFUSIÓN SIMPLE

Características generales:

- El transporte más sencillo es la difusión simple, en la cual la sustancia viajará del lugar donde esté más concentrada hacia donde esté menos concentrada.
- Son moléculas pequeñas de carácter lipídico
- También se transportan gases y agua
- No es una reacción química
- Es un paso físico a través de la bicapa lipídica
- Es un mecanismo de transporte activo.
- Está a favor del gradiente de concentración

> diferencia de concentración > velocidad de transporte

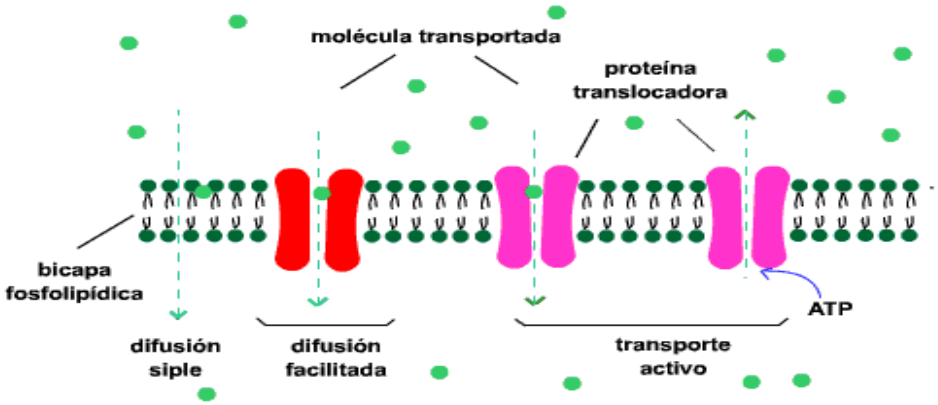
- La velocidad del transporte es directamente proporcional al ardiente de concentración



- **SISTEMA DE TRANSPORTE TRANSPORTADOR O PORTADOR.**

Características generales:

- El resto de solutos requieren unos sistemas específicos de transporte
- Determinan como deben atravesar la bicapa
- Es un fenómeno de competitividad y saturación



TRANSPORTE MEDIADO PASIVO. Características:

- La variación de energía libre que se produce es < 0
- No requiere energía para el transporte
- Es un proceso espontáneo
- Intercambio de Na y de glucosa
- El Na actúa como un motor de transporte.
- La finalidad del transportador es la captación de glucosa de sangre para generar energía

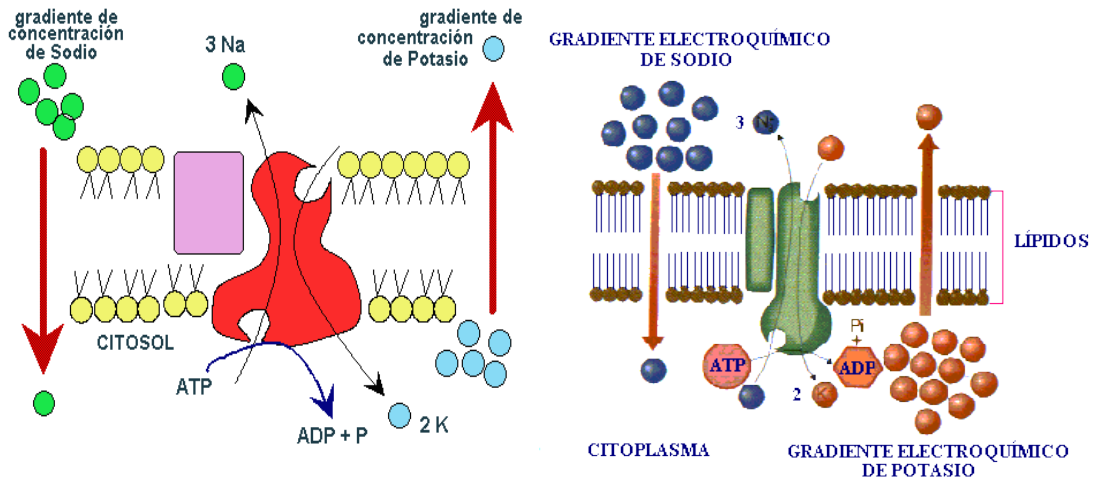
Bomba: en un primer momento el transportador queda abierto al exterior, aquí la concentración de Na es elevada. El proceso comienza con la captación de un catión de Na, el cual se unirá por un lada al Na y por otro a la glucosa, tras es proceso de unión, el transportador quedará abierto hacia el interior celular liberando el Na, éste volverá al espacio extracelular porque será expulsado por la bomba sodiopotásica. La glucosa quedará en el interior de la célula, quedando libre el transportador que volverá a su posición inicial (hacia el espacio extracelular).

TRANSPORTE MEDIADO ACTIVO. Características:

- La variación de energía liberada a > 0
- Para el transporte se requiere energía
- Hace posible el trasiego de moléculas en contra de gradiente

<u>Transporte primario</u>: la energía procede del ATP.

***Bomba sodiopotásica*:** en un primer momento ese transportador esta abierto hacia el exterior de la célula, a continuación capta 3Na, produciendo una transformación del ATP en ADP, quedando abierto hacia el interior de la célula con el fosfato unido, está es capaz de captar 2K del exterior que albergan en esa cavidad, liberando el K en el contenido citoplasmático: mediante el consumo de ATP eliminamos 3Na y captamos 2K. El potasio en el interior celular posee una concentración de 140 mmol, mientras en el exterior celular de 5 mmol.



<u>Transporte secundario</u>: la energía produce de la diferencia que existe en el gradiente de iones que hay a ambos lados de la membrana (protones)

TRANSPORTADORES. Características:

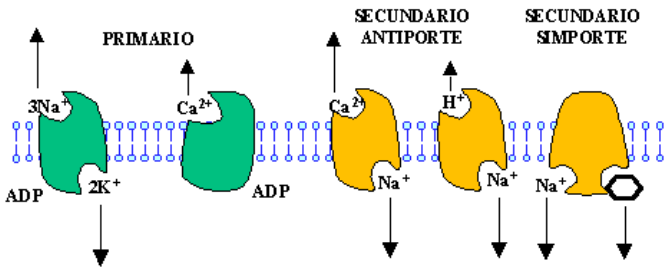
Se pueden clasificar en función de:

a) Carácter eléctrico transportado que regulan

- Transporte electroneutro: no existe la separación de cargas a lo largo de la membrana
- Transporte electrogénico: si que existe separación de cargas (bomba sodiopotásica)

b) Nº de sustratos que transportan y dirección

- Sistema uniporte: sólo es capaz de transportar un soluto
- Sistema biporte cototransporte: capaz de transportar dos solutos a la vez. Dependiendo de la dirección de los sustratos.
    - *Simporte:* cuando los dos sustratos van en la misma dirección, también se le puede denominar transporte paralelo
    - *Antiporte*: cuando los dos sustratos van en sentido contrario, también se le llama transporte antiparalelo (bomba sodiopotásica)

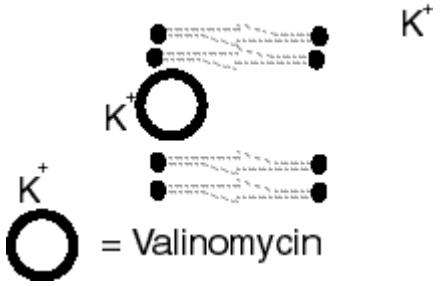


TRANSPORTE ACTIVO

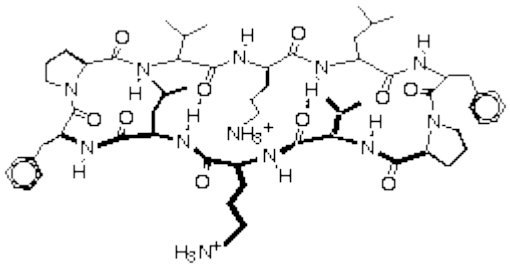
Iófonos. Características:

- Son molécula que impiden la existencia de gradientes de concentración o iónicos a ambos lados de la membrana
- La mayoría son antibióticos

- Se pueden clasificar en:
  - Transportadores móviles (**Valinomicina**)
    - Valina + ácido
    - Estructura apolar, exterior polar
    - Permiten el paso de K a través de la membrana, anulando de esta manera el gradiente.
    - La concentración entre el interior y exterior celular es igual
    - Es específico porque sólo actúa con el K



  - Iófonos estrictos (**Gamidicina**)
    - A través de los poros pasan el K y el Na
    - Concentración de Na y K dentro y fuera de la célula igual
    - No es específico porque puede actuar tanto con el Na como con el K



TEMA VIII: HORMONAS, MECANISMOS DE INTERNALIZACIÓN DE SEÑALES

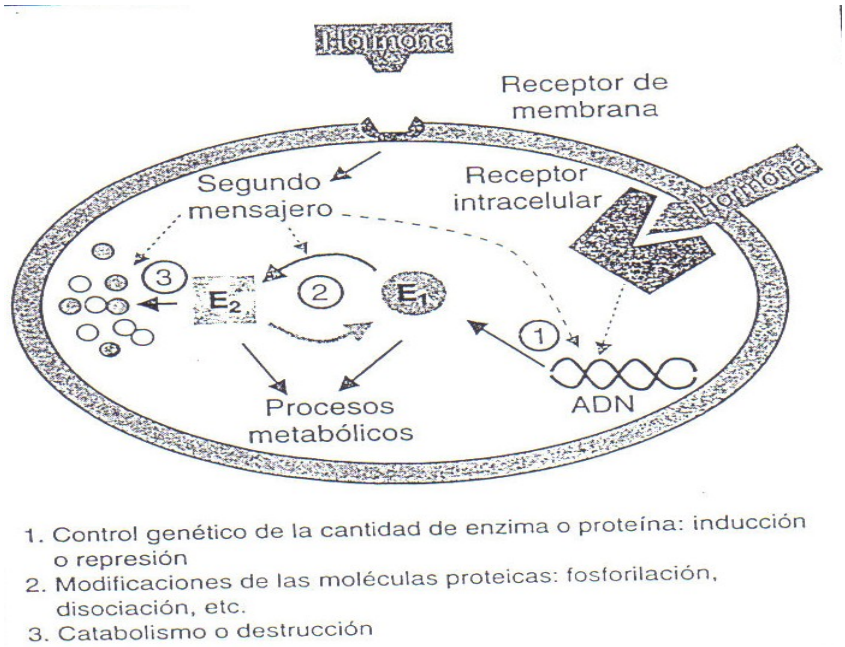
A. GENERALIDADES

Características generales:

- Mecanismos de comunicación intracelular.
- Una hormona transmite información y actúa como reguladora.
- Hay dos sistemas que posibilitan esta comunicación:
    - **Neurológicos:** estímulos eléctricos.
    - **Endocrinos**: estímulos químicos.
- Si una neurona se comunica con ambos sistemas entonces estamos hablando de **neuroendocrina.**

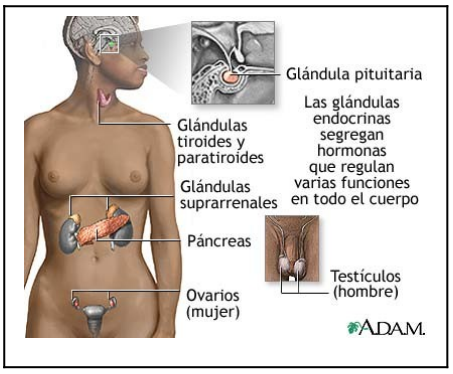
DEFINICIÓN DE HORMONA: Una hormona es una sustancia química que se produce en unas células determinadas y que ejercer su acción en otro u otros tejidos más o menos distantes, a los que llega a través del sistema circulatorio sanguíneo.

- Provoca un estímulo para excitar la célula y así transmitir una información.
- Mensajero químico sintetizado por el sistema endocrino.



B. CLASIFICACIÓN DE HORMONAS

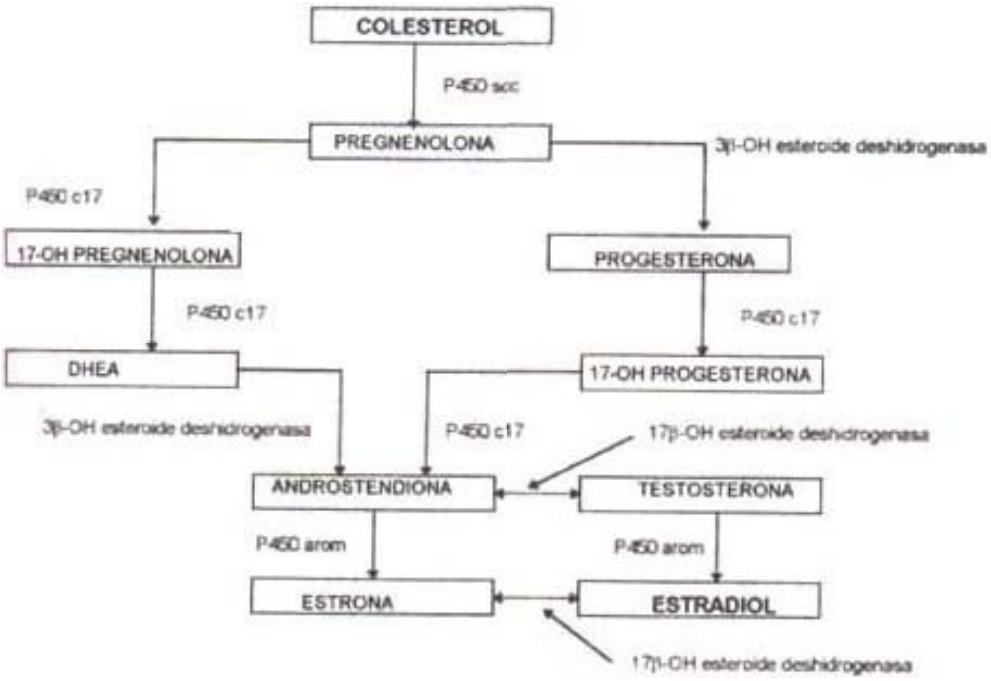
Clasificación en función de la distancia a la que actúan:



- **Hormona autocrina:** la hormona actúa sobre la célula que la sintetiza.
- **Hormona paracrina:** la hormona ejerce su efecto sobre todas las células que le rodean, es decir, que rodean a la célula que la sintetizó.
- **Hormona endocrina:** la hormona actúa sobre las células muy distintas de aquella original que la sintetizó.

Clasificación en función de la naturaleza química:

- **Hormona *esteroides***
  - Derivan del colesterol.
  - Regulan el metabolismo.
  - Regulan los balances de sales y agua.
  - Regulan los procesos inflamatorios y la función sexual.



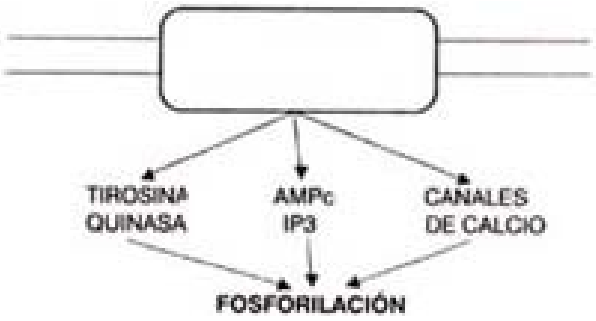
- **<u>Hormonas *derivadas de aminoácidos*</u>**

  - Destacan la **epinefrina y norepinefrina** que:

    - Regulan la contracción y relajación del músculo liso.
    - Regulan la presión sanguínea.
    - Regulan el ritmo cardíaco.
    - Regulan los procesos de lipólisis y glucogenolisis.
    - Las hormonas tiroideas que regulan el metabolismo.

- **<u>Hormonas *peptídicas*</u>**

  - Son un grupo grande.
  - Regulan procesos en todos los tejidos corporales, incluyendo la eliminación de otras hormonas.



- MECANISMOS DE UNIÓN DE LA HORMONA A LA CÉLULA

Una célula en su membrana posee un receptor proteico al que se une la hormona, si dicha unión se realiza se potencia la síntesis de un componente químico, en concreto el segundo mensajero.

RECEPTOR PROTEICO + HORMONA = SEGUNDO MENSAJERO

Este segundo mensajero puede actuar a tres niveles:

- Regula directamente los procesos de traducción y trascripción del DNA.
- Es capaz de modificar las proteínas sintetizadas.
- Catabolismo o destrucción.

El segundo mensajero es capaz de degradar directamente los productos de las diversas reacciones químicas de las células. También puede ocurrir que la hormona atraviese la membrana por sistemas de transporte activo y unirse a un receptor del interior de la célula, por tanto:

- Regularía los procesos de traducción y trascripción del DNA.

C. SISTEMA DE LA ADENILATOCICLASA Y PROTEÍNQUINASA

En la membrana celular están presentes:

- Receptores de hormonas.
- Familia de proteínas G, el cual es un grupo proteico formado por tres unidades: Gβ, Gγ, Gα GAMMA.
- Adenilato ciclasa.

La hormona, el glucagón, llega a la membrana donde se encuentra su receptor al que se une, mientras que no se produzca dicha unión la proteína G tiene GDP unido (este

GDP se halla en el interior de la célula como resultado de distintas reacciones químicas).

Cuando la hormona se encaja al receptor, la proteína Gγ y Gβ se separan de la Gα, la cual intercambia el GDP por GTP lo que hace o provoca la activación de la Adenilato-ciclasa. Al activarse activa una reacción catalizadora que hidroliza el ATP para convertirlo en cAMP cíclico o 3-5cAMP que no es otro que el segundo mensajero.

Cuando ya se ha formado el cAMP cíclico, posteriormente se activa la proteínquinasa A la cual tiene dos subunidades reguladoras y otras dos subunidades catalíticasa.

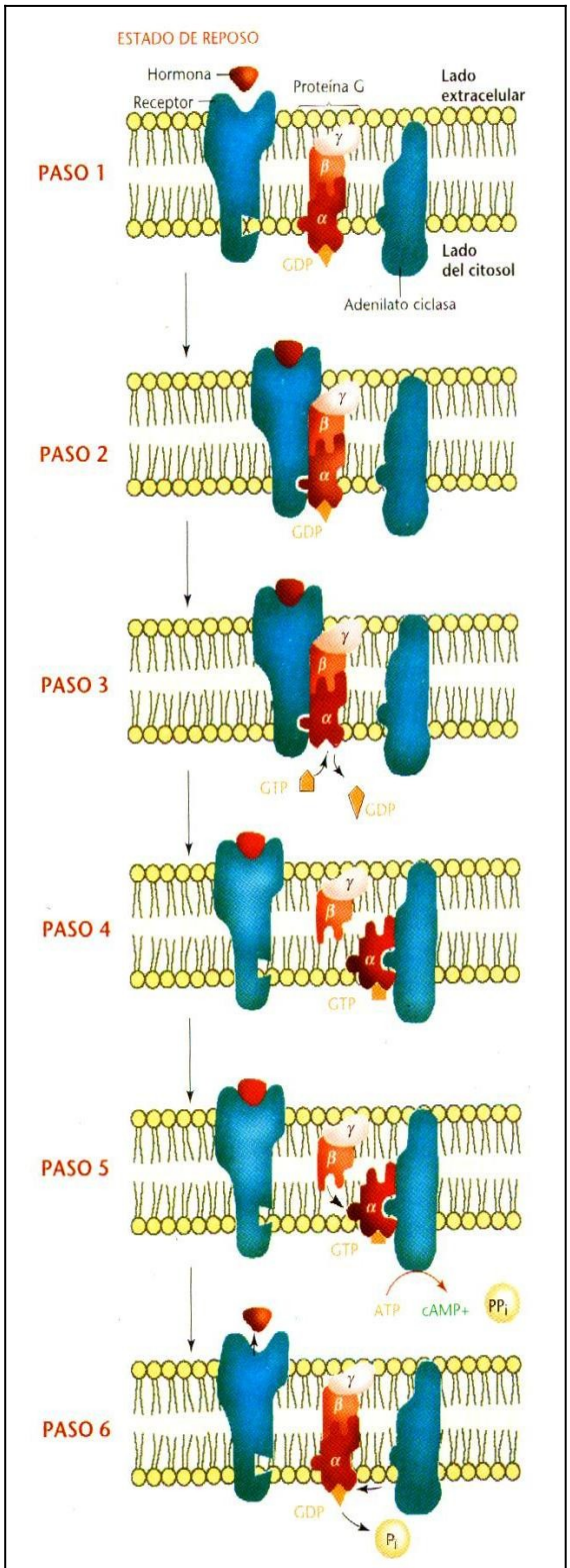


Figura 7.
Activación de la adenilato ciclasa por unión de una hormona a su receptor.

AMP cíclico + 2 subunidades reguladoras

↓

Activación del proteínquinasa A

↓

Cataliza reacciones.

↓

Fosforila otras enzimas.

↓

Inactiva las enzimas ya que les añade un grupo fosfato.

↓

Reactivación de las enzimas gracias la proteína fosfatasa que les quita el fosfato.

<u>En presencia de</u>:

Cafeína y tecfilina son enzimas que potencian la existencia del cAMP cíclico lo que provoca la aceleración del metabolismo de la célula. Produce un estado de ansiedad.

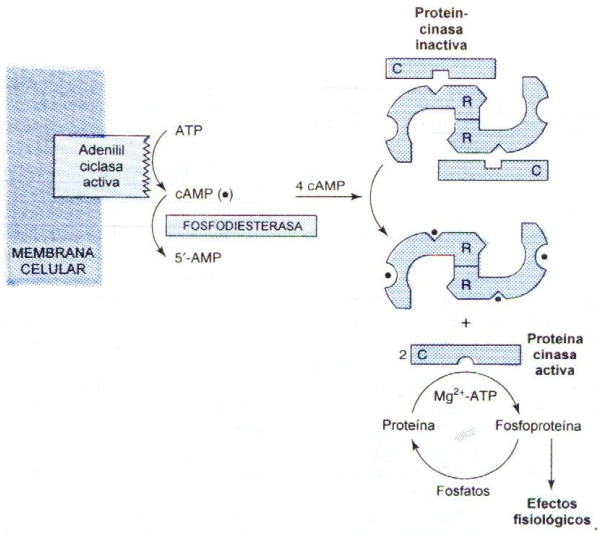


Figura 9. Regulación hormonal de procesos celulares a través de proteína cinasas dependientes de cAMP. El cAMP (•) generado por acción de adenilil ciclasa (activado como se muestra en la figura 44–4) se une a la subunidad reguladora (R) de la proteína cinasa dependiente de cAMP. El resultado es la liberación y activación de la subunidad catalítica (C).

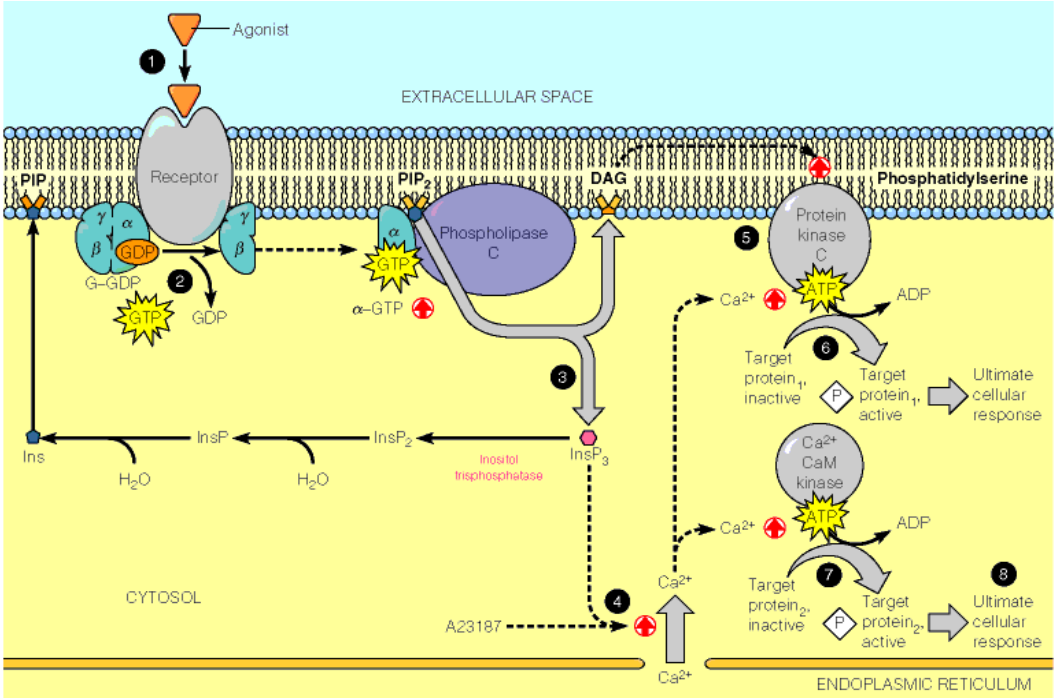
D. <u>SISTEMA DE LA FOSFOLIPASA, FOSFATOS DE INOSITOL Y Ca</u>

<u>Fosfolipasa inositol Ca. Está presente:</u>

- Una membrana
- Un receptor, al cual se une la hormona del torrente sanguíneo
- Proteína G, es un heterotrímero compuesto por tres subunidades. Esa proteína cuando la hormona no está unida al receptor, tendrá unida el GDP, cuando llegue al receptor, está se activará y el GDP se intercambiará por GTP
- Una enzima (fosfolipasa), ésta degrada los fosfolípidos (rompe su cadena). actúa sobre un tipo concreto de fosfolípidos que suponen entre el 2-8% de los fosfolípidos de membrana (**fosfoinositos 4,5-difosfato**), el cual actúa directamente sobre este fosfato y lo hidroliza, dando lugar a dos compuestos:
    - **DGA** (diacil glicerol):
        - Queda siempre en la membrana plasmática
        - Es necesario para la síntesis de:
            - Leucotrieno
            - Tromboxanos
            - Prostaglandinas
    - **IP_3 inistol 1,4,5-trifosfata. Características:**
        - Actúa directamente sobre el transporte del calcio que hay en el retículo endoplasmático.
        - Cuando hay grandes cantidades de IP_3 1,4,5-trifosfato, se activan los transportadores de calcio, liberándolo al citoplasma, aumentado la concentración de este.
        - El calcio actúa como segundo mensajero, el calcio activaría otra serie de enzimas gracias a una **proteiquinasa** denominada **proteína Ca M** (dependiente del Ca)
        - Mientras que el IP3 esté en el citoplasma, actuará mediante su degradación por las fosfatasas, perdiendo un grupo fosfato, quedando:

            IP2 + IP fosfatasa (inactivación)

        - Elimina de forma secuencial unidades de fosfato, quedando disponibles para la síntesis del fosfato original (fosfoinositos 4,5-difosfato)



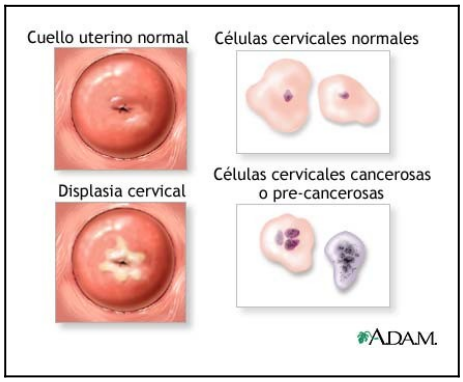
E. RECEPTOPATIAS

Para que una hormona actúe tiene que haber un receptor para que la reconozca, si ésta se altera el reconocimiento del receptor también se verá alterado.

- **DISPLASIAS Y TUMORES MALIGNOS**

Son unas mutaciones activadoras de receptores para factores de crecimiento

Displasia: desarrollo anómalo de un órgano concreto
Tumores malignos: conjunto de células que se están reproduciendo anormalmente



Se desarrolla una mutación que activa los receptores del crecimiento, si éstos se desarrollan desmesuradamente traerán consigo graves problemas. Los receptores para los factores de crecimiento se activan en gran cantidad.

- **SÍNDROME DE WAARDENBURG**

Consiste en una serie de mutaciones con inhibición de las funciones de receptores para factores de supervivencia.

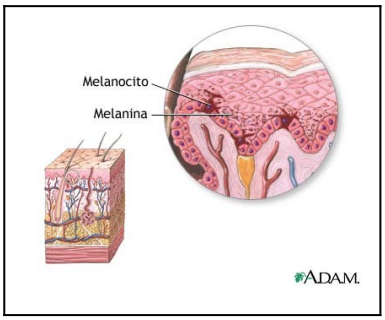
Factores de supervivencia:

- **Síntesis de células sanguíneas:** pueden producir anemia, y en casos muy graves sordera
- **Síntesis de célula germinales:** células de la reproducción (óvulo y espermatozoide), pueden producir esterilidad y en casos muy graves sordera
- **Fabricación de melanocitos:** su fabricación es inhibidora (albinos)

APARICIÓN DE PIGMENTO TÍPICO DE PELIRROJOS

Características generales:

- No es una patología
- Es un cambio fenotípico que se debe a la síntesis de los receptores con alguna leve modificación
- Variantes alélicas de los receptores de hormonas estimulantes de los melanocitos (HSH)
- Pelirrojos: alteración receptor, son activos pero no actúan a la velocidad que deberían actuar, apareciendo pigmentos de color rojo



Transporte a través de membrana

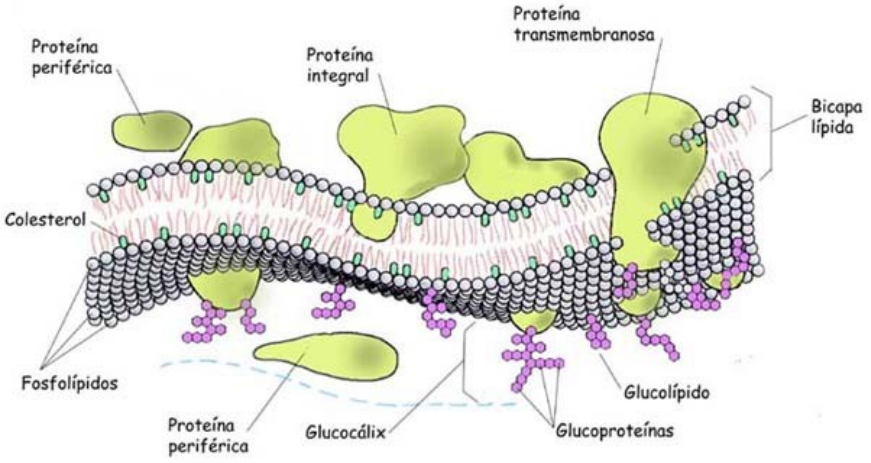
INTRODUCCIÓN

La bicapa lipídica de la membrana actúa como una ***barrera que separa dos medios acuosos***, el medio donde vive la célula y el medio interno celular.

Las células requieren nutrientes del exterior y deben eliminar sustancias de desecho procedentes del metabolismo y mantener su medio interno estable. La membrana presenta una **permeabilidad selectiva**, ya que permite el paso de pequeñas moléculas, siempre que sean lipófilas, pero regula el paso de moléculas no lipófilas.

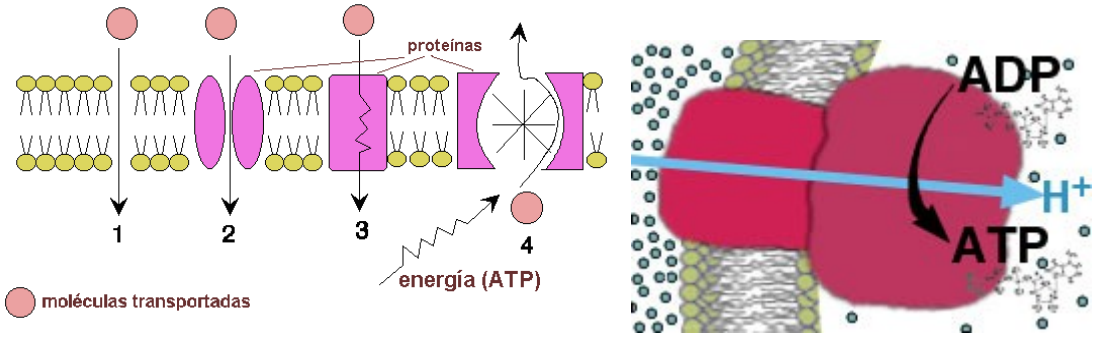
Uno de los tres principales procesos celulares que consumen energía, es el transporte activo, que se define como el movimiento de moléculas polares o iones a través de una membrana, en contra de un gradiente de concentración y en donde el sistema aumenta su energía.

Las membranas biológicas tienen la particularidad química de tener un núcleo no polar hidrocarbonato, que no permite el paso de moléculas polares. La célula por una parte protege así los metabolitos y moléculas polares que contiene en su interior, pero a la vez requiere de un proceso que le permita conseguir del exterior metabolitos y nutrientes polares, en ocasiones en concentraciones muy bajas y que también le permita excretar al exterior moléculas e iones polares.



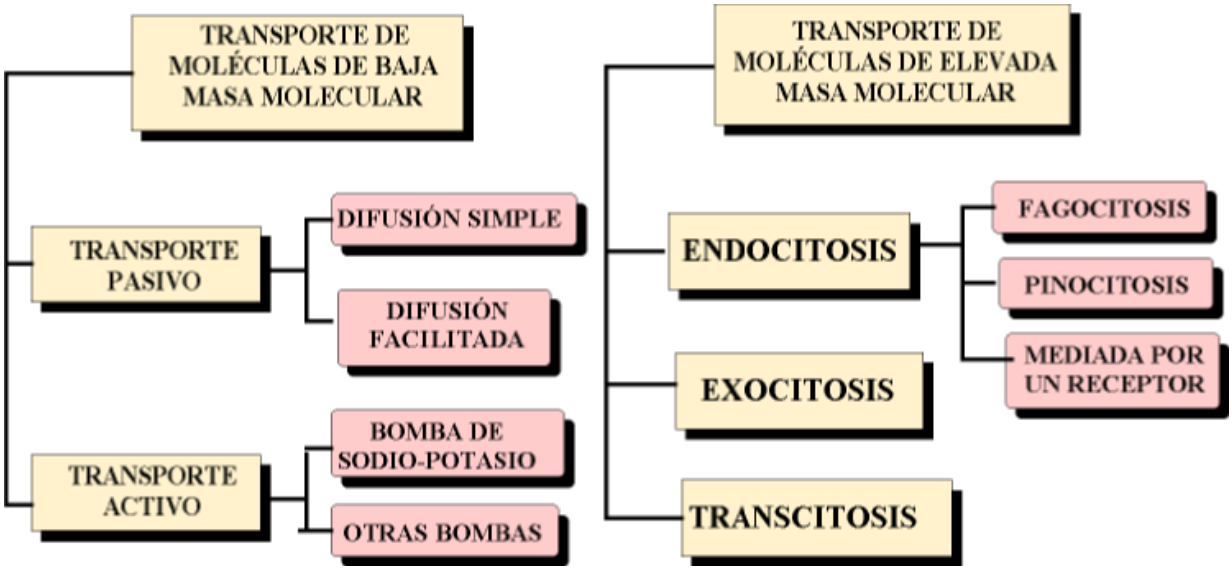
Para este fin, ha perfeccionado un sistema de transporte específico que puede efectuar el movimiento incluso en contra de gradientes de concentración muy elevados.

Además ayudan a mantener el estado estacionario metabólico, mantener constantes las concentraciones de electrolitos inorgánicos (K+ y Ca2+), a mantener las relaciones osmóticas de la célula y su medio, transmisión de información por el sistema nervioso, la conversión de energía del transporte electrónico en energía química del ATP durante la fosforilación oxidativa y fotosintética, etc.



Hasta hace pocos años se disponía de muy poca información fisicoquímica y de las bases moleculares del transporte activo. En la actualidad, nuestro conocimiento del transporte a través de membranas constituye un gran campo de investigación bioquímica que esta en rápido crecimiento.

Los mecanismos de transporte pueden verse en el siguiente esquema:



A. TRANSPORTE DE MOLÉCULAS DE BAJA MASA MOLECULAR:

- **EL TRANSPORTE PASIVO**. Es un proceso de difusión de sustancias a través de la membrana. Se produce siempre a **favor del gradiente**, es decir, ***de donde hay másconcentración hacia el medio donde hay menos***.

Este transporte puede darse por:

DIFUSIÓN SIMPLE. Es el paso de pequeñas moléculas a favor del gradiente; puede realizarse a través de la bicapa lipídica o a través de canales proteicos.

a) **Difusión simple a través de la bicapa**: mecanismo de transporte pasivo, sin consumo de energía celular. A favor del gradiente de concentración. Involucra a moléculas e iones.

Las sustancias liposolubles pueden atravesar fácilmente las membranas hasta que el soluto se equilibre a ambos lados de la bicapa. Las moléculas hidrofóbicas, moléculas polares de pequeño tamaño pero no cargadas se difunden más rápidamente

Así, entran moléculas lipídicas como las hormonas esteroideas, anestésicos como el éter y fármacos liposolubles.

Las moléculas no polares, oxigeno, dióxido de carbono, atraviesan directamente la bicapa por su liposolubilidad. Las moléculas polares atraviesan canales formados por las proteínas.

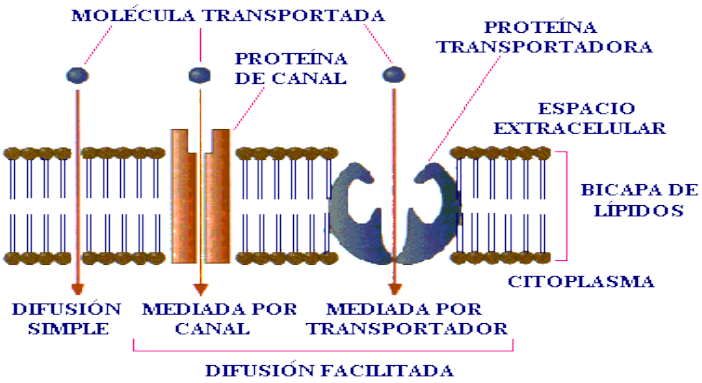
Algunas proteínas transmembrana presentan una estructura tridimensional en la cual los radicales polares de ciertos aminoácidos se disponen formando un canal hidrofílico que puede ser atravesado por agua (**osmosis**) y por iones hidratados como el sodio, potasio.
Algunos canales se mantienen permanentemente abiertos, otros solo lo hacen cuando llega una molécula mensajera que se une a una zona receptora especifica e induce a una variación de la configuración que abre el canal, o bien cuando ocurren cambios en la polaridad de la membrana. El transporte de agua se denomina **osmosis y el soluto diálisis.**

- **Ósmosis:** se define como el flujo de agua a través de membranas semipermeables desde un compartimiento de baja concentración de solutos hacia uno de concentración mayor. La osmosis se produce porque la presencia de solutos reduce el potencial químico del agua que tiende a fluir desde las zonas donde su potencial químico es mayor hacia uno menor.

b) Difusión facilitada: Permite el transporte de pequeñas moléculas polares, como los aminoácidos, monosacáridos, etc., que al no poder, que al no poder atravesar la bicapa lipídica, requieren que proteínas trasmembranosas faciliten su paso.

Estas proteínas reciben el nombre de **proteínas transportadoras** o **permeasas** que, al unirse a la molécula a transportar sufren un cambio en su estructura que arrastra a dicha molécula hacia el interior de la célula.

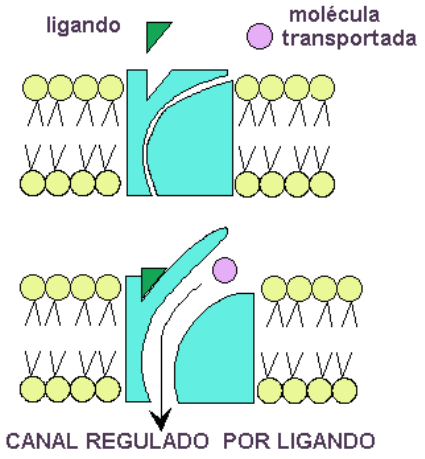
Facilitada: mecanismo pasivo a favor del gradiente de concentración que facilita el transporte de determinadas sustancias que en general son insolubles en lípidos, monosacáridos, ácidos grasos, aminoácidos. Requiere transportadores especiales

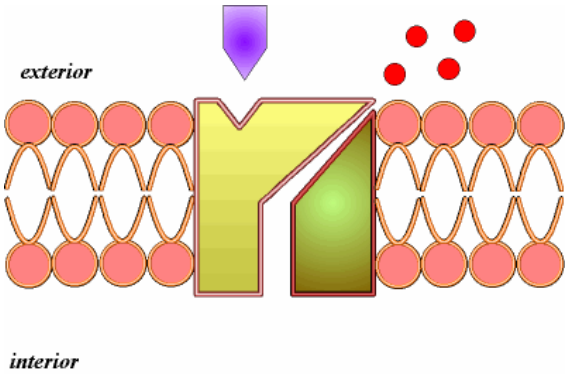


Esta difusión es mediada por un **transportador**. Depende de proteínas integrales de la membrana, cada proteína transportadora es específica de una sola molécula o de un grupo de moléculas de estructura relacionada.
La proteína transportadora expone los sitios de reconocimiento a una de las caras de la membrana, cuando la molécula por transportar se une a ella cambia la conformación y expone los sitios hacia el lado opuesto donde se libera la molécula.

c) **Difusión simple a través de canales. Se realiza mediante las denominadas** proteínas de canal. Así entran iones como el Na+, K+, Ca2+, Cl-.

Las proteínas de canal son proteínas con un orificio o canal interno, cuya apertura está regulada, por ejemplo **por ligando**, como ocurre con *neurotransmisores u hormonas*, que se unen a una determinada región, el receptor de la proteína de canal, que sufre una transformación estructural que induce la apertura del canal.





- **EL TRANSPORTE ACTIVO**. En este proceso también actúan proteínas de membrana, pero éstas requieren energía, en forma de ATP, para transportar las moléculas al otro lado de la membrana.

Se produce cuando el transporte se realiza en contra del gradiente electroquímico. Son ejemplos de transporte activo la **bomba de Na/K**, y la **bomba de Ca**.

Es un mecanismo para expulsar iones de sodio de la membrana celular y al mismo tiempo introducir iones potasio a la célula. Esta bomba se encuentra en todas la células del cuerpo y se encarga de mantener las diferencias de concentración sodio – potasio a través de la membrana y establecer un potencial eléctrico negativo en el interior de las células.

La proteína transportadora es un complejo de dos proteínas globulares separadas una con mayor peso molecular y otra más pequeña.

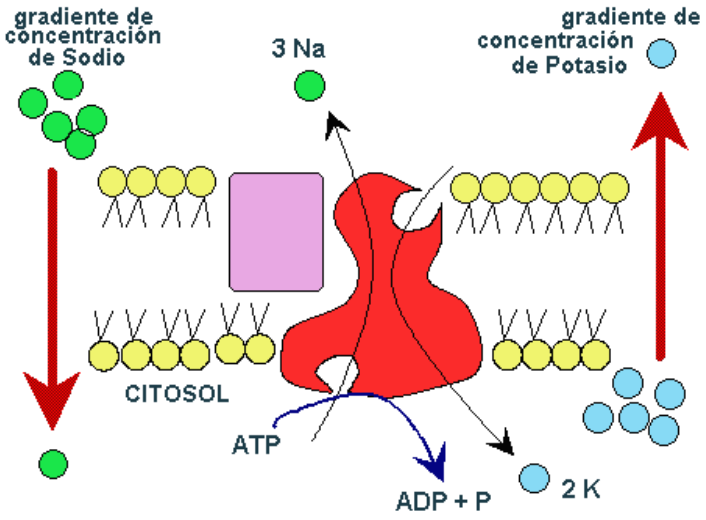
La de mayor tamaño presenta tres características específicas para la función de bomba:

- Cuenta con tres sitios receptores para unir iones sodio en su porción situada en el interior de la célula.
- Tiene dos sitios receptores para iones potasio en su lado exterior

LA BOMBA DE NA+/K+ Requiere una proteína transmembranosa que **bombea Na+ hacia el exterior** de la membrana y K+ hacia el interior.

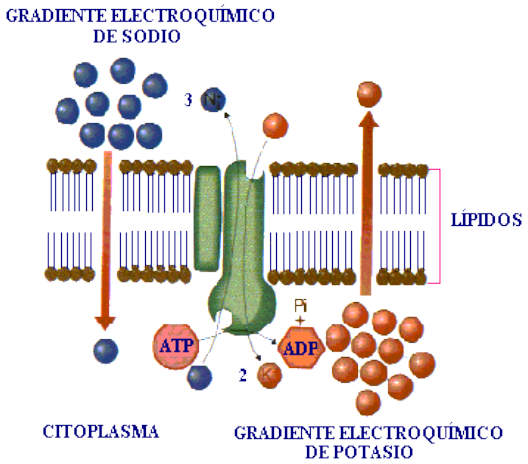
Esta proteína actúa contra el gradiente gracias a su actividad como ATP-asa, ya que rompe el ATP para obtener la energía necesaria para el transporte.

La porción interna de esta proteína adyacente o cercana a los sitios de unión para sodio, muestra actividad de ATPasa. La bomba ATPasaNa-K, la proteína transportadora es una ATPasa que intercambia tres iones de sodio intercelulares por 2 iones de potasio extracelulares mientras hidroliza ATP para obtener energía.



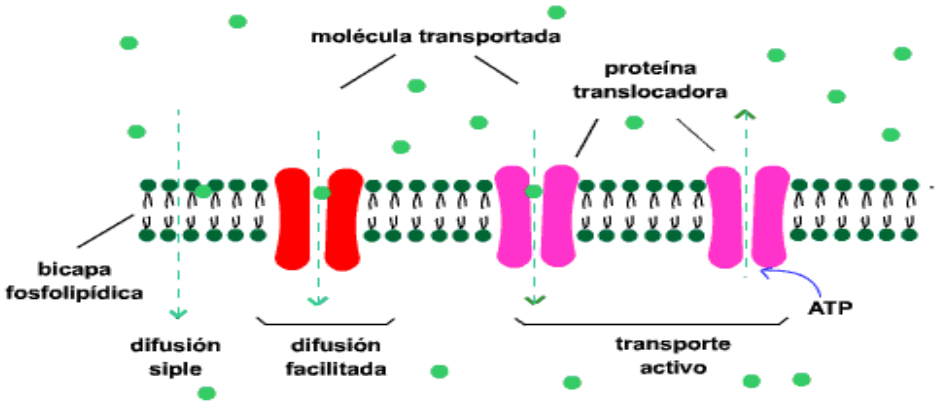
Por este mecanismo, se bombea 3 Na+ hacia el exterior y 2 K+ hacia el interior, con la hidrólisis acoplada de ATP. El transporte activo de Na+ y K+ tiene una gran importancia fisiológica.

<u>BOMBA DE CALCIO</u> En condiciones normales la concentración de calcio en el citosol es baja esto se logra mediante dos bombas de calcio, una en la membrana celular, que expulsa calcio hacia el exterior de la célula, la otra introduce iones calcio a uno o mas orgánulos vesiculares internos de la célula.



La proteína acarreadora atraviesa la membrana de lado a lado y actúa como ATPasa con capacidad para desdoblar ATP igual que ATPasa de sodio. Esta proteína tiene un sitio de unión para calcio en lugar de potasio

De hecho todas las células animales gastan más del 30% del ATP que producen (y las **células nerviosas más del 70%**) para bombear estos iones.



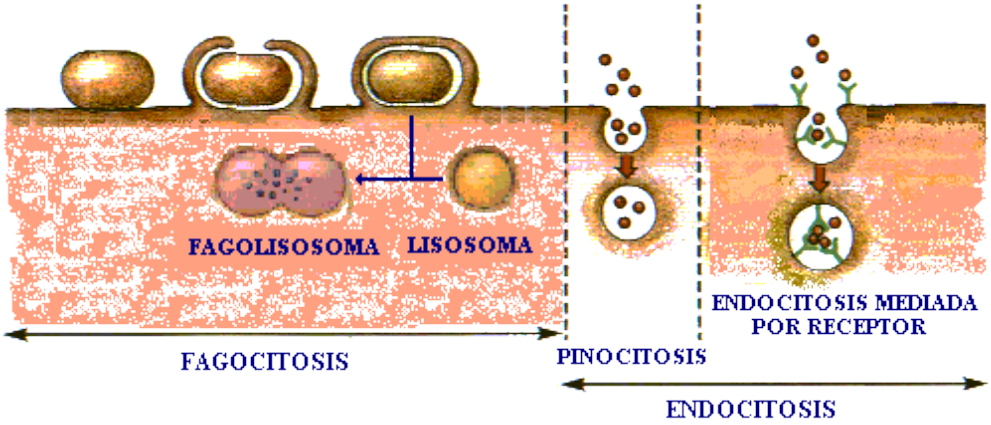
Los gradientes iónicos y los potenciales a través de membrana suministran la energía para que se realice el transporte, cuando se debe eliminar o incorporar una molécula muy grande o incluso un microorganismo entero, la membrana misma se compromete en el pasaje de la partícula organizando una vacuola donde esta queda contenida y es transportada.

B. TRANSPORTE DE MOLÉCULAS DE ELEVADA MASA MOLECULAR:

Para el transporte de este tipo de moléculas existen tres mecanismos principales: **endocitosis**, **exocitosis** y **transcitosis**. En cualquiera de ellos es fundamental el

papel que desempeñan las llamadas **vesículas revestidas**. Estas vesículas se encuentran rodeadas de filamentos proteicos de **clatrina**.

- **ENDOCITOSIS:** Es el proceso por el que la célula capta partículas del medio externo mediante una ***invaginación de la membrana*** en la que se engloba la partícula a ingerir. Se produce la estrangulación de la invaginación originándose una vesícula que encierra el material ingerido.

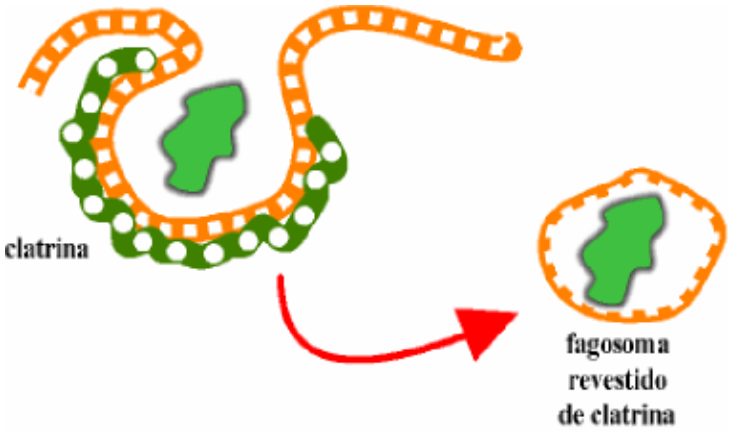


Según la naturaleza de las partículas englobadas, se distinguen diversos tipos:

- **FAGOCITOSIS.** Se forman grandes vesículas revestidas o fagosomas que ingieren microorganismos y restos celulares.

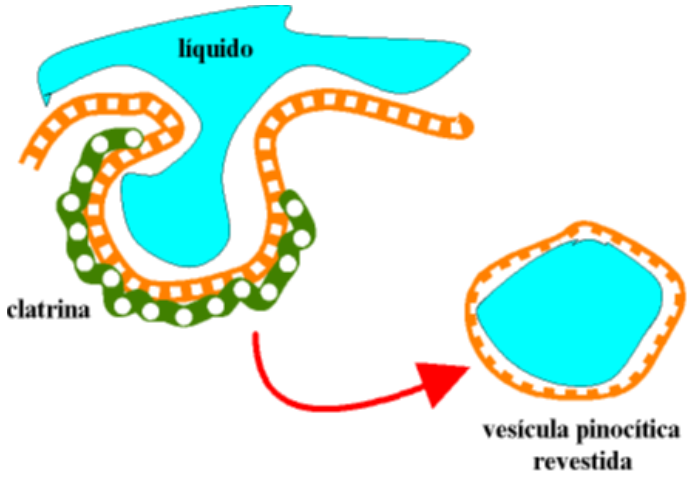
Cuando se trata de la incorporación de partículas grandes, partículas sólidas, consta de dos pasos:

1. La membrana debe reconocer a la partícula a fagocitar y unirse a ella, esta unión determina el siguiente paso
2. Consiste en una expansión de la membrana alrededor de la partícula proceso por el cual participan microfilamentos y se gasta energía.
3. Finalmente, la partícula queda englobada dentro de una vacuola y puede ser digerida intracelularmente.



- **PINOCITOSIS**. Implica la ingestión de líquidos y partículas en disolución por pequeñas vesículas revestidas de clatrina.

Cuando se trata de la incorporación de líquidos como el fluido extracelular. Es una captación inespecífica del líquido extracelular que baña la célula. La membrana plasmática rodea a una porción de este fluido y se invagina constituyendo una pequeña vacuola.



- **ENDOCITOSIS MEDIADA POR UN RECEPTOR.** Es un mecanismo por el que sólo entra la sustancia para la cual existe el correspondiente receptor en la membrana.

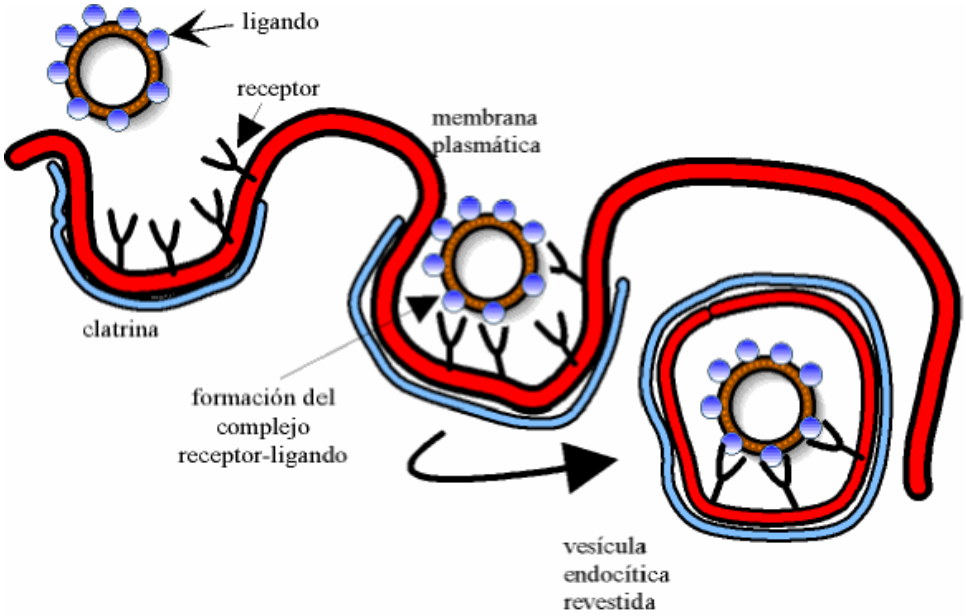
La endocitosis mediada por receptor es muy discriminatoria y requiere el reconocimiento específico de un determinado tipo de moléculas. Para ello la membrana celular cuenta con proteínas receptoras capaces de identificarlas aun cuando se hallen en muy baja proporción y en medio de muchas otras moléculas.

Una vez formados los **complejos molécula-receptor**, estos se invaginan en ciertas zonas de la superficie celular, constituidas por ligeras depresiones recubiertas por una gruesa capa de proteínas asociadas a la cara citoplasmática de la membrana.

Al invaginarse esta zona queda formada una vesícula revestida que inmediatamente pierde su cubierta y se fusiona con otras similares. En el interior de esta vesícula, los complejos molécula receptor se disocian y las moléculas transportadoras quedan libres.

Los receptores vacíos se reagrupan en un sector de la vesícula, que se separa en forma de una pequeña vacuola, con la cual retornan a la membrana plasmática para volver a usarse. Las moléculas integradas mediante esta endocitosis y que han quedado dentro de la vesícula pueden tener varios destinos por Ej.:

- Atravesar la membrana de la vesícula y quedar disponible para su uso en el citoplasma, en el caso de iones y moléculas pequeñas.
- Ser sometidos a una digestión intracelular, en cuyo caso la vesícula se fusiona con un lisosoma.



Características:

- Las partículas se fijan a receptores ubicados en fosas revestidas
- Por debajo de esta fosa se encuentra un enrejado de clatrina
- La fosa se invagina, la clatrina se libera

- La porción invaginada se libera formando una vesícula pinocítica.

Receptores: Macromoléculas complejas con propiedades fisicoquímicas mediables. Son glucoproteinas que actúan como receptoras para hormonas y al unirse a ellas activan una cascada de enzimas intracelulares.

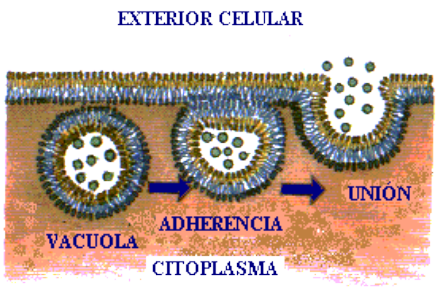
El ejemplo muestra a una hormona unida a un receptor estimulador e inicia una cadena de secuencias para activar la adenilato ciclasa y a la síntesis de cAMP. Si se uniera a un receptor inhibidor, bloquearía la síntesis de cAMP por la adenilato ciclasa.

La hormona abandona el torrente circulatorio hacia la célula blanco La hormona se une al receptor estimulador que se halla en la membrana de la célula. El receptor con una conformación alterada interacciona con la proteína G1, teniendo lugar un proceso de intercambio GTP---GDP.

El complejo activo G1-GTP interacciona con la adelinato ciclasa, una proteína situada en la cara interna de la membrana plasmática. La AC así activada convierte el ATP en cAMP. La biosíntesis del cAMP constituye el resultado de la transmisión de la señal desde la hormona extracelular hasta el interior de la célula.

- **EXOCITOSIS**. Es el mecanismo por el cual las macromoléculas contenidas en vesículas citoplasmáticas son transportadas desde el interior celular hasta la membrana plasmática, para ser vertidas al medio extracelular.

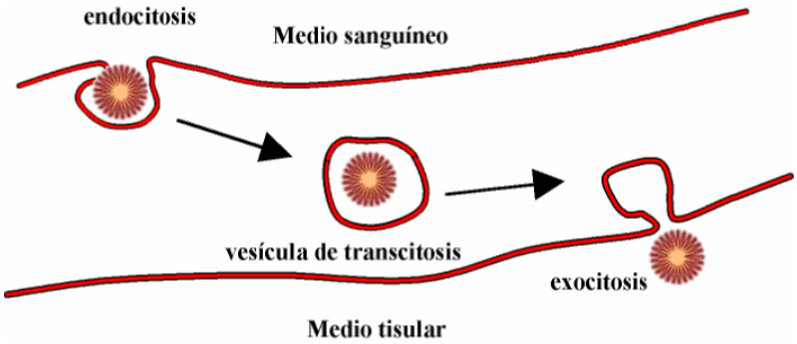
Esto requiere que la membrana de la vesícula y la membrana plasmática se fusionen para que pueda ser vertido el contenido de la vesícula al medio. Mediante este mecanismo, las células son capaces de eliminar sustancias sintetizadas por la célula, o bien sustancias de desecho.



Las células pueden liberar moléculas mediante este proceso, la liberación de neurotransmisores se produce por esto. También la exocitosis es responsable de la

liberación de proteínas de secreción, por ejemplo la secreción de proenzimas pancreáticas por células acinares del páncreas.

La proteína que va a ser secretada se almacena en vesículas secretoras en el citoplasma. Él estimulo secretor hace que dichas vesículas se fusionen con la membrana plasmática, liberando su contenido por exocitosis

En toda célula existe un equilibrio entre la exocitosis y la endocitosis, para mantener la membrana plasmática y que quede asegurado el mantenimiento del volumen celular.

- **TRANSCITOSIS**. Es el conjunto de fenómenos que permiten a una sustancia atravesar todo el citoplasma celular desde un polo al otro de la célula. Implica el doble proceso endocitosis-exocitosis. Es propio de células endoteliales que constituyen los capilares sanguíneos, transportándose así las sustancias desde el medio sanguíneo hasta los tejidos que rodean los capilares.