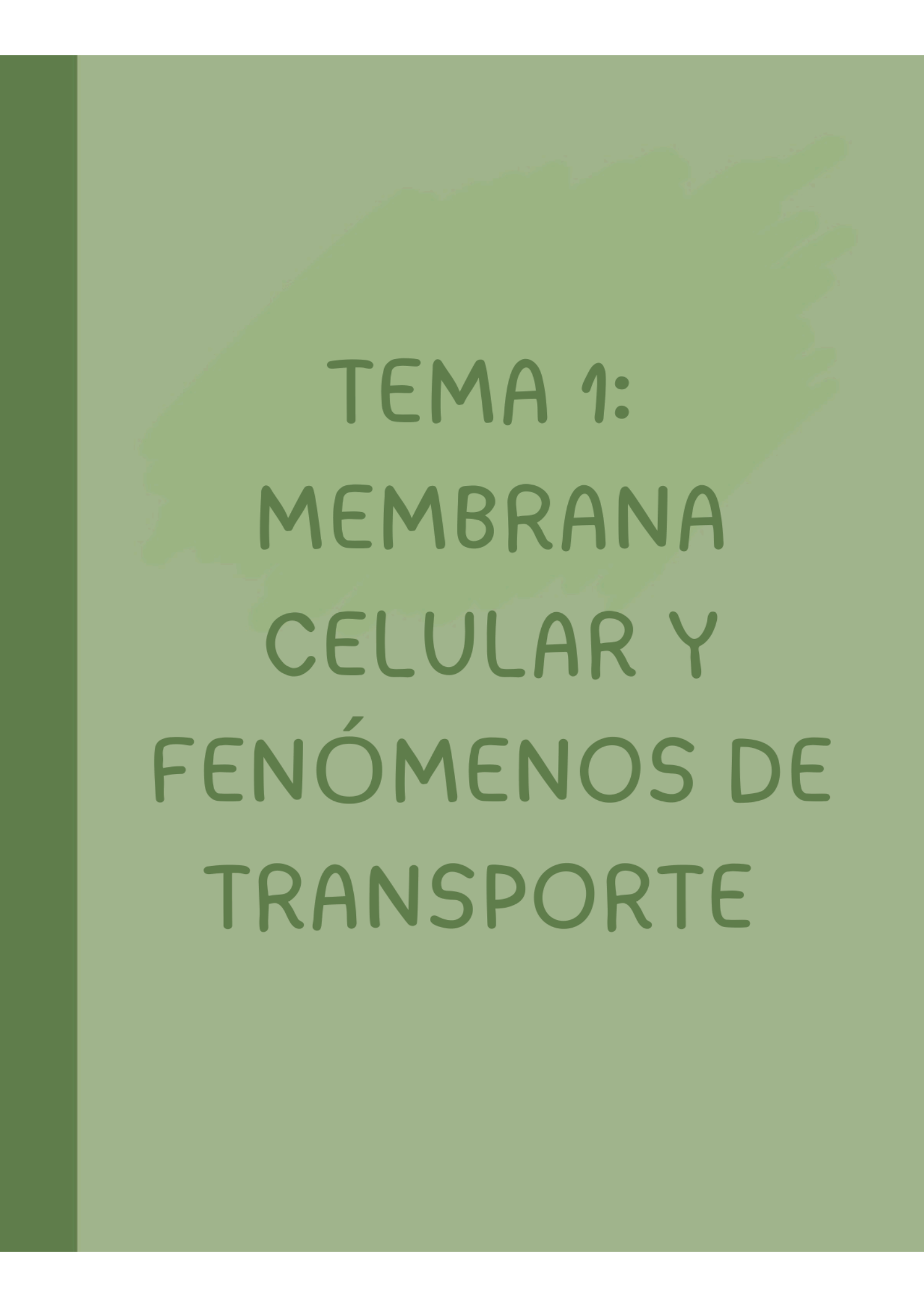




TEMA 1: MEMBRANA CELULAR Y FENÓMENOS DE TRANSPORTE

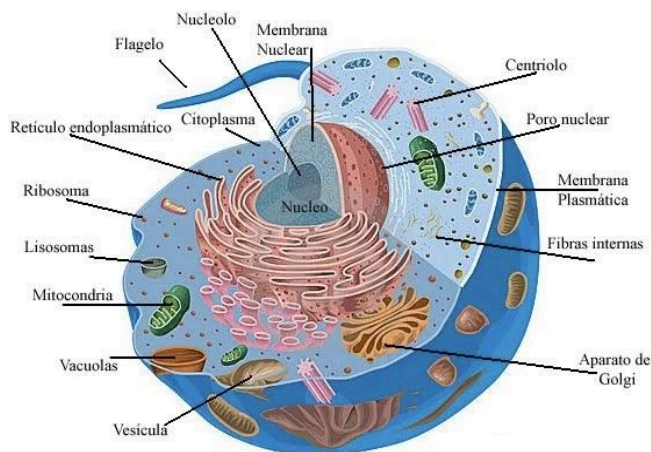
TEMA 1: MEMBRANA CELULAR Y FENÓMENOS DE TRANSPORTE

CARACTERÍSTICAS COMUNES CÉLULAS HUMANAS (EUCARIOTAS)

1. Núcleos separados del citoplasma por una membrana.
2. Orgánulos membranosos.
3. Mayor tamaño.
4. ADN unido a proteínas y plegado hasta compactarse.

COMPOSICIÓN MEMBRANA PLASMÁTICA

MEMBRANA CELULAR: envuelve a la célula, protegiéndola y separando el medio interno del externo. Tiene una estructura delgada (75-100Å). Funciones: aislar, barrera selectiva, mediar interacciones célula-medio.



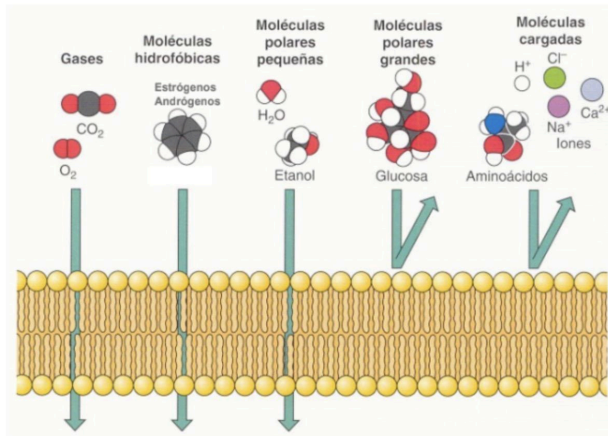
La membrana es impermeable a sustancias hidrosolubles (urea, glucosa), y permeable a sustancias liposolubles (O_2 , CO_2).

LÍPIDOS: BICAPA LIPÍDICA

- **Fosfolípidos:** Más abundantes. Pertenecen al grupo de derivados del glicerol, estructura similar a triglicéridos. Son moléculas anfipáticas: extremo polar hidrofílico y extremo apolar hidrofóbico (ácidos grasos y carbonos hidrocarburos). Las colas hidrofóbicas pueden tener dobles enlaces, produciendo un giro en la cadena. Mayor fluidez. Estructuras más estables que pueden formar si:
 1. Se somete una cadena de ácidos grasos a agua: micela (esfera).
 2. Sometes dos cadenas al agua: bicapa o liposoma (esfera, interior H_2O).

Distribución en la membrana:

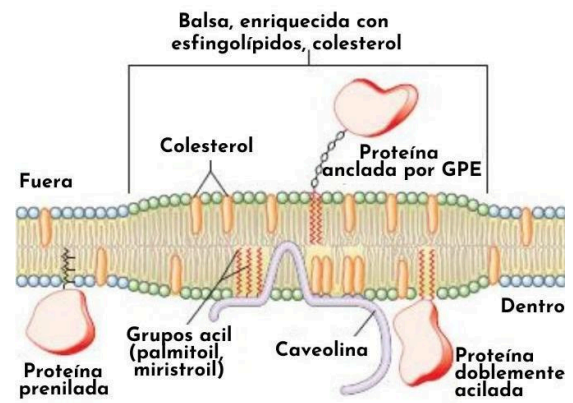
1. Cara externa: fosfatidilcolina, esfingomielina.
 2. Cara interna: fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol.
- **Colesterol:** 25% de los lípidos. Fundamental porque limita la fluidez de la membrana y aporta estabilidad y rigidez. Constituido por cuatro anillos y su grupo $-OH$ está hacia el exterior de la membrana.
 - **Glucolípidos:** En la cara externa de la membrana. La mayoría derivan de la esfingosina (glicoesfingolípidos). Tipos:
 1. Cerebrósidos: principal componente de la mielina.
 2. Gangliósidos: 10% de los lípidos de membrana de las neuronas. Degradado por lisozimas. Acumulación: enfermedad de Tay-Sachs, trastorno neurodegenerativo del SNC por mutación gen HEXA,



La gangliosidosis GM2 o enfermedad de Tay-Sachs: Trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central. Se caracteriza por la acumulación de gangliósidos G2. El gen responsable (HEXA) codifica para la subunidad alfa de la hexosaminidasa A y se localiza en el cromosoma 15. Tres variantes en función de la edad de inicio de la enfermedad.

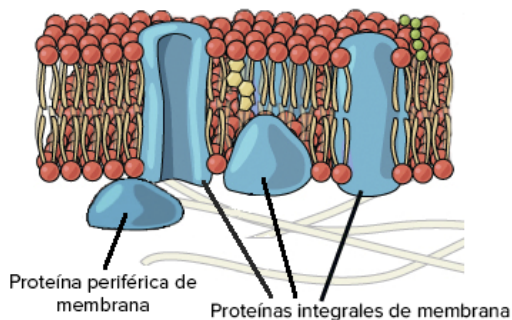
Síntomas: menor tonicidad muscular, reflejo de sobresalto, pérdida de función muscular, convulsiones, retraso mental y social, crecimiento lento.

- **Balsas lipídicas:** regiones ricas en glicoesfingolípidos y colesterol. Abundan en ácidos grasos saturados empaquetados con colesterol (zonas más ordenadas y menos fluidas). Implicadas en procesos celulares: movimiento celular, endocitosis, señalización células, sitios de entrada/ensamblaje para virus y toxinas. Mueven proteínas para la traducción de señales cuando la balsa se mueve. Subtipo: caveolas (invaginaciones de la membrana). En células epiteliales y adipocitos.



PROTEÍNAS: proporcionan especificidad. Funciones: enzimas, presentadoras de antígenos, transducción, adhesión.

- **Integrales:** las regiones hidrofóbicas están dentro de la membrana. Dos tipos:



1. Monotónicas: incluidas parcialmente en la membrana (sobresalen por un lado).
2. Transmembrana: atraviesan por completo la membrana. Tendrán extremos hidrosolubles y el centro liposoluble. Facilitan el transporte de moléculas:

De paso único: un segmento atraviesa.

De paso múltiple: más de un segmento atraviesa.

- **Periféricas:**

1. No covalentes (enlace débil): en la cara interna, función enzimática.
2. Unidas covalentemente a lípidos y glicolípidos: Proteína fijada con GPI (glúcido-fosfato-inositol). Unida mediante un oligosacárido (GPI).

GLÚCIDOS: En cara externa, unidos a lípidos o proteínas: glucocalix. Funciones: protección química/física, adhesión celular y reconocimiento celular.

TEORÍAS DE LA MEMBRANA: MODELO DE MOSAICO FLUIDO

- **Overton (1902):** concluyó que la mb estaba constituida por una delgada capa de lípidos basándose en la facilidad con la que las sustancias liposolubles atraviesan la membrana.
- **Gorter y Grendel (1926):** midieron el grosor de la membrana de los eritrocitos y concluyeron que era lo suficientemente grande como para ser una bicapa.
- **Danielli y Davson (1935):** bicapa recubierta por una capa de proteínas con grupos polares que interaccionan con los grupos polares de los lípidos dejando poros que atraviesan las capas lipídicas y proteicas, poniendo en contacto el medio extracelular del intercelular.
- **Robertson (1959):** con el microscopio electrónico observó una zona clara y dos densas creando el modelo de membrana unitaria: banda clara de lípidos y las densas de proteínas (imposible, degradada).
- **Singer y Nicholson (1972):** con los datos conocidos propusieron un nuevo modelo estructural:

Teoría del mosaico fluido:

1. Los lípidos se encuentran formando una bicapa fluida.
2. Las proteínas no forman nunca una capa continua.
3. Existen proteínas integrales que penetran en la bicapa formando un mosaico.
4. Existen proteínas globulares en la superficie y no penetran o lo hacen levemente en la membrana.

PROPIEDADES DE LA MEMBRANA:

- **Liposolubilidad:** la bicapa lipídica hace que la mb sea muy permeable para las sustancias liposolubles y muy poco para las hidrosolubles.
- **Fluidez:** moléculas con poca cohesión. La mayor o menor fluidez depende de:
 1. Longitud cadenas hidrocarbonadas de los ácidos grasos de los fosfolípidos: mayor longitud =menor fluidez.
 2. Presencia de dobles enlaces: más dobles enlaces=mayor fluidez.
 3. Colesterol: disminuye la fluidez. Si la Temperatura es alta, disminuye para que se licue la membrana. Si la Temperatura es baja, aumenta para evitar que se congele.
 4. Temperatura: más Temperatura =mayor fluidez.
- **Asimetría:** a nivel estructural (de composición) y nivel funcional (de función).
 1. De composición: los lípidos difieren entre sí, según su área interna o externa. Las proteínas periféricas están en la superficie interna, y los glúcidos en la externa.
 2. De función: los glúcidos sólo se encuentran en la cara externa y sirven de sistema de reconocimiento; y las proteínas de la superficie interna sirven como sistemas enzimáticos.
- **Dinamismo:** morfológica y funcionalmente. Lípidos de gran capacidad de movimiento fundamental para que la membrana cumpla determinadas funciones.

FUNCIONES DE LA MEMBRANA:

1. Interviene en procesos metabólicos (especificidad de la membrana). Ej: enzimas de la cadena respiratoria en las mitocondrias, y enzimas del RE del hígado que metabolizan sustancias tóxicas (fármacos).
2. Barrera física entre el medio extra-intracelular: permeabilidad selectiva. Se lleva a cabo a través del transporte (activo y pasivo) y endocitosis/exocitosis y regula el intercambio de sustancias entre exterior-interior.
3. Adhesión celular: unión entre las células.
4. Afectan la transmisión de información, comunicación celular.

TRANSPORTE DE MEMBRANA:

○ Transporte pasivo:

1. Moléculas pequeñas
2. De donde hay mayor concentración a donde hay menos (a favor de gradiente).
3. NO gasto energía.

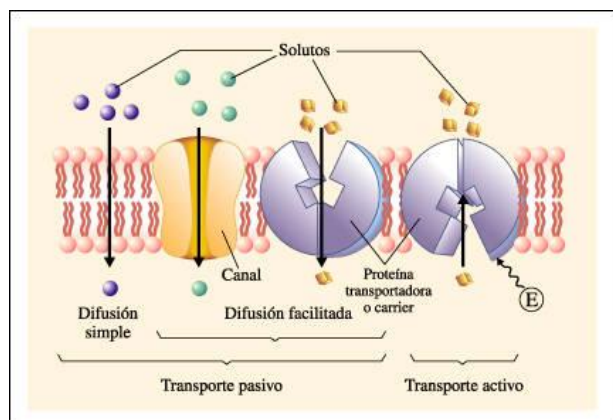
a) Difusión simple:

1. Sustancias liposolubles de pequeño tamaño. Gases y agua.
2. Movimientos aleatorios de las moléculas (browniano) hasta igualar concentraciones.
3. La V de difusión depende de la magnitud del gradiente de concentración, de la T y del tamaño de la molécula. Se puede calcular mediante la ley de Fick.
4. Factores que afectan a la velocidad de difusión: solubilidad en lípidos, tamaño molecular espesor de la membrana, gradiente de [], superficie de la membrana.
5. Se debe tener en cuenta la carga de la molécula, con la ecuación de Nernst.

- b) **Ósmosis:** difusión del agua a través de las membranas selectivamente permeables desde la zona de menor concentración a la de mayor, igualando concentraciones. Desde donde la presión osmótica es menor a donde es mayor, igualando la presión a ambos lados.

Presión osmótica: presión hidrostática necesaria para detener el flujo neto del agua a través de una membrana semipermeable.

1. Depende del nº de partículas.
2. La expresión de la [] de soluciones osmóticas en función del nº de partículas se define como Osmol: nº de partículas contenidas en un mol de soluto sin disociar (300 mOsm/l).



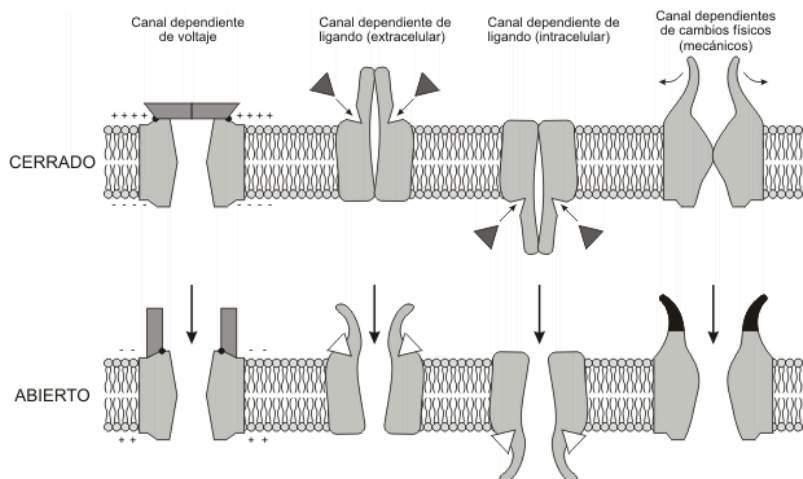
Enfermedades:

1. Polidipsia: sed excesiva, generalmente acompañada de diabetes.
2. Poliuria: a pesar de estar deshidratado la persona orina mucho debido a las altas concentraciones de glucosa y disminución absorción de H₂O.
3. Polifagia: hambre excesiva aunque tiene mucha glucosa en sangre, que como no se puede degradar se expulsa con la orina y se pierden calorías/nutrientes.
4. Problema renal: pocas proteínas en sangre, por lo que el agua pasa al vaso del tejido y su acumulación produce edemas (aumento de tamaño sin calor ni rojez).

c) **Difusión facilitada:** Mismas características que la simple pero con proteínas transportadoras o de canal. Con las proteínas transportadoras (carriers), la sustancia a transportar se une a una proteína de mb que cambia de conformación y permite pasar la sustancia a través de la membrana. Las proteínas de canal forman canales hidrófilos en la membrana que permiten el paso de moléculas.

1. Porinas: siempre están abiertas en la membrana mitad externa, permite el paso de sustancias hidrófilas.
2. Canales iónicos: permiten pasar de manera selectiva iones. Están regulados (están cerrados por sus extremos y se abren por la unión de ligandos o cambios de voltaje). El paso de sustancias depende de: diámetro, presencia de cargas y existencia de lugares de unión.
3. Ligando: molécula que se une a otra y permite la apertura de canales iónicos.

Transmisión de impulsos nerviosos mediante neurotransmisores:



1. Cambios de voltaje. Se van cambiando los electrodos de lado.

Ej: Canales Na⁺, Ca⁺ y K⁺

2. Fibrosis quística: mucho moco. El canal del cloro no está presente por lo que no puede salir a las vías. Así, el agua y el sodio no pueden entrar e hidratar el moco (moco seco que no es fácil de mover) y las bacterias de las vías se acumulan en él.

○ Transporte activo:

1. Moléculas pequeñas, mediante proteínas transportadoras.
2. En contra de gradiente
3. Requiere gasto de energía (ATP).

- a) **Primario/directo:** las proteínas transportadoras (ATPasas de transporte o bombas ATPasas) utilizan la energía liberada por la hidrólisis del ATP. Ej: bomba Na^+/K^+ . La proteína coge 3 Na^+ del interior, con la E del ATP cambia de forma, y los libera. Mientras, se cogen 2 K^+ del exterior, cambia de forma y los introduce.
- b) **Secundario/indirecto:** utilizan la E dispersada por un soluto al desplazarse a favor de un gradiente de concentración para mover a otro soluto en contra. En: glucosa en el intestino. En la membrana apical (epitelio) del intestino. La GLUT2 transporta varios Na^+ y glucosas.

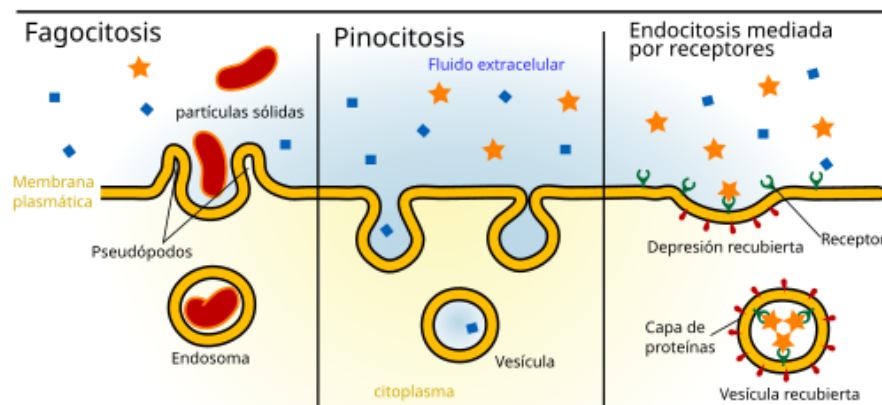
Tipos de transporte en dependencia del nº de solutos transportados y el sentido en que se mueven:

1. Uniporte: solo transporta una molécula.
2. Contranporte/transporte acoplado: moviliza más de una molécula.

Simporte: ambas moléculas se transportan en el mismo sentido.

Antiporte: las dos moléculas se transportan en sentido contrario.

- o **Endocitosis:** Moléculas grandes hacia el interior celular, requiere energía.



a) **Mediada por receptor:** El más común, la mb tiene receptores específicos para reconocer macromoléculas concretas.

1. Reconocen la molécula y se desplazan hasta fosas cubiertas (clatrina y proteína adaptadora, necesarias para que se dé la unión). La clatrina está en la parte interna, tiene tres brazos (triskelion) que reaccionan entre sí, haciendo que la membrana se invagine formando una vesícula.
2. Para cerrar por completo la vesícula participa la dinámica, que separa la vesícula de la membrana.
3. Esta vesícula obtenida se llama vesícula cubierta, de la que se separará la clatrina, que se dirige a la membrana. Se llama entonces vesícula desnuda.
4. Esta se dirige a los endosomas y se fusiona con ellos. Esto hace que los receptores se separen de la macromolécula integrada. El receptor vuelve a la membrana.
5. Finalmente, la macromolécula puede seguir dos vías: Volver a la membrana hacia otro lado para volver a salir (transcitosis) o fusionarse con endosomas tardíos y lisosomas que con sus enzimas la digieren.

Ej: Colesterol. Nuestras células ingieren colesterol LDL (empaquetado en proteínas de baja densidad), y se une a receptores. La enzima Apo B100 reconoce el colesterol, pero hay patologías en las que no funciona, acumulando colesterol en sangre.

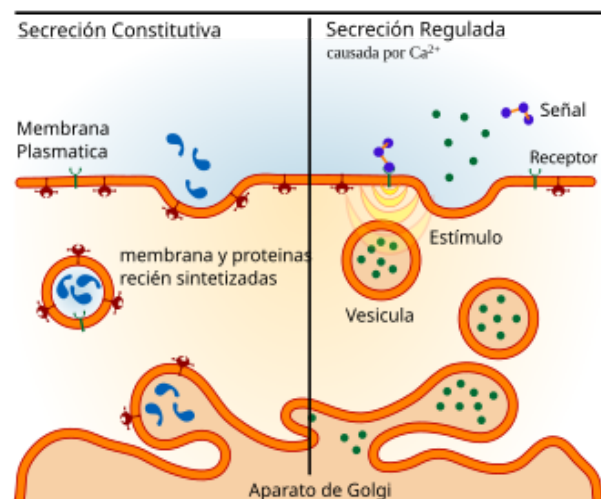
b) Fagocitosis:

1. Captación de partículas grandes como bacterias, virus o células.
2. La membrana no se invagina, se extiende hacia afuera (pseudópodos). También tienen receptores.
3. Las vesículas formadas (fagosomas) siguen el mismo camino que en el caso anterior. Se fusionan con lisosomas que digieren la molécula, expulsando los restos al exterior.
4. Función de las células del sistema inmune: neutrófilos, macrófagos.

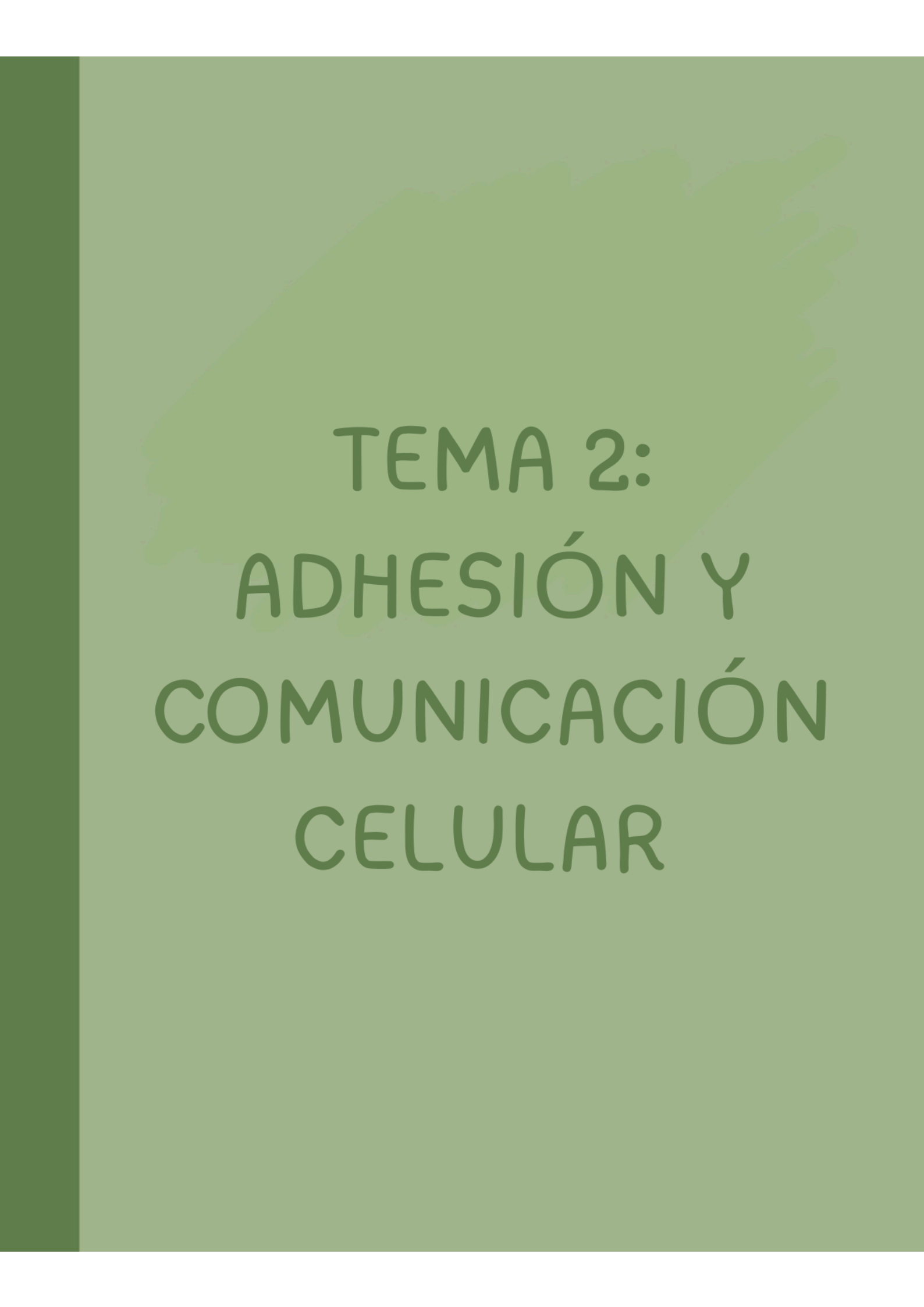
c) **Pinocitosis:** endocitosis no selectiva de diminutas gotas de líquido extracelular. Es espontánea y sin receptores. Se invagina la membrana y sigue los mismos pasos que en los casos anteriores.

- o **Exocitosis:** Expulsión de material de desecho o de secreción en vesículas que se fusionan con la membrana.

1. La vesícula que está en el interior con las sustancias a desechar se aproxima a la membrana.
2. Se fusionan la vesícula y la membrana.
3. Se rompe la membrana y se liberan las sustancias con la membrana de la vesícula y liberando las sustancias.
4. La membrana de la vesícula queda integrada en la plasmática.



- a) **Regulada:** necesita tener un estímulo para liberar el contenido. Ej. Los neurotransmisores solo se liberan cuando se quieren enviar señales (neuronas y canales iónicos).
- b) **Constitutiva:** no sufre regulación, la secreción se produce de forma continua y constante.

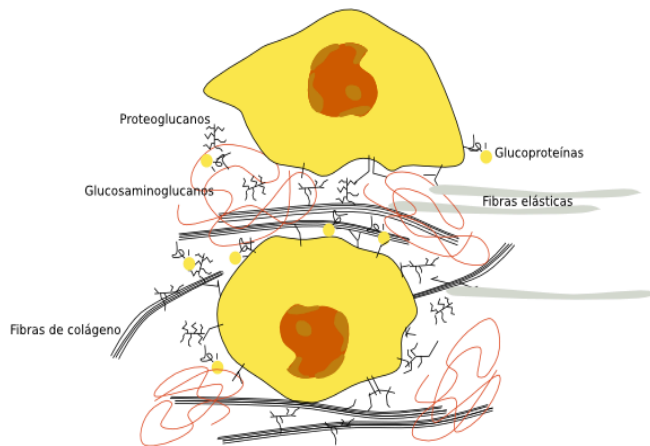


TEMA 2: ADHESIÓN Y COMUNICACIÓN CELULAR

TEMA 2: ADHESIÓN Y COMUNICACIÓN CELULAR

MATRIZ CELULAR: Fabricada por las propias células que se encuentran en la matriz. Está en continuo degradamiento y regeneración (dinámica). Sintetizada y secretada por las células que forman el tejido celular.

Matriz extracelular en distintas formas:



1. Líquida
2. Gelatinosa
3. Fibrosa
4. Elástica
5. Rígida: hueso

LÍQUIDO TISULAR: Es un filtrado de plasma sanguíneo que aporta oxígeno y alimentos a las células. Rico en aminoácidos, proteínas y glucosa.

PROTEÍNAS UNIDAS A POLISACÁRIDOS:

- **Glucoproteínas:** formadas por un polipéptido y un oligosacárido ramificado
- **Fibronectina, tenascina, laminina:** lámina basal.
- **Proteoglicanos (GAG):** formados por un eje proteico del que se disponen perpendicularmente glucosaminoglucanos (repeticiones disacáridos).

1. Uniones covalentes.
2. Muy hidrófilos (matriz retenga agua).
3. Forman gel que regula el movimiento de las moléculas y aporta resistencia al tejido.
4. Suelen tener unidos S: condroitín sulfato (proporciona carga - y facilita hidratación).

FIBRAS PROTEICAS:

- **Colágeno:** Es el 25% de todas las proteínas en huesos, tendones y piel.
1. Aporta resistencia.
 2. Tres cadenas polipeptídicas formando una espiral helicoidal (triple hélice).
 3. Se disponen separadas y paralelamente para aportar resistencia.
 4. Formado principalmente por glicina, hidroxilisina, hidroxiprolina
 5. Proteínas en huesos, tendones y piel.
 6. Se sintetizan las protocadenas y sufren hidroxilación y glucosilación.
 7. Las cadenas salen fuera de la célula y se unen formando la triple hélice dejando espacios entre ellas, proporcionando resistencia y cierta elasticidad.

Síndrome de Ehlers Danlos: falta de colágeno (piel sin resistencia, elástica) → no permite el ensamblaje y la piel pierde resistencia.

- **Elastina:**

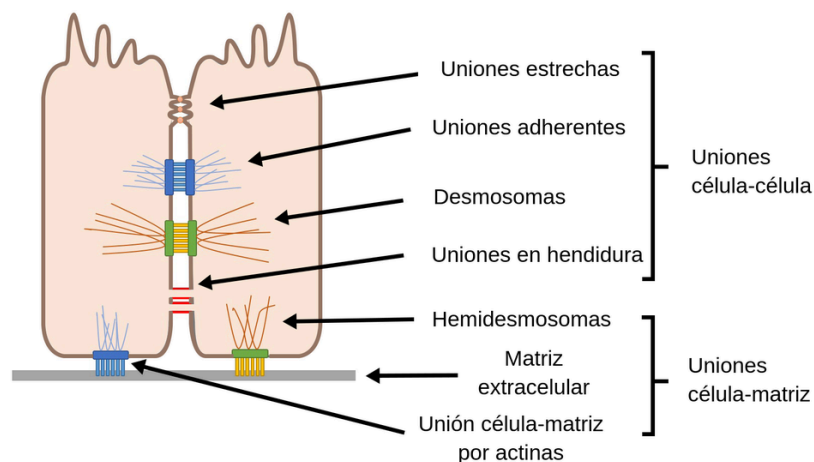
1. Confiere flexibilidad y elasticidad → son extensibles.
2. Las moléculas de elastina forman una red que se unen covalentemente.
3. Cuando aplicamos atracción sobre ella, se extiende, y si cesa, se vuelve a enrollar.
4. Tejidos elásticos: pulmón, arterias

- **Enzimas:** Llevan a cabo la degradación de la matriz extracelular.

1. Metaloproteasas: colagenasas, gelatinasas. Proteínas generadas por la celular de forma inactiva → se activará por proteólisis ante una señal fisiológica. Sus centros activos están hacia la matriz. Degradan colágeno.
2. Proteasas de serina: elastasas, quininas. Dirigen la elastina.

UNIONES CELULARES / ADHESIÓN CELULAR

ADHESIÓN CELULAR: capacidad de las células pericelulares de unirse a elementos del medio externo o a otras células mediante fuerzas electrostáticas y otras interacciones inespecíficas.



DE ANCLAJE: Unen células entre sí y también células a la matriz extracelular para formar tejidos. Contribuyen a la resistencia mecánica de los tejidos. Son como botones o cremalleras que unen células y las fijan en su posición.

- **Unión célula-célula:**

Cadherinas: proteína transmembrana. La cadherina de una célula se une a la cadherina de la otra en el espacio extracelular. Las cadherinas se encuentran unidas a proteínas intracelulares. Para que la unión sea fuerte se va a fijar en el interior a una proteína adaptadora/ de unión.

En dependencia de la proteína intracelular que participa puede ser unión adherente (participa la actina) o desmosomas (participan los filamentos intermedios).

Las cadherinas se encuentran en la membrana extracelular. Depende de a qué tipo del filamento del citoesqueleto habrá dos tipos:

- a) **Adherentes:** unida a filamentos de actina (por debajo de las uniones estrechas). Resisten el estiramiento y el retorcimiento, pero pueden romperse y causar que separen las distintas capas celulares. Se une la cadherina a una proteína de coronación que se unirá con el filamento de actina. Después de formarse las primeras uniones, se reclutan más cadherinas para hacer la unión más fuerte. Se produce la organización de los filamentos de actina e interviene la miosina.

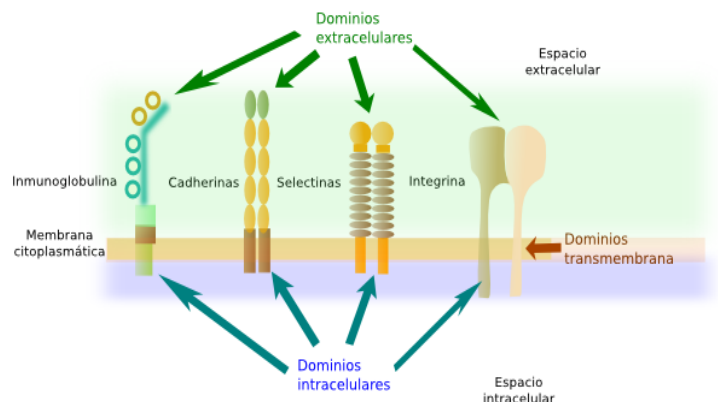
Ensamblaje de unión adherente: Protrusión de membrana donde se inicia el contacto de célula.

- b) **Desmosomas:** unida a filamentos intermedios (ej: queratina). Uniones más fuertes y resistentes. Conjunto de una plaza con filamentos de anclaje a un lado e intermedios a otro.

Mácula adherens o desmosomas puntiformes: puntos de anclaje, de contacto entre células. Son puntuales.

Desmosomas en banda o cinturón: rodean completamente la célula → son más numerosos y ocupan una zona formando una banda.

Las uniones intercelulares son capaces de detectar el aumento de tensión y fortalecer la unión.



MECANOTRANSDUCCIÓN: traducir una señal mecánica en un cambio en el comportamiento de la unión.

- **Unión célula-matriz extracelular:** Intervienen proteínas transmembrana llamadas integrinas. Se une a una proteína del interior del citoesqueleto la cual se unirá a la matriz extracelular. Se unen por la parte del citoplasma a filamentos de actina y por la parte extracelular a proteínas de adhesión que se unen a componentes de la matriz extracelular. Las integrinas transmiten señales de dentro a fuera y viceversa. Detectan las fuerzas mecánicas y responden aumentando la fuerza de unión (mecanotransducción) aumentando el número de moléculas intracelulares.

Cambio de actividad: cuando están inactivas las colas de alfa y beta están cruzadas, y cuando llega una señal las colas se separan provocando que se puedan unir a proteínas de la matriz extracelular (activa).

En dependencia de la proteína a la que se una, hay dos tipos:

1. Adhesión focal: la proteína intracelular que participa son los filamentos de actina se que se unen con la proteína de la matriz (frecuentemente fibronectina). Importantes en el movimiento celular porque son responsables del rápido ensamblaje y desensamblaje.
2. Hemidesmosomas: la proteína intracelular que participa son los filamentos intermedios que se unen con la proteína de la matriz (frecuentemente laminina → componente de la lámina basal).

Propiedades de las integrinas:

1. Superfamilia de glicoproteínas que participan en uniones célula-matriz, célula-célula.
2. Presentes en la superficie celular en elevadas concentraciones.
3. Heterodímeros obligados con una cadena alfa y otra beta, no covalente.
4. El ser humano tiene 24 tipos de integrinas.
5. Señalización celular: transmitir señales en ambos sentidos y convertir un tipo de señal en otro
6. Detectan y responden a las fuerzas mecánicas: mecanotransducción → la tensión aumenta la resistencia a la unión.

Unión estrecha: células vecinas que forman una capa epitelial para evitar el escape de moléculas entre ellas.	Desmosoma: une los filamentos intermedios de una célula con los de una célula vecina.
Unión adherente: une un filamento de actina de una célula con uno similar de una célula vecina.	Unión de hendidura: permite el pasaje de iones y moléculas hidrosolubles pequeñas hacia el citosol.
Hemidesmosomas: anclan los filamentos intermedios de una célula en la lámina basal.	

ESTRECHAS:

1. Impiden el traspaso de materiales entre células, fusionando las membranas parcialmente mediante proteínas (claudinas, ocludinas). Siempre se unirán claudina-claudina o ocludina-occludina.
2. Función importante en el transporte transcelular: La glucosa debe pasar del lumen al interior de la célula → las uniones estrechas evitan la reversión de la glucosa al lumen.
3. Mantienen separados diferentes tipos de transportadores según el tipo que sea.
4. Las sustancias si pasan desde el exterior hacia el interior, pero no entre células.
5. Con su unión se forma un epitelio impermeable (distintos grados de impermeabilidad). Nos protege de bacterias/ sustancias tóxicas por ejemplo en las células epiteliales intestinales.
6. Síndrome del intestino permeable: alteración de las uniones estrechas intestinales → aumento de la permeabilidad intestinal = si las uniones se rompen puede pasar cualquier molécula → produce intolerancias alimentarias, problemas en el sistema inmune... La glucosa entra por la zona apical por unas zonas con transportadores concretos, las uniones estrechas entran en juego impidiendo su retorno. Ej: El gluten no podía pasar y ahora puede, generando una intolerancia.

Cerebro: importante en la barrera encefálica → impide que entren sustancias tóxicas al encéfalo

DE HENDIDURA O COMUNICANTES (GAP): Permiten una comunicación directa entre 2 células.

1. Células conectadas entre sí directamente mediante proteínas transmembrana: conexinas.
2. 6 conexinas forman un conexón que deja un canal en su interior (paso de sustancias).
3. En el interior de un conexón hay un canal que permite el paso de moléculas.
4. Las conexiones se forman en el aparato de Golgi y se envían a la membrana plasmática. Suelen encontrarse abiertas, pero pueden ser moduladas en presencia de sustancias. Ej: Se cierran cuando hay mucho Ca.
5. El conexón de la membrana de una célula va a conectar con otro conexón de otra célula uniendo ambos canales permitiendo el paso de una célula a otra. Pasan iones y sustancias hidrosolubles.

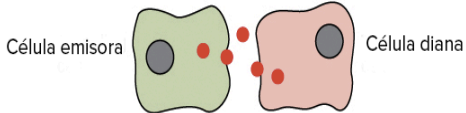
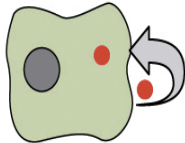
COMUNICACIÓN CELULAR

Tiene que haber una comunicación inmediata para que las células respondan a nuestras necesidades. La comunicación puede ser de tipo eléctrico (cambio de potencial de membrana) o de tipo químico (una molécula lleva la información). Las de tipo eléctrico son poco frecuentes siendo las químicas las más numerosas.

Químico: una molécula lleva la información (molécula señal) la célula que debe responder debe tener un receptor específico para esta señal y las células con este receptor se llaman células diana/blanco.

TIPOS DE COMUNICACIÓN CELULAR:

- **Señales dependientes de contacto:** Dos células conectadas. Pueden ser:
 1. Comunicantes: en las cuales los iones pasan de célula a célula (uniones tipo GAP).
 2. Yuxtacrina: en la que la comunicación se produce por una molécula transmembrana.
- **Comunicaciones locales** La molécula señal se encuentra en el líquido extracelular. Puede ser:

Parácrina	Una célula manda una señal a una célula cercana
	
Autócrina	Una célula se manda una señal a sí misma
	

1. Autócrina: por algo que se secreta que actúa sobre la misma célula (Ej: células tumorales o embrionarias).
2. Parácrina: en la que secreta unas moléculas que no actúan sobre la misma célula sino en células cercanas (Ej: cuando se producen lesiones, aumentando la permeabilidad capilar) Histamina.

- **Comunicaciones a larga distancia:**

1. La molécula que lleva la señal se libera a la sangre distribuyéndose por todo el organismo (endocrina), aunque actúa sólo sobre las células diana (con receptores). (Ej: hormona del crecimiento).
2. Cuando las moléculas que se liberan son producidas por el sistema nervioso y liberadas a la sangre se denomina neuroendocrina. Cada célula recibe centenares de moléculas señalizadoras del entorno, pero solamente responde si tiene receptores. Ej: acetilcolina en el músculo liso produce una disminución de la fuerza de contracción mientras que si se une a una célula que produce saliva acciona la secreción de esta. Una misma célula tiene distintos receptores, puede responder a varias moléculas señal al mismo tiempo.

VÍAS DE SEÑALES:

1. El ligando se une al receptor de forma específica.
2. Este receptor se activa y produce la transducción (señal extracelular → señal intracelular) → transducción de señales.
3. Transducción de señales: proceso por el cual una señal extracelular se convierte en intracelular.
4. Se activan distintas proteínas intracelulares de forma secuencial (activación en cascada) hasta que llegamos a la proteína final (diana).
5. Síntesis o modificación de proteínas → respuesta celular.
6. Acción celular que produce la síntesis de una nueva proteína o la modificación de alguna ya existente. Puede ser una respuesta rápida produciendo la modificación de la función de la proteína o más lenta en caso de que la proteína se deba sintetizar de nuevo.

Las cascadas de señalización tienen varias funciones:

- **Transducción primaria:** convertir una señal extracelular en intracelular. Es el 1º paso y lo realiza la proteína receptora.
- **Transmisión:** transmiten la señal desde la membrana hasta donde debe tener lugar la respuesta. Que haya muchos pasos permite que la señal se pueda transmitir a cualquier zona.
- **Amplificación:** en cada paso hay más moléculas activas y más proteínas, se usa para controlar el proceso. Cuantos más pasos haya, más proteínas se podrán activar.
- **Integración:** cuando una molécula recibe varias señales, se integran en una sola respuesta celular.
- **Distribución:** una sola señal, puede dar lugar a diversos efectos celulares. A partir de una vía de señal se pueden activar distintas proteínas.
- **Regulación:** hacer que esta respuesta sea mayor o menor. Más posibilidad de regular en cada uno de los pasos, llegando incluso a bloquearla. Cuando se intenta regular una vía con un fármaco tener más pasos facilita la regulación.

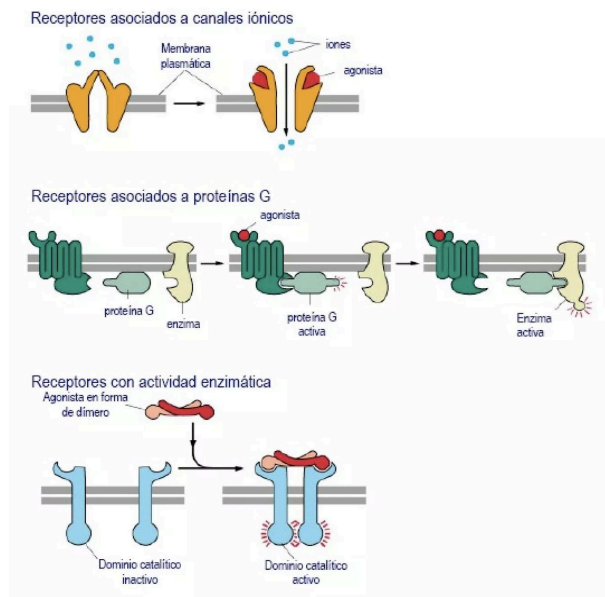
TIPOS DE RECEPTORES:

- **Receptores de superficie:** para moléculas hidrófilas incapaces de atravesar la membrana.
- **Receptores intracelulares:** para moléculas liposolubles capaces de atravesar la membrana.

RECEPTORES INTRACELULARES: La molécula atraviesa la membrana, se une al receptor, este se activa y se traslada al núcleo donde se une a la zona reguladora del gen diana y activa la transcripción.

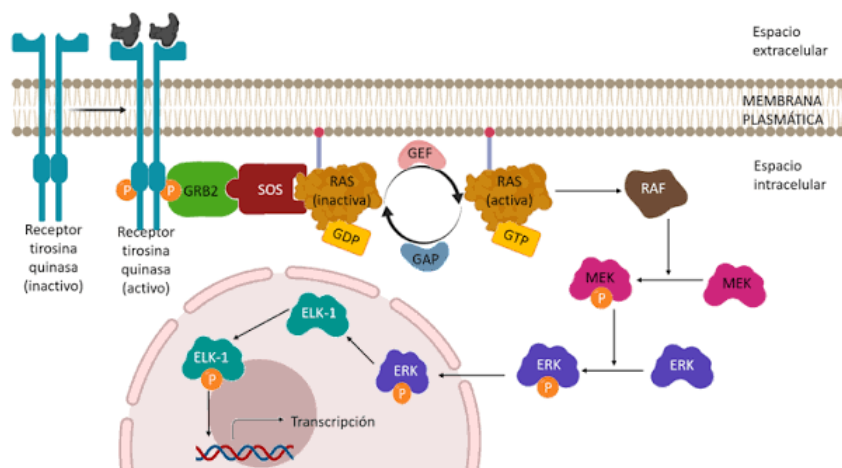
RECEPTORES DE SUPERFICIE O DE MEMBRANA:

- **Receptores asociados con canales iónicos:** Puede ser que el propio receptor sea un canal iónico. En ambos casos al unirse la molécula se modifica la permeabilidad de los iones cambiando el potencial transmembranal (salen o entran iones positivos o negativos) y se produce una señal eléctrica.
- **Receptores asociados a enzimas:** Estos receptores tienen un dominio extracelular al que se va a unir una molécula señal de forma específica, un segmento que atraviesa la membrana y un dominio intracelular. El ligando se une a un receptor, esto produce que se una a un segundo receptor (dimerización). Los receptores van a tener actividad quinasa, por lo que se van a autofosforilar (fosforilan donde hay un aa tirosina). Estas tirosinas fosforiladas actúan como lugar de unión de las proteínas de señalización. La parte de la proteína que reconoce la tirosina fosforilada es común en todas las proteínas y se denomina dominio SH2 (100 aa).



Cuando se une la proteína al dominio SH2 se localiza la proteína en la membrana, desencadena su asociación con otras proteínas, promueve su fosforilación y estimula la actividad enzimática.

Un tipo de proteína que se puede unir es la proteína Ras. De todas las proteínas que se activan, la proteína Ras es importante porque fue la que se encontró alterada en un cáncer. La proteína Ras que va a ser activada por esta vía, es de tipo G monomérica. Une nucleótidos guanosa; cuando está de forma inactiva lleva asociada una molécula de GDP, y cuando se activa esta se libera y se une una molécula de GTP.



En los tumores, el GTP de la proteína Ras permanece permanentemente unido, por lo que es independiente de que haya una molécula señal o no, y constantemente produce la división de la célula.

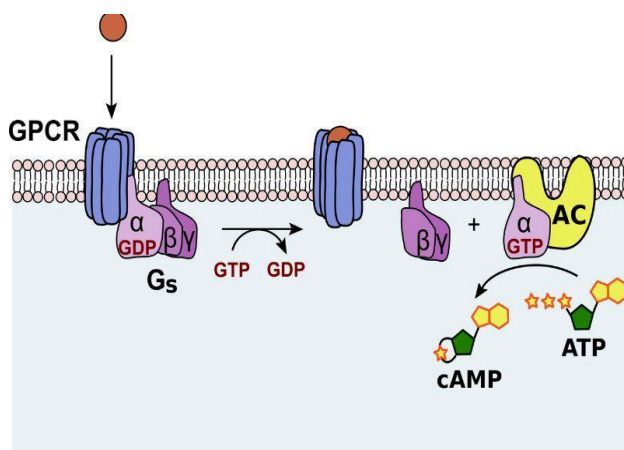
La proteína Ras activada va a fosforilar en forma de cascada a otras proteínas: fosforila a la Raf (MAP quinasa-quinasa-quinasa), esta activa a la Mek (MAP quinasa-quinasa) y esta a la Erk (MAP quinasa). Como resultado se produce la activación de algunos genes.

Estas proteínas de la cascada deben estar próximas, por ello existen otras proteínas que se denominan proteínas andamio, que las colocan próximas y en el orden adecuado.

Puede ser que el receptor no tenga actividad quinasa y necesite que se enlace una proteína asociada de tipo JAK con actividad quinasa. Estas proteínas JAK fosforilan a las de otros receptores (interfosforilación) y después fosforilan al receptor.

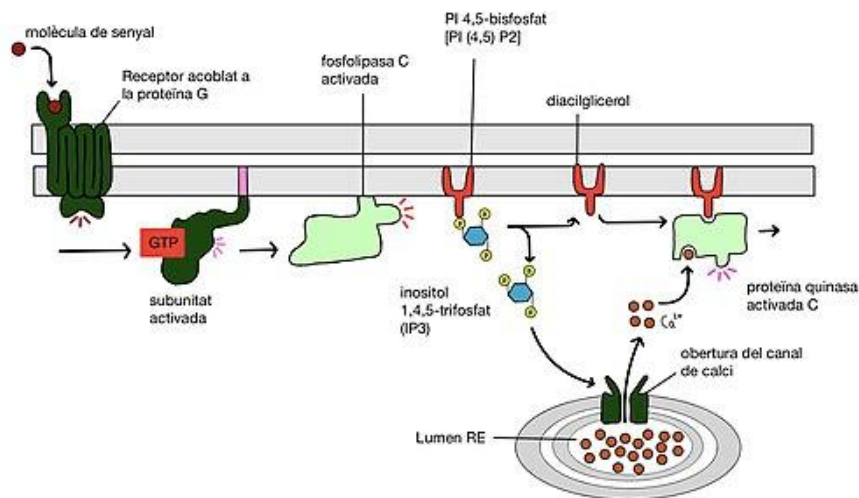
Estas tirosinas fosforiladas del receptor van a servir de lugar de unión de proteínas de señalización. Estas proteínas que se unen, se fosforilan y pertenecen a la familia STAT. Tras la fosforilación se unen entre ellas (STAT 1 + STAT 2), formando dímeros que van al núcleo e inducen la expresión de genes.

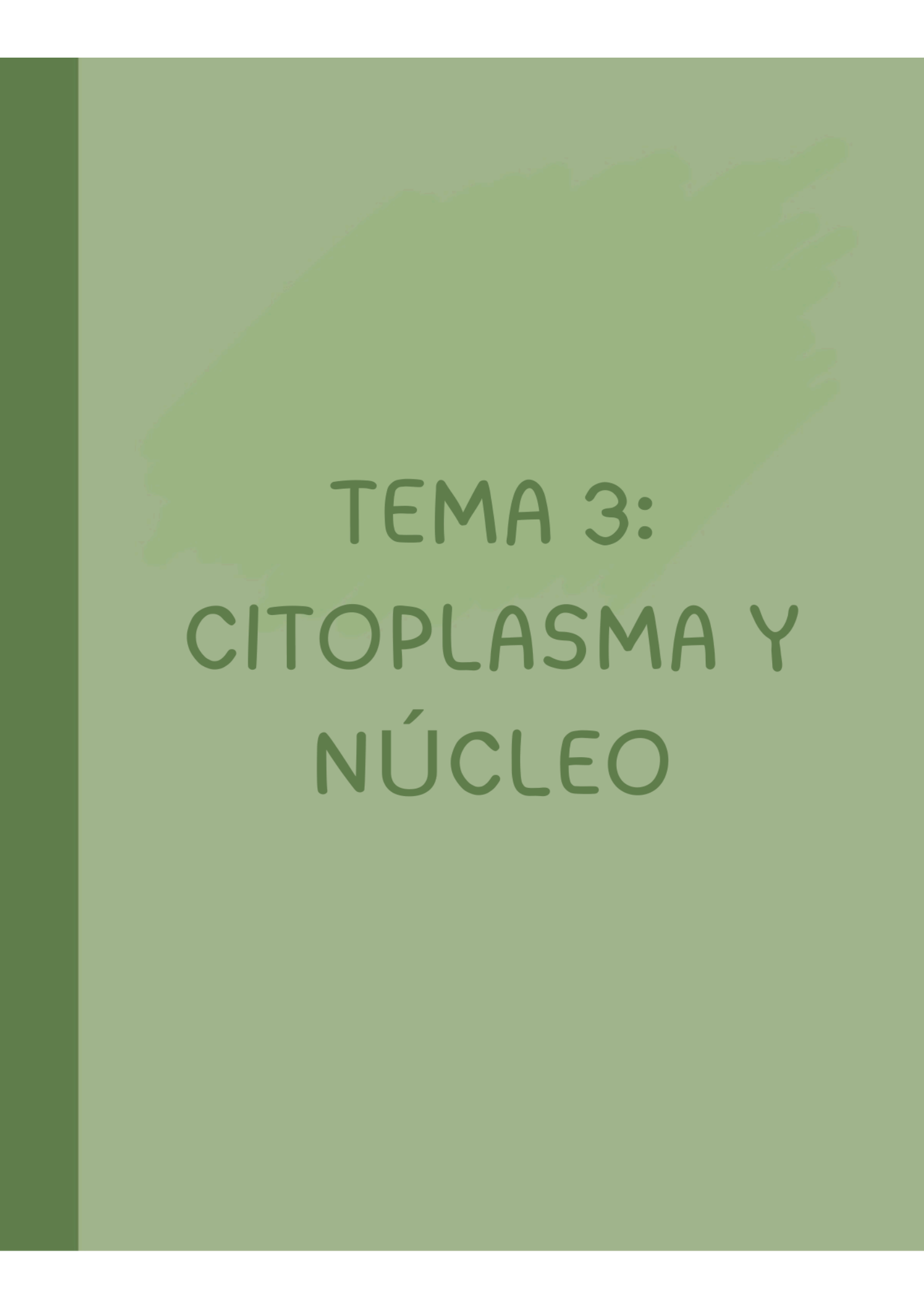
- **Receptores asociados con proteínas G:** La molécula señal se une a un receptor asociado a una proteína G (estos receptores tienen un dominio extracelular, 7 segmentos que atraviesan la membrana y un dominio intracelular que se une a la proteína G). La proteína G tiene 3 subunidades (alfa, beta, gamma); alfa y gamma están unidas a la membrana, cuando esta proteína está unida al GDP está inactiva, en cambio cuando está unida al GTP se activa. Cuando el receptor se activa se produce un cambio que libera la molécula de GDP y se une el GTP esto produce la activación de la proteína G que hace que se separe la subunidad alfa en la mayoría de las ocasiones.



1. Sistema adenil ciclasa asociada a la proteína G-cAMP: La proteína G activa una proteína con actividad enzimática (adenil-ciclasa) que convierte el ATP en AMPc (segundo mensajero), este activa la proteincinasa A (formada por 4 subunidades; 2 catalíticas y 2 reguladoras a las que se unirá el AMPc que produce la separación de estas de las catalíticas que se activan). La proteincinasa A fosforila otras proteínas generando la respuesta celular (porque las activa).

2. Sistema de la fosfolipasa C: Partimos de una molécula señal que se une al receptor de membrana (proteína transmembrana de 7 segmentos y dominio extracelular que se une al receptor y otro intercelular unida a la proteína G). La proteína G va a activar la fosfolipasa C que es una enzima que va a actuar sobre un fosfolípido de la membrana, dando lugar a dos moléculas; diacilglicerol, que permanecerá en la membrana y el inositol trifosfato que difunde al citoplasma la fosfolipasa C (parte el fosfolípido en dos). El diacilglicerol va a actuar sobre la proteincinasa C y la activa, fosforilando proteínas intracelulares, las cuales fosfolizarán a otras hasta alcanzar la respuesta celular. El inositol trifosfato difundido al citoplasma, se une a las membranas del RE. Cuando esto ocurre se libera Ca^{2+} y pasa al citoplasma aumentando los niveles de Ca^{2+} en el citoplasma y produciendo la respuesta celular. El Ca^{2+} actúa como segundo mensajero. Ej: El aumento de Ca^{2+} produce la liberación de moléculas mediante exocitosis. Acetilcolina, neurotransmisor de la contracción muscular.



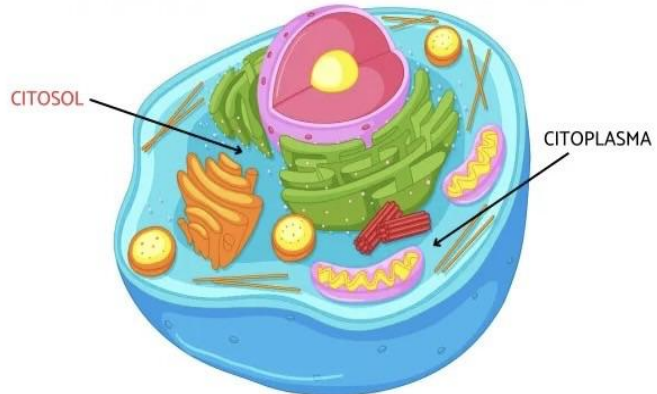


TEMA 3: CITOPLASMA Y NÚCLEO

TEMA 3: CITOPLASMA Y NÚCLEO

CITOSOL

En células eucariotas es el medio donde se bañan los orgánulos citoplasmáticos y los filamentos del citoesqueleto. Es un medio semifluido y homogéneo, aunque en ocasiones podemos ver diferenciaciones morfológicas que corresponden a gotas lipídicas (sobre todo en células del tejido adiposo) y gránulos de glucógeno (en células hepáticas o musculares), que sirven como almacén de energía.



COMPOSICIÓN:

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. H ₂ O (85%). | 6. Nucleótidos. |
| 2. Proteínas, sobre todo enzimáticas. | 7. Iones. |
| 3. Diversos RNA (mensajero, transferente). | 8. ATP. |
| 4. Glúcidos. | 9. Gotas lipídicas (triglicéridos). |
| 5. Aminoácidos. | 10. Granos de glucógeno |

FUNCIONES:

1. Reserva de combustibles y de materiales de construcción: gotas lipídicas y granos de glucógeno (como reserva de combustibles); y ATP, pequeñas moléculas (aminoácidos, glucosa, ácidos grasos) y macromoléculas (como material de construcción).
2. Reacciones metabólicas: síntesis de aminoácidos, proteínas, nucleótidos y ácidos grasos, activación de aminoácidos para la síntesis proteica, modificación de proteínas recién sintetizadas y metabolismo de glúcidos.
3. Respuestas intracelulares a moléculas de señalización celular.

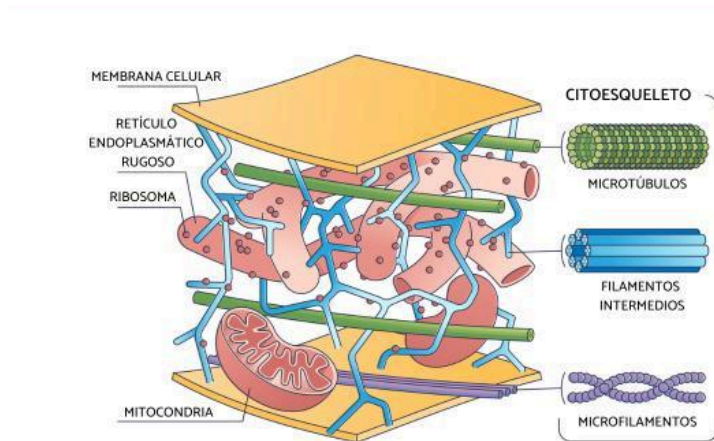
CITOESQUELETO

El citoesqueleto es una red de filamentos proteicos que se extienden por el citosol. Existen tres tipos en dependencia de su tamaño: microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos.

MICROFILAMENTOS DE ACTINA: Son los filamentos más pequeños. Todas las células están constituidas por ellos. Están constituidos por actina. Intervienen en la unión de células entre sí y al material extracelular. Se encuentran en las microvellosidades.

FUNCIONES:

1. Confieren fuerza y resistencia y dan forma a la célula.
2. Además, intervienen en la unión de células entre sí y a la matriz extracelular.
3. En la formación de pseudópodos (proyecciones de la membrana celular; el movimiento se llama ameboide).
4. En la citocinesis (división del citoplasma en mitosis).
5. En la contracción muscular.



FILAMENTOS INTERMEDIOS: Se encuentran en las zonas de la célula sometidas a más tensión mecánica. Participan en anclar los orgánulos. Intervienen en la unión de las células entre sí y al material extracelular. Son específicos de tipo celular.

Un tipo de filamentos intermedios son los neurofilamentos, específicos de las células del tejido nervioso. Otro son las queratinas, específicas de las células epiteliales.

FUNCIONES:

1. Se encuentran en células con partes sometidas a tensión mecánica y participan en el anclaje de los orgánulos, para mantenerlos en una posición determinada.
2. Intervienen en la unión de células entre sí y con la matriz extracelular.
3. Son específicos del tipo celular y sirven para identificar células.
4. La queratina indica que se trata de un filamento perteneciente al tejido epitelial. Los neurofilamentos indican que es una célula del sistema nervioso. La desmina es un filamento intermedio de células musculares.

MICROTÚBULOS: Son los más gruesos. Son tubos largos huecos formados principalmente por tubulina. Intervienen en el transporte intracelular, la migración de los cromosomas, el movimiento de las proyecciones celulares (cilios y flagelos) y de la célula. Organizan el contenido celular.

Para que se desempeñen las funciones de los microtúbulos es necesario que sean dinámicos, pero, en ocasiones, es necesario que sean estables. Esa estabilidad se consigue por proteínas que se asocian a microtúbulos, las MAP. Es una familia de proteínas (MAP1, MAP2, Tau...). También pueden estabilizarse por modificaciones postraduccionales de las tubulinas: se pueden fosforilar, acetilar, etc.

FUNCIONES:

1. Intervienen en el transporte intracelular (para que las moléculas se desplacen es necesario contar con proteínas motoras).
2. La migración de los cromosomas.
3. El movimiento de las proyecciones celulares (cilios y flagelos) y de la célula.
4. Además, intervienen en el transporte y la organización celular.

Es muy importante en el transporte de moléculas de las células nerviosas: los neurotransmisores tienen que viajar en vesículas desde el núcleo de la neurona hasta el axón, y si los microtúbulos se desintegran, la velocidad de las moléculas y la estabilidad tienen que estar coordinadas.

Están constantemente polimerizando (añadiendo unidades, extremo positivo) y despolimerizando (quitando unidades, extremo negativo); por un lado, se van alargando y por el otro se van acortando.

Existen proteínas motoras, dineína y quinesina (o kinesina), que intervienen en el transporte intracelular y aprovechan la hidrólisis del ATP para generar energía mecánica y desplazar sustancias sobre microtúbulos.

Ej: cuando los microtúbulos no funcionan de forma correcta, puede conllevar a la aparición del Alzheimer. Lo que ocurre es que se altera la proteína Tau, no se pueden transportar neurotransmisores, no hay comunicación entre células; es decir, no pueden seguir enviándole información y estas acaban destruyéndose. Además, el conocimiento de microtúbulos sirve para crear medicamentos a nuestro favor. Los microtúbulos permiten la división celular.

Una estrategia para evitar la dispersión de las células es inhibir la mitosis: no se forma el huso mitótico y no se pueden organizar los cromosomas.

La vinblastina y la vincristina inhiben la polimerización: no se forman los microtúbulos y la célula no se divide. En cambio, el comúnmente llamado taxol estabiliza los microtúbulos para que la célula no pueda.

ORGÁNULOS

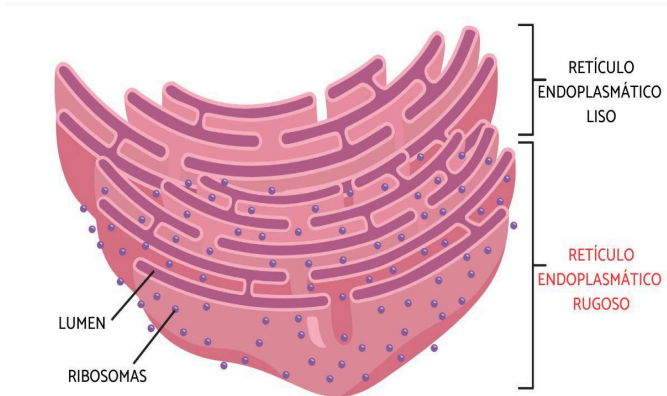
RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO: Está formado por una serie de membranas que limitan cavidades cerradas o cisternas de distintas formas. Las cavidades están comunicadas entre sí, formando una red canalicular característica de las células eucariotas.

Las membranas del retículo se extienden desde la membrana nuclear. Estas membranas son más delgadas que la membrana plasmática, pero sus características son análogas. La cara de la membrana en contacto con el citosol se llama citosólica o hialoplasmática, y puede tener o no ribosomas adosados; la que está en contacto con las cavidades se llama luminal.

Si la cara citosólica tiene ribosomas unidos, el retículo se denomina retículo endoplásmico rugoso o granular; el retículo endoplásmico liso o agranular es aquel que no presenta ribosomas y es más cilíndrico.

FUNCIONES:

- **Transferencia de cadenas polipeptídicas:** los ribosomas que están unidos a las membranas del retículo sintetizan cadenas polipeptídicas, y al sintetizarlas, la cadena polipeptídica se introduce en la membrana del retículo, donde puede sufrir algunos procesos de transformación y luego es transferida a las cavidades por donde es vehiculizada para ser liberada en algún lugar específico de la célula. Las proteínas aquí sintetizadas formarán parte de los lisosomas, de la membrana plasmática, de los ribosomas o serán secretadas al exterior celular. Las proteínas sintetizadas emitirán una señal que permitirá su unión al retículo endoplasmático mediante el complejo y canal de translocación.



- **Metabolismo de lípidos:**
 1. **Elongación y desaturación de los ácidos grasos:** la síntesis de ácidos grasos por el sistema único de la ácido graso sintetasa tiene un límite de 16 C. Estos se pueden seguir elongando en las membranas del retículo por reacciones sucesivas con el Malonil-CoA, es decir, añadiendo más carbonos. La desaturación se produce gracias a una oxidasa de función mixta presente en las membranas, que utiliza para tal fin oxígeno y $\text{NADH} + \text{H}^+$

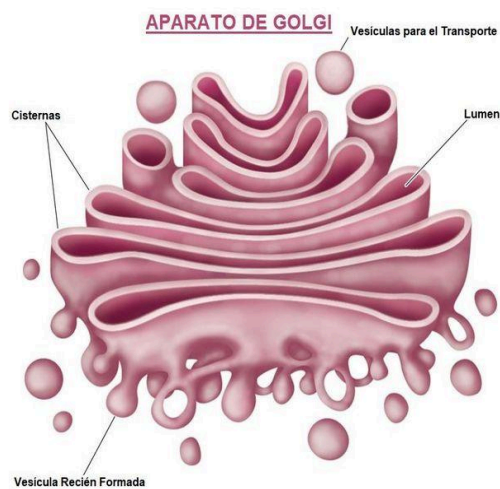
Estas reacciones se producen sobre todo en el tejido adiposo y en los hepatocitos.

2. **Biosíntesis de fosfolípidos:** la síntesis de fosfolípidos se realiza a partir del glicerol-3-fosfato, que proviene de la transformación de la dihidroxiacetona fosfato (glucólisis) o de la fosforilación del glicerol.
3. **Biosíntesis de colesterol y sus derivados:** la síntesis de colesterol a partir del acetato activo y la posterior transformación del colesterol hasta ácidos biliares (se producen en los hepatocitos) u hormonas esteroideas (algunas se producen en las glándulas suprarrenales y otras en las hormonas sexuales) se realiza en las membranas del retículo endoplasmático.
4. **Glicosilaciones:** transferencia de azúcares a un lípido, a un aminoácido o a una cadena polisacárida en crecimiento. Estas reacciones están catalizadas por glicotransferasas específicas de las membranas del retículo.
5. **Detoxicaciones:** en las membranas del retículo se metabolizan sustancias tóxicas exógenas y endógenas mediante:
 - a) **Oxidación:** (hidroxilaciones, dimetilaciones y desaminaciones).
 - b) **Conjugación (ácido glucurónico):** se une una molécula con otra y, al combinarla, se hace más fácil desecharla.

Estas reacciones de detoxificación son muy importantes en el hígado. Las cavidades del retículo forman un compartimento intracitoplasmático aislado. Al comunicarse entre sí constituyen una vía por donde circula su contenido.

6. Segregación y acumulación: la segregación que se realiza al interior de las cavidades puede ser de productos de origen endógeno, ya presentes en las células o elaborados por ella (proteínas, triglicéridos, calcio...) o de origen exógeno, es decir, que provienen del medio extracelular (calcio...).

7. Vía de circulación intracelular: circulación hacia otras estructuras para ser expulsadas o utilizadas.



APARATO DE GOLGI: Está constituido por cisternas aplanadas rodeadas de membrana, de manera que de 4 a 6 cisternas forman una estructura llamada dictiosoma. El dictiosoma presenta una cara cis, de entrada de vesículas y que es la más cercana al retículo, y una cara trans, que es de salida de vesículas.

A diferencia del retículo endoplasmático, en este caso no hay una comunicación directa entre cisternas; la comunicación se realiza mediante vesículas. Las vesículas procedentes del retículo endoplasmático se denominan vesículas de transición, y las que salen del aparato de Golgi se llaman vesículas de secreción, de las cuales parte se fusionará con la membrana.

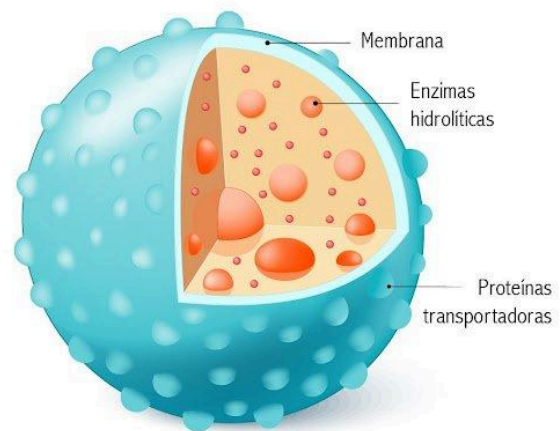
FUNCIONES DE LAS MEMBRANAS:

- **Embalaje de productos de secreción:** las proteínas sintetizadas en el retículo endoplasmático y destinadas a ser exportadas transitan por el aparato de Golgi, donde son empaquetadas en vesículas para ser liberadas al medio extracelular.
- **Glicosilaciones:** gracias a la presencia de glicosiltransferasas, que intervienen en la síntesis de glicolípidos y glicoproteínas.
- **Sulfataciones:** gracias a la presencia de sulfotransferasas, que intervienen en la sulfatación (adición de azufre) de productos de secreción o de lípidos de membrana.
- **Producción de la membrana plasmática:** cada vez que una vesícula de secreción proveniente del Golgi se fusiona con la membrana para liberar su contenido, esta queda integrada en la membrana plasmática.

FUNCIONES DE LAS CAVIDADES:

- **Segregación:** las cavidades representan compartimentos donde las moléculas son aisladas del citoplasma, permitiendo su procesamiento y transporte adecuado.
- **Moléculas de origen endógeno:** proteínas, glicoproteínas, lipoproteínas, polisacáridos.
- **Material de origen exógeno:** triglicéridos, ácidos grasos, monoglicéridos y, en los enterocitos (células epiteliales del intestino), lipoproteínas.
- **Vía de circulación intracelular:** las vesículas transportan moléculas hacia otras estructuras dentro de la célula para ser utilizadas o expulsadas al exterior.

LISOSOMAS: Compartimentos citoplasmáticos que contienen una mezcla de hidrolasas ácidas (punto óptimo de acción a pH 3 a 6). El que actúen a este pH es una estrategia para evitar que las enzimas puedan digerir a la propia célula. El pH ácido lo consigue el lisosoma porque en su membrana hay una bomba ATPasa que va a transportar de forma activa protones al interior del lisosoma. Como la concentración es más elevada en el lisosoma, el transporte se hace a contra gradiente y requiere energía, obtenida a partir del ATP. La concentración en el interior puede ser hasta 10 veces superior a la del citosol. Con esta concentración el pH del lisosoma está alrededor de 5.



Podemos distinguir dos tipos de lisosomas: primarios (sólo contienen enzimas líticos) y secundarios (contienen enzimas líticos y sustratos en vías de digestión).

Las enzimas que contienen los lisosomas son:

- **Proteasas:** exopeptidasas (digieren las cadenas polipeptídicas en los extremos) o endopeptidasas (digieren las cadenas polipeptídicas en el interior).
- **Nucleasas:** ribonucleasas (digieren RNA) y desoxirribonucleicas (digieren DNA).
- **Fosfatasas:** eliminan grupos fosfatos como la fosfatasa ácida.
- **Sulfatasas:** eliminan grupos de azufre.
- **Glicosidasas:** digieren glúcidos.
- **Lipasas:** digieren lípidos.

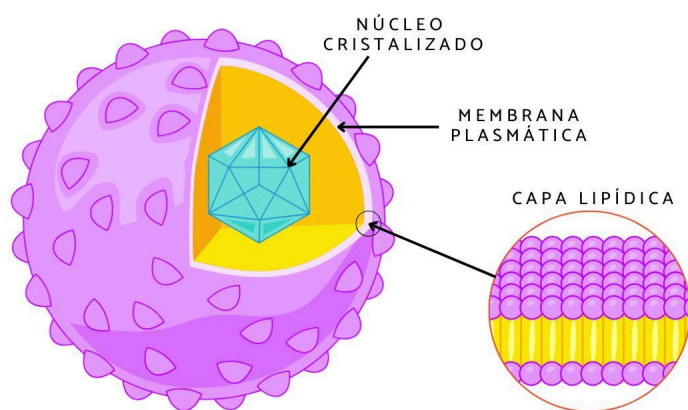
Las enzimas son sintetizadas en el RE y llegan en vesículas al aparato de Golgi, donde se les añade una molécula señal para que la célula sepa que es una enzima del lisosoma, esta molécula es la manosa-6-fosfato.

En el interior del aparato de Golgi las enzimas se unen a unos receptores de membrana que reconocen específicamente la manosa-6-fosfato. La unión del receptor con la manosa-6-fosfato hace que se forme una vesícula recubierta de clatrina que va a llevar la enzima hasta el lisosoma.

FUNCIONES:

- Digestión intracelular: es la más común, son verdaderos estómagos de cada célula. En dependencia de los sustratos que se digieren hay dos tipos de digestión:
 1. Heterofagia: sustratos exógenos, sustancias del exterior. Sus funciones son:
 - a) Defensa, contra infecciones microbianas.
 - b) Nutrición, se captan por endocitosis las moléculas necesarias para nutrirse (Fe, colesterol).
 - c) Reabsorción de proteínas y su destrucción, cuando ya no se necesitan las proteínas o están viejas.
 - d) Producción de hormonas, como las hormonas tiroideas.
 2. Autofagia: sustratos endógenos, sustancias de la propia célula. Sus funciones son:
 - a) Remodelación de estructuras celulares, degradan aquellas que no son útiles o no funcionan.
 - b) Regulación de la secreción, las células que secretan sustancias las almacenan en vesículas antes de secretarlas. Si en un tiempo no se utilizan, se fusionan con los lisosomas y se degradan.
 - c) Digestión extracelular: la descarga de hidrolasas ácidas al exterior mediante mecanismos de exocitosis comporta la degradación de sustancias que se encuentran en el medio extracelular (remodelación de hueso y cartilago).

PEROXISOMAS: Son vesículas más pequeñas que los lisosomas. La principal función es la degradación de los ácidos grasos de cadena larga y de moléculas extrañas potencialmente tóxicas.



Las reacciones que producen generan peróxido de hidrógeno. Convierten el peróxido de hidrógeno en agua por medio de la catalasa.

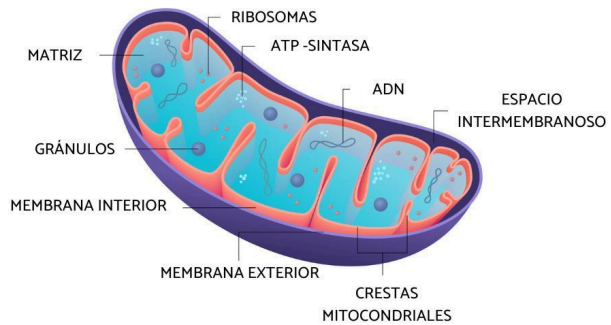
La biogénesis o formación de nuevos peroxisomas puede producirse por crecimiento y división de los preexistentes o por generación a partir del RE.

Al igual que con los lisosomas, cuando las enzimas de los peroxisomas no funcionan adecuadamente, y se acumula la sustancia que esa enzima digería, podría acabar destruyendo la célula, y puede dar lugar a enfermedades.

Tienen gran plasticidad, se pueden reproducir y fusionar con facilidad e incrementar su número y tamaño.

→ Las proteínas citosólicas destinadas a los peroxisomas tienen una secuencia señal, PTS1 o PTS2 (peroxisome target sequence), que es reconocida por las peroxinas o proteínas PEX.

MITOCONDRIAS: Orgánulos muy dinámicos que pueden fusionarse o dividirse. Generalmente son cilíndricas que aparecen en el citoplasma de las células eucariotas aerobias. Utilizan los microtúbulos porque están en constante movimiento por la célula. Su número y tamaño depende de la actividad metabólica de la célula. Por ejemplo, las células musculares tendrán más energía porque necesitan más ATP.



1. En la matriz tenemos enzimas, ribosomas y ADN mitocondrial.
2. La membrana interna tiene crestas (plegamientos) para ampliar la extensión y tener mayor número de enzimas. En la membrana interna se encuentran proteínas con distintas funciones; enzimas de la cadena respiratoria, complejo enzimático ATP sintasa y proteínas transportadoras.
3. La membrana externa es permeable debido a la presencia de una proteína, porina que permite el paso de pequeñas moléculas, por ello el espacio intermembranoso es químicamente equivalente al citoplasma.

FUNCIONES: Se llevan a cabo en la matriz mitocondrial y en la membrana mitocondrial interna.

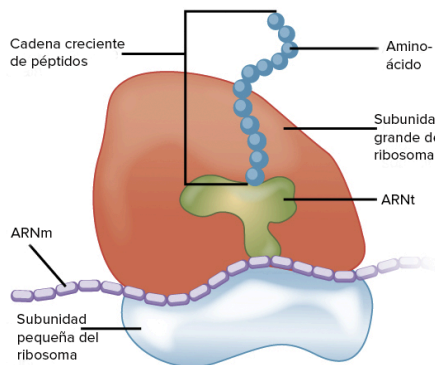
○ **Oxidaciones respiratorias:**

1. Formación de acetil CoA en la matriz.
2. Oxidación del acetil CoA en la matriz.

○ **Transporte electrónico por la cadena respiratoria en la membrana mitocondrial interna.**

○ **Producción de precursores para diversas síntesis:**

- | | |
|---|--|
| 1. Precursores de la neoglucogénesis. | 4. Precursores de la síntesis de aminoácidos y porfirinas. |
| 2. Precursores de la síntesis de ácidos grasos. | |
| 3. Precursores de la ureogénesis . | 5. Síntesis de proteínas. |



RIBOSOMAS: Son grandes complejos de moléculas de ARN y proteínas. Pueden estar libres en el citoplasma, mitocondria o unidos a las membranas del retículo. Su función es la síntesis de proteínas.

Los polisomas o polirribosomas son un conjunto de ribosomas unidos al ARNm.

Los ribosomas están formados por 2 subunidades; la mayor y la menor, estas solamente se unen cuando se va a sintetizar la proteína, en caso de no estar activos están separadas.

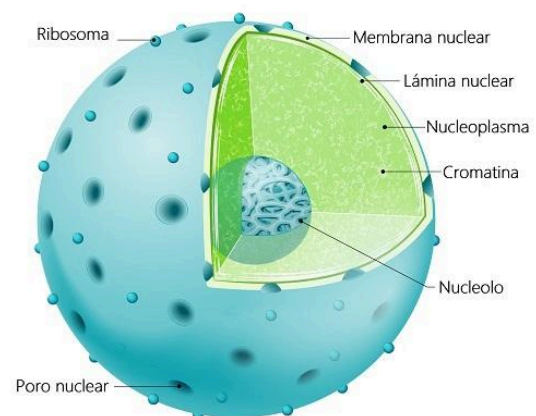
Un ribosoma ensamblado tiene 80S (unidades de sedimentación) están formados por 40% ARN y 60% proteínas mientras que cuando están separadas la subunidad mayor tiene 60S, 49 proteínas y 3 ARNs (28S, 5.8S y 5S) y la subunidad menor tiene 40S 33 proteínas y 1 ARN (18S).

NÚCLEO: Rodeado por la envoltura nuclear, formada por 2 membranas una interna y otra externa. La interna contiene proteínas que sirven de lugar de unión de los cromosomas y de la lámina nuclear (red de filamentos). La membrana está atravesada por poros que regulan el intercambio de sustancias entre el núcleo y el citoplasma.

El transporte a partir de los poros se produce en ambos sentidos; las moléculas pequeñas no requieren aporte energético mientras que para atravesar proteínas y ARN si es necesario. Se produce un control de calidad; las moléculas defectuosas no atraviesan los poros. Estos poros están constituidos por nucleoporinas que componen el complejo de poro nuclear. También tienen unas fibrillas en jaula que componen una especie de cesta hacia el núcleo.

Las proteínas sólo pueden atravesar los poros si llevan una señal de localización nuclear si es importación (se dirige al núcleo, secuencia corta de aa con argininas y lisinas) y si es de exportación (se dirige al citoplasma, secuencia corta de aa con leucinas). Las proteínas deben unirse a receptores de transporte nuclear (importinas/exportinas) que reconocen las señales de localización nuclear

→ Para que las proteínas puedan atravesar los poros deben tener la señal de localización, los receptores y la proteína Ran. Es una proteína perteneciente a la familia de las proteínas G que puede unir GDP o GTP. Esta proteína va a pasar del citoplasma al núcleo y en sentido inverso. Cuando la proteína Ran GDP entra en el núcleo hay otra proteína Ran GEF que libera el GDP y se une el GTP a la Ran formando la proteína Ran GTP. Cuando esta sale del núcleo se libera un fosfato debido a la acción de la Ran GAP formándose de nuevo la Ran GDP.



CUANDO UNA PROTEÍNA SE IMPORTA: La proteína se une al receptor y forma un complejo que interacciona con las proteínas nucleares, una vez llega al núcleo la proteína se separa del receptor gracias a la Ran GTP uniéndose al receptor y produciendo un cambio conformacional que libera la proteína. La Ran GTP y el receptor salen por los poros del núcleo, entonces ocurre el proceso anterior liberando un P, y pasando a ser una proteína Ran GDP que se separa del receptor. Este queda libre para volver a introducir una proteína.

CUANDO UNA PROTEÍNA SE EXPORTA: Para salir del núcleo al citoplasma el complejo proteína-receptor se une a la proteína Ran GTP interacciona con las proteínas del núcleo y sale del núcleo. Cuando salen del núcleo se libera el P separando la proteína Ran GDP, la proteína que se exporta y el receptor debido a un cambio conformacional.

La proteína NTF2 (factor de transporte nuclear) se encarga de importar Ran GDP al núcleo.

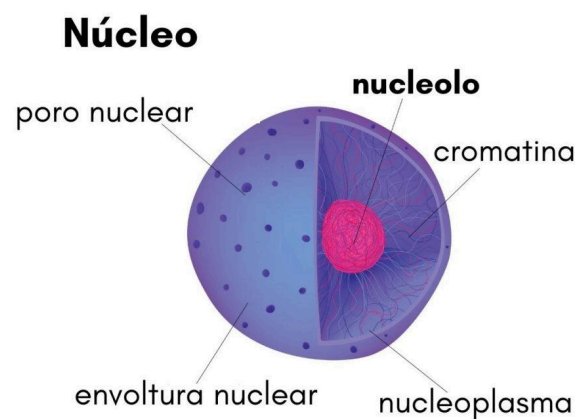
Las proteínas ribosómicas atraviesan los poros y lo hacen plegadas, una vez en el núcleo se unen a los ARN ribosómicos y se forman las subunidades que pueden atravesar la membrana por medio de los poros.

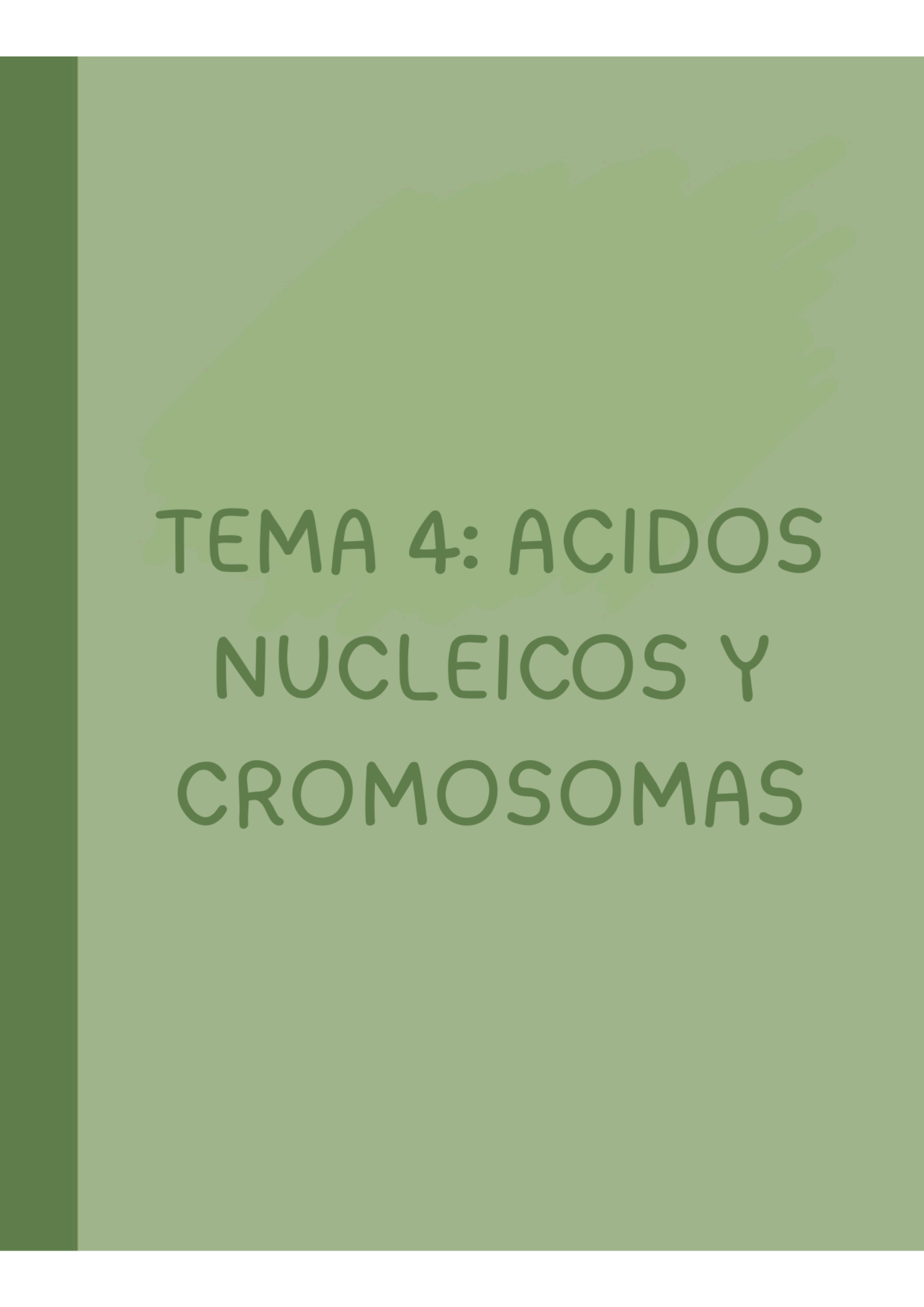
NUCLEOLO: Es un acúmulo de ARN y proteínas. Cuando una célula sintetiza muchas proteínas el tamaño del nucleolo aumenta.

En el nucleolo encontramos regiones organizadoras del nucléolo (NOR); en el ser humano existen 10 regiones repartidas en varios cromosomas, estas se encargan de contener el ADN que codifica ARNr.

La cromatina está compuesta por ADN y proteínas que constituyen los cromosomas:

- **Heterocromatina:** ADN muy condensado; zonas oscuras. No se copia ese fragmento de ADN
- **Eurocromatina:** ADN poco condensado; zonas claras. Se está copiando ese fragmento de ADN a ARN para la síntesis de proteínas.





TEMA 4: ACIDOS NUCLEICOS Y CROMOSOMAS

T4: ÁCIDOS NUCLEICOS Y CROMOSOMAS

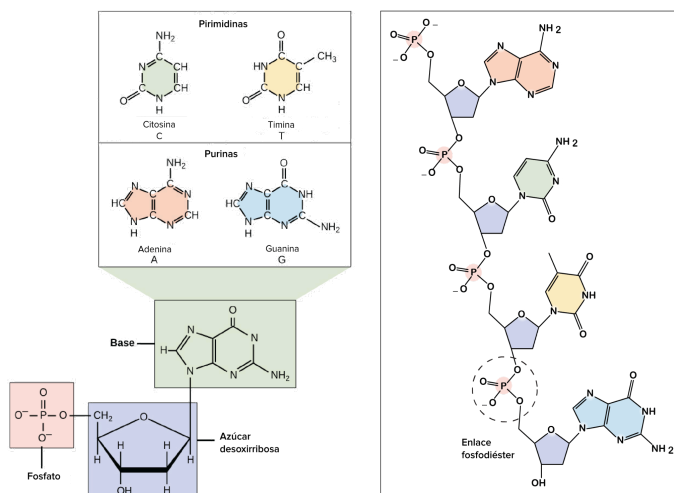
ÁCIDOS NUCLEICOS

Grupo de macromoléculas que participan en:

1. La transferencia de la información genética entre generaciones.
2. La expresión de dicha información mediante la síntesis de proteínas.

Se denominan ácidos nucleicos ya que son derivados del ácido fosfórico y localizados inicialmente en el núcleo. ADN en el núcleo y la mitocondria y ARN en el núcleo, ribosomas, citoplasma y mitocondrias.

Composición química: cadenas de polinucleótidos; repetición de unidades llamadas nts unidas por enlaces adyacentes entre la posición 3' de un nt y la posición 5' del adyacente.



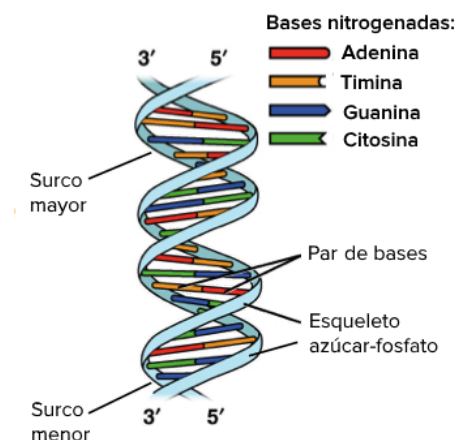
Cada nucleótido está formado por un fosfato (con carga negativa), un azúcar y una base nitrogenada.

El ADN está formado por desoxirribosas mientras que el ARN está formado por ribosas. El ARN tiene un grupo OH porque debe degradarse rápidamente mientras que el ADN tiene un grupo H que le proporciona estabilidad.

Las bases nitrogenadas pueden ser púricas (formadas por 2 anillos) adenina y guanina o pirimidínicas (formadas por 1 anillo) timina, citosina y uracilo.

ESTRUCTURA DEL ADN

Doble hélice con giro a la derecha formada por dos cadenas polinucleotídicas. En el exterior se encuentran el azúcar y los grupos fosfato y en el interior encontramos las bases nitrogenadas. Tienen una disposición antiparalela en la que el extremo 3' de una cadena se enfrenta al extremo 5' de la otra cadena. Por cada giro de la doble hélice encontramos 10 bases. El grosor de la doble hélice cuando no tiene otras moléculas asociadas es de 2nm, la separación de bases es de 3,4 Å por lo que el tamaño de una vuelta será 34 Å.



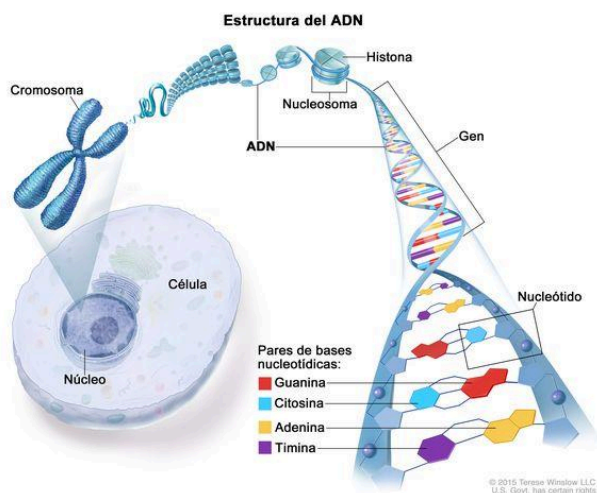
Las dos cadenas tienen secuencias complementarias. El orden de la secuencia de las bases contiene la información genética (CTGGAC). Siempre se lee de 5' a 3'

TIPOS DE ADN

- **Forma B o de Watson y Crick:** describieron la estructura en doble hélice. Forma más frecuente.
- **Forma A (ADN/ARN):** forma en la que se unen una cadena de ADN y de ARN. Con las bases oblicuas; por lo que en un giro completo tendremos 11 bases.
- **Forma Z:** en zig-zag con giro a la izquierda. Cuando en la secuencia tenemos de forma alternada purina/pirimidina. De forma temporal cuando se forma un gen.

ADN NUCLEAR

Si estiramos todo nuestro ADN tendría más de 1 m de largo por lo que para contenerlo en el núcleo debe ser empaquetado por medio de proteínas formando cromatina (ADN + proteínas). La condensación de la cromatina es variable en dependencia del ciclo celular; en interfase se encuentra laxa mientras que en la metafase sufre la condensación máxima que es cuando podemos observar los cromosomas.



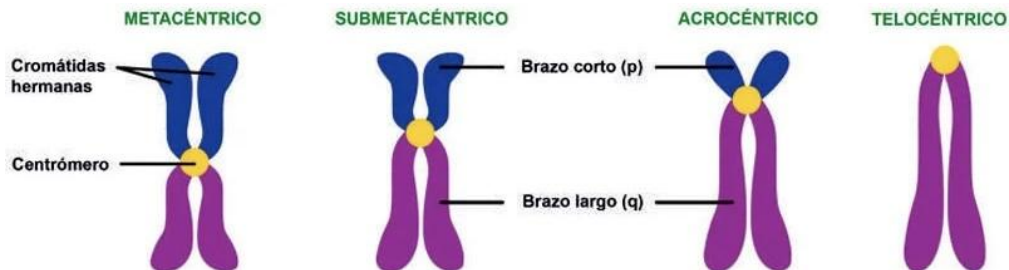
Las proteínas pueden ser histonas (muy importantes para la vida celular que no han sufrido cambios, de bajo peso molecular y existen 5) y no histonas. Las histonas forman octámeros (2 uds de cada una de ellas excepto la H1; es decir 2x H2A, H2B, H3 y H4). Este octámero rodeado por dos vueltas de ADN da lugar a la formación del nucleosoma. Estos dos nucleosomas están separados por un ADN espaciador con el que interacciona la histona H1, formando la estructura de collar de cuentas de grosor de 10nm. Debe replegarse más por lo que se produce un giro y se colocan 6 nucleosomas por vuelta formando solenoides (grosor de 30 nm) estabilizados por la histona H1.

Las proteínas que permiten replegarse más al ADN son las proteínas no histonas que forman una especie de bucles que le permiten replegarse sobre sí mismo. El plegamiento máximo da lugar a los cromosomas metafásicos.

CROMOSOMAS: Cada cromosoma está formado por dos cadenas idénticas de ADN denominadas cromátidas unidas por una zona más estrecha denominada centrómero que permite dividir al cromosoma en brazos; brazo corto (p) y brazo largo (q). La zona terminal se denomina telómero.

TIPOS DE CROMOSOMAS:

- **Metacéntrico:** Cuando el centrómero está en el centro.
- **Submetacéntrico:** Cuando está desplazado y los brazos son diferentes.
- **Acrocéntricos:** Cuando está muy desplazado y los brazos son muy cortos.



En humanos los cromosomas son 46: 22 parejas de autosomas + 2 pares sexuales. 46 XX (fenotipo mujer) y 46 XY (fenotipo hombre).

CARIOTIPO: Ordenar los cromosomas por parejas según tamaño (número) y tipo (letras).

Se desarrollaron unas técnicas de bandeo para diferenciar un cromosoma de otro; obteniendo bandas características de cada cromosoma. Por ej: bandas G (tinción Giemsa).

Los ideogramas son dibujos en los que los cromosomas aparecen con esas bandas características.

El mismo cromosoma a lo largo de la mitosis verá su tamaño modificado por lo que para ver el mayor nº de bandas debemos escoger el momento en el que su tamaño sea mayor.

Para localizar un sitio específico del cromosoma debemos nombrar primero el brazo, la región, la banda, la subbanda y la subbanda.

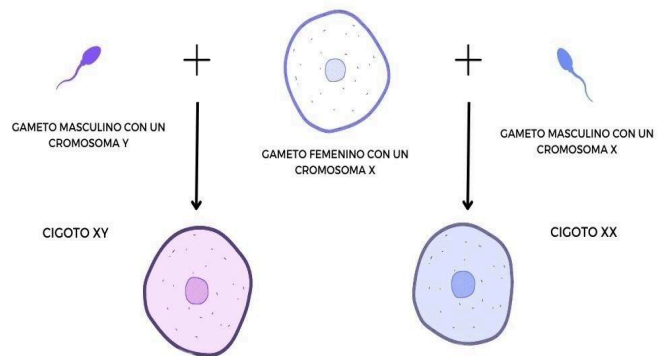
Cuando se escribe el cariotipo debemos escribir el nº de cromosomas, los cromosomas sexuales y la alteración. Por ejemplo 47 XX, +21.

DETERMINACIÓN DEL SEXO CROMOSÓMICO:

- **Screening:** Se realiza en recién nacidos, para detectar la determinación del sexo cromosómico, se rasca un poco de la cavidad oral, las células solo pueden tener un cromosoma X activo, cuando hay dos como en las mujeres se inactiva uno, quedando una masa oscura pegada a la membrana del núcleo, se le denomina corpúsculo o masa de Barr.

El nº de masas de Barr es igual al nº de cromosomas -1

1. Si $N=0$ solo un cromosoma X.
 2. Si $N=1$ dos cromosomas XX.
- **Técnica Fish:** Técnica para marcar los cromosomas. Se emplea para ver el número de cromosomas o de genes o partes de los cromosomas concretos. Cuando se estudian los embriones podemos detectar problemas mediante esta técnica. Saber si tiene más o menos cromosomas. Los cariotipos aportan más información, se ven todos los cromosomas, aunque no se sepa lo que se está buscando, y eso se realiza con técnica de banda G.

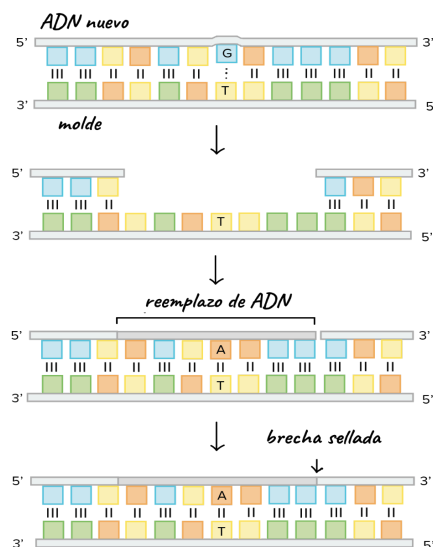


Ventajas de esta técnica es su rapidez obteniéndose directamente del líquido amniótico y su resultado en 24-48h y en el otro entre 10-15 días.

MUTACIONES: Existen deleciones cuando hay pérdida de material y translocaciones; cambio de posición de un fragmento cromosómico en el que se produce intercambio de material. Estas variaciones producen alteraciones en los genes y pueden tener diversos efectos.

TIPOS DE SECUENCIAS DE ADN NUCLEAR: Cuando miramos la secuencia vemos en el genoma humano dos secuencias: las de los genes que suponen un 3% del genoma y si añadimos las secuencias reguladoras (regulando el que se hagan más copias o menos copias) supondría un 30%. El 70% restante es del llamado ADN extragénico.

ADN EXTRAGÉNICO: El ADN extragénico se divide en ADN repetitivo y número de copias único.



El repetitivo lo dividimos en DNA repetitivo en TANDEM o altamente repetitivo, la secuencia que se repite se encuentra seguida, una detrás de otra. ACC. ACC y las repeticiones esparcidas o moderadamente repetitivas lo encontramos distribuido a lo largo de todo el genoma.

- **ADN repetitivo en tandem:** Altamente repetitivo. Se repite uno tras otro. Existen varios tipos:

1. Satélites: en los centrómeros. 100-6500 pb.
2. Minisatélites: 20-100 pb.
3. Microsatélites: 2-10 pb. Son polimórficas.

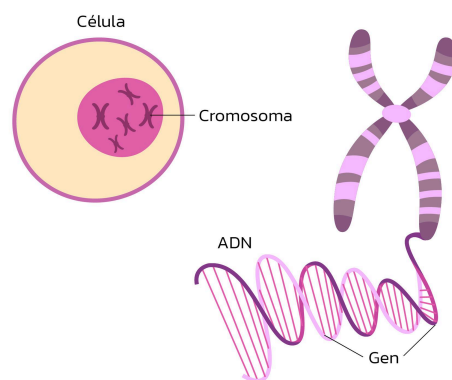
→ Los mini y los micro se usan para identificar secuencias que son muy polimórficas. Se usan para test de paternidad, a veces estas secuencias también se pueden encontrar dentro de un gen. Cuando aparecen enfermedades en estas cadenas de ADN extragénico, en 3 pb, se les denomina enfermedades por triplete.

- **ADN repeticiones esparcidas:** Moderadamente repetitivas
- **Transposones:** Secuencias de ADN con movilidad y desplazándose por el genoma.

LOS GENES

Un gen es una secuencia de ADN que codifica para una cadena polipeptídica o para un ácido nucleico RNA. Está formado por:

- **Secuencias reguladoras:** se encuentran en los extremos y no se va a traducir UTR (untranslated).
- **Exones:** secuencias codificadoras o no que se mantienen en el ARN maduro.
- **Intrones:** secuencias no codificantes que se eliminan en la maduración del ARNm.



La maduración son los cambios que sufre el ARN tras ser transcrito. Por lo tanto, en el ARN solo estarán los exones.

No se distribuyen uniformemente. Las regiones más ricas en GC contienen más genes, las regiones pobres en genes se les denomina desiertos génicos (cromosomas 4,13,18, x). El cromosoma con más riqueza de genes es el 19.

Los genes son de copia única, en algunos, muy pocos existe más de una copia como en los genes de las histonas, ARNr, ARNt, en las que hay múltiples copias.

FAMILIAS DE GENES: Las familias de genes son los genes similares, pero no idénticos. Pueden estar agrupados en el mismo cromosoma o disperso. Aquí encontramos los pseudogenes secuencias parecidas a los genes pero que no son funcionales.

→ Ej: la hemoglobina es una proteína formada por varios tipos de globinas, en la que sus genes, se duplicaron hace millones de años y han terminado formando la familia de las globinas.

ADN MITOCONDRIAL

El ADN mitocondrial se caracteriza por ser pequeño y circular, como cabe en la mitocondria, no necesita histonas para plegarse. Carece de intrones, solo exones, tiene varias copias por mitocondria y miles de moléculas por célula.

De las dos cadenas de ADN mitocondrial, la que tiene mayor parte de los genes se le llama cadena H y la de menor número de genes es cadena L.

El ADN mitocondrial es de herencia materna porque cuando se produce la fecundación las mitocondrias pertenecen al óvulo.

Codifica para:

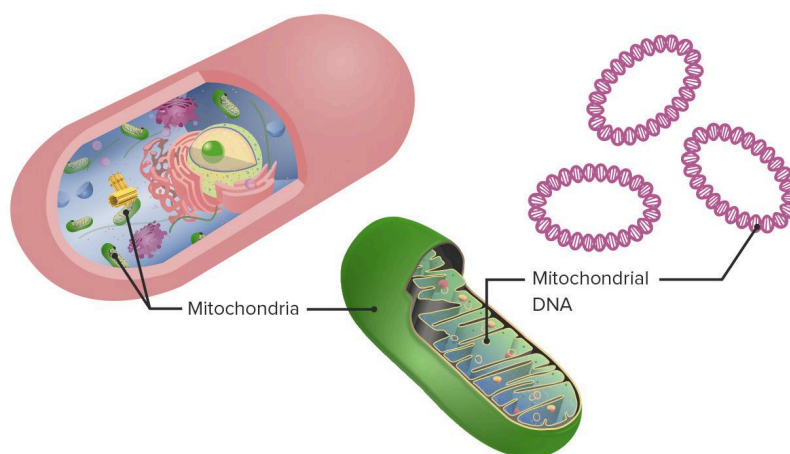
1. 2 ARN Ribosómicos.
2. 22 ARN de transferencia.
3. 13 polipéptidos de enzimas de la cadena respiratoria.

En este tipo de enfermedades, no es necesario que todas las moléculas tengan la enfermedad, de forma que no tiene que estar todos los hijos igual de afectados. Esto ocurre ya que, dentro de la célula, las moléculas de ADN mitocondrial pueden ser idénticas o no, y reciben el nombre de:

- **Homoplasmia:** Cuando el ADN mitocondrial de una célula es igual, es idéntico en todas las células.
- **Heteroplasmia:** Cuando el ADN mitocondrial de una célula no tiene la misma secuencia, no es igual en todas las células.

La mutación en el ADN mitocondrial produce una disminución en la producción de energía por la mitocondria (ya en la mitocondria se produce ATP). Afecta a órganos con mayor requerimiento energético: cerebro, corazón, musculo esquelético, ojo.

Al transmitirse la mutación a los hijos, puede no transmitir el mismo número de mitocondrias. Para que se desarrolle la enfermedad tiene que haber un % alto. Ejemplo: 70% M (alteradas) y 30% S (sanas); por lo que los ovocitos de los hijos no son iguales a los de la madre; porque las mitocondrias se cogen al azar: Existe posibilidad de: 100%M o puede pasar que sea 100%S. Y, por ejemplo, en una misma familia, puede darse que un hijo desarrolle la enfermedad (si recibe gran cantidad de ADN mutado) y otro que no la desarrolle.



TEMA 5:
PROCESO DE
SINTESIS
DE ACIDOS
NUCLEICOS

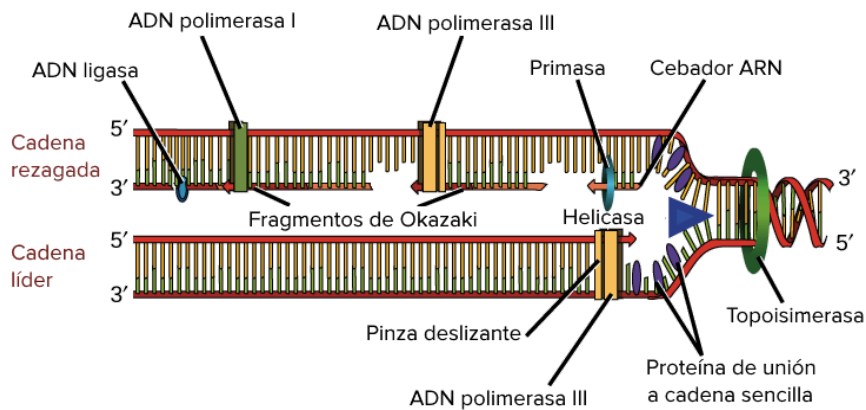
TEMA 5: PROCESO DE SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEÍCOS

REPLICACIÓN

Proceso previo a la división celular en el que las moléculas de ADN se duplican para dar nuevas moléculas idénticas. Se copia todo el ADN y una sola vez. Proceso:

- **Semiconservativo:** de las dos cadenas resultantes, una ya estaba presente en la molécula parental y la otra es de nueva síntesis.
- **Bidireccional:** se extiende a partir del origen de replicación en direcciones opuestas.

PROCESO:



1. Existen un conjunto de proteínas que reconocen el origen de replicación y se unen al ADN.
2. Se separan las dos cadenas por medio de una helicasa.
3. Las proteínas de unión al ADN monocatenario (SSBP) mantienen las cadenas separadas.
4. La enzima cebadora o primasa sintetiza una pequeña cadena de ARN (cebador, primer).
5. A partir del primer de ARN la enzima ADN polímeros a II comienza a sintetizar ADN. La zona donde se sintetiza ADN y las adyacentes se llaman horquillas de replicación.

Dirección de síntesis: 5' a 3':

- **Hebra líder/guía:** de síntesis continua.
 - **Hebra retrasada:** de síntesis discontinua, por fragmentos de Okazaki.
6. Los cebadores de ARN son eliminados por la ADN polimerasa I por su actividad exonucleasa, y rellena los huecos con ADN.
 7. La ADN ligasa se encarga de unir los fragmentos sintetizados.
 7. Corrección de errores: las ADN polimerasas I y II tienen actividad correctora ya que poseen actividad exonucleasa 3' 5'.

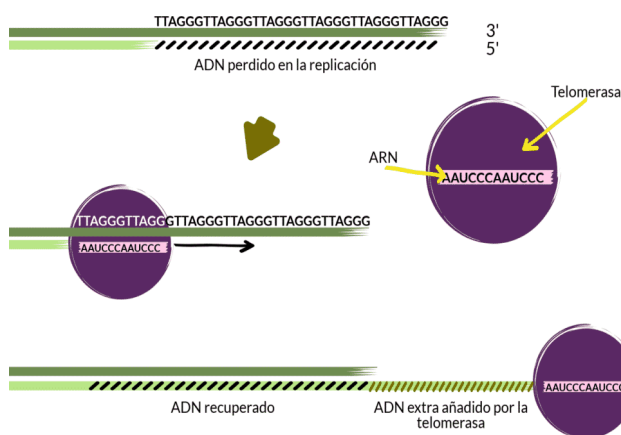
- **Fidelidad de replicación:** hay una doble lectura de la ADN polimerasa, en la que se requieren mecanismos de la ADN polimerasa para una replicación exacta:
 - **Proteínas accesorias a la polimerasa:** mantienen la asociación de ADN polimerasa con ADN molde.
1. RCP: proteína de enganche de carga, engancha PCNA y polimerasa en la zona de replicación.
 2. PCNA: antígeno nuclear de células proliferativas. Proteínas de enganche deslizante. Mantiene unida la polimerasa con la cadena que utiliza como patrón, y se desliza con ella por la cadena que tiene que replicar.
- **ADN topoisomerasas:** evitan el enredo del ADN rompiendo un enlace fosfodiéster:
1. Topoisomerasa I: rompe solo una cadena.
 2. Topoisomerasa II o ADN girasa: rompe las dos cadenas.

En el ser humano son:

1. Topoisomerasa alfa: contiene primasa e inicio la síntesis, no es correctora.
2. Topoisomerasa γ : replica el ADN mitocondrial, es correctora.
3. Topoisomerasa δ : elonga las hebras adelantadas y los fragmentos de Okazaki, es correctora.

(*) Los cebadores de ARN son eliminados por la RNasa H y la FEN1

REPLICACIÓN DE TELÓMEROS: No existe ninguna ADN polimerasa que pueda rellenar los huecos que quedan en los extremos por los cebadores, por lo que se produce un acortamiento del extremo 5' de las nuevas cadenas (envejecimiento celular $\rightarrow$ muerte). Algunas se dividen ilimitadamente replicando los telómeros con telomerasa y están formados por repeticiones en tándem de una secuencia de 6 nucleótidos rica en G:

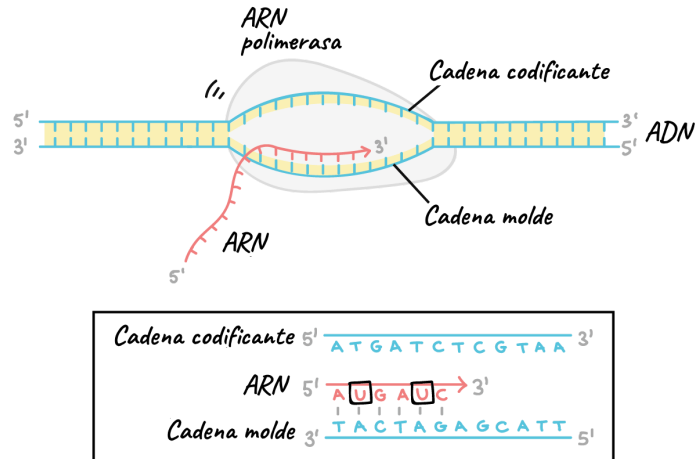


1. La telomerasa reconoce estas secuencias de la monohebra del extremo 3', lo elonga en dirección 5' $\rightarrow$ 3' mediante la adición de las repeticiones de secuencia telomérica.
2. La primasa añade un cebador en el molde y la ADN polimerasa sintetiza el trozo que faltaba transcripción inversa.
3. Se elimina el cebador pero ya no se acorta el telómero.
4. Para que el ADN pueda estar en monohebra sin unirse a otro ADN y sin degradarse, el complejo proteico de shelterina, formado por proteínas TRF1 y TRF2 la rodea y protege.

TRANSCRIPCIÓN

Proceso de síntesis de la copia parcial y reiterativa de una zona concreta de una cadena de ADN.

1. Interviene la ARN polimerasa que sintetiza: ARN mensajero, ARN ribosómico, ARN de transferencia, ARN con actividad catalítica, ARN reguladores de la expresión genética.
2. Para copiar un gen se necesitan unos factores de transcripción que reconocen y se unen al extremo 5' del gen, llamada promotor/F de transcripción.



PROMOTOR: conjunto de elementos de secuencia corta conservados, localizados a distancias relativamente constantes del sitio de inicio de transcripción:

- **TATA BOX:** secuencia formada por TATAAA, a -25 pb del inicio de la transcripción.
- **GC BOX:** secuencia formada por GGGCGG, cuando no hay TATA box en genes housekeeping o domésticos.
- **CAAT BOX:** secuencia de bases a -80 pb, el más eficaz.

FACTORES GENERALES: siempre presentes cuando se expresa un gen. Necesarios para reconocer el promotor, reclutar la ARN polimerasa e iniciar la transcripción:

1. CTF reconoce CAAT box.
2. SP1 reconoce GC box.
3. TFIIID reconoce TATA box, interviene ADN polimerasa II.
4. TFIIIF guía al ARN polimerasa hasta el promotor.
5. TFIIH para el inicio de la transcripción porque fosforila a la ARN polimerasa, que se separa del complejo de iniciación y el promotor.

FACTORES ESPECÍFICOS: modulan la eficacia de la transcripción y qué genes se expresan en un momento determinado, pues las células sólo se transcriben cuando los reconocen.

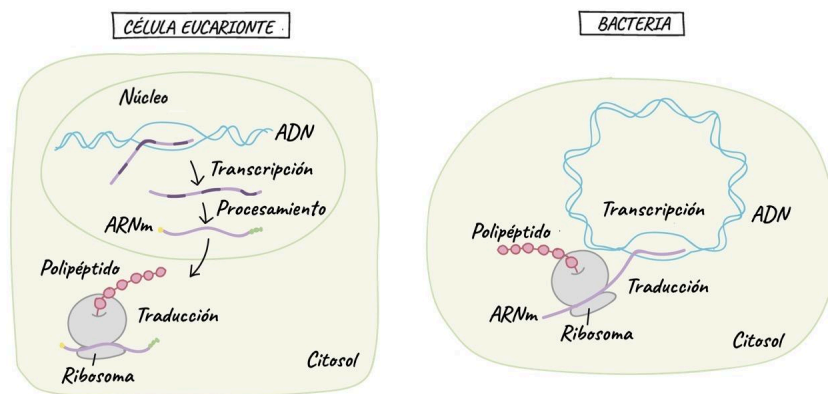
PROCESO:

1. El factor de transcripción TFIIIF guía a la ARN polimerasa hasta el promotor, y esta junto a otros factores formará el complejo de iniciación de la transcripción.
2. La ARN polimerasa abre una región de la doble hélice de ADN que se utilizará como molde para sintetizar el ARN uniendo bases complementarias mientras se desplaza.
3. El factor TFIIH fosforila la ARN polimerasa, cambia de conformación y se separa del complejo y del promotor, comenzando la síntesis de ARN.
4. Una de las cadenas actúa como patrón y la ARN polimerasa empieza a unir bases complementarias y a sintetizar ARN.
5. La ARN polimerasa se desplaza progresivamente a lo largo de la cadena de ADN separándola y sintetizando ARN.
6. La síntesis se realiza en dirección 5'-3'
7. En células eucariotas el proceso sigue tras encontrar una secuencia stop o de terminación (TAA, TGA, TAG). Transcribe parte de la secuencia no codificante del extremo 3' -UTR.
8. La ARN polimerasa se separa del ADN y del ARN sintetizado, que queda libre.

SECUENCIAS REGULADORAS DE TRANSCRIPCIÓN:

- **Intensificadoras:** a distancia variable del gen, se les unen proteínas reguladoras que hacen que un gen se copie más.
- **Silenciadoras:** alejadas del gen, cuando se unen inhiben la actividad transcripcional de genes específicos (menos copias).

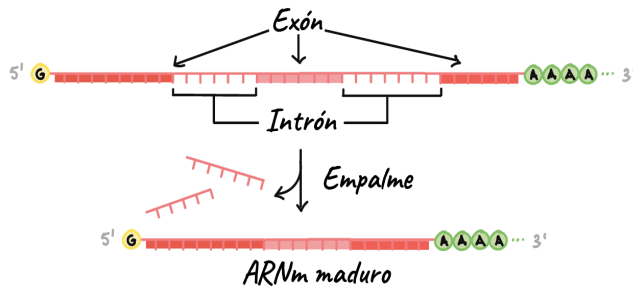
MADURACIÓN DEL PRE-ARN MENSAJERO



MADURACIÓN DEL ARN MENSAJERO

Recién copiado el ARN no es funcional, tiene que madurar para poder usarse. Los ARNm sintetizados por la ARN polimerasa II sin madurar se llaman transcritos primarios o ARN heterogéneo nuclear.

PROCESO:



1. En el extremo 5' se añade una caperuza (nucleótido metilado (7-metilguanosina) para proteger al ARN de la degradación, facilitar el transporte del núcleo al citoplasma (para pasar por los poros), promover el splicing del ARN y la síntesis de proteínas.

2. En el extremo 3' se corta el ARN a unos 10-30 nucleótidos de una secuencia AAUAAA, luego la polimerasa poliA añade una cadena de adeninas (100-300) en el extremo 3' de la cola Poli A, que colabora con la exportación del ARN al citoplasma, influye en la estabilidad del ARN (mayor cadena, más estable, más vida media) y es una señal de reconocimiento para el ribosoma, necesaria para la traducción eficiente.
3. Se eliminan los intrones mediante el corte y empalme/splicing. Lo lleva a cabo un complejo proteico (ARN y proteínas): espliceosoma.
4. Cada ARN se une a una proteína formando partículas snRNP que reconocen las bases complementarias entre los intrones y exones, uniéndose a ellas por la especificidad.

Las secuencias críticas son:

- GUGU: lugar de corte 5', lugar dador.
- AGAG: lugar de corte 3, lugar aceptor.
- AA: sitio de ramificación.

PROCESO DE SPLICING:

1. Corte del extremo 5' del intrón.
2. Unión a estructura en lazo.
3. Corte del extremo 3'.
4. Unión de los exones y eliminación del intrón.

MADURACIÓN DEL ARN RIBOSOMAL Y DE TRANSFERENCIA

- **Maduración ARN de transferencia:**
 1. Se recortan los extremos 5' y 3'
 2. Se añade la secuencia CCA en el extremo 3'
 3. Se eliminan 14 nucleótidos del bucle anticodón.
 4. Se modifican químicamente algunos nucleótidos.
- **Maduración ARN ribosomal:** se sintetizan a partir de un precursor de mayor tamaño que es recortado por las ARNasas en secuencias específicas de los ARNr.

CÓDIGO GENÉTICO

El ribosoma lee 3 bases consecutivas llamadas codón o triplete, que informan sobre qué aminoácidos debe ser incorporado. Hay 64 tripletes:

- 61 codifican para aa y 3 no llevan info (codones sin sentido): de terminación o stop, indican fin de la síntesis.
- Es universal:** el mismo en todas las especies a excepción de la mitocondria.
- Es degenerado:** hay aminoácidos codificados por más de un codón.
- Se empieza por el triplete de iniciación AUG (tmb codifica para la met), y se va leyendo 5' - 3' de 3 en 3 hasta encontrar un codón de terminación: UAG, UGA, AGU. A veces los ribosomas pasan el 1º triplete de iniciación por alto, y comienzan en el 2º o 3º pues necesitan una secuencia que indique el inicio de la síntesis llamada secuencia Kozak.
- 3 nucleótidos antes del codón de iniciación hay una purina (A), y después una guanina.

MUTACIONES: La información de los tripletes indica la información de la proteína, y si cambian las secuencias de nucleótidos en la cadena de ADN se producen mutaciones.

- Si cambia un nucleótido:

- Mutación silenciosa: no tiene consecuencias.
- Mutación de cambio de aminoácido: algunas alternan la función proteica.
- Mutación sin sentido o finalizadora: se forma un codón STOP, prote corta.

- Mutaciones del sitio de corte y empalme:** hay secuencias que reconocen los ARN (intrones) y lo reordenan. Si las secuencias mutan no se elimina el intrón y se forman proteínas diferentes.
- Mutaciones del marco de lectura:** cuando se añaden o eliminan nucleótidos que no son múltiplos de 3, cambia la secuencia, y puede tener alguna repercusión o no (degenerado).

		Segunda letra					
		U	C	A	G		
Primera letra	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Alto UAG Alto	UGU } Cys UGC } UGA Alto UGG Trp	U C A G	Tercera letra
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	

TRADUCCIÓN

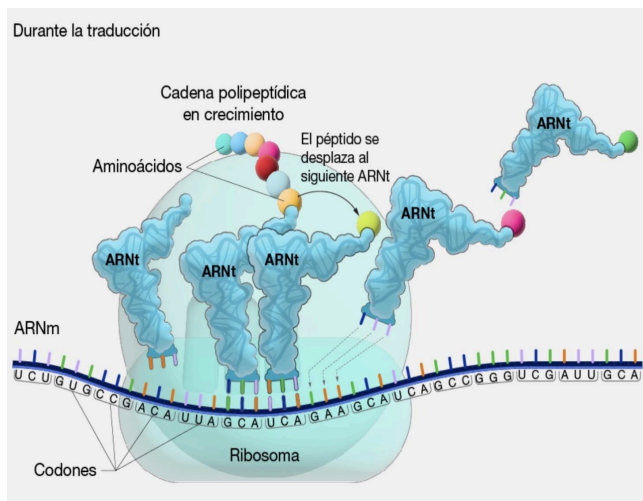
Permite que la información genética almacenada en las moléculas de ácidos nucleicos se utilice para sintetizar proteínas. Se requiere: ATP, GTP, ribosomas, ARNm, ARNt, iones MG, factores proteicos y enzimas.

ACTIVACIÓN DEL AMINOÁCIDO:

1. Cada aa se tiene que unir a su ARNt. Se obtiene una molécula de aminoacil-ARNt.
2. Se necesita ATP y aminoacil-ARNt sintetasa:
 - a) La enzima une el ATP y el aminoácido, y cataliza la formación de un intermedio como el aminoacil-AMP.
 - b) El aminoácido se transfiere al ARNt apropiado liberando el AMP. Se obtiene el aminoacil-ARNt.
4. La unión del aminoácido y el ARNt es covalente: entre el grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) del aminoácido y el hidroxilo ($-\text{OH}$) de la ribosomas de la adenina del extremo 3'. Enlace rico en energía. Al romperse se emplea en crear un enlace peptídico entre dos aminoácidos.
5. El asa intermedia del ARNt tiene las bases complementarias al codón del ARNm que codifica para ese aa del ARNt (3 bases, anticodón). Interaccionan por apareamiento antiparalelo.
6. 1ª base del anticodón es complementaria a la 3ª del codón
7. Tras la unión del aa al ARNt interviene el ribosoma, con tres espacios: A (aminoacil), P (peptidil) y E (eliminación).

FASES:

INICIACIÓN:



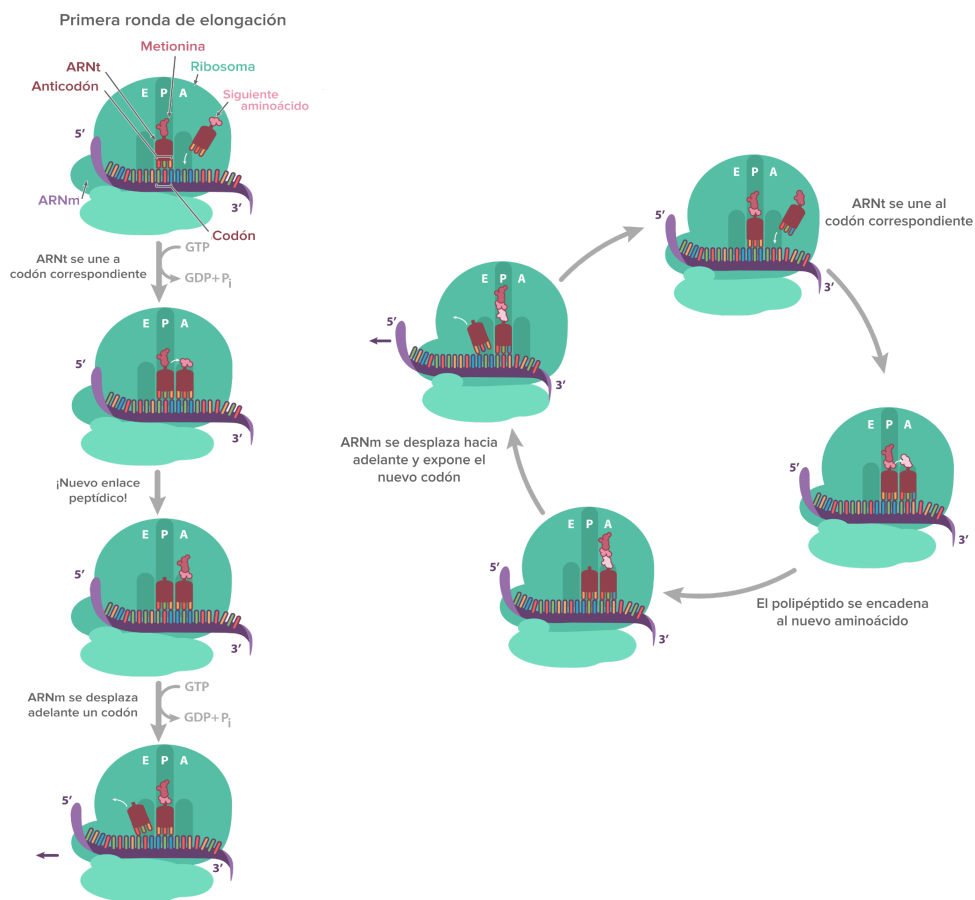
1. La subunidad pequeña del ribosoma (40S) se une al cap del ARNm en 5' y avanza hasta encontrar el codón iniciador AUG. Se necesita el factor de iniciación FI-4 para la unión, y ATP para mover el ribosoma.
2. El ARNt iniciador que lleva el aa de metionina, se une al ARNm gracias al FI-2 y un GTP; y reconoce el codón AUG.
3. Una vez unido el ARNt al ARNm se hidroliza el GTP y se liberan los FI.
4. Se asocia la subunidad grande del ribosoma (60S). El primer ARNt se sitúa en el sitio P del ribosoma. El aminoacil-ARNt es complementario al codón adyacente de iniciación.

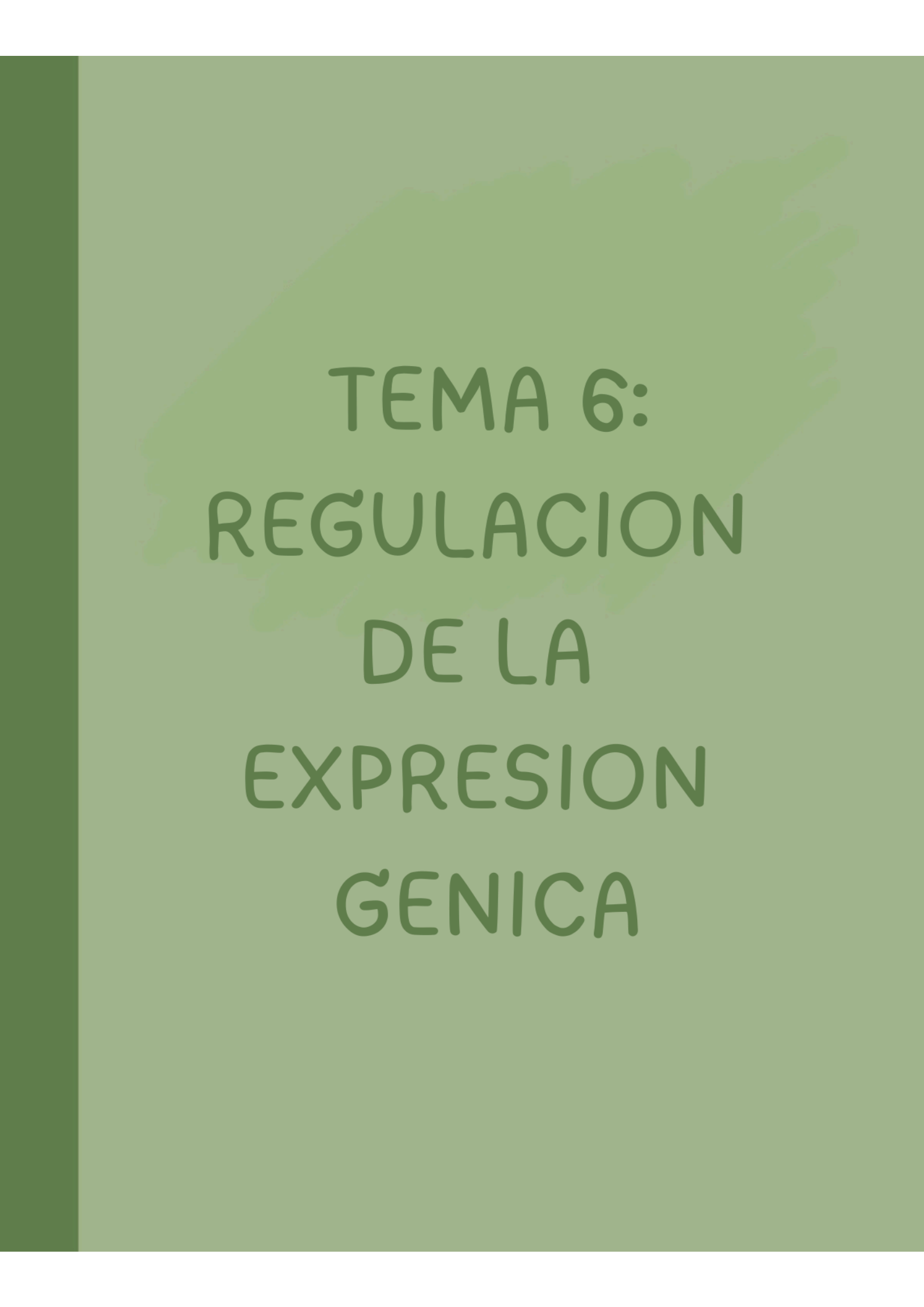
ELONGACIÓN:

1. Entra el segundo aminoacil-ARNt con otro aminoácido. Se coloca en el sitio A. Necesita factor de elongación T y una molécula de GTP.
2. Cuando los dos aminoacil-ARNt se encuentran en el ribosoma se produce la unión de los aminoácidos mediante un enlace peptídico. Energía obtenida de la ruptura del enlace covalente entre el primer aa y su ARNt. Enzima: peptidil transferasa (en la subunidad mayor).
3. El aa del sitio P se une al aa del sitio A.
4. Para leer el siguiente codón, el factor G y el GTP producen la translocación del ribosoma en dirección 5'-3'.
5. El ARNt ahora sin aa se traslada al sitio E siendo liberado, y el ARNt con ahora dos aminoácidos se mueve al sitio P. Así, queda el sitio A libre para unirse a un nuevo aminoacil-ARNt.
6. El proceso se repite, uniendo todos aa y obteniendo una proteína.

TERMINACIÓN:

1. El ribosoma encuentra un codón de terminación o stop, y deja de leer.
2. Mediante unos factores de terminación se separan: ARNm, ARNt, ribosoma, c.polípept. (*Polisoma/polirribosoma: conjunto de ribosomas asociados a una molécula de ARNm para realizar la traducción simultánea de una misma proteína.





TEMA 6: REGULACION DE LA EXPRESION GENICA

TEMA 6: REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

EXPRESIÓN GÉNICA

Todas las células tienen los mismos genes, pero no se expresan los mismos ni se sintetizan las mismas proteínas.

Dos tipos de genes relacionados con la expresión:

- **Genes que se expresan en todas células:** domésticos o housekeeping. Se expresan a nivel constante. Ej: metabolismo.
 - **Genes solo expresados en distintas células:** sometidos a regulación.
1. La regulación se produce respecto a: tipo de proteína y cantidad de proteína sintetizada.
 2. La regulación se da en todo momento, es continua y depende de las necesidades celulares o de señales intercelulares (hormonas, factores de crecimiento, etc.).

Regulada en varios niveles:

- **Transcripcional:** cuando un gen se copia a ARN.
- **Postranscripcional:** después de la transcripción.
- **Traducción:** cuando se traduce, se copia la proteína.
- **Postraduccion:** una vez sintetizada la proteína.

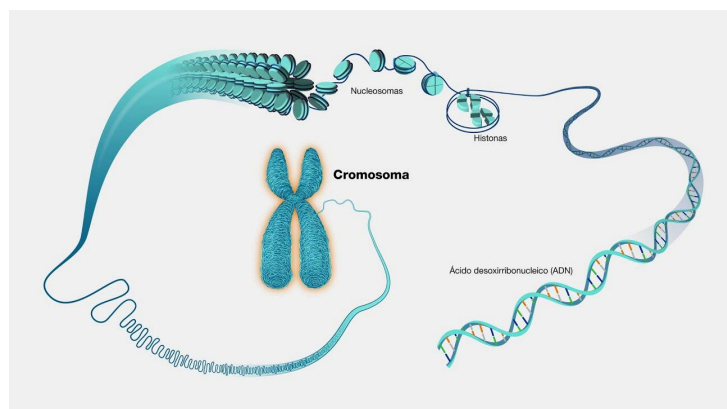
TRANSCRIPCIÓN (CUANDO SE COPIA DEL ADN A ARN)

El aumento de ARN puede ir asociado con un aumento en la cantidad de proteína sintetizada. Si aumenta la cantidad de moléculas de ARN que hay en un gen, hay más moléculas, y los ribosomas tienen más opciones de unirse con esas moléculas y sintetizar más proteínas.

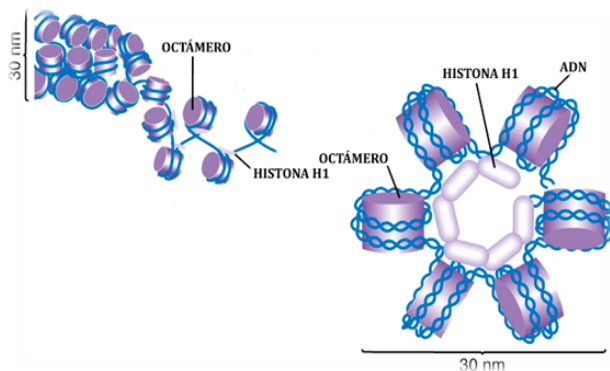
Una forma de regular que se sintetice más una proteína sería regular la cantidad de ARNm que se transcribe, y para regular esa cantidad hay varios procedimientos:

CON EL GRADO DE CONDENSACIÓN DE LA CROMATINA:

1. Si está muy condensada se expresa menos, si es más laxa y menos plegada se expresa más.
2. Regulando el grado de condensación podemos hacer que se copie más o menos.
3. Para plegar o desplegar el ADN se pueden: modificar histonas o los factores remodeladores.



○ **Modificando las histonas:**



1. Por acetilación de las lisinas (ex. aminoterminal) de las histonas.

2. Hace disminuir la carga + teniendo menor afinidad con el ADN que es – Así, disminuye la condensación y el plegamiento del ADN, aumentando la transcripción.

3. Enzimas: HAT (histonas acetiltransferasas) acetilan el ADN y HDAC (histonas desacetilasas) eliminan el grupo acetilo.

La acetilación de las histonas es característica de la cromatina transcrita activamente (cuando hay una zona con histonas acetiladas, es una zona que se está transcribiendo).

○ **Otras modificaciones de las histonas:**

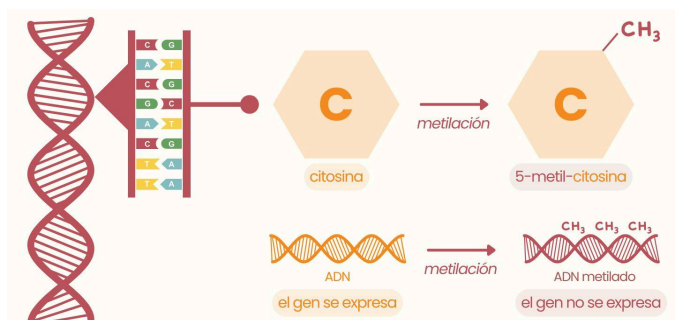
1. Metilaciones de lisinas y argininas.
2. Adiciones de grupos fosfatos (fosforilaciones).
3. Adiciones de pequeños péptidos (ubiquitina y SUMO) a las lisinas.

○ **Herencia de las modificaciones de las histonas:** cuando el ADN se replica, las histonas se reparten entre las dos células hijas y se incorporan nuevos nucleosomas para plegar el ADN. Las modificaciones de las histonas se transfieren a los nucleosomas nuevos incorporados.

FACTORES REMODELADORES DE LA CROMATINA:

1. Complejos proteicos que aprovechan la E generada por hidrólisis de ATP para alterar los contactos del ADN con las histonas.
2. Deslizan los octámeros de las histonas, recolocando los nucleosomas.
3. Pueden inducir cambios conformacionales en las histonas (menos interacción con ADN).
4. Expulsar los nucleosomas dejando regiones libres de ellos.
5. Se aumenta la accesibilidad del ADN a los factores de transcripción. Se favorece la transcripción y se activa esa zona.

CON LA METILACIÓN DEL GEN: Los extremos 5' (UTR, región no transcrita) son zonas ricas en citosina. Cuando las citosinas van delante de una guanina, siempre leyendo de 3' -5', se llama dinucleótidos CpG, siendo P el fosfato que está en las dos bases.



Las zonas con gran concentración de dinucleótidos CpG se llaman islas CpG.

Cuando se metila un gen, lo hace en el C5 de las citosinas de estos dinucleótidos CpG. Esta metilación dificulta la expresión del gen y con ello la transcripción y la síntesis proteica.

Cuando se copia un fragmento de ADN metilado, se obtiene una copia también metilada. Los nucleótidos añadidos no lo están al principio, los metila la enzima ADN metiltransferasa.

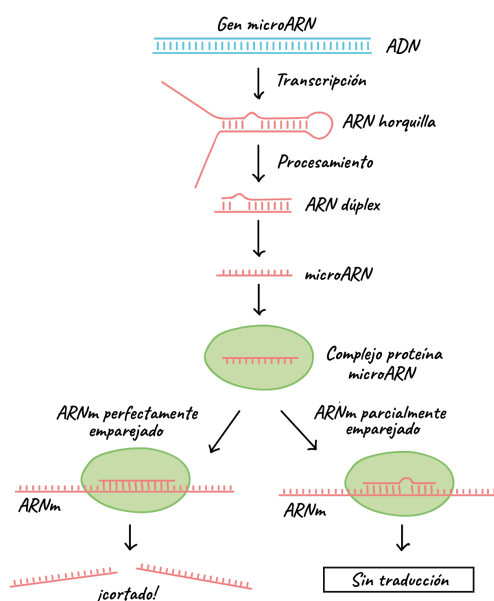
- **Imprinting genómico:** hay genes cuya expresión depende de si se heredan del padre o de la madre. Se expresa sólo el alelo paterno o el materno. Imprinting paterno (gen inactivo del padre), imprinting materno (gen inactivo de la madre). La inactivación del imprinting se produce por metilación..

INTERACCIÓN DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN: Para que se transcribe un gen debe unirse a factores de transcripción, y para darse la transcripción tiene que haber un promotor y unos factores específicos que lo reconozcan.

Hay genes que tienen varios promotores que se activan dependiendo del factor de transcripción, modificando la transcripción. Ej: gen con 3 promotores. El 1 copia el gen 100 veces, el 2 copia 1000, y el 3 copia 10000.

También se pueden activar por hormonas, pudiendo regular la expresión de genes:

- **Hormona dentro de la célula y junto con el receptor interaccionan:** las hormonas se pueden unir a receptores intracelulares, reaccionando con zonas del ADN (elementos de respuestas a hormonas, HRE) y aumentando la transcripción.
- **Hormonas no entran a la célula:** se une a receptores intracelulares mediante proteínas intracelulares, activando el AMPc. Así, se activan los factores de transcripción (elementos de respuesta al AMPc, CRE), aumentando la transcripción.



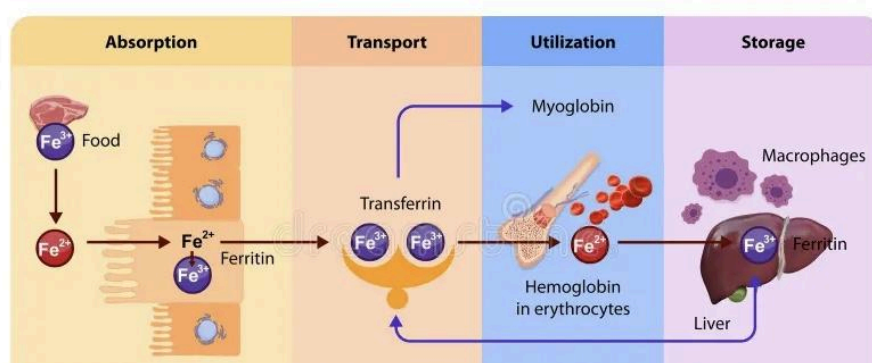
POSTRANSCRIPCIONAL

UNIDAD DE TRANSCRIPCIÓN SENCILLA: un transcrito primario da lugar a un solo tipo de ARNm. El ARNm sufre una maduración en la que se modifican los extremos y se eliminan los intrones, transcribiendo una copia exacta del ADN. Puede haber modificaciones, a partir de una ARNm tengamos varias formas:

- **Puede haber dos señales de poliadenilación que dan lugar a ARNm diferentes:** hay una secuencia que indica que tiene que cortarse el ARN, y una vez cortado se añade una cadena de adenina. Hay veces que los genes tienen dos señales, y se cortan dos secuencias.
- **Procesamiento alternativo:** en el proceso del splicing, en lugar de eliminar solo los intrones, elimina también un exón que estaba en el medio. Se obtiene ARNm diferente, por lo que la proteína que formará también lo será.
- **Corrección del ARNm:** después de haber sido procesado y madurado, puede producirse una modificación de una base (un nucleótido). Da lugar a proteínas diferentes tras la traducción.
- **Silenciamiento génico por ARN:** ARN de doble cadena que se corta por la enzima en fragmentos de 21-24 nucleótidos.

TRADUCCIÓN

Aunque haya ARNm no siempre se debe sintetizar proteínas. Existen factores que estimulan o inhiben la traducción (indican cuándo utilizar el ARNm).



- **Transferrina:** proteína que transporta el hierro a la sangre (para sintetizar hemoglobina). Las células que sintetizan la hemoglobina tienen unos receptores que reconocen la transferrina e introducen el hierro dentro. El hierro solo entra si la proteína lo necesita, por lo que se regula la cantidad de receptores.

La célula sintetiza continuamente ARNm para sintetizar receptores. En el ex 3' tiene unos plegamientos llamados elementos de respuesta al hierro (IRE).

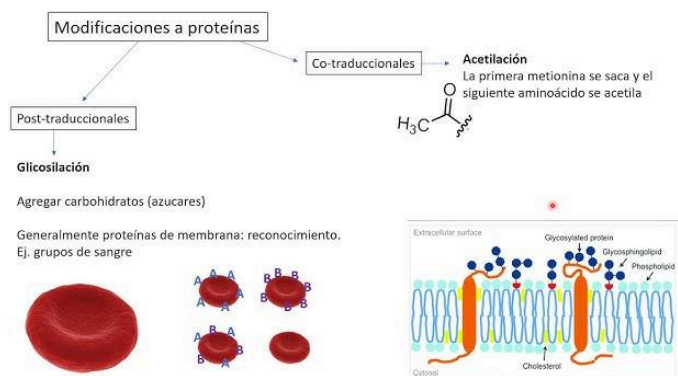
1. Si no hay Fe, la proteína reguladora del hierro (IRP) se une a los bucles estabilizando el ARNm y sintetizando el receptor.
 2. Si hay Fe, se une con la IRP y ya no se puede unir al ARNm, y no se sintetizan receptores.
- **Ferritina:** proteína que almacena hierro, y solamente se sintetiza si hay hierro. En el extremo 5' del ARNm hay bucles que permiten unirse a proteínas para regularlo.

1. No Fe: se sintetiza transferrina y se une al ARNm bloqueando síntesis de proteína.
 2. Cuando hay Fe: se estimula la traducción del ARNm y se sintetiza ferritina .
- **Vida media del ARNm:** cuanto más larga sea la cola de poliadenina, más vida media tiene y forma más proteínas.

POSTRADUCCIONAL

La mayor parte de las proteínas recién sintetizadas no son funcionales y tienen que sufrir algún tipo de modificación para hacerse funcionales. Modificaciones: metilación, fosforilación, carboxilación, acetilación, hidroxilación.

Ejemplo: insulina. La insulina sintetizada al principio no es funcional: preproinsulina. Primero, se producen tres puentes disulfuro. Después, se elimina una serie de aminoácidos del extremo amino-terminal: proinsulina. Finalmente, se eliminan unos aminoácidos del extremo contrario (péptido C): insulina funcional.

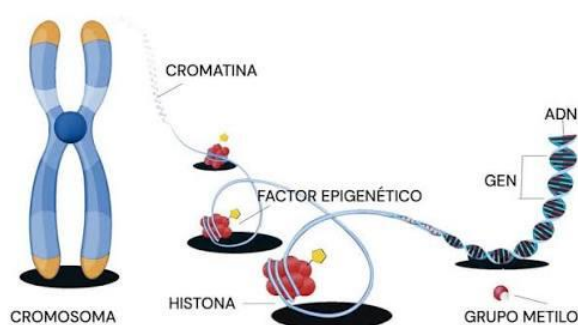


EPIGENÉTICA

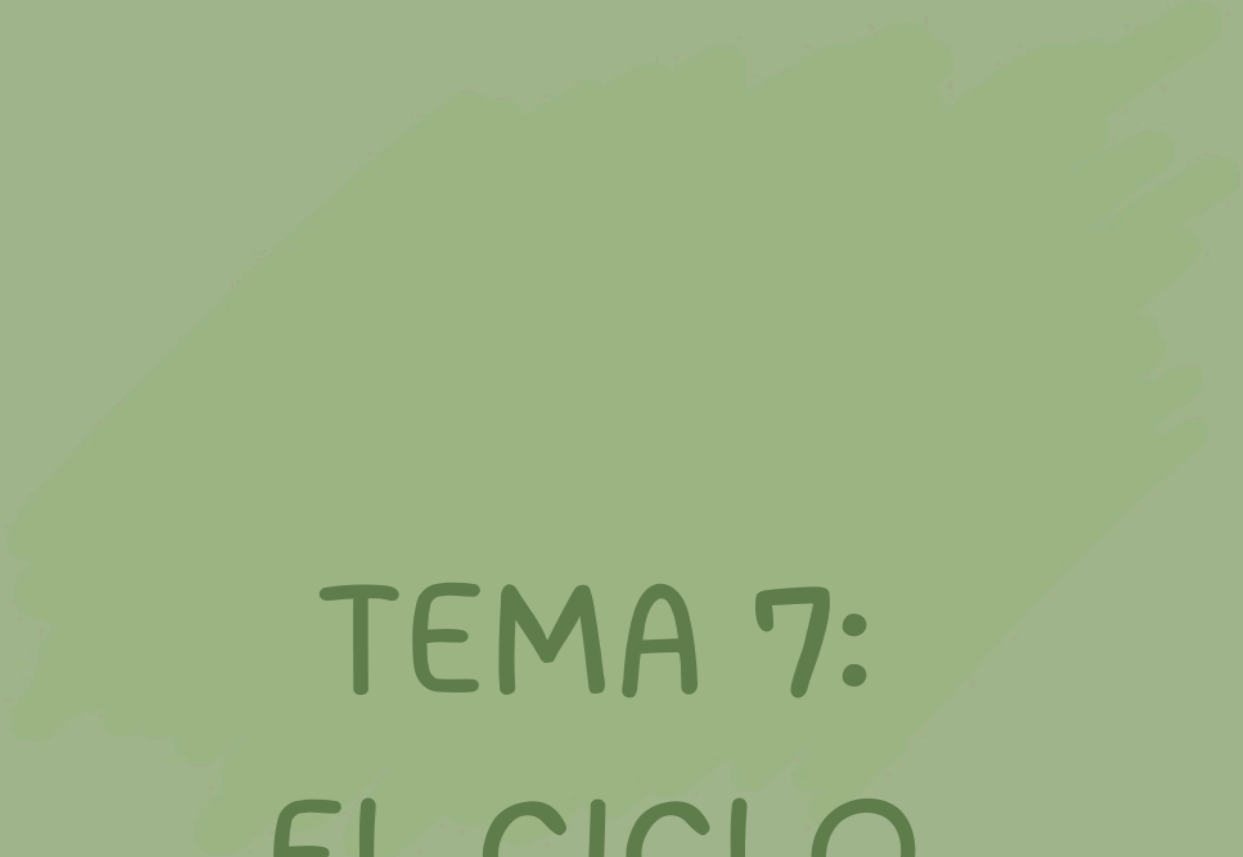
Conjunto de procesos que intervienen en la regulación de la expresión génica, que no conllevan cambios de la secuencia de nucleótidos del ADN y tienen un carácter hereditario.

- Cuando cambia la expresión de un gen, pero este cambio no conlleva ninguna modificación en la secuencia de nucleótidos: regulación epigenética.
- **Modificaciones epigenéticas:** modificaciones histonas, metilación ADN y ARN no codificantes.
- **Importante:** es heredable, nos define como especie, es modificable con los estilos de vida.

RELACIONES DE LA EPIGENÉTICA:



- **Envejecimiento:** al envejecer aumenta el número de metilaciones.
- **Cáncer:** en células tumorales el número de metilaciones es mayor (forma de inhibir la expresión de los genes cuando les interesa).



TEMA 7: EL CICLO CELULAR

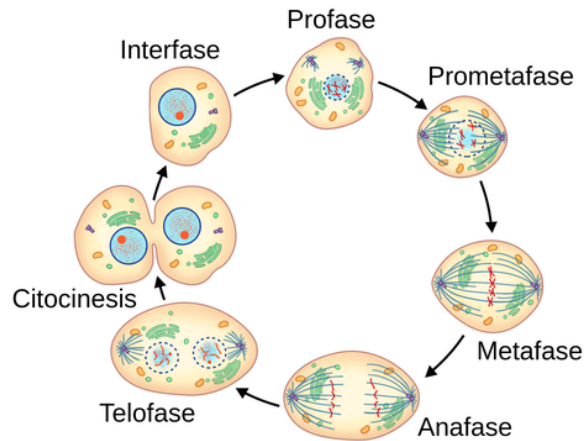
TEMA 7: EL CICLO CELULAR

CICLO CELULAR

Conjunto de etapas implicadas en la preparación y desarrollo de la división celular.

FASES DEL CICLO CELULAR: El ciclo celular comienza cuando acaban de formarse dos células hijas, y se completa cuando una de estas células se divide de nuevo.

INTERFASE: se observa el nucleolo, la cromatina aparece dispersa, la envoltura nuclear está intacta y sólo se observa una pareja de centriolos.

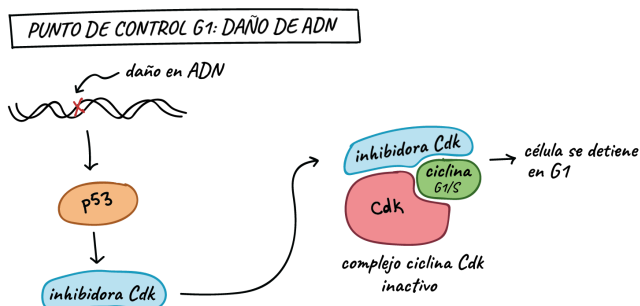


- **Periodo G1:** sigue a la mitosis anterior y corresponde a la fase de desarrollo de la célula. Los cromosomas se encuentran esparcidos en el interior del núcleo celular formando las fibras nucleosomales. Los genes se transcriben de acuerdo con las necesidades metabólicas.

En el citoplasma se suceden los diferentes procesos metabólicos y los orgánulos celulares se forman también en este periodo.

- **Periodo S:** es el de síntesis de ADN. En la doble hélice se abren diversos puntos llamados ojos de replicación, es en ellos donde se produce la síntesis del ADN. Simultáneamente se transcriben los genes necesarios.
- **Periodo G2:** es el que antecede a la mitosis. En este periodo los cromosomas están ya duplicados, es decir, están formados por dos cromátidas con uniones a nivel del centrómero.
- **Fase M:** tenemos $4n$ hasta que se divide la célula.

Mitosis: división nuclear | Citocinesis: división citoplasmática.



G1 PUNTO DE RESTRICCIÓN: Controla paso de la G1 a la fase S. Comprueba que el ADN esté perfecto, reparando del ADN dañado antes de que se replique. Si está dañado el ciclo no pasa a la fase S. También comprueba que existen los factores adecuados para dividirse: nutrientes y señales. Si esto no ocurre la célula queda en estado de reposo: G0, sin proliferar.

Ej: Neuronas no se dividen, siempre en fase G0.

Detección punto de control g1: Cuando la célula llega al primer punto de control, las proteínas sensoras detectan un daño. Las proteínas sensoras activan la ATM, que fosforila la Chk-2. Ambas fosforilan después la proteína p53: la primera que se modifica cuando hay un problema en el ADN, por lo que se llama guardián del genoma. Al fosforilarse la p53, se estabiliza y se acumula en el citoplasma. Viaja al núcleo y se une a secuencias de ADN (gen p21). Así, estimula la producción de la proteína inhibidora p21, que detiene el ciclo celular.

En los cánceres la p53 está alterada, por lo que no detecta alteraciones del ADN y no para el ciclo, provocando la proliferación de ADN dañado.

PUNTO DE CONTROL S: Controla paso de la fase S a la G2. En la fase S se replica el ADN, así que se comprueba que se haya replicado todo sin errores.

PUNTO DE CONTROL G2: Controla paso de la fase G2 a la fase M y comprueba que el ADN no esté dañado y esté bien replicado.

PUNTO DE CONTROL M: Al final de la fase M, controla el paso a la división celular (citocinesis) y antes de que la célula se divida en dos, comprueba la alineación correcta de los cromosomas.

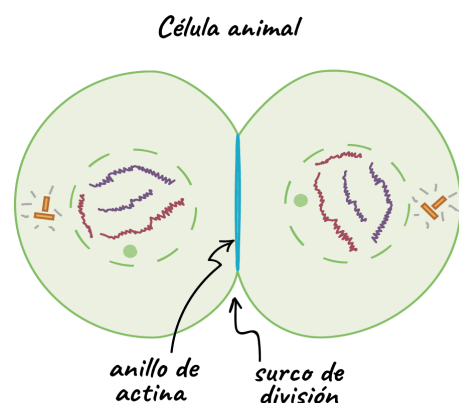
¿CÓMO INDUCE LA MUERTE?

Proteínas que detectan el ADN dañado o no replicado: proteínas sensoras. Activan unas proteinquinasas, que activan otras por fosforilación: ATM y ATR.

1. La ATM activa la Chk-2, la ATR activa la Chk-1 (ambas proteinquinasas).
2. La Chk-1 y la Chk-2 activan por fosforilación a reguladores del ciclo celular que lo paran.

DIVISIÓN CELULAR (M): Durante esta fase, se distribuyen los cromosomas entre las células hijas, generando dos nuevas células a partir de una célula original. Cambios más significativos a nivel morfológico.

- **Citocinesis:** Fase donde se produce reparto del citoplasma y sus orgánulos entre 2 células hijas nuevas, de forma equitativa. Se inicia en anafase mitosis con una invaginación de la periferia celular que rodea la placa ecuatorial. Esta invaginación progresa hasta definir un anillo contráctil con capacidad de estrecharse. La movilidad se debe a la presencia en este anillo de filamentos de actina y miosina que se unen a la membrana plasmática.
- **Cariocinesis:** Fase donde se produce división del material genético de una célula madre y se distribuye de manera idéntica entre dos células hijas.



Proceso por el cual una célula madre diploide ($2n$) va a dar lugar a 2 células hijas con diploide ($2n$) cromosomas, reparto exacto del material genético.

Se divide en 4 etapas:

- **Profase:** las cromátidas se condensan progresivamente para ir definiendo los cromosomas. Desaparecen progresivamente los nucleolos y se separan de los centrosomas hacia 2 polos de la célula, donde se organiza el huso mitótico formado por microtúbulos. Se produce la ruptura de la envoltura nuclear y unión de los cromosomas a los filamentos del huso a través de sus cinetocoros.
- **Metafase:** los cromosomas alcanzan su grado máximo de condensación y se disponen en la zona intermedia del huso acromático o placa ecuatorial. El huso mitótico está completamente formado.
- **Anafase:** un filamento tira del cinetocoro de una cromátida hacia un polo y hacia el otro opuesto. El cromosoma se fragmenta en sus 2 cromátidas, desplazadas hacia lados opuestos, quedando en forma de V.
- **Telofase:** Finaliza la migración de cromosomas al alcanzar polos. Se inicia descondensación cromosomas que se convertirán de nuevo en cromatina. Reaparecen nucleolos a partir de regiones del ADN de los organizadores nucleares. Van desapareciendo filamentos del huso mitótico al disgregarse los microtúbulos que acaban desapareciendo, comienza a reconstruirse las envolturas nucleares alrededor de cada polo y reaparecen los núcleos. Se forma el cilindro de sustancia densa.

MEIOSIS: Es el tipo de división que deben realizar las células del organismo diploides de la línea germinal, aquellas células que darán lugar a los gametos o células sexuales (haploides) destinadas a la reproducción sexual del individuo. En este proceso una célula madre diploide ($2n$) va a dar origen a 4 células hijas haploides (n) con diferentes combinaciones de genes. Durante la meiosis se produce un intercambio de genes entre los cromosomas homólogos, denominado recombinación genética, que consigue incrementar la variabilidad genética de los gametos.

PRIMERA DIVISIÓN MEIÓTICA O MITOSIS REDUCCIONAL: Profase I:

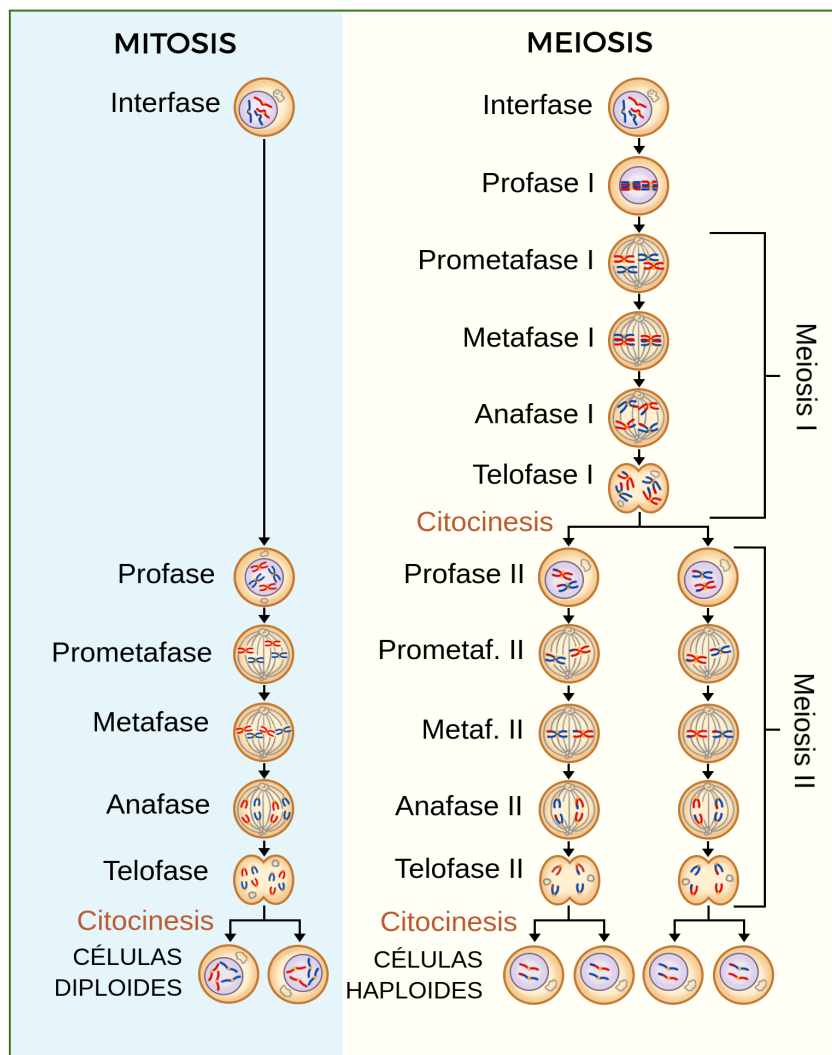
- **Leptoteno:** Los cromosomas se hacen visibles y se unen a la lámina nuclear.
- **Zigoteno:** Se inicia el emparejamiento de los cromosomas homólogos longitudinalmente en un proceso de sinapsis mediante proteínas formando el complejo sináptico. Este complejo es una estructura de fibras proteicas que enlazan una cromátida de uno de los cromosomas con una cromátida del homólogo. Se forman las tétradas o bivalentes.
- **Paquiteno:** una vez que están completamente unidos los cromosomas homólogos se inicia el intercambio de segmentos entre las 2 cromátidas no hermanas de los cromosomas homólogos. Al producirse intercambio de segmentos se observa punto de sobrecruzamiento (recombinación genética).
- **Diploteno:** Desaparece el complejo sinaptonémico, lo que permite separación de los homólogos, pero permanecen unidos por quiasmas o puntos de sobrecruzamiento.
- **Diacinesis:** El cromosoma continua a descondensarse y se inicia la desaparición de los nucleolos y la envoltura nuclear.

Metafase I: Las bivalentes se ubican en la placa ecuatorial y las cromátidas permanecen unidas por los quiasmas.

Anafase I: Se separan los cromosomas homólogos. Mientras un cromosoma de cada pareja se desplaza hacia un polo, su homólogo se desplaza al contrario.

Telofase I: Los cromosomas homólogos han llegado a los polos respectivos y comienzan a reaparecer las envolturas nucleares. Se inicia la citocinesis o división del citoplasma y comienza la segunda división meiótica sin que los cromosomas se hayan descondensado del todo.

SEGUNDA DIVISIÓN MEIÓTICA O MITOSIS ECUACIONAL: Es un proceso similar a la mitosis, salvo que se da lugar en células ya haploides.

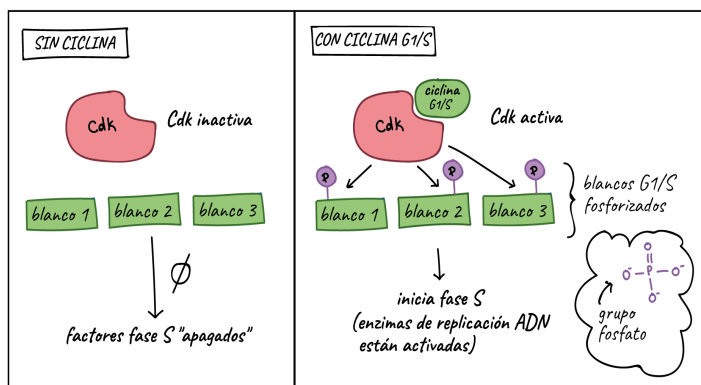


REGULADORES DE LA PROGRESIÓN DEL CICLO CELULAR

Para que el ciclo progrese a velocidad y orden adecuados existen reguladores de la progresión celular.

1. La progresión se produce por activación e inactiva con proteínas.
2. La activación se da por fosforilación y desfosforilación: proteinquinasas y proteinfosfatasa.

PROTEINQUINASAS O PROTEINCINASAS: Presentes durante todo el ciclo celular aunque sólo se activan en determinados momentos. La activación-desactivación depende de las ciclinas: Proteincinasas dependientes de ciclinas (CDK)



CICLINAS: Las ciclinas tienen que unirse a las proteinquinasas para tener actividad. Su concentración varía a lo largo del ciclo. Se fabrican y destruyen de forma cíclica. La activación de las cdk está regulada por la acumulación o destrucción de ciclinas. Una vez activadas las cdk, las ciclinas se destruyen. Las cdk siempre están en la célula (activas o inactivas), las ciclinas se acumulan y destruyen:

1. La ciclina se acumula durante la interfase y cuando hay suficiente, activa la cdk, desencadenando la mitosis después la ciclina se destruye y se inactiva la cdk. La rápida destrucción de las ciclinas se debe a un sistema proteolítico dependiente de ubiquitina.
2. Cuando se ha activado la cdk, hay proteínas ubiquitinadas que se unen a la ciclina y la marcan. Después las llevan a un complejo proteico, el proteasoma que las degrada.

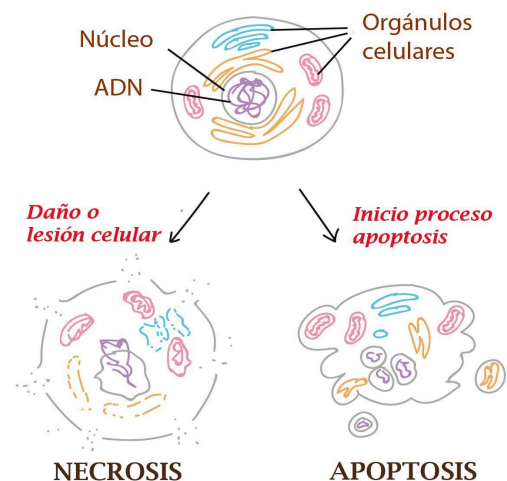
La activación de las cdk no solo dependen de las ciclinas, las cdk también se tienen que fosforilar por una proteinquinaasa o desfosforilar por una proteinfosfatasa.

MUERTE CELULAR

La muerte celular es importante pues las células dañadas, mutadas o viejas no funcionan bien.

NECROSIS: daño celular extremo, daña irreversiblemente el funcionamiento celular. Ej: quemaduras.

APOPTOSIS: las células ponen en marcha un mecanismo interno para eliminar células dañadas y sanas. No tiene porque haber daño, puede darse cuando hay células en exceso.



NECROSIS: Se produce un desequilibrio osmótico que altera la membrana plasmática (permeabilidad) y por tanto altera el flujo de iones y agua. Esto provoca:

1. Aumento de Calcio: produce la inhibición de producción de ATP (no procesos celulares) y estimula la síntesis de enzimas proteolíticas (degradan otras proteínas).
2. Los orgánulos se dilatan y estallan.
3. La cromatina va a formar agregados, se va a condensar.
4. La membrana plasmática se fragmenta (se vierte el contenido celular al exterior).

Esto desencadena una respuesta inflamatoria: Las células fagocíticas y macrófagos van a eliminar el material celular liberado.

APOPTOSIS: programa de autodestrucción que se expone en marcha por estímulos internos o externos. Se eliminan células dañadas o sanas en exceso. Se ponen en marcha procesos moleculares: el ADN se fragmenta por endonucleasas, y también participan otras enzimas:

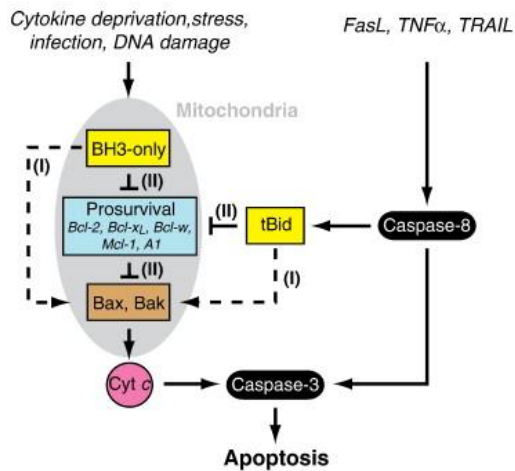
- **Proteasas caspasas:** fragmentan otras proteínas en la zona en la que hay ácido aspártico, y tienen un centro activo de cisteínas. Fragmentan el citoesqueleto, la envoltura nuclear y proteínas del aparato de Golgi, inhiben la ADNasa, y activan la escramblasa (translocación de fosfatidilserina a la cara externa de la membrana).
- **Transglutaminasas:** favorecen la formación de cuerpos apoptóticos.
- **Hidrolasas:** digieren otro tipo de componentes celulares.

Estos procesos moleculares producen cambios morfológicos:

1. Pierde el contacto con las células vecinas.
2. Disminuye el tamaño celular por pérdida de H₂O y condensación de proteínas.
3. La cromatina se condensa.
4. Los orgánulos se mantienen intactos sin cambios en la membrana.
5. La célula se fragmenta formando cuerpos apoptóticos (rodean material celular).
6. No hay ruptura de la membrana, ni vierte contenido celular al exterior.

Mecanismo de las FAS y TNF: La señal FAS o TNF tiene un receptor de membrana. Al unirse a él, se produce la trimerización de los 3 receptores, y estos activan la caspasa 8. Cuando se activa la apoptosis por estas señales extracelulares, la caspasa iniciadora es la 8, pero una vez activada, esta activará a otras hasta activar la caspasa 9 por vía mitocondrial.

Las caspasas tienen reguladores que ponen en marcha o inhiben el mecanismo. Esto se da gracias a la familia de proteínas BCL-2, con dos grandes grupos:



- **Promotores de la muerte celular:** BAX y BAK. Estas proteínas se unen y forman unos canales en la membrana de la mitocondria que permiten la salida de citocromo C. El citocromo C se une a una proteína adaptadora (Apaf 1), formando un apoptosoma. El apoptosoma activa la 1ª caspasa por vía mitocondrial: caspasa 9. La caspasa 9 activará la siguiente: caspasa 3 y así sucesivamente (cascada).

- **Inhibidores de la muerte celular:** BCL-2.

ENVEJECIMIENTO CELULAR

- **Disminuye la proliferación celular:** tienen un nº limitado de divisiones por la replicación de los telómeros (en cada replicación los cromosomas se van acortando hasta afectar genes importantes.)
- **Aumentan las alteraciones celulares:**
 1. Disminuye la reparación del ADN.
 2. Disminuye la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.
 3. Aumentan las lesiones oxidativas.
 4. Acumulación de radicales libres.
 5. Disminuye la incorporación de nutrientes.