

## Introducción

- ⇒ **MENSAJES**: cambian la intensidad de la función de la célula donde llegan.
- ⇒ Los mensajes necesitan un receptor específico.
- ⇒ Las respuestas de cada célula son peculiares en función de la combinación de señales que pueden estar llegando simultáneamente.
- ⇒ Las señales modifican las vías bioquímicas: enzimas, proteínas (transportadoras de membrana) que facilitan el paso de moléculas o iones.
- ⇒ Para que algo sea regulador, su actuación debe estar limitada en el tiempo: debe empezar y acabar.
  - ⇒ La vida media de los mensajeros debe ser corta y las proteínas deben realizar cambios **reversibles**.
- ⇒ Coordinación entre
  - ⇒ **Sistema nervioso**
  - ⇒ **Sistema endocrino**
  - ⇒ Ambos derivan del ectodermo y son excitables. Conducen un potencial de acción y responden liberando mensajeros o neurotransmisores.
  - ⇒ Sistema inmunológico: Mensajeros químicos para comunicarse con otras células.
- ⇒ El sistema nervioso y el endocrino se relacionan influyendo ambos entre sí.
  - ⇒ El sistema nervioso regula el sistema endocrino.
    - ⇒ El hipotálamo regula la adenohipófisis que libera diferentes hormonas, entre ellas la TSH (hormona estimuladora de la tiroides).
      - ⇒ Producen mensajeros (liberinas) que llegan a la adenohipófisis en vía sanguínea especial (sistema porta) y hace que esta libere una serie de hormonas.
      - ⇒ También actúa sobre otras glándulas endocrinas.
      - ⇒ P.Ej. en la liberación de insulina y glucagón desde el páncreas.
        - ⇒ El páncreas posee dos partes, una exocrina (tubo digestivo) y otra endocrina (sangre).
        - ⇒ La insulina se produce por una estimulación del nervio vago sobre el páncreas mediante el neurotransmisor acetilcolina (ACh)
  - ⇒ El sistema endocrino regula el sistema nervioso
    - ⇒ Hormonas sexuales actúan en las neuronas de forma distinta en hombres y en mujeres.
    - ⇒ El sistema nervioso se nutre de glucosa y utiliza mucho ATP, por lo que la entrada de glucosa a las mismas es independiente de insulina. Las neuronas poseen muchas proteínas transmembrana transportadoras de glucosa.

## Conceptos

- ⇒ **INSULINA**: hormona que favorece la entrada de glucosa desde la sangre a la célula.
  - ⇒ Un nivel alto de glucosa puede provocar la formación de un polialcohol (sorbitol) que ocasione un edema cerebral.
  - ⇒ Un nivel bajo de glucosa ocasiona la muerte neuronal.
  - ⇒ Importancia en el control de la glucemia.
- ⇒ **CALCEMIA**: nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  en sangre.
  - ⇒ El nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  en sangre es importante para la transmisión nerviosa, en concreto para la liberación del neurotransmisor. La regulan hormonas como:
    - ⇒ Paratohormona
    - ⇒ Calcitonina (células C) tirocalcitonina
    - ⇒ Vitamina D (prohormona)
- ⇒ **HORMONA**: sustancia que segregan a la sangre las células endocrinas y que actúan a distancia.
- ⇒ **PROHORMONA**: sustancia precursora de hormonas. P.Ej. proinsulina.
- ⇒ **POLIPROTEÍNA**: se generan varias proteínas. Molécula precursora de varias hormonas de origen polipeptídico.
  - ⇒ P.Ej. Proopiomelanocortina
    - ⇒ Opió → endorfinas
    - ⇒ Melano → MSH → hormona melano estimulante
    - ⇒ Cortina → estimula la corteza renal → CTH
- ⇒ **PREHORMONA**: hormona proteica, polipeptídica. Momento inicial de la síntesis de ese polipéptido que, como es una molécula de exportación, posee un péptido señal que ha de ser eliminado.
- ⇒ **PREPROHORMONA**: hormona con péptido señal que aún debe ser modificada posteriormente.

- ⇒ **NEUROHORMONA**: moléculas que son enviadas por las neuronas a la sangre y que actúan a distancia. Las células del lóbulo posterior de la hipófisis producen adiuretina (disminuye la diuresis que falla en la "diabetes insípida" y contrae los vasos) y oxitocina (hormona que se libera para facilitar el parto).
- ⇒ **NEUROTRANSMISOR**: molécula que libera una neurona en la hendidura sináptica.

## Uniones GAP y tipos de secreciones

- ⇒ En ocasiones, excepcionalmente, se dan entre células excitables.
- ⇒ Normalmente se comunican mediante mensajeros
- ⇒ **Autocrina**: produce un mensajero que cambia su propio metabolismo (P.Ej. prostaglandinas)
- ⇒ **Paracrina**: mensajeros para una célula adyacente.
  - ⇒ P.Ej. islotes del páncreas (de Langerhans)
    - ⇒ **Células  $\alpha$**  → Glucagón
    - ⇒ **Células  $\beta$**  → 60 – 70 % insulina
    - ⇒ **Células  $\delta$**  → somatostatina que inhibe el crecimiento de las células  $\alpha$  y  $\beta$ , pero que no salen al torrente circulatorio.
- ⇒ **Endocrina**: segregar a la sangre para comunicarse a distancia.

## Clasificación de las hormonas

- ⇒ Se clasifican por su estructura química
  - ⇒ Polipeptídica o proteica (proteína pequeña). La hormona más grande es la hormona del crecimiento con unos 190 aminoácidos.
    - ⇒ **Glicoproteínas**, modificaciones post-traduccionales
      - ⇒ **Adición de azúcares**
        - ⇒ *Gonadotropina*
        - ⇒ *Gonadotropina coriónica humana* (placentación)
        - ⇒ *TSH*
    - ⇒ Aminas: **catecolaminas y hormonas tiroideas**
    - ⇒ **Catecolaminas**
      - ⇒ Fenilalanina → tirosina → Dioxifenilalanina (DOPA) → dopamina
      - ⇒ Noradrenalina
      - ⇒ Adrenalina o epinefrina
    - ⇒ **Hormonas tiroideas (T3 y T4)**
      - ⇒ La T4 o tiroxina se dice que es una prohormona que se convierte en T3 en la propia sangre (desiodasa)
      - ⇒ La T3 está en menor cantidad, pero es más activa que la T4.
        - ⇒ El gasto metabólico es alto, se elimina un I del anillo proximal de la T4 y pasa a T3. No activa el metabolismo, reservas más prolongadas.
    - ⇒ **Esteroides**
      - ⇒ Todos derivan del colesterol. Si no se ingiere, la célula lo fabrica.
        - ⇒ **Estrógenos** (18C)
        - ⇒ **Andrógenos** (19C)
        - ⇒ **Corticoides y progesterona** (21C)
        - ⇒ Ácidos biliares (NO SON HORMONAS)

## Producción de hormonas

- ⇒ Baileys aisló el primer mensajero, al cuál llamó hormona debido a su capacidad de estimulación. Sin embargo las hormonas no sólo estimulan, también pueden inhibir procesos.
- ⇒ Existen infinidad de órganos libradores de hormonas: hipófisis, tiroides, corazón, páncreas, testículos, ovarios, glándula suprarrenal...
- ⇒ Las células adiposas producen muchas hormonas.
- ⇒ Pueden producirse o acabar de madurar en:
  - ⇒ La sangre → prohormona (enzimas hepáticas como el angiotensinógeno) → hormona (angiotensina que aumenta la presión sanguínea) → una proteasa la transforma de angiotensinógeno a angiotensina activa.
    - ⇒ Existen fármacos que inhiben esta proteasa y que se usan en la hipertensión.

- ⇒ **INTRACRINOLOGÍA**: segregar en el mismo lugar, para sí mismo, en el sitio donde hace falta, normalmente a partir del precursor que llega. Producción local a partir de un precursor de la hormona.
  - ⇒ P.Ej. dihidrotestosterona (testosterona + 2H<sup>+</sup>)
    - ⇒ Es mucho más activa en la piel donde provoca el crecimiento de pelo.
    - ⇒ Existen fármacos inhibidores de su acción 5- $\alpha$ -reductasa.

## Mecanismo de acción

- ⇒ Hormonas solubles en agua:
  - ⇒ Buena circulación por la sangre. Dificultad a la hora de entrar a la célula y transmitir la información.
    - ⇒ Polipeptídicas y proteicas
    - ⇒ Catecolaminas
- ⇒ Insolubles en agua (aunque algo siempre se disuelve):
  - ⇒ Problemas en el transporte mediante la sangre. Facilidad para entrar a la célula y transmitir la información.
    - ⇒ H. tiroideas
    - ⇒ Esteroideas
- ⇒ Los receptores superficiales de la célula son las responsables de unir la hormona hidrosoluble que actúe sobre ella. La unión provoca modificaciones intracelulares de algunas moléculas o iones
  - ⇒ Segundos mensajeros (molécula o ión que cambia): AMP<sub>c</sub> o Ca<sup>2+</sup>
    - ⇒ Cambia la funcionalidad de las proteínas intracelulares, muchas cambian su fosforilación mediante enzimas y producen un cambio conformacional que puede:
      - ⇒ **Activar** la proteína
      - ⇒ **Inactivar** la proteína
    - ⇒ Son de acción rápida, ya que las proteínas sobre las que actúan ya están fabricadas.
- ⇒ Las hormonas liposolubles necesitan proteínas transportadoras de hormonas producidas por el hígado. La acción sólo la realiza la pequeña cantidad que no está unida a las transportadoras del torrente sanguíneo.
  - ⇒ Existen transportadores **específicos** y **genéricos**.
  - ⇒ Entran fácilmente a la célula, pero sólo permanecen en la célula si esta posee un receptor intracelular que la retenga.
    - ⇒ Esta la transporta al núcleo donde hay receptores nucleares y activa la expresión de algún gen. Poseen acción lenta pero muy potente.
- ⇒ Muchos fármacos siguen unos mecanismos similares a los citados.

## Organización del sistema endocrino

- ⇒ El sistema endocrino se organiza en:
  - ⇒ Hipotálamo
    - ⇒ Adenohipófisis
      - ⇒ Glándulas
- ⇒ Las hormonas son capaces de autorregularse: indican su presencia y baja la producción si hay muchas o sube si quedan pocas.
- ⇒ Hormonas:
  - ⇒ **Gástricas**: colecistoquinina
  - ⇒ **Hepáticas**: IGF-1 (factor de crecimiento): la hormona del crecimiento actúa sobre el hígado y se forma la IGF-1 que es mediadora en la acción de la hormona del crecimiento.
  - ⇒ **Adiposas**: producción de hormonas femeninas. Mujeres con células adiposas sufren un síndrome menopáusico más leve.

## Síntesis hormonas y reservas

- ⇒ Las hormonas tienen que estar siempre disponibles.
- ⇒ Se almacenan en gránulos de secreción del aparato de Golgi en la célula. Se liberarán cuando reciba la señal que le indique el momento de secreción.
- ⇒ **Catecolaminas**: se sintetizan a partir de tirosina o de fenilalanina y se almacenan.
- ⇒ **Hormonas tiroideas**:
  - ⇒ Se fabrica la tiroglobulina (700 aa; PM = 700000 Da) dentro de la célula. Muy rica en restos de tirosina. Se iodan las tirosinas.

- ⇒ Hay enzimas que cortan las tirosinas y las acoplan con las adyacentes.
- ⇒ Las que no se acoplan en forma T3 y T4 no sirven para nada.
- ⇒ Al formarse se almacena dentro del folículo. Cuando se rompan las tirosinas que quedan suspendidas se formarán las hormonas T3 y T4.
- ⇒ Cuando son necesarias se absorben mediante endocitosis, se corta en T3 y T4 y se expulsa a la sangre.
- ⇒ **Hormonas esteroideas**
  - ⇒ Se obtienen todas a partir del colesterol
    - ⇒ Descarboxilando, hidroxilando, formando enlaces...
  - ⇒ Se almacena en ácidos grasos.
- ⇒ Si al **colesterol** (de 27 carbonos) le quitamos:
  - ⇒ 3 C obtenemos las **sales biliares** (no son hormonas pero tienen interés clínico)
    - ⇒ Si se les quita a las sales biliares 3 C:
      - ⇒ **Corticoides y progestágenos** (Hormonas)
        - ⇒ Si se les quita 2C
          - ⇒ **Andrógenos** (testosterona y dehidroepitestosterona)
            - ⇒ Si se les quita 1 C:
              - ⇒ **Estrógenos**
- ⇒ Las hormonas liposolubles siempre están disponibles, siempre hay hormonas unidas a proteínas transportadoras.

## Almacenamiento

- ⇒ Lo esencial para un mensajero es tenerlo disponible las 24 horas:
  - ⇒ Siempre tiene que haber hormonas hidrosolubles preformadas. (P. Ej. Catecolaminas, que se almacenan en gránulos de secreción).
    - ⇒ La liberación de hormonas hidrosolubles estimula la síntesis de más moléculas de la misma hormona.
  - ⇒ Las hormonas tiroideas se almacenan en forma de tiroglobulina (TG) modificada (con yodos añadidos) y preparada para ser cortada.
    - ⇒ Para poder liberarse tiene que entrar de nuevo a la célula y unirse a lisosomas con enzimas proteolíticas que cortan las colas de las tirosinas modificadas y liberan las hormonas T3 y T4.
  - ⇒ Las hormonas esteroideas se almacenan en forma de colesterol (dentro de la célula en forma de ésteres).
- ⇒ No existe problema alguno con la disponibilidad de las hormonas esteroideas y tiroideas porque se almacenan hormonas formadas en el sistema periférico (sangre).
  - ⇒ Para hormonas liposolubles es difícil llegar a los lugares donde deben actuar.
    - ⇒ Existen **proteínas transportadoras que llevan las hormonas liposolubles** a través de la sangre.
    - ⇒ Hay una pequeña cantidad de hormonas no unidas a proteínas (1%) que está libre en el medio: son las **hormonas libres** y las únicas activas que pueden llegar a la célula y realizar su función.
    - ⇒ Cuando una hormona sale del riego sanguíneo otra hormona unida a transportadores se disocia y pasa a la sangre reponiendo la que ha hecho su función. Después las hormonas que ya no están unidas a proteínas transportadoras se reponen por la síntesis celular.

## Mecanismos para liberar hormonas

- ⇒ Efecto de otra hormona sobre la glándula endocrina
  - ⇒ P. Ej. Si falta la hormona tiroidea se libera TSH y activa la formación de hormonas tiroideas.
  - ⇒ También como la ACTH, LH y FSH
- ⇒ Cambio del medio (concentración de sales, pH...)
  - ⇒ P. Ej. Si el  $\text{Ca}^{2+}$  baja su concentración las paratiroides lo detectan y segregan la parathormona (PTH) que regulará el nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  mediante:
    - ⇒ **Absorción** del mismo si hay libre en la sangre mediante el 1, 25 – dihidrocalciferol.
    - ⇒ **Reducción** de las pérdidas por el riñón y su recuperación (PTH)

- ⇒ **Degradación** del hueso y absorción del  $\text{Ca}^{2+}$ .
- ⇒ P. Ej. Si la concentración de glucosa baja las células  $\alpha$  del páncreas producen glucagón (la glucosa se puede fabricar mediante la **gluconeogénesis**).
  - ⇒ El **Glucagón** produce la:
    - ⇒ **Liberación** de glucosa mediante la degradación del glucógeno del hígado.
    - ⇒ **Fabricación** de glucosa mediante lactato y glicerol en la gluconeogénesis.
  - ⇒ (La adrenalina también puede realizar estas funciones, pero en situaciones de alarma y estrés).
- ⇒ P. Ej. Si la glucosa en sangre aumenta las células  $\beta$  producen **insulina**:
  - ⇒ La **insulina** favorece la **absorción** de la glucosa (y también del resto de moléculas)

## Aplicaciones clínicas

- ⇒ Para medir la función de la tiroides no se tiene que medir sólo la T3, T4 o las hormonas totales. Hay que medir la **hormona libre** y la **TSH**:
  - ⇒ Será una función defectuosa si existe una inadecuación entre T3 y T4 libres y la TSH.
    - ⇒ Si la TSH está alta es un signo bioquímico de una deficiencia en la producción de T3 y T4.
    - ⇒ Aumenta el tamaño de la tiroides → **bocio**
- ⇒ Las células que detectan si hay suficiente hormona libre son las de la adenohipófisis (TSH) → deja de mandar TSH si hay T3 y T4; si hay pocas manda más TSH.

## Transporte

- ⇒ **Hidrosolubles**
  - ⇒ Sin problemas de transporte porque son pequeñas e hidrosolubles y donde hagan falta se unen a receptores específicos que realizan un efecto en el metabolismo de la célula.
- ⇒ **Liposolubles**:
  - ⇒ Problemas de transporte por su apolaridad. No se disuelven bien en agua.
    - ⇒ Se sintetizan proteínas plasmáticas (**albúmina**) y otras específicas que las transporta.
    - ⇒ Proteínas transportadoras:
      - ⇒ **TGB** (*tiroxine globulina binding*)
      - ⇒ **CBG** (*corticoidal binding globuline*)
      - ⇒ **SSBG** (*Sex steroid binding globuline*)
    - ⇒ En los análisis se tiene que pedir la **hormona libre** y, si lo hay, la cantidad de regulador.

## Entrada de hormonas hidrosolubles

- ⇒ Cambios más cortos y poco duraderos.
- ⇒ Se unen al receptor que será el que realizará las acciones biológicas.
- ⇒ Finalización de las acciones por tres motivos:
  - ⇒ **Disociación de la hormona** del receptor: degradación de la hormona, el equilibrio se desplaza hacia la disociación del complejo hormona-receptor
  - ⇒ **Cambios en la posición del receptor** (exclusión de la membrana o invaginación).
  - ⇒ **Modificación de la hormona** en su estructura química (adición de grupos, rotura de enlaces...) se disocia o se mantiene unida, pero la unión hormona-receptor ya no es eficaz.

## Funciones de las hormonas

- ⇒ Acción coordinada de todos los factores → regula el funcionamiento del organismo
- ⇒ **Crecimiento**
  - ⇒ **Hormona del crecimiento** (SGH, GH):
    - ⇒ Somatocrinina: estimula
    - ⇒ Somatostatina: inhibe
    - ⇒ IGF-1
    - ⇒ Insulina
  - ⇒ **Crecimiento óseo**
    - ⇒ Anteriores

- ⇒ 1,25 – dihidrocalciferol (produce la síntesis de proteínas que ayudan a absorber el  $\text{Ca}^{2+}$  en el intestino).
- ⇒ Paratohormona y calcitonina: evitan los niveles altos de  $\text{Ca}^{2+}$ .
  - ⇒ Deficiencia: producción de sales cálcicas (piedras) en riñones y articulaciones.
- ⇒ **Crecimiento muscular**
  - ⇒ Testosterona: en dosis altas se pasan de los límites.
    - ⇒ Riesgo: paridad del extra del músculo.
- ⇒ **Metabolismo basal:**
  - ⇒ Metabolismo mínimo (“ralenti”) para mantener el cuerpo (H. tiroideas)
  - ⇒ TRH o tiroliberina → TSH
  - ⇒ Somatostatina (inhibe la TSH y por tanto la T3 y T4)
  - ⇒ T3, T4
- ⇒ **Metabolismo hidromineral:**
  - ⇒ ADH o adiuretina
  - ⇒ Angiotensina
  - ⇒ Aldosterona
  - ⇒ Mineral-corticoide: facilita la reabsorción del sodio
  - ⇒ Natridiuretina atrial: facilita la eliminación de sodio por la orina
- ⇒ **Reproducción**
  - ⇒ Progesterona
  - ⇒ Estrógenos
  - ⇒ Testosterona
  - ⇒ FSH
  - ⇒ LH
  - ⇒ GNRH (gonadoliberina)
  - ⇒ Relaxina (desarrollo correcto del embarazo)
- ⇒ **Regulación del metabolismo**
  - ⇒ Insulina
  - ⇒ Glucagón
  - ⇒ Adrenalina
  - ⇒ CRH
  - ⇒ ACTH
  - ⇒ Glucocorticoides
  - ⇒ GIP
  - ⇒ GTRAS
  - ⇒ Hormonas gastrointestinales
  - ⇒ Colecistoquinina: regulación del apetito y liberación de bilis.
- ⇒ Se modifican proteínas para realizar la función hormonal
  - ⇒ Proteínas de membrana para facilitar el paso de sustancias que, sino, no pasarían.
  - ⇒ Enzimas: facilitan series de transformaciones en condiciones fisiológicas a una velocidad conveniente.
- ⇒ **Proteínas transportadoras de membrana**
  - ⇒ **Aumento de número**
    - ⇒ Proteínas preformadas
      - ⇒ La célula adiposa necesita insulina, con ella las proteínas preformadas van hasta la membrana y pueden transportar glucosa.
      - ⇒ Las neuronas y los eritrocitos no dependen de la insulina para el transporte de glucosa, ya que poseen proteínas en su membrana.
  - ⇒ **Aumento de síntesis**
    - ⇒ Aldosterona
      - ⇒ Induce la expresión de un gen que produce proteínas que transportan sodio.
    - ⇒ 1,25 – dihidrocalciferol
      - ⇒ Expresa genes que codifican para la síntesis de proteínas que absorben  $\text{Ca}^{2+}$ .
  - ⇒ **Disminución**
  - ⇒ **Cambio conformacional** por la acción de la hormona
- ⇒ **Proteínas enzimáticas**
  - ⇒ **Cambios de actividad** (cambios conformacionales del centro activo)

- ⇒ Poca actividad
- ⇒ Mucha actividad
- ⇒ **Aumento de la concentración de sustrato** o cofactores (facilitación de la entrada del sustrato a la célula.
- ⇒ **Asociación o disociación de cadenas proteicas** (cambios conformacionales)
  - ⇒ P. Ej. Proteín kinasa, activada por el AMP<sub>c</sub>.
- ⇒ **Modificación covalente**
  - ⇒ Más habitual: fosforilación y defosforilación
- ⇒ **Cambios de cantidad** (liposolubles)
  - ⇒ Cortisol → vitavilidad en hepatocitos → en 24 horas se observa si aparece el producto
  - ⇒ Testosterona

## Receptores hormonales

- ⇒ Receptor de hormonas: molécula, generalmente una proteína, a la que se une un mensajero. De la unión se deducen unos efectos biológicos determinados.
- ⇒ Tipos (clasificación atendiendo a su ubicación)
  - R. membrana: aquellos para hormonas hidrosolubles:
    - R. ligando a canales iónicos
    - R. ligando a actividades enzimáticas
    - R. ligando a proteínas G
      - Fosforilaciones de las proteínas intracelulares → cambios en la función.
      - Cambios en la concentración de segundos mensajeros intracelulares.
  - R. intracelulares:
    - Citosólicos (h. liposolubles)
    - P. fijadoras en orgánulos (R. nucleares)
    - En mitocondrias y en el retículo endoplásmico (H. tiroideas)
- ⇒ Proteínas kinasas
  - Fosforilan Thr y ser
  - Fosforilan Tyr (en presencia de Ca<sup>2+</sup>)
- ⇒ Distintos tipos de respuesta y formas de interacción de las señales:
  - Diferentes conjuntos de hormonas
  - Maquinaria biológica diferente
- ⇒ A partir de arginina se sintetiza NO
  - Dentro de la célula se une a una proteína que tiene Fe
  - Activa una enzima **guanil ciclasa**
  - Se sintetiza GMP<sub>c</sub>
- ⇒ Respuestas liposolubles
  - Variedad de receptores
    - Moléculas similares a las hormonas
    - Misma función que la hormona → agonista
    - Bloqueo de la función de la hormona → antagonista

## Mecanismos de acción

- ⇒ Receptor + hormona → acciones
  - Modificación de la actividad genética
  - Segundos mensajeros
- ⇒ Cambio de la expresión genética (esteroideas y tiroideas)
  - Unión a receptores nucleares → proteínas no histónicas
  - Aumento de la transcripción de ARN<sub>m</sub> → aumento de traducción y formación de proteínas funcionales.
- ⇒ A través de segundos mensajeros (hormonas hidrosolubles: polipeptídicas y catecolaminas)
- ⇒ **Principales segundos mensajeros**
  - ⇒ AMP<sub>c</sub>
    - ⇒ **Estructura:** Nucleósido de adenina y ribosa con tres enlaces fosfato.
    - ⇒ **Síntesis** → adenil-ciclasa
    - ⇒ **Degradación** → fosfodiesterasa, la inhibe la cafeína
    - ⇒ Hormonas que lo modifican

- ⇒ Lo aumentan:
  - ⇒ Adrenalina
  - ⇒ Glucagón
  - ⇒ FSH y LH
  - ⇒ PTH
  - ⇒ TSH
- ⇒ Lo disminuyen
  - ⇒ Acetilcolina
  - ⇒ Dopamina
  - ⇒ Somatostatina
- ⇒ **Acciones biológicas**
  - ⇒ **Fosforilación** de proteínas funcionales → cambio de actividad.
    - ⇒ Mecanismo: activar la proteína kinasa A
  - ⇒ **Cambio de la permeabilidad** de la membrana
    - ⇒ P. Ej. Toxina del cólera (que modifica la proteína G) → deshidratación.
    - ⇒ P. Ej. Toxina pertusis (tos ferina)
      - ⇒ Aumenta el AMP<sub>c</sub>
      - ⇒ Actúa sobre la PG<sub>i</sub>
        - ⇒ ADP-ribosilación a la α<sub>i</sub> y no se puede unir el GTP, se une el GDP, no es funcional. Como no inhibe la adenil ciclasa, esta no cesa de sintetizar AMP<sub>c</sub>.
  - ⇒ **Aumento de la expresión genética**
- ⇒ Mecanismo de activación de la adenil-ciclasa por diversas hormonas. El sistema tiene tres componentes:
  - ⇒ **Receptor** (aceptor)
  - ⇒ **Proteína de conexión** (G, N)
    - ⇒ **Tipos**
      - ⇒ G<sub>s</sub>: estimula
      - ⇒ G<sub>i</sub>: inhibe
    - ⇒ **Función**
      - ⇒ La PG está asociada al receptor.
      - ⇒ Cuando llega una señal la subunidad α de la PG se separa del resto y une un GTP.
      - ⇒ La subunidad α se asocia a la adenil ciclasa y esta forma AMP<sub>c</sub>.
      - ⇒ Posteriormente el ATP se hidroliza a ADP y la subunidad α se separa de la adenil ciclasa, con lo que el AMP<sub>c</sub> cesa de hidrolizarse.
- ⇒ **Calcio**
  - ⇒ Cofactor de acción de muchas proteínas funcionales
  - ⇒ A veces el receptor o una proteína adyacente es un canal de calcio y se abre, con lo que el calcio entra o sale a favor de gradiente.
  - ⇒ El calcio, normalmente, se une a otra pequeña proteína (calmodulina) que modula la acción del mismo.
  - ⇒ Parte del calcio se almacena en el retículo endoplásmico y las mitocondrias (depósitos intracelulares de calcio)
  - ⇒ La hormona facilita el aumento de la concentración de calcio en el citosol por la salida del mismo desde el retículo endoplásmico o las mitocondrias.
    - ⇒ Influido por un segundo mensajero que se produce a partir de los fosfolípidos de la membrana
- ⇒ **Derivados de fosfolípidos de membrana**
  - ⇒ R' - COOH → **prostaglandinas** y sustancias relacionadas
  - ⇒ **Diacilglicérido** (activador de una PK-C)
    - ⇒ Fosforila proteínas en tirosinas.
  - ⇒ **IP3** (inositol trifosfato) → produce la salida de calcio del retículo endoplásmico y de la mitocondria.
  - ⇒ **Fosfoinositol oligosacárido**:
    - ⇒ POS → insulina



- ⇒ **GMP<sub>c</sub>**
  - ⇒ Mediadores del NO.
  - ⇒ No esta completamente demostrado.

## **Insulina y Glucagón**

- ⇒ **Insulina** (señal de haber comido)
  - ⇒ Aumenta:
    - ⇒ Permeabilidad a la glucosa y aminoácidos
    - ⇒ Glucólisis
    - ⇒ Síntesis de glucógeno
    - ⇒ Síntesis de triacilglicéridos
    - ⇒ Síntesis de proteínas, ADN y ARN
    - ⇒ Depósitos energéticos
    - ⇒ Crecimiento celular y diferenciación
  - ⇒ Disminuye
    - ⇒ Gluconeogénesis
    - ⇒ Lipólisis
    - ⇒ Degradación de proteínas
    - ⇒ Glucosa en sangre
- ⇒ **Glucagón** (ayuno)
  - ⇒ Aumenta
    - ⇒ Glucogenolisis
    - ⇒ AMP<sub>c</sub> en, músculo y en hígado, también en tejido adiposo
    - ⇒ Glucosa en sangre
    - ⇒ Liberación de glucosa desde el hígado
  - ⇒ Disminuye
    - ⇒ Síntesis de glucógeno
    - ⇒ Utilización de glucosa por el músculo