

**Palabras clave**

Comunicación intercelular, receptores, ligandos, segundos mensajeros.

**Abreviaturas utilizadas**

**AA:** ácido araquidónico  
**AC:** adenilato ciclasa  
**AMPc:** AMP cíclico  
**CaM:** calmodulina  
**DAG:** diacilglicerol  
**ETA:** receptor de tipo A de la endotelina  
**GDP:** guanosin difosfato  
**GTP:** guanosin trifosfato  
**IL:** interleuquina  
**IP<sub>3</sub>:** inositol trifosfato  
**MAPK:** cinasas activadas por mitógenos  
**NO:** óxido nítrico  
**PDE:** fosfodiesterasas  
**PIP<sub>3</sub>:** fosfatidilinositol trifosfato  
**PKA:** proteína cinasa A  
**PKC:** proteína cinasa C  
**PKG:** proteína cinasa dependiente de GMPc  
**PLA<sub>2</sub>:** fosfolipasa A<sub>2</sub>  
**PLC:** fosfolipasa C  
**TGF-β:** factor de crecimiento tumoral β

**Síntesis Inicial**

Las células reconocen, integran y responden a múltiples señales procedentes de su entorno.

En los organismos pluricelulares existen sistemas de comunicación entre las células que componen un tejido, un órgano o un sistema a fin de facilitar un desarrollo armónico y coordinado.

La comunicación intercelular puede ser directa (exige el contacto físico entre las células) o indirecta (mediada por moléculas de señalización o ligandos).

Los segundos mensajeros (producidos luego de la activación del receptor) desempeñan un papel crítico en la señalización intracelular, brindando amplificación, especificidad y diversidad a la respuesta celular.

**CONCEPTOS BÁSICOS**

Los organismos unicelulares, como bacterias y protozoos, se adaptan al medio que los rodea desarrollando diferentes mecanismos para adquirir y aprovechar los nutrientes de este. Sin embargo, la evolución de los organismos pluricelulares

exigió el desarrollo de sistemas de “comunicación” entre las diferentes células y tejidos que los componen, de modo de actuar en forma coordinada y armónica entre ellos. Todas las células son capaces de recibir y procesar información. Es posible distinguir distintos tipos de comunicación intercelular.

## Comunicación intercelular directa

Tiene lugar únicamente entre células adyacentes cuyas membranas plasmáticas están en contacto. Dentro de este tipo de comunicación es posible distinguir diferentes formas:<sup>1</sup>

### Uniones tipo hendidura o gap

Están formadas por estructuras proteicas denominadas conexones que se ensamblan y crean canales entre las membranas de dos células en contacto, logrando que ambas se acoplen metabólicamente y eléctricamente. Permiten el pasaje de iones inorgánicos y pequeñas moléculas (menores de ~1200 Da), como  $\text{Ca}^{2+}$  y AMPc, desde el citoplasma de una célula al citoplasma de la célula adyacente. Desempeñan un papel crítico en el músculo cardíaco y en el músculo liso. Los cardiomiocitos auriculares y ventriculares se comunican directamente a través de uniones de este tipo ubicadas en los discos intercalares y permiten que los potenciales de acción generados en el sistema de conducción se distribuyan rápidamente en el miocardio para lograr una contracción coordinada.

### Uniones adherentes

Están formadas por los dominios extracelulares de ciertas proteínas transmembrana denominadas caderinas que interaccionan en forma dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ ; se agrupan entre ellas y con otras proteínas intracelulares, las cateninas. A su vez, las cateninas están unidas a la actina del citoesqueleto. Son importantes para mantener la morfología celular normal como también la organización de grupos celulares dentro de un tejido y participan en la señalización durante el desarrollo o remodelado de los tejidos. Dentro de este tipo de uniones también debemos considerar a las uniones estrechas, formadas por otras proteínas transmembrana, como las claudinas y ocludinas. Trastornos en la permeabilidad al cloruro en uniones estrechas del epitelio tubular renal podrían estar involucrados en el desarrollo de hipertensión arterial.

### Ligandos asociados a membrana

Otra forma de comunicación directa entre células adyacentes es a través de la interacción de un receptor de la membrana plasmática de una célula con un ligando que es, a su vez, parte de la membrana plasmática de la célula adyacente. Este tipo de comunicación brinda, por ejemplo, información espacial a células que migran, como en el caso de las células del endotelio vascular.

## Comunicación intercelular indirecta

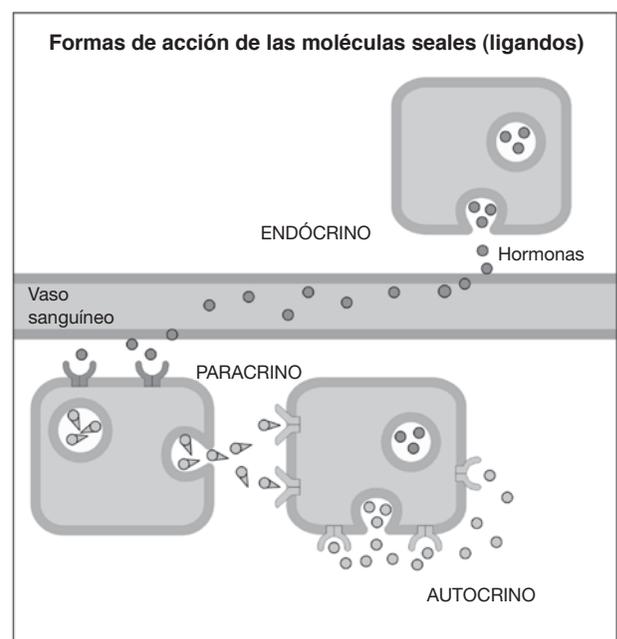
Dos (o más) células pueden comunicarse entre sí sin estar en contacto directo utilizando diferentes moléculas que funcionan como señales químicas entre la célula que la produce y la célula diana. Las moléculas señales (ligandos) pueden actuar de tres formas diferentes (fig. 16-1):

- **Autocrina:** la molécula señal actúa sobre receptores ubicados en la membrana de la célula que la produjo. Este mecanismo permite la autorregulación de las funciones celulares.
- **Paracrina:** la molécula señal es liberada al líquido intersticial y difunde a células vecinas, modificando su función.
- **Endocrina:** la molécula señal, en este caso denominada hormona, llega al torrente sanguíneo para así alcanzar células alejadas del sitio de producción. La selectividad está dada por la presencia de receptores específicos para estas moléculas en la célula diana. Si las células son neuronas que vierten su neurotransmisor a la sangre se llama mecanismo neuroendócrino.

En la señalización autócrina y parácrina, para que la molécula señal tenga efecto local, su difusión debe estar restringida, ya sea porque es rápidamente endocitada, porque es degradada por enzimas extracelulares o porque queda atrapada por la matriz extracelular. Un ejemplo típico de señalización parácrina ocurre a nivel de la unión neuromuscular al liberarse acetilcolina del terminal axónico que interactúa con el receptor nicotínico de la fibra muscular. La acetilcolina libre de la hendidura sináptica es rápidamente degradada por la acetilcolinesterasa.

## Ligandos

Las moléculas que actúan como señales intercelulares pueden ser de naturaleza química variada: péptidos y proteínas, como la angiotensina II, la endotelina y la insulina; esteroides, como la aldosterona y los estrógenos; aminas, como la adrenalina y la dopamina y pequeñas moléculas, como



**Figura 16-1.** Las tres formas de actuar de las moléculas señales (ligandos). Autocrino, paracrino, endocrino.

aminoácidos, nucleótidos, iones y gases (por ej., óxido nítrico). Una vez liberada, la molécula señal debe interactuar con receptores específicos localizados en la membrana plasmática o en el interior de la célula diana.

## Receptores

Son generalmente proteínas, aunque a veces pueden ser lipoproteínas. Si bien en algunos casos el receptor es directamente el efector de la respuesta, la mayoría de las veces la interacción del ligando con su receptor conduce a la activación de moléculas efectoras del medio intracelular responsables de iniciar la respuesta. En este caso, la transmisión de la información generalmente consta los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Reconocimiento de la molécula señal con su receptor. La misma molécula puede unirse a más de un tipo de receptor. A cuál se una dependerá de la afinidad del receptor por el ligando, de la abundancia de cada tipo de receptor y de si existe algún otro agonista que compita por el receptor. La unión ligando-receptor, desde el punto de vista químico, puede ser: iónica, formada por 2 grupos de cargas opuestas; interacción de tipo van der Waals, un dipolo transitorio en un átomo genera un dipolo en el átomo adyacente, lo que crea una interacción electrostática e interacción hidrofóbica, que ocurre entre grupos no polares.
- **Paso 2:** Transducción del mensaje extracelular en una señal intracelular o un segundo mensajero. La unión del ligando al receptor causa un cambio conformacional en este último, que inicia la actividad catalítica intrínseca del receptor o causa que el receptor interactúe con alguna enzima de la membrana o del citosol. La consecuencia final es la generación de un segundo mensajero o la activación de una cascada catalítica de señalización intracelular.
- **Paso 3:** Transmisión de la señal del segundo mensajero al efector apropiado, que puede ser una enzima, un factor de transcripción, un canal iónico, etc.
- **Paso 4:** Modulación del efector: las cascadas de señalización, en general, activan proteínas cinasas (enzimas que transfieren grupos fosfato a diferentes residuos de las proteínas) y/o fosfatasas (enzimas que desfosforilan proteínas), alterando la actividad de sus sustratos.
- **Paso 5:** Respuesta de la célula al estímulo original. La respuesta final dependerá de la integración y suma de múltiples señales intracelulares que están activas o inactivas en el mismo momento.
- **Paso 6:** Terminación de la respuesta por mecanismos de control en alguno de los niveles de la vía de señalización.

## TIPOS DE RECEPTORES

Los receptores pueden dividirse en 4 categorías de acuerdo a su ubicación y al mecanismo de transducción de señales que tienen asociado (tabla 16-1).<sup>3</sup>

Tabla 16-1 Tipos de receptores

Clase de Receptor	Estructura del receptor	Ligandos
<b>Canales iónicos activados por ligandos (receptores ionotrópicos)</b>	Homo o Heteroméricas	GABA Glicina ACh: músculo y nervio 5-HT Glutamato ATP (apertura)
<b>Receptores acoplados a Proteínas G, heterotrimeros (<math>\alpha\beta\gamma</math>)</b>	Una cadena polipeptídica con 7 segmentos transmembrana.	<i>Pequeñas moléculas transmisoras</i> ACh Norepinefrina <i>Péptidos</i> Oxitocina Hormona paratiroidea Neuropéptido Y Gastrina Colecistoquinina <i>Ciertas citoquinas, lípidos y moléculas relacionadas</i>
<b>Receptores Catalíticos</b>	Cadenas polipeptídicas simples que cruzan la membrana 1 vez.  Pueden ser dímeros o dimerizarse luego de la activación.	ANP, TGF- $\beta$  EGF, PDGF, FGF, insulina, IGF-1, IL-3, IL-5, IL-6, EPO, LIF, CNTF, GH, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , GM-CSF, CD45
<b>Receptores intracelulares o Nucleares</b>	Homodímeros cada uno con múltiples dominios funcionales  Heterodímeros cada uno con múltiples dominios funcionales	<i>Hormonas Esteroideas:</i> Mineralocorticoides, Glucocorticoides, Andrógenos, Estrógenos, Progestágenos <i>Otros:</i> Hormonas Tiroideas, Acido Retinoico, Vitamina D, Prostaglandinas

## Receptores ionotrópicos (canales iónicos activados por ligando)

Son proteínas integrales de membrana que participan en la señalización de las células excitables. La unión de la molécula de señalización a su receptor, que es parte de un canal iónico, produce la apertura transitoria del canal, lo que altera la permeabilidad de la membrana al ión, y se produce la traducción de una señal química en eléctrica. El ejemplo más conocido de esta clase de receptores ionotrópicos es el receptor nicotínico de la placa neuromuscular, que ya fue mencionado. Este receptor es un canal catiónico formado por dos subunidades  $\alpha$ , una subunidad  $\beta$ , una  $\gamma$  y una  $\delta$ . Cuando la acetilcolina se une al receptor nicotínico este cambia de conformación y permite el ingreso de cationes (fundamentalmente sodio) al interior celular y despolariza la membrana. Su denominación se debe a que la nicotina del tabaco actúa como ligando de este receptor, induciendo su apertura y alterando el potencial de membrana.

## Receptores asociados a proteína G

Constituyen la familia más numerosa de receptores de membrana, con más de 1000 miembros descritos hasta la actualidad, aunque para muchos de ellos aún se desconocen sus agonistas ("receptores huérfanos"). Si bien se activan por una diversidad de ligandos, como hormonas, neurotransmisores, mediadores de inflamación, péptidos vasoactivos, etc., la mayoría de estos receptores comparten una estructura similar. Están compuestos por una única cadena polipeptídica que atraviesa siete veces la membrana (siete dominios transmembrana), un dominio amino-terminal extracelular y un dominio carboxilo-terminal hidrofílico intracelular. No tienen actividad catalítica intrínseca sino que funcionan indirectamente a través de un intermediario que activa o inactiva canales iónicos o enzimas asociados a la membrana.<sup>4</sup> Este intermediario es una proteína con un sitio de unión de alta afinidad para GDP/GTP, denominada proteína G. Las proteínas G se dividen en 2 grandes subfamilias: las pequeñas proteínas G (monoméricas) y las proteínas G heterotriméricas.<sup>5,7</sup> Ambos tipos hidrolizan el GTP (es decir, poseen actividad GTPasa). Su forma activa es la unida a GTP, mientras que cuando esa molécula es hidrolizada, la proteína G pasa al estado inactivo. Las proteínas G heterodiméricas son las intermediarias entre los receptores acoplados a proteína G y sus

diversos efectores intracelulares, como la AC y la PLC. Están compuestas por una subunidad  $\alpha$ , una  $\beta$  y una  $\gamma$ . Existen al menos 16 isoformas diferentes de subunidad  $\alpha$ , 5 de la  $\beta$  y 11 de la  $\gamma$  en tejidos de mamíferos. Las diferentes isoformas adoptan una distinta distribución tisular y se unen a distintos tipos de receptores y efectores. (tabla 16-2) La subunidad  $\alpha$  es la que une e hidroliza el GTP. Cuando el ligando se une al receptor se produce un cambio conformacional que facilita el intercambio de GDP por GTP, disociándose la subunidad  $\alpha$  de las  $\beta\gamma$ . Tanto la subunidad  $\alpha$  activada (unida a GTP) como la subunidades  $\beta\gamma$  libres pueden interactuar con uno o más efectores y generar segundos mensajeros que participan de la cascada de señalización intracelular. Cuando la subunidad  $\alpha$  hidroliza el GTP vuelve a asociarse a subunidades  $\beta\gamma$ . Las proteínas G pequeñas están estructuralmente relacionadas con la subunidad  $\alpha$  de las G heterotriméricas; pueden estar asociadas a la membrana (por ej., Ras) o desplazarse entre estas y el citosol (por ej., Rho).<sup>5</sup>

## Receptores catalíticos

Estas proteínas integrales de membrana son activadas por la unión de su ligando y son enzimas o parte de complejos enzimáticos. Muchas hormonas y factores de crecimiento se unen a receptores de la membrana plasmática que tienen actividad enzimática en el lado citoplásmico. A continuación se describen las cinco clases de receptores con actividad catalítica conocidos hasta la actualidad.

### *Receptores con actividad de guanilato-ciclasa*

Son receptores con un dominio transmembrana con la capacidad de generar GMPc a partir de GTP. Los receptores de los péptidos natriuréticos (péptido natriurético atrial, cerebral y C) pertenecen a esta clase. Son receptores compuestos de un único dominio transmembrana que poseen el sitio de unión al ligando su porción extracelular y en su segmento intracelular tiene los sitios catalíticos (guanilato ciclasa). La unión del péptido natriurético induce un cambio de conformación del receptor que provoca la dimerización y activación del receptor. Se produce entonces GMPc, que activa a una PKG que fosforila proteínas en ciertos residuos de serina y treonina. Dentro de este grupo de receptores también se incluye al receptor del NO, que es una guanilato ciclasa so-

Tabla 16-2 Principales proteínas G

Subfamilia de proteína G	Subunidad $\alpha$	Efector	Receptor asociado
Gs	$\alpha_s$	↑ adenilato ciclasa	Receptor $\beta$ -adrenérgico; Receptor Glucagón
	$\alpha_{olf}$	↑ adenilato ciclasa	Receptor olfatorios
Gi	$\alpha_i$	↓ adenilato ciclasa	M2, Receptor $\alpha_2$ -adrenérgico
	$\alpha_t$	↑ fosfodiesterasa de GMPc	Receptor de rodopsina
Gq	$\alpha_q$	↑ PLC $\beta_1, \beta_2, \beta_3$	M1, Receptor $\alpha_1$ -adrenérgico
	$\alpha_{11-16}$	↑ PLC $\beta_1, \beta_2, \beta_3$	

luble (no asociada a membranas). Esta guanilato ciclasa se activa en presencia de NO, un gas que difunde fácilmente a través de la membrana celular y que, por ejemplo, es un importante modulador del flujo y de la presión sanguínea al favorecer la relajación del músculo liso vascular.

### ***Receptores con actividad de tirosina quinasa intrínseca***

Estos receptores, en general, están constituidos por una proteína que atraviesa una sola vez la membrana y posee en su fragmento citosólico la actividad catalítica. Cuando se une el ligando a la porción extracelular del receptor se produce un cambio conformacional que facilita su dimerización y activación, fosforilándose mutuamente ambos monómeros y permitiendo la incorporación de fosfato a residuos de tirosina de otros efectores citosólicos. Los residuos de tirosina fosforilados unen con gran afinidad otras moléculas intracelulares. Pertenecen a esta clase los receptores de varios factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico, etc.), el de insulina y el del péptido similar a insulina. Estos dos últimos existen en forma de dímero aun en ausencia del ligando.

### ***Receptores asociados a tirosina cinasa***

El receptor no posee actividad catalítica intrínseca, pero se une en forma no covalente a diferentes tirosinas cinasas (Src cinasa o la familia de Janus cinasas). Los receptores de varias citoquinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, etc.), el de la hormona de crecimiento, de la prolactina y otros pertenecen a esta clase.

### ***Receptores con actividad de serina-treonina cinasa***

La unión del ligando al receptor induce la fosforilación de residuos serina o treonina del mismo receptor. Diferentes factores que controlan el crecimiento y la diferenciación celular poseen este tipo de receptores, como por ejemplo, el receptor del TGF- $\beta$ . Este receptor es una glicoproteína con un único dominio transmembrana y actividad catalítica intrínseca. El ligando se une inicialmente al receptor de tipo II, lo que induce la formación de un complejo ternario (receptor de tipo I, de tipo II y ligando) catalíticamente activo.

### ***Receptores con actividad de tirosina fosfatasa***

Desfosforilan residuos de tirosina de proteínas asociadas al receptor (por ej., receptor CD-45 de la membrana de linfocitos T y B).

## **Receptores intracelulares**

Son receptores proteicos localizados en el citosol o el núcleo, capaces de relacionar señales extracelulares con la transcripción génica. Las hormonas tiroideas y esteroideas, como el cortisol, las hormonas sexuales y la vitamina D atraviesan la membrana plasmática e interactúan con sus receptores intra-

celulares que funcionan como factores de transcripción activados por ligando, y estimulan o reprimen la transcripción de determinados genes.

## **Segundos mensajeros de los receptores acoplados a proteínas G**

Los segundos mensajeros son moléculas que permiten amplificar a nivel intracelular la señal recibida. La unión de un ligando al receptor puede generar cientos de moléculas de segundos mensajeros que, a su vez, pueden modificar a miles de moléculas efectoras. Para que una molécula funcione como segundo mensajero su concentración o ventana de actividad deben estar finamente reguladas; deben producirse muy rápidamente frente a la interacción ligando-receptor y luego destruirse o inactivarse también de forma muy veloz. Los segundos mensajeros permiten además especificidad y diversidad de respuestas. Un mismo ligando produce efectos diferentes, e incluso antagonicos, según el tipo de receptor al que se una y al segundo mensajero que se produzca en esa vía de señalización. Por ejemplo, la adrenalina produce contracción de músculo liso vascular, lo que activa receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos (los segundos mensajeros de esta vía son el IP<sub>3</sub> y el DAG), favorece la relajación del músculo liso bronquial a través de la activación de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos (el segundo mensajero es el AMP cíclico) y estimula la degradación de triglicéridos en los hepatocitos por medio de su unión a receptores  $\beta_1$  adrenérgicos (segundo mensajero AMP cíclico). Además, distintos ligandos interactuando con sus receptores específicos que estimulan una misma vía de señalización van a producir un mismo efecto. Por ejemplo, tanto la angiotensina II como la adrenalina y la endotelina-1, al unirse a sus receptores (AT<sub>1</sub>,  $\alpha_1$  adrenérgicos y ETA, respectivamente), estimulan la PLC, lo que aumenta la producción de PIP<sub>3</sub> y DAG y, de forma consecuente, la contracción del músculo liso vascular. Existe además un amplio grado de entrecruzamiento entre las distintas vías de señalización intracelular que permite la generación de respuestas integradas frente a distintos estímulos.

Entre los segundos mensajeros más relevantes desde el punto de vista fisiopatológico describiremos los siguientes:

### ***AMP cíclico***

La activación de los receptores asociados a proteínas GS resulta en la activación de la enzima AC, que sintetiza AMPc a partir de ATP. El AMPc puede directamente inducir el efecto final (como sucede en el caso de los receptores olfativos en los que el AMPc directamente induce la apertura de un canal catiónico) o activar a la PKA. La PKA cataliza la transferencia de un grupo fosfato del ATP a residuos específicos de serina y treonina de determinadas proteínas, modificando su localización y/o actividad.

La activación de los receptores acoplados a proteínas G<sub>i</sub>, como los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, actúan inhibiendo a la AC y, por lo tanto, disminuyen la producción de AMPc.

### **Metabolitos del ácido araquidónico**

Los receptores asociados a proteínas G pertenecientes a la familia Gi/Go, cuando son activados por la unión de su agonista, estimulan la PLA2 a través de un mecanismo que parece no involucrar a la subunidad  $\alpha$ . El dímero  $\beta\gamma$  puede activar directamente o indirectamente a la PLA2. El AA liberado por la hidrólisis de lípidos de membrana funciona como segundo mensajero.<sup>6</sup> Se ha descrito una PLA2 citosólica y específica de la fosfatidilcolina (PLA2c) que origina al AA de señalización y otra secretora (PLA2s) que da origen al AA involucrado en la inflamación.

### **Productos derivados de la ruptura de los fosfoinosítidos de la membrana**

La activación de los receptores asociados a proteínas Gq resulta en la estimulación de la isoforma  $\beta$  de la PLC (PLC $\beta$ ), que hidroliza a un fosfolípido de la membrana (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato) y forma dos segundos mensajeros: el IP3 y el DAG. El IP3 es hidrosoluble y, al unirse a su receptor (un canal de  $\text{Ca}^{2+}$  activado por ligando) ubicado en la membrana del retículo endoplásmico y posiblemente también de la envoltura nuclear, facilita la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$ . El DAG es lipídico, está anclado en la membrana y produce, junto con el  $\text{Ca}^{2+}$ , la activación de algunas isoformas de PKC.

### **Complejo $\text{Ca}^{2+}$ -Calmodulina (CaM)**

El  $\text{Ca}^{2+}$  actúa como segundo mensajero en distintas vías de señalización intracelular. Muchos procesos celulares están regulados por los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólicos. Uno de los mecanismos a través del cual el  $\text{Ca}^{2+}$  ejerce su control es unirse a la CaM. El complejo  $\text{Ca}^{2+}$ CaM se une a diferentes proteínas e influye en su actividad, entre ellas un grupo de cinasas denominadas  $\text{Ca}^{2+}$  CaM-cinasas, como la cinasa de la cadena liviana de miosina del músculo liso, la  $\text{Ca}^{2+}$ CaM cinasa II y la fosforilasa cinasa.

### **Vía de las cinasas activadas por mitógenos**

Las MAPK son una familia de serina-treonina cinasas importantes en la regulación de procesos celulares como el crecimiento, la diferenciación, la expresión génica y la apoptosis. Las MAPK son activadas por distintas vías de señalización desencadenadas por factores de crecimiento, citoquinas, neurotransmisores, hormonas o distintos agonistas cuyos receptores están acoplados a proteína G o a tirosinas cinasas. En los mamíferos hay varias subfamilias de MAPK que suelen agruparse en 2 clases: las convencionales (ERK1/2, la JNK y la p38-MAPK) y las atípicas (ERK3/4, ERK5 (o

BMK), ERK7 y ERK8). Dentro de los blancos de las MAPK se encuentran factores de transcripción importantes en la expresión génica cardíaca, como el NFAT, GATA-4 y AP-1.<sup>2</sup>

## **Regulación o finalización de las señales**

### **Fosfodiesterasas**

Las PDE son enzimas capaces de hidrolizar a los nucleótidos cíclicos. Existen 11 isoenzimas de PDE (PDE1-11) de acuerdo a la especificidad por el nucleótido que posean. Finalizan las señales del AMPc y el GMPc al convertirlos en su metabolitos lineales, por ello regulan diversas respuestas fisiológicas.

### **Fosfatasas**

El balance entre la actividad de cinasas y fosfatasas es quien determina la actividad final de las proteínas reguladas.

### **Serina-treonina fosfatasas (PP)**

Son una gran familia de fosfatasas estructuralmente relacionadas, se clasifican en tipo 1 (PP1) y 2 (PP2, existen PP2A, PP2B o calcineurina y PP2C).

### **Fosfotirosina fosfatasas (PTP)**

Familia de enzimas que desfosforilan residuos tirosina y regulan el estado de fosforilación de importantes moléculas de señalización, como las MAPK. Están involucradas en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular.

## **Bibliografía sugerida**

1. Cantley L. Signal Transduction. En: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology. 2º ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009: 48-74.
2. Chang L, Karin M. Mammalian map kinase signalling cascades. Nature. 2001; 410: 37-40.
3. Harnett MM y Goodridge HS. Receptores de membrana y transducción de la Señal. En: Baynes J y Dominiczak M, eds. Bioquímica Médica. 3º ed. Elsevier España; 2011: 551-567.
4. Lefkowitz RJ. Seven transmembrane receptors: something old, something new. Acta Physiol (Oxford, England) 2007; 190: 9-19.
5. Rozengurt E. Mitogenic signaling pathways induced by G protein-coupled receptors. J Cell Physiology 2007; 213: 589-602.
6. Jenkins CM, Cedars A, Gross RW. Eicosanoid signalling pathways in the heart. Cardiovasc Res. 2009 May 1;82(2):240-9.
7. Takai Y, Sasaki T, Matozaki T. Small GTP-binding proteins. Physiol Rev 2001; 81: 153-208.