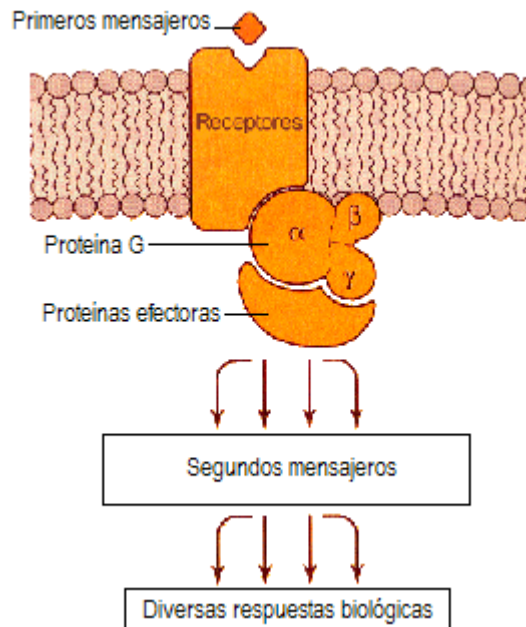


Receptores acoplados a proteínas G

- ⇒ Existen diferentes tipos de receptores
 - ⇒ **Receptores paracrinos**
 - ⇒ Receptores sinápticos
 - ⇒ **Ionotropos**
 - ⇒ **Metabotropos**
 - ⇒ Receptores del sistema inmunitario (citoquinas, linfoquinas...)
 - ⇒ **Receptores endocrinos**
 - ⇒ **Receptores sensoriales**
- ⇒ La mayoría de los receptores metabotropos funcionan a través de receptores acoplados a proteínas G.
 - ⇒ Compuestos por siete segmentos transmembrana.
 - ⇒ Tienen más de **cien** isoformas distintas
 - ⇒ Poseen entre 450 – 600 aminoácidos.
 - ⇒ Un solo receptor puede unirse a distintos tipos de proteínas G.
 - ⇒ El efecto puede ser variado y múltiple porque el receptor puede unirse a varias proteínas G que a su vez pueden ser diferentes.



- ⇒ Es un proceso **asociado** a la membrana plasmática celular.

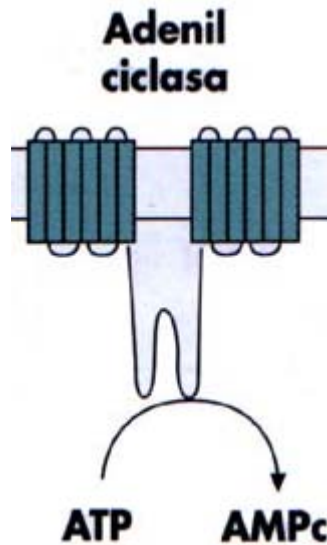
Proteínas G

- ⇒ Son proteínas triméricas, formadas por tres subunidades: α , β y γ estas pueden ser de distintos tipos.
 - ⇒ Por ejemplo, la subunidad α (40 – 50 KDa) tiene 15 – 20 isoformas diferentes.
 - ⇒ La subunidad β (35 – 36 KDa) tiene 7 tipos distintos descritos.
 - ⇒ Existen 3 tipos diferentes de subunidades γ (9 KDa).
- ⇒ Cuando no hay ligando, el receptor está asociado a la proteína G.
- ⇒ Cuando un ligando se une al receptor, lo cambia conformacionalmente:
 - ⇒ La proteína G se separa del receptor y la subunidad α se une a un GTP.
 - ⇒ Al unir el GTP y sustituirlo por un GDP, la subunidades β y γ se separan de α .
 - ⇒ La unidad α + GTP produce efectos metabólicos diversos que no siempre se dan simultáneamente.
 - ⇒ Activa la adenilato ciclasa
 - ⇒ Activa la fosfolipasa C
 - ⇒ Provoca cambios en apertura y cierre de los canales iónicos.
- ⇒ La subunidad α es la subunidad catalítica e hidrolítica sobre el GTP.

- ⇒ Cuando esta subunidad se queda unida al GTP y deja de ejercer su función, hidroliza este GTP en GDP + P_i, desactivándose.
- ⇒ La unidad α-GDP vuelve a unirse a las subunidades β y γ y junto al receptor, siempre y cuando éste no esté unido a ligando.
- ⇒ Esto puede ocurrir cientos de veces con la acción de un solo ligando. Un α-GTP puede activar 200 adenilato ciclasa, fosfolipasa, etc. Es un **mecanismo de amplificación de la señal**.
- ⇒ Si se activan 100 α-GTP y estas activan 200 enzimas, un solo ligando activa miles de enzimas (adenilato ciclasa, fosfolipasa C...)

Adenilato ciclasa y proteína kinasa A

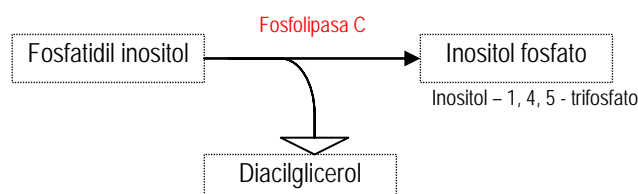
- ⇒ La adenilato ciclasa es una enzima que cataliza la reacción de formación de AMP_c a partir de ATP.



- ⇒ La adenilato ciclasa es una proteína de membrana asociada a la cara interna de la membrana plasmática, con doce segmentos transmembrana. Hay descritas cuatro isoformas de la adenilato ciclasa:
 - ⇒ **I:** para funcionar necesita la colaboración de la **calmodulina**. Característica del cerebro, neurona y glía.
 - ⇒ **II:** es muy poco abundante. Característica del cerebro, neurona y glía.
 - ⇒ **III:** se encuentra en el epitelio Olfatorio. Tiene una proteína G específica, la GOLF.
 - ⇒ **IV:** es la más abundante y está presente en todos los tejidos.
- ⇒ **Funciones del AMP_c**
 - ⇒ Produce la activación de enzimas, por ejemplo la **proteína kinasa A**, que a su vez produce:
 - ⇒ Fosforilación de proteínas en **serina y treonina**
 - ⇒ Es un tetrámero, formado por cuatro subunidades
 - ⇒ Dos subunidades catalíticas
 - ⇒ Dos subunidades reguladoras
 - ⇒ Permitirán la liberación del sitio activo de las subunidades catalíticas que fosforilarán la serina y la treonina sólo si se le une a ellas el AMP_c.
 - ⇒ **Amplificación de la señal**
- ⇒ Este es un sistema regulado, en el cual la célula puede frenar la cadena de reacciones mediante el uso de **fosfodiesterasas** que eliminan los fosfatos de las enzimas y regula las funciones.
- ⇒ A veces, la fosforilación activa las enzimas y otras las inhibe.

Fosfolipasa C

- ⇒ La fosfolipasa C produce la catabolización de una molécula: el **Fosfatidil inositol**, un fosfolípido de la membrana plasmática.



- ⇒ Las **fosfolipasas C** constituyen una familia grande, en la que destacan las **inositol fosfolipasa** (3 isoformas)
- ⇒ Es un mecanismo muy potente que puede regular la inmunidad, actividad hormonal, comportamientos depresivos... Constituye un método de regulación celular a medio y largo plazo ya que puede fosforilar factores de transcripción y por tanto regular la expresión de genes. Por ejemplo en el síndrome de abstinencia.

Diacilglicerol e inositol trifosfato

- ⇒ Ambas sustancias son producidas en la membrana celular a partir del Fosfatidil inositol –que forma parte de los fosfolípidos de membrana– a partir de la fosfolipasa C que hidroliza el Fosfatidil inositol se produce **Fosfatidil inositol trifosfato**, derivando posteriormente a **Fosfatidil inositol 1, 4, 5 trifosfato**, y **diacilglicerol**.

⇒ INOSITOL TRIFOSFATO (IP₃)

- ⇒ 1º degradación

Fosfatidil inositol → inositol → inositol fosfato → inositol 2 fosfato → inositol 3 fosfato

- ⇒ 2º almacenaje:

- ⇒ Se acumula en forma de inositol 4, 5 ó 6 fosfato.

- ⇒ El inositol 4 fosfato

- ⇒ Abre canales de calcio en la membrana celular, por lo que con un aumento del inositol 4 fosfato provoca una concentración de calcio intracelular.

- ⇒ 3º tiene receptores específicos:

- ⇒ En la membrana del retículo endoplásmico (almacén de calcio) hay receptores que activan canales que se abren gracias al IP₃.

⇒ DIACILGLICEROL

- ⇒ 1º activación de la **proteín kinasa C**

- ⇒ Depende de calcio para activarse

- ⇒ Necesita un aumento de la concentración de **diacilglicerol**

- ⇒ Se encuentra en la membrana plasmática. Las acciones de esta enzima se reducen a nivel de la cara interna celular.

- ⇒ Fosforila proteínas

- ⇒ Es pleiotrópico. **PLEIOTRÓPICO**: hace muchas cosas distintas dentro de la célula.

- ⇒ 2º estimula la **fosfolipasa A2**

- ⇒ Provoca un aumento de la concentración del **ácido araquidónico**

- ⇒ Este ácido posee un esqueleto carbonado que generará varias series de sustancias.

- ⇒ **Ciclooxigenasas**

- ⇒ **Prostaglandinas**: acciones paracrinas. Regulación de respuesta inmune y regulación del sistema endocrino.

- ⇒ **Tromboxanos**: estimulación de la coagulación sanguínea.

- ⇒ **Lipooxigenasas**

- ⇒ **Leucotrienos**: estimulan la destrucción de coágulos: **FIBRINOLISIS**

- ⇒ El endotelio produce sustancias coagulantes y anticoagulantes. En las placas de ateroma se produce una inhibición de leucotrienos o una estimulación de tromboxanos.

- ⇒ Trombosis, hemorragias...

- ⇒ Diabetes 10 – 15 años: enfermedades vasculares (infartos, hemorragias cerebrales, problemas renales...)

Calcio

- ⇒ No se puede destruir o sintetizar, no puede ser regulado metabólicamente por la célula.

- ⇒ Entra o sale menos a la célula desde el líquido extracelular o desde los reservorios celulares.

⇒ Funciones:

- ⇒ Acción directa a través de la unión a la **calmodulina** que genera respuestas celulares.

- ⇒ Regula la acción de algunas enzimas: **adenil ciclasa**
- ⇒ El calcio puede regular la **proteín kinasa C**
- ⇒ Regula la **fosfolipasa C** y la **fosfolipasa A2**. Regula la síntesis de **diacilglicerol**, **ácido araquidónico** e **IP3**.
- ⇒ Activa las **caspasas** que dependen de calcio destruyen el citoesqueleto y activarán endonucleasas que destruyen el núcleo: **apoptosis**.
- ⇒ El calcio es regulado por los segundos mensajeros que él mismo regula.
- ⇒ El calcio se puede encontrar en las mitocondrias (células cardíacas) y el retículo sarcoplásmico (células musculares esqueléticas).
- ⇒ La célula "vacía" el calcio o lo vuelve a introducir en los orgánulos regulando sus procesos metabólicos mediante la bomba de calcio que lo envía al líquido extracelular o al retículo endoplásmico.
- ⇒ El calcio a elevadas concentraciones es tóxico y mata la célula.
- ⇒ El glutamato es un neurotransmisor excitador. Si la concentración de glutamato es muy alta se da una excitotoxicidad. Se abren canales de calcio con lo que aumenta mucho la concentración de calcio, a niveles patológicos y mata las neuronas. Ocurre a menudo en procesos con hemorragias cerebrales.
 - ⇒ **Proceso de hemorragia cerebral**
 - ⇒ Se produce un derrame cerebral en una zona dada del encéfalo, donde las neuronas mueren y se produce necrosis.
 - ⇒ La zona periférica se denomina **zona de penumbra** en la que, dependiendo de la actividad de la glía, la cual debe acabar con la presencia de glutamato, se puede producir o no necrosis.
 - ⇒ Si la glía es capaz de destruir el glutamato, las células de la zona de penumbra sobreviven y el daño es menor.
 - ⇒ Si la glía se muestra incapaz de reducir el glutamato, las células de la zona de penumbra mueren por necrosis liberando más glutamato, la necrosis no se puede controlar y el sujeto muere, queda tetrapléjico, en coma, etc.

Otras sustancias que actúan como segundos mensajeros

- ⇒ El **GMP_c**:
 - ⇒ Es mediador de vías de señalización fisiológicamente importantes, como:
 - ⇒ **Sabor amargo.**
 - ⇒ Existen receptores acoplados a proteínas G. Esta proteína G activa la fosfodiesterasa E que produce la disminución de GMP_c intracelular.
 - ⇒ La disminución de GMP_c actúa sobre los niveles de NO que genera una estimulación de una célula nerviosa que procesa la información como sabor amargo.
 - ⇒ **Olor:**
 - ⇒ Se fija a un receptor, diferentes para cada olor, acoplados a proteínas G. Se produce la activación de la adenil ciclasa 3 que produce el aumento de la concentración de AMP_c. Esto hace que se abra un canal de calcio y sodio.
 - ⇒ La despolarización producida se transmite hacia el córtex cerebral encargado de traducir la información en un tipo de olor correspondiente.
 - ⇒ Estimula la liberación del IP₃