

Fisio(Patología)

...

Celular y Humana

Fisiología Humana: Sistemas, órganos y tejidos

SISTEMA

El cuerpo de la mayoría de los animales se organiza en **sistemas**, que les permite cumplir con ciertas funciones. De esta manera existen distintos agrupamientos de estructuras que se ocupan de la digestión, la respiración, etc. Cada sistema o aparato está formado por grupos de órganos que se disponen ordenadamente generando distintas aptitudes.

ÓRGANOS

Los órganos son estructuras formadas por dos o más tejidos dispuestos u ordenados de una forma particular capaces de cumplir funciones específicas. Un rasgo microscópico clasifica a los órganos como huecos o macizos; esta clasificación es sencilla y facilita el estudio.

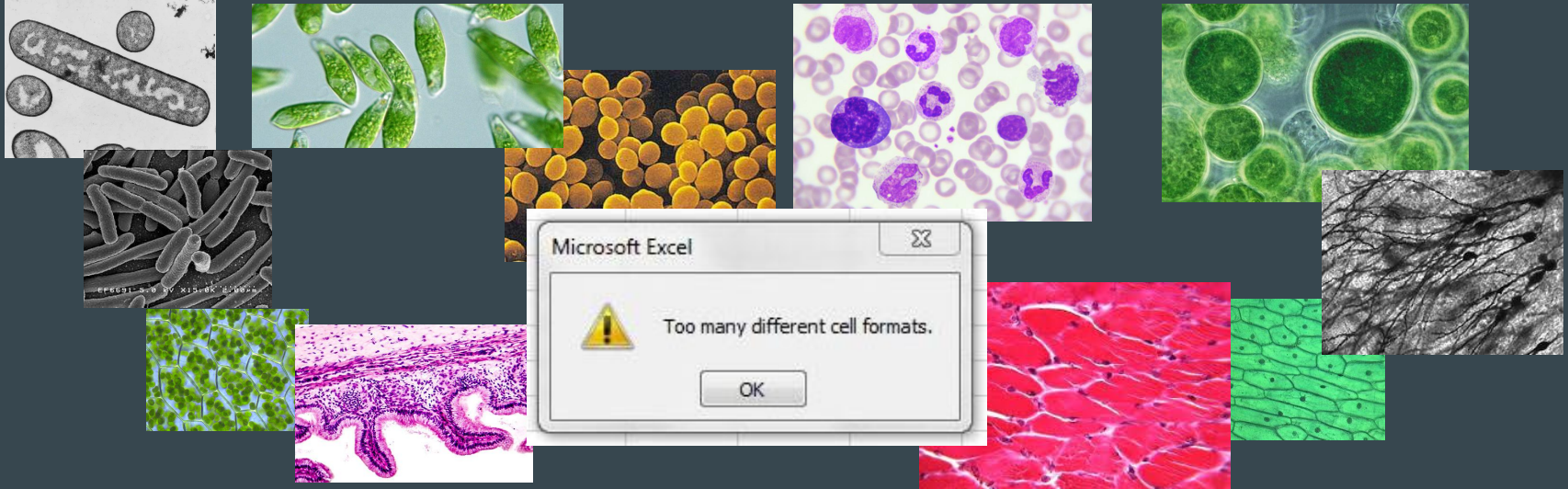
TEJIDOS

Los tejidos están formados por células y sustancias extracelulares que se organizan y asocian desarrollando colectivamente funciones determinadas. En un tejido las células pueden ser iguales o distintas entre sí, pueden estar unidas entre sí o separadas por la sustancia extracelular.

Fisiología Humana: Células

Ningún proceso en fisiología es independiente de los fenómenos celulares. Para comprender mecanismos fisiológicos de células particulares de los distintos sistemas orgánicos, es necesario conocer acerca de la estructura y función de la célula, sus organelas y componentes intracelulares.

La célula es la unidad estructural y funcional de los seres vivos que puede llevar a cabo todos los procesos vitales. Los mamíferos tienen aproximadamente 220 tipos distintos de células eucariotas.



Fisiología Humana: Células

Desde el punto de vista genético las diferencias son más difusas. La célula eucariota es una quimera genética: los genes “informativos” son de origen archaea y los genes “operacionales” son de origen bacteria .

Las membranas de diferentes células y de las organelas tienen proteínas dispuestas de forma muy diferente que determinan muchas de las funciones de esas membranas en particular.

Existen múltiples formas de unión receptor-efector, que determinan el tipo de mecanismo de transducción de señales y por tanto de regulación celular .

	Eucariota	Procariota
Tamaño	Mayor a 10 micrómetros.	Menor a 10 micrómetros.
Material genético	Núcleo que contiene el ADN y proteínas asociadas limitado por la envoltura nuclear.	Molécula de ADN circular, en contacto con el resto de los componentes del citoplasma. No tienen núcleo.
Presencia de organelas	Si.	No. Sólo ribosomas de menor tamaño.
Presencia de citoesqueleto	Si.	No.
Pared celular	Sólo presente en célula vegetal.	No.
Organismos en los que se encuentran	Unicelulares o multicelulares.	Unicelulares.
Reproducción	Sexual	Asexual

DIANAS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

RECEPTORES

Son los elementos de detección del sistema de comunicaciones químicas que coordina la función de las distintas células del organismo y en el que actúan como mensajeras distintas hormonas y mediadores.

CANALES IÓNICOS

En general, los fármacos interactúan con regiones reguladoras de los canales, aunque la interacción puede ser de forma indirecta por medio de proteínas G u otros mediadores

ENZIMAS

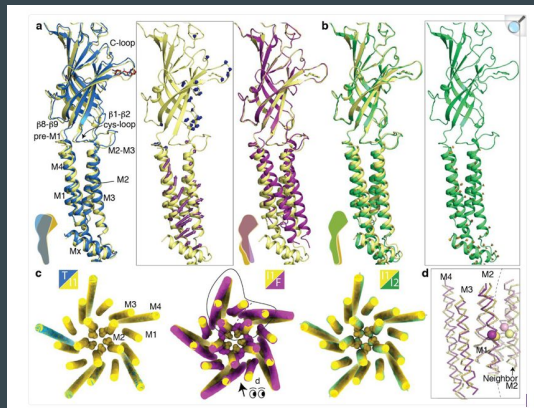
Los fármacos pueden ser falsos sustratos, o precisar de la degradación enzimática para pasar a una forma activa. La toxicidad de los fármacos se debe a menudo a la conversión enzimática del fármaco.

TRANSPORTADORES

Las regiones de reconocimiento específico de las moléculas transportadas suelen ser diana de fármacos.



DIANAS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Canales iónicos controlados por ligandos



Son **conocidos como receptores inotrópicos** e intervienen generalmente en la transmisión sináptica rápida.

Existen varias familias estructurales, pero en la mayoría de los casos están formados por conjuntos heteroméricos de 4-5 subunidades, con hélices transmembranas dispuestas alrededor de un canal central. La unión del ligando y la apertura del canal tienen lugar en cuestión de milisegundos.

Un ejemplo de este tipo de receptor es el de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), una amina biógena ampliamente distribuida en el organismo.

Fruto de esta ubicuidad participa de numerosos procesos celulares, participando en funciones fisiológicas tan diferentes como el control de la temperatura, comportamiento sexual y alimentario, movilidad gastrointestinal (GI) y vascular, secreción intestinal y pancreática, nocicepción, y otros.

Tras la unión de la Serotonina, se ha demostrado ¹ que el receptor de serotonina 5-HT₃ pasa de cerrado a abierto porque la unión de serotonina induce un giro del dominio extracelular, transmitido mecánicamente al transmembrana, que provoca que las hélices M2 se roten e inclinen hacia afuera, eliminando la barrera hidrofóbica y permitiendo la hidratación del poro.

DIANAS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Receptores Asociados a Proteínas G

Las **RAPG** son proteínas que poseen regiones transmembrana, alfa hélices, y un dominio N-terminal extracelular de longitud variable y un dominio c-terminal intracelular. La inactivación de las RAPG en algunos casos requiere la internalización y degradación del receptor.

Las proteínas G son complejos proteicos intermediarios, ubicados en la membrana. Estas tienen tres subunidades: la subunidad α es una enzima capaz de catalizar la conversión de GTP a GDP, las subunidades β y γ forman un complejo que es capaz de difundir por la membrana.

En estado de reposo las proteínas G permanecen como trímeros, una vez el agonista se une al RAPG, este aumenta su afinidad por el trímero. La unión de estos genera el intercambio de GDP a GTP y la disociación del dímero $\beta\gamma$ del monómero α -GTP.

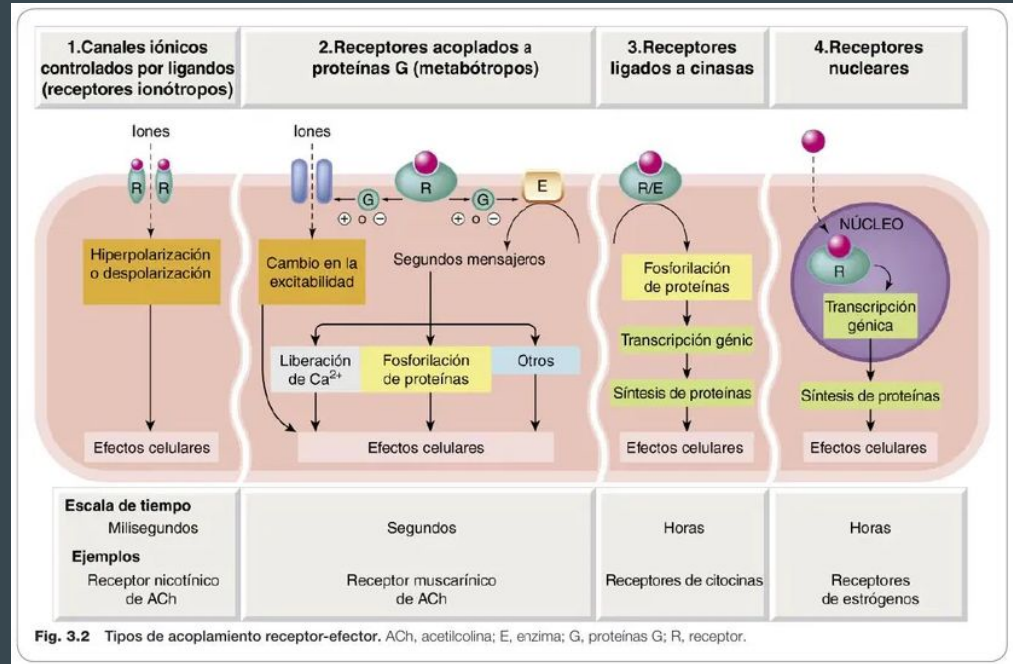
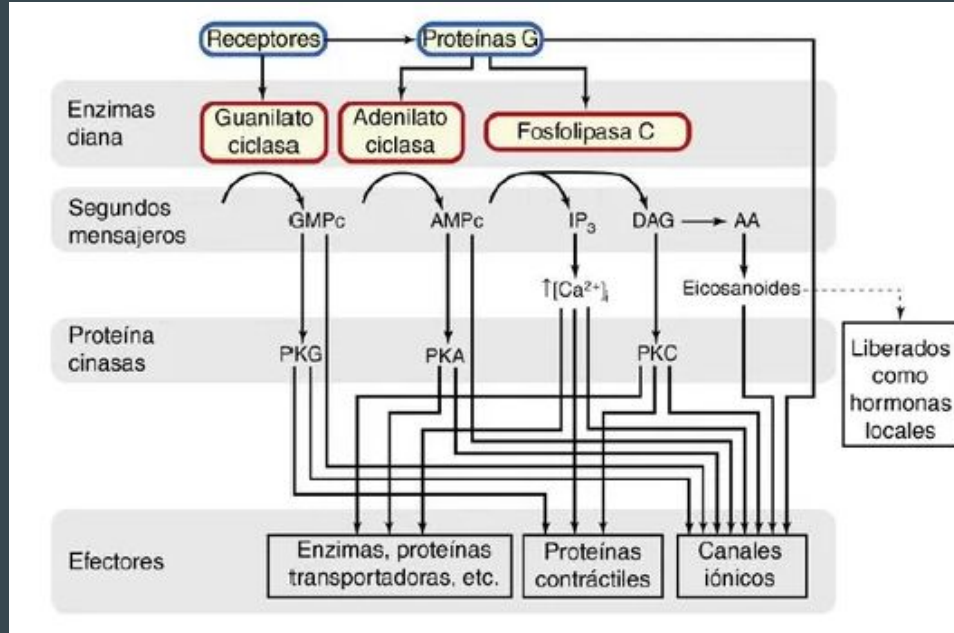


Fig. 3.2 Tipos de acoplamiento receptor-efector. ACh, acetilcolina; E, enzima; G, proteínas G; R, receptor.

DIANAS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Receptores Asociados a Proteínas G



Farmacología 10 Ed., De Ritter M. James. Rang Y Dale, Vol. 1. Editorial Elsevier.

Esta **forma activa de las proteínas G** puede asociarse y **activar otras proteínas**. El proceso concluye cuando el GTP es hidrolizado por la subunidad α hidroliza el GTP convirtiéndolo en GDP y aumentando su afinidad por el complejo $\beta\gamma$.

Las principales dianas de las **proteínas G** son:

- Adenilato ciclasa que forma AMPc
- Fosfolipasa C que forma inositol fosfato y diacilglicerol
- Canales iónicos

El **AMPc** tiene como principal efecto la activación de proteínas quinasas activadas por AMPc, que mediante fosforilación pueden activar o inhibir enzimas o canales.

La Fosfolipasa C cataliza la formación de los mensajeros trifosfato de inositol (IP₃)/ DAG a partir de los

fosfolípidos de membrana. IP₃ incrementa Ca²⁺ citosólico, DAG activa la proteinquinasa C.

DIANAS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Receptores Nucleares

Tabla 3.4 Algunos receptores nucleares frecuentes farmacológicamente relevantes

Nombre del receptor	Abreviatura	Ligando	Fármacos	Localización	Unión al ligando	Mecanismo de acción
Tipo I						
Andrógenos	AR	Testosterona	Todos los glucocorticoides (capítulo 33), mineralocorticoides (capítulo 29) y esteroides sexuales (capítulo 35) naturales y sintéticos, junto con sus antagonistas (p. ej., raloxifeno, 4-hidroxi-tamoxifeno y mifepristona)	Citosol	Homodímeros	Translocación al núcleo. Unión a elementos de respuesta a hormonas con dos medio sitios de secuencia invertida
Estrógenos	ER α,β	17 β -estradiol				
Glucocorticoides	GR α	Cortisol, corticosterona				
Progesterona	PR	Progesterona				
Mineralocorticoides	MR	Aldosterona				
Tipo II						
Retinoide X	RXR α,β,γ	Ácido 9- <i>cis</i> -retinoico	Fármacos retinoides (capítulo 27)	Núcleo	Heterodímeros, a menudo con RXR	Forman complejos con correpresores, que son desplazados tras la unión del ligando, lo que permite la unión de transactivadores
Ácido retinoico	RAR α,β,γ	Vitamina A				
Hormona tiroidea	TR α,β	T3, T4	Hormona tiroidea			
Proliferador de peroxisomas	PPAR $\alpha,\beta,\gamma,\delta$	Ácidos grasos, prostaglandinas	Rosiglitazona, pioglitazona			
Androstano constitutivo	CAR	Androstano	Estimulación de la síntesis de CYP y alteración del metabolismo de fármacos			
Pregnano X	PXR	Xenobióticos				

Solo se incluyen ejemplos de las clases I y II.

La mayoría de los receptores se encuentra en el núcleo, aunque muchos se encuentran en el citosol que tras la unión del ligando transloca al núcleo.

Los ligandos comprenden hormonas esteroideas, tiroideas, vitamina D, así como hipolipemiantes y antidiabéticos.

Los receptores constan de un dominio conservado para la unión del ADN, acoplado a dominios variables para la unión de los ligandos y el control de la transcripción.

El domino de la unión de ADN reconoce determinadas secuencias base. Estimulan o reprimen genes específicos.

Los efectos son el resultado de una alteración de la síntesis proteica y por tanto son de aparición lenta.

MECANISMOS CELULARES: Ca^{+2} y excitación

REGULACIÓN DEL Ca^{+2}

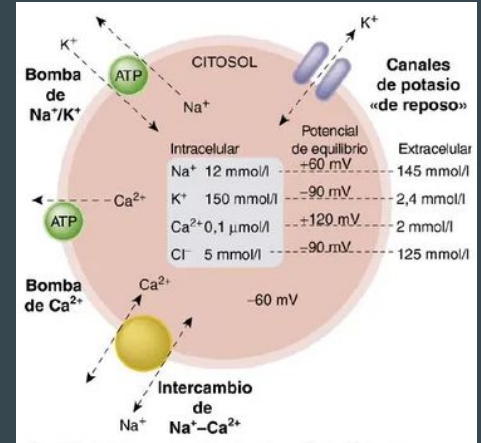
La concentración intracelular de Ca^{+2} tiene una importancia crucial como regulador de la función celular. El calcio intracelular depende de su entrada, expulsión e intercambio entre el citosol, el retículo endoplasmático y mitocondria.

El calcio entra a la célula mediante distintos intercambiadores y canales, mientras que su expulsión depende de la bomba de calcio dependiente de ATP.

EXCITACIÓN

La excitabilidad de la célula consiste en la capacidad de presentar una respuesta eléctrica regenerativa cuando se despolariza su membrana. En reposo la célula controla mediante el uso de energía su potencial de membrana y concentración intracelular de iones. Todas las células mantienen su potencial negativo entre -30 y -80 mV, este

potencial negativo se genera porque la membrana es relativamente impermeable al Na^+ y la célula expulsa activamente Na^+ intercambiándolo con K^+ mediante el consumo de energía (bomba de sodio).



Farmacología 10 Ed., De Ritter M. James. Rang Y Dale, Vol. 1. Editorial Elsevier.

MECANISMOS CELULARES: Apoptosis

CICLO CELULAR

M = fase de mitosis, generación de dos células hijas.

S = fase de síntesis de ADN

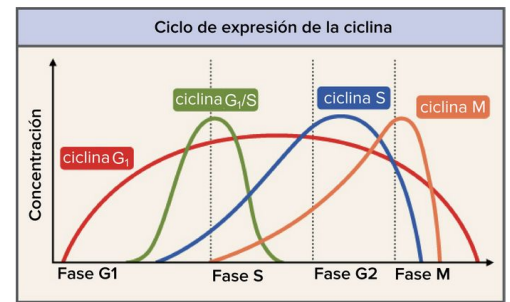
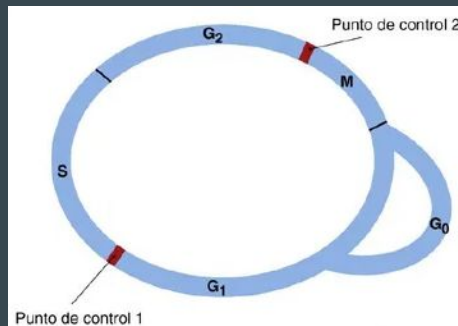
G₁ = lapso entre la mitosis que dió origen a una nueva célula y la fase S. Fase de preparación para la replicación

G₂ = Fase en la que la célula se prepara para la división mitótica.

En un organismo adulto, sus células pasan la mayor parte del tiempo en una fase al margen del ciclo.

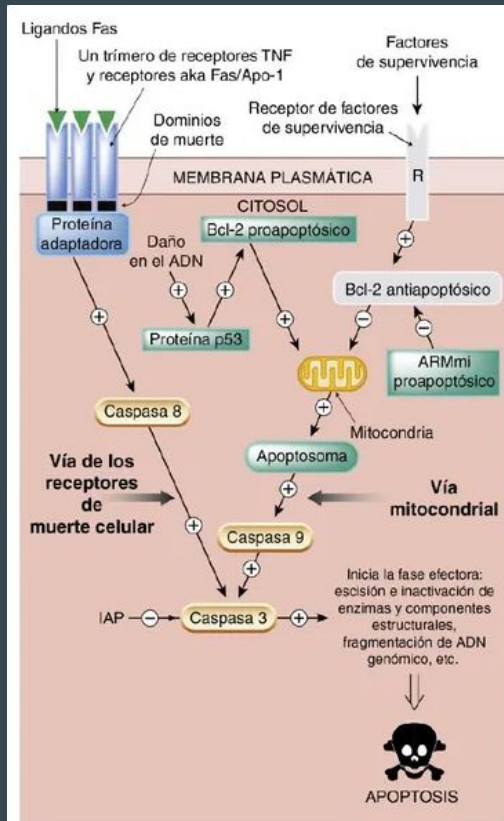
La célula inicia este ciclo mediada por distintos estímulos. Las ciclinas están entre los reguladores centrales más importantes del ciclo celular, unida a cdk (quinasa dependiente de ciclinas). Para promover el ciclo celular, una ciclina debe activar o inactivar muchas proteínas blanco en el interior de la célula. Existen cuatro tipos básicos: ciclinas de G, ciclinas de G₁/S, ciclinas de S y ciclinas de M.

Como los nombres sugieren, cada ciclina está asociada a una fase, transición o grupo de fases particular en el ciclo celular y ayuda a impulsar los eventos de esa fase o período. Por ejemplo, la ciclina de M promueve los eventos de la fase M, tales como la descomposición de la envoltura nuclear y la condensación de los cromosomas



Farmacología 10 Ed., De Ritter M, James. Rang Y Dale, Vol. 1. Editorial Elsevier.

MECANISMOS CELULARES: Apoptosis



INHIBIDORES DEL CICLO CELULAR: Punto de control I

La proteína p53 “guardiana del genoma” es un factor de transcripción proteica. En células normales se encuentra en concentraciones bajas, cuando el ADN sufre algún tipo de daño p53 se acumula y promueve la transcripción de múltiples genes, entre ellos el de p21 un inhibidor de ciclina/cdk, deteniendo el ciclo para que se pueda reparar el ADN.

Si la reparación del ADN no prospera p53 dispara la apoptosis (muerte celular programada) vía caspasas. Como factor de transcripción promueve la transcripción de BAX, PUMA, NOXA y Apaf-1: proteínas que promueven la permeabilización de la membrana mitocondrial externa. Estos efectores llevan a la liberación de citocromo c y a la activación de caspasas (principalmente 9, luego 3/7), que ejecutan la apoptosis. Las caspasas son proteínas capaces de degradar proteínas estructurales y reguladoras esenciales.

INHIBIDORES DEL CICLO CELULAR: Punto de control II

Suele darse la inhibición del ciclo por acumulación de ciclina B/cdk.

FISIOPATOLOGÍA CELULAR: Adaptaciones ante estrés

En un estado de normalidad fisiológica, las células tienden a mantener su medio intracelular en unas condiciones de equilibrio u homeostasis.

Para ello, participan de forma activa en su entorno, adaptándose mediante respuestas estructurales y funcionales para compensar, hasta un cierto límite, los diferentes cambios o situaciones de estrés a los que está expuesta.

Adaptación	Descripción	Causa	Fisiológica (ejemplo)	Patológica (ejemplo)
Hipertrofia	Aumento del tamaño celular	Incremento en la demanda funcional o del estímulo hormonal	Hipertrofia uterina en el embarazo	Hipertrofia ventricular izquierda debido a una hipertensión persistente
Hiperplasia	Aumento del número de células	Aumento en la carga de trabajo, estímulo hormonal, por lesión persistente o resección parcial	Proliferación del tejido mamario en la pubertad	Gigantismo o acromegalia
Atrofia	Disminución del número y el tamaño celular	Desuso, falta de inervación, ausencia de estímulo endocrino, alteraciones nutricionales, compresión tisular, isquemia	Atrofia del timo a partir de la adolescencia	Una neoplasia puede comprimir los tejidos adyacentes, provocando atrofia
Metaplasia	Sustitución de un tipo celular por otro (ambos diferenciados)	Situación de estrés con irritación persistente o lesión	La metaplasia escamosa uterina normalmente es un proceso de reemplazo fisiológico	Esófago de Barret

FISIOPATOLOGÍA CELULAR: Tipos de lesiones celulares

Existen numerosas causas que pueden producir una lesión celular, aunque la mayor parte de estos estímulos lesivos se pueden agrupar en siete categorías, en función de cuál sea el estímulo lesivo:

Estímulo lesivo	Ejemplos
Hipoxia celular	Isquemia, anemia, intoxicación por monóxido de carbono
Agentes físicos	Traumatismos, temperaturas muy elevadas o muy bajas, radiación
Agentes químicos	Sustancias venenosas (arsénico, cianuro...), insecticidas, drogas
Agentes infecciosos	Bacterias, hongos, virus, priones, parásitos
Sistema inmunitario	Trastornos autoinmunes, reacciones inmunitarias frente a diferentes antígenos pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad
Alteraciones nutricionales	Anorexia, predisposición a aterosclerosis por exceso de colesterol, obesidad
Alteraciones genéticas	Trastornos como el síndrome de Down o el síndrome de Prader-Willi

FISIOPATOLOGÍA CELULAR: Tipos de lesiones celulares

La patogenia de la lesión celular es compleja. Sin embargo, existen diferentes componentes celulares esenciales que, al verse afectados o dañados, contribuyen o conducen a la muerte celular:

Mecanismos afectados	Principales consecuencias
Disminución de la concentración del ATP	Se producen alteraciones en todos los procesos que requieran de energía. En última instancia, se producen lesiones irreversibles que conducen a la muerte celular
Lesión mitocondrial	Son responsables de producir ATP, por lo que cualquier lesión altera la producción de ATP, necesario para el metabolismo celular
Alteración en la homeostasis del calcio	Fallo en la producción de ATP, induce a la apoptosis celular
Acúmulo de radicales libres	Lesión de la membrana plasmática, alteración proteica y lesiones en el ADN
Alteraciones en la permeabilidad de membrana	Afecta a la función y la integridad del resto de las membranas celulares. Inducen a la muerte celular
Alteración del ADN y las proteínas	Inducen a la apoptosis celular

Fisiopatología. Hormeño García y Escobar Cerrato. Editorial Síntesis.

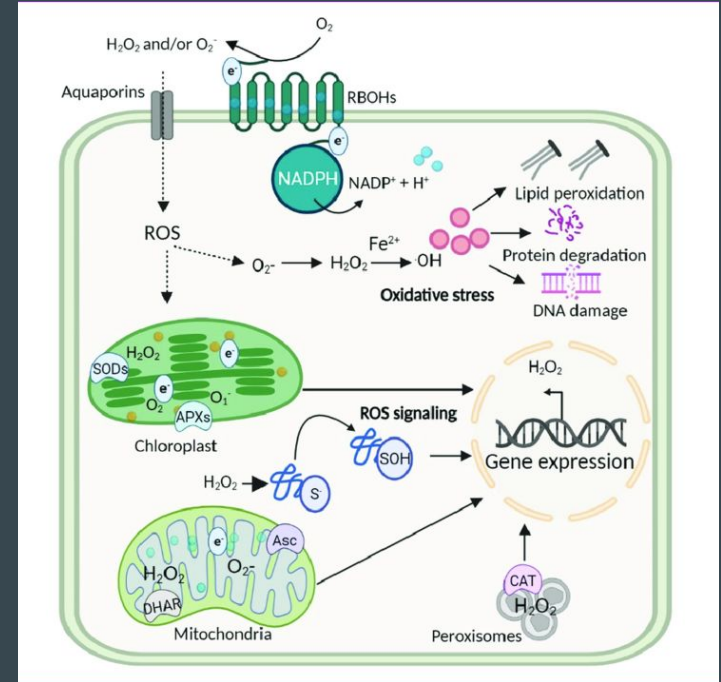
FISIOPATOLOGÍA CELULAR: Estrés oxidativo

El estrés oxidativo (EO) se caracteriza por el desequilibrio entre la producción y degradación de especies reactivas de oxígeno (ERO) o especies reactivas de nitrógeno (ERN).

Las ERO son moléculas cuya composición química les confiere una alta reactividad y pueden provenir del metabolismo del oxígeno o del nitrógeno, pueden ser radicales libres como el radical superóxido, el radical hidroxilo y el óxido nítrico.

Las ERO producen reacciones enzimáticas dentro de las mitocondrias caracterizadas por la reducción del oxígeno a través de la cadena de transporte de electrones. Diferentes procesos celulares como la fosforilación de proteínas, la activación de factores de transcripción, la inmunidad y la apoptosis dependen de la concentración celular de ROS.

Las principales enzimas antioxidantes endógenas que neutralizan las ROS son la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (Cat) y la glutatión peroxidasa (GPx).



FISIOPATOLOGÍA CELULAR

En un estado de normalidad fisiológica, las células tienden a mantener su medio intracelular en unas condiciones de equilibrio u homeostasis. Para ello, participan de forma activa en su entorno, adaptándose mediante respuestas estructurales y funcionales para compensar, hasta un cierto límite, los diferentes cambios o situaciones de estrés a los que está expuesta.

En un estado de normalidad fisiológica, las células tienden a mantener su medio intracelular en unas condiciones de equilibrio u homeostasis. Para ello, participan de forma activa en su entorno, adaptándose mediante respuestas estructurales y funcionales para compensar, hasta un cierto límite, los diferentes cambios o situaciones de estrés a los que está expuesta.

