

Nomenclatura de los inositol

Los inositol pueden ser arreglados en nueve estereo isómeros: *scilo*, *mio*, *neo*, *epi*, D y L *quiro*, *cis*, *muco* y *allo* ([Figura 1](#)).

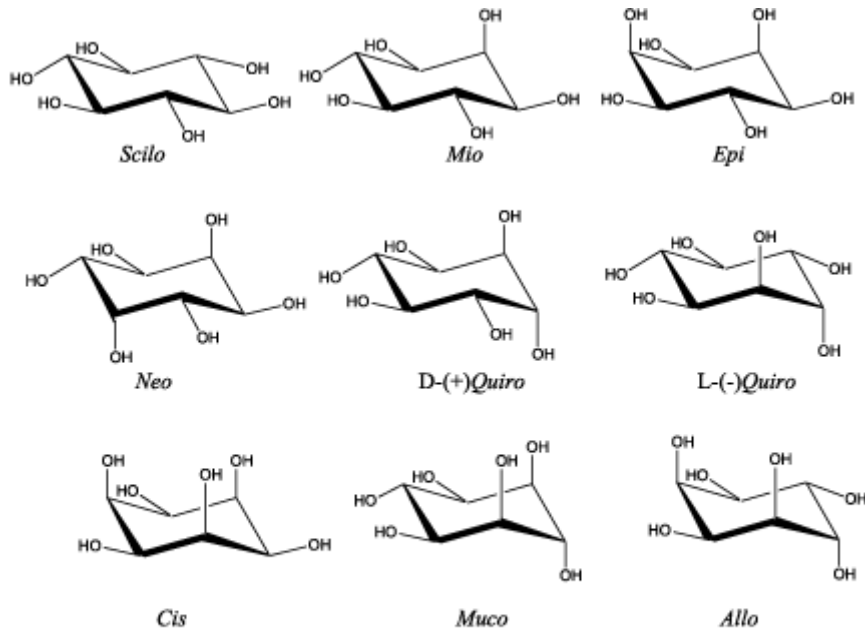


Figura 1. Estereoisómeros do inositol

Entre los isómeros mostrados en la [Figura 1](#), el *mio*-inositol es el más abundante en la naturaleza, siendo producido a partir de la glucosa. De acuerdo con la nomenclatura oficial, el único grupo hidroxilo axial del *mio*-inositol (I) ocupa la posición C-2 en la estructura ([Figura 2](#)). La fosforilación en O-1 del *mio*-inositol lleva al 1L-*mio*-inositol 1-fosfato (II), sin embargo, la fosforilación en la posición O-3, cambia la numeración de los átomos de carbono, convirtiendo C-1 en C-3, llevando al 1D-*mio*-inositol 1-fosfato (III).

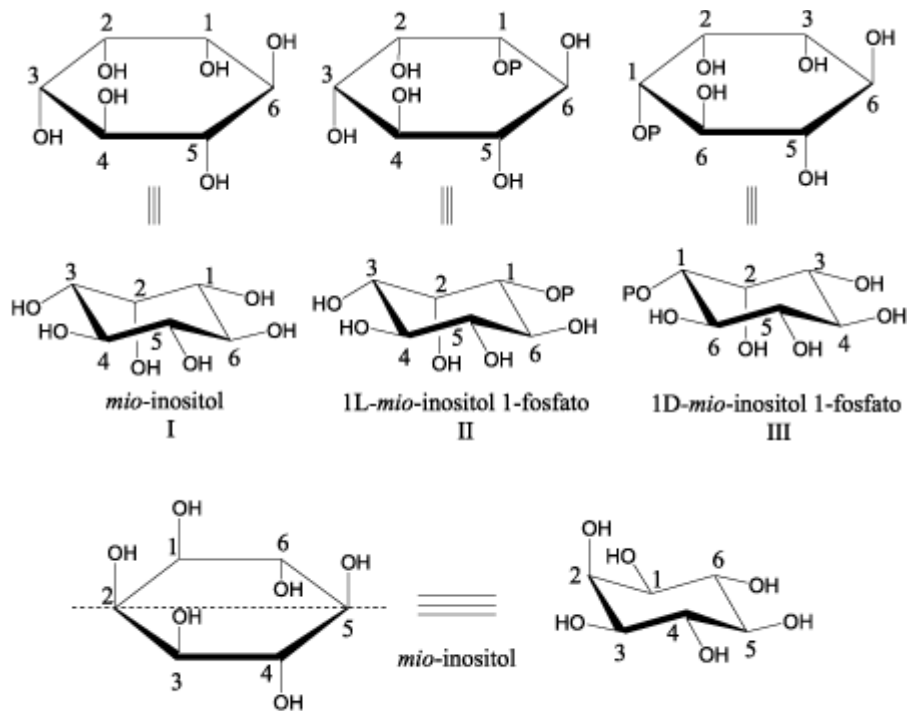


Figura 2. Nomenclatura e plano de simetria do mio-inositol

El *mio*-inositol es un compuesto *meso*, visto que presenta un plano de simetría pasando por los átomos C-2 y C-5 (Figura 2). Toda mono-sustitución en las posiciones 1, 3, 4 o 6 genera, por lo tanto, un racemato.

EL símbolo Ins

El símbolo Ins se utiliza para el *mio*-inositol con configuración 1D. En caso de que sea de configuración L, esta debe ser previamente mencionada. La terminación P_x , en *itálico*, indica el número de fosforilaciones presentes en el inositol.

Ejemplo:

Ins (1,4,5) P_3 (1D-*mio*-inositol 1,4,5-trifosfato)

Ins (1,3,4,5) P_4 (1D-*mio*-inositol 1,3,4,5-tetraquisfosfato)

Ins (3,4) P_2 (1D-*mio*-inositol 3,4-difosfato)

LA CASCADA DE FOSFOINOSÍTEOS

Las comunicaciones en los organismos superiores son necesarias para el control del desarrollo de las células, de sus organizaciones en tejidos y órganos, de sus crecimientos y de sus multiplicaciones, necesarias también a la coordinación de sus actividades. En un sistema de comunicación (Figura 3), un primer señal llamado "primer-mensajero"¹ (hormona, factor de crecimiento, etc.) se libera y circula en el medio extra-celular. El primer mensajero (Ñ) está captado en la superficie de la célula por receptores (R) que le son específicos. La ocupación de los receptores, inseridos en la membrana celular, da comienzo a eventos complejos en la membrana plasmática y en el interior de la célula.

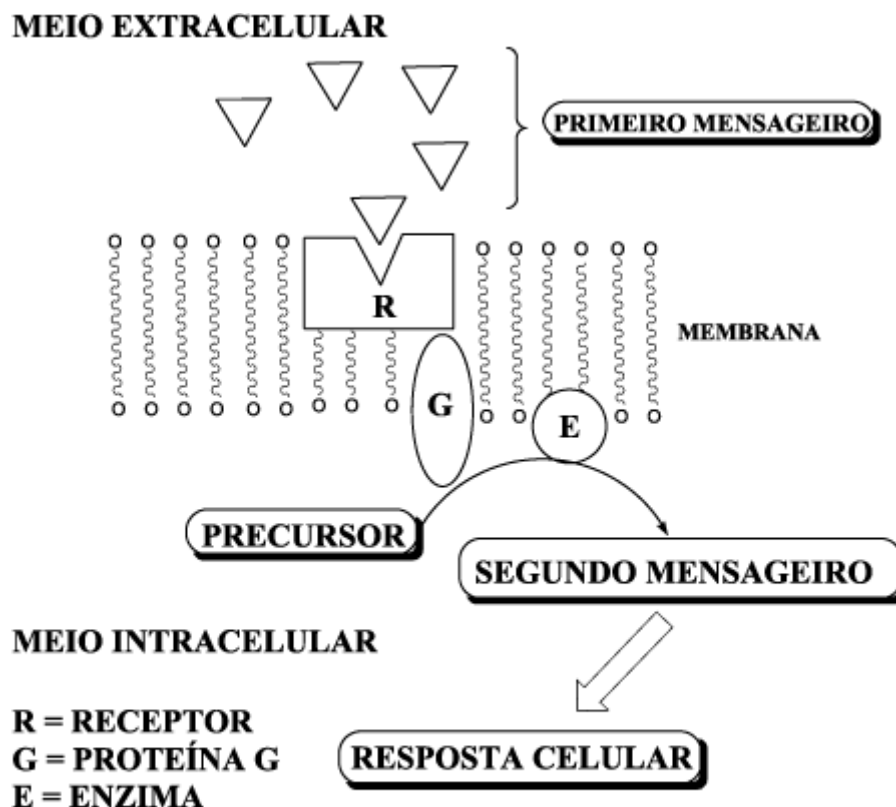
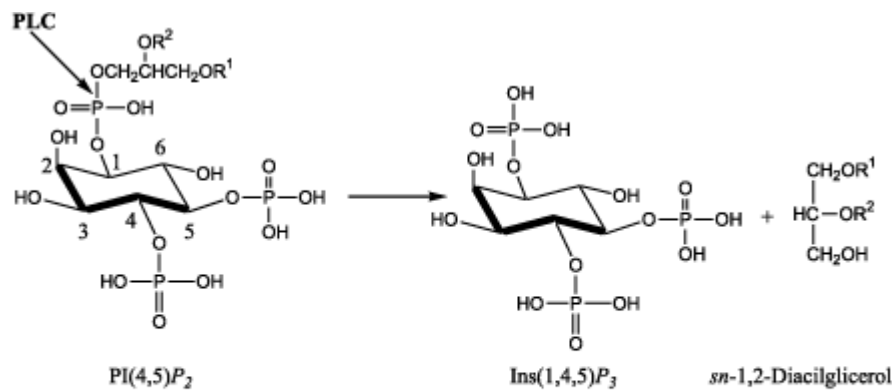


Figura 3. Mecanismo de transdução celular

Un tipo de receptor que presenta gran importancia utiliza una clase de proteínas llamadas proteínas G. Estas están unidas a las guaninas siendo acopladas a los canales iónicos, o a otras enzimas, controlando la liberación de nuevos mensajeros intracelulares². Estas moléculas biológicas conocidas con el nombre de "segundo-mensajero" (mensajeros secundarios) constituyen la última conexión de la cadena de comunicación intracelular antes de la respuesta fisiológica siendo punto de gran interés para la comprensión de los mecanismos de transducción de la señal ([Figura 3](#)).

En 1975, Michell³ propuso una nueva *vía* de transducción de señal, la cual fue demostrada por Berridge y colaboradores⁴ en 1983. Sin embargo, solamente en los últimos años surgió una idea compatible con el desempeño fisiológico de la cascada de fosfoinosítídeos^{5,6}.

Desde una estimulación inducida por un agonista, al nivel del receptor en la membrana, una proteína G activa la fosforolipasa C (PLC), la cual cataliza la hidrólisis de la unión fosfodiéster del $PI(4,5)P_2$, liberando en el medio intracelular dos nuevos segundos mensajeros: el *mio*-inositol 1,4,5-trifosfato [$Ins(1,4,5)P_3$] y el *sn*-1,2-diacilglicerol ([Figura 4](#)). Este evento dispara una serie de reacciones secuenciales denominada cascada de fosfoinosítídeos ([Figura 5](#)).



R^1 e R^2 = Grupos acilas oriundos de ácidos graxos, como por exemplo ácido esteárico e araquidônico

Figura 4. Hidrólise da ligação do $PI(4,5)P_2$

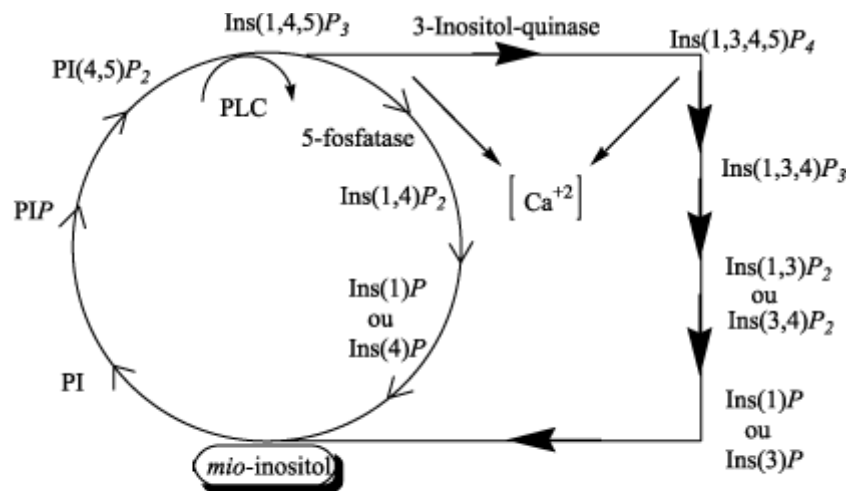


Figura 5. Cascata de fosfoinosítidos

El control de la hidrólisis del PI(4,5)P₂ es ahora reconocido por ser uno de los mecanismos fundamentales en la comunicación intercelular. Un gran número de neurotransmisores, hormonas, etc. utilizan este mecanismo de transducción / amplificación para provocar las respuestas celulares.

El Ins(1,4,5)P₃, hidrosoluble, se une a un receptor intracelular específico y moviliza el Ca²⁺ presente en el retículo endoplasmático de un gran número de sistemas celulares diferentes. Existe un cierto número de sustancias que pueden bloquear estos receptores y el más poderoso ya identificado es la heparina⁷. El Ins(1,4,5)P₃ es responsable por la regulación de numerosos procesos celulares, como la secreción, el metabolismo, la contracción y la proliferación.

El *sn*-1,2-diacilglicerol queda en la membrana plasmática y actúa activando la proteína quinasa C (PKC). Esta enzima estimula la fosforilación de numerosas proteínas intracelulares^{8,9}.

Metabolismo do Ins(1,4,5)P₃

La movilización del Ca²⁺ por el Ins(1,4,5)P₃ puede ser interrumpida por dos vías metabólicas diferentes (Figura 5). En la primera la 5-fosfatasa corta el grupo fosfato en C-5 para conducir al *mio*-inositol 1,4-difosfato [Ins(1,4)P₂]. Dos otras desfosforilaciones sucesivas conducen, *vía* *mio*-inositol 4-fosfato [Ins(4)P], al *mio*-inositol que, por fosforilaciones sucesivas, es de nuevo transformado en PI(4,5)P₂.

La segunda alternativa de metabolismo es la fosforilación del $\text{Ins}(1,4,5)P_3$ en *mio*-inositol 1,3,4,5-tetrafosfato [$\text{Ins}(1,3,4,5)P_4$] por la inositol 3-quinase ([Figura 5](#)). Este último es rápidamente desfosforilado por la 5-fosfatase en *mio*-inositol 1,3,4-trifosfato [$\text{Ins}(1,3,4)P_3$], después en *mio*-inositol 1,3 o 3,4-difosfato y, finalmente, en *mio*-inositol, *vía* diferentes monofosfatos. El $\text{Ins}(1,3,4,5)P_4$ puede unirse flojamente al sitio de unión del $\text{Ins}(1,4,5)P_3$, pero puede tener acción en la movilización del Ca^{2+} extracelular a través de la membrana, cuando en presencia del $\text{Ins}(1,4,5)P_3$.

El $\text{Ins}(1,3,4)P_3$ ¹⁰ no estimula la captura del Ca^{2+} . En 1987, Balla y colaboradores¹¹ mostraron la existencia de una quinase que fosforila este trifosfato en *mio*-inositol 1,3,4,6-tetrafosfato [$\text{Ins}(1,3,4,6)P_4$], después en *mio*-inositol 1,3,4,5,6-pentafofosfato [$\text{Ins}(1,3,4,5,6)P_5$]. La existencia de este último y del inositol hexafofosfato (ácido fítico) fue probada en diferentes tejidos de mamíferos¹².

Discusión sobre la cascada de fosfoinosítídeos

A pesar de numerosos estudios realizados sobre el papel del $\text{Ins}(1,4,5)P_3$ y del *sn*-1,2-diacilglicerol como segundo-mensajero en la forma de transducción utilizado en la cascada de los fosfoinosítídeos, ningún mecanismo de acción o una relación estructura-actividad puede ser propuesto sin ambigüedad.

Se sabe que el $\text{Ins}(1,4,5)P_3$ es un mediador en la liberación del Ca^{2+} intracelular, del retículo endoplasmático (RE) para el citoplasma. Él activa un receptor situado en la membrana externa del RE y unido a un canal de calcio. Esta activación provoca la apertura de este último y, así, la liberación del Ca^{2+} en el citoplasma.

Sabemos también que la capacidad de los inositol fosfatos de provocar la liberación del calcio depende del número y de la posición de estos grupos fosfatos en la molécula. La presencia de grupo fosfato en la posición C-1 es indispensable para hacer la unión con el receptor. Estudios hechos sobre la relación estructura-actividad indican que la presencia de grupos fosfatos vecinales en las posiciones 4 y 5 del *mio*-inositol es esencial para la liberación del Ca^{2+} , como había previsto Irvine en 1984¹³.

Se ha igualmente evidenciado que la posición 2 en el *mio*-inositol (hidroxilo en axial) tiene un papel particular, pues esta posición es importante para el reconocimiento de los inositol fosfatos por diferentes enzimas¹⁴.

El descubrimiento reciente del fosfatidilinositol 3-fosfato y de un fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato indica que existen otros fosfoinosítídeos aún desconocidos.

No se sabe cual es la importancia fisiológica de la transformación del $\text{Ins}(1,4,5)P_3$ en diversos compuestos fosforilados. No se sabe si estos compuestos tienen una actividad biológica propia o si son solamente metabolitos intermediarios.

El *mio*-inositol 1,2,6-trifosfato $\text{Ins}(1,2,6)P_3$ es un producto obtenido por la degradación enzimática del ácido fítico (*mio*-inositol 1,2,3,4,5,6-hexafosfato)¹⁵. Este trifosfato ha mostrado efectos farmacológicos importantes en muchas patologías, como por ejemplo en las complicaciones diabéticas secundarias, en las enfermedades cardiovasculares y en las inflamaciones crónicas tales como artritis¹⁵.