

SEÑALES QUÍMICAS

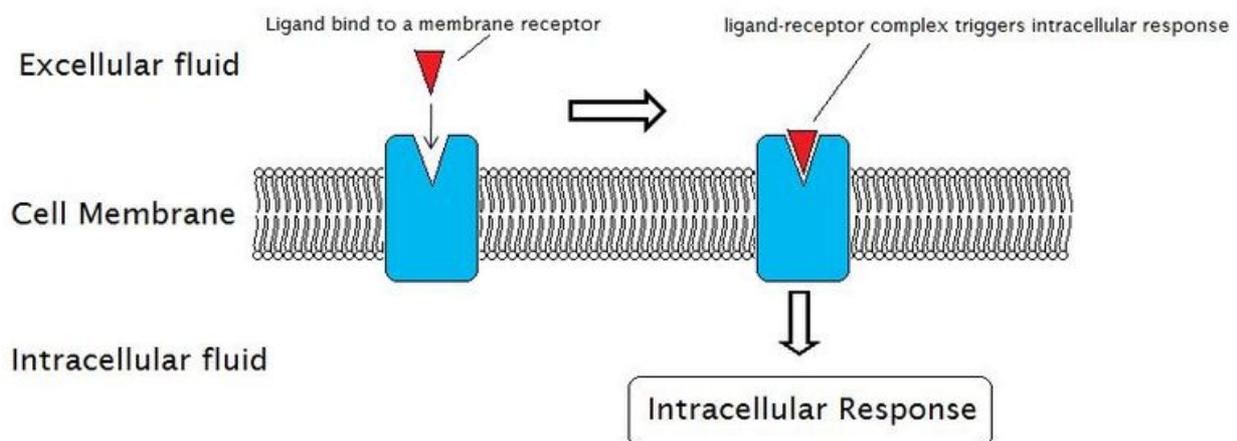
En los organismos pluricelulares, la coordinación entre las células se realiza a través de mediadores o mensajeros de la comunicación intercelular de los que hay descritos varios centenares. Químicamente son moléculas muy variadas, las hay derivadas de aminoácidos, relativamente pequeñas si se comparan con otras que alcanzan estructura polipeptídica o proteica. Otras derivan de lípidos, como las hormonas esteroideas provenientes del colesterol, o los eicosanoides que derivan del ácido araquidónico y cuyas acciones quedan localizadas a las células vecinas a su lugar de secreción.

Desde un criterio bioquímico se distinguen dos grandes tipos de mensajeros:

- 1) Hidrofóbicos, que pueden atravesar la membrana celular y unirse a su receptor en el interior de la célula.
- 2) Los hidrofílicos que no pueden atravesar la bicapa lipídica y por lo tanto han de unirse a su receptor en la misma.

TIPOS DE RECEPTORES

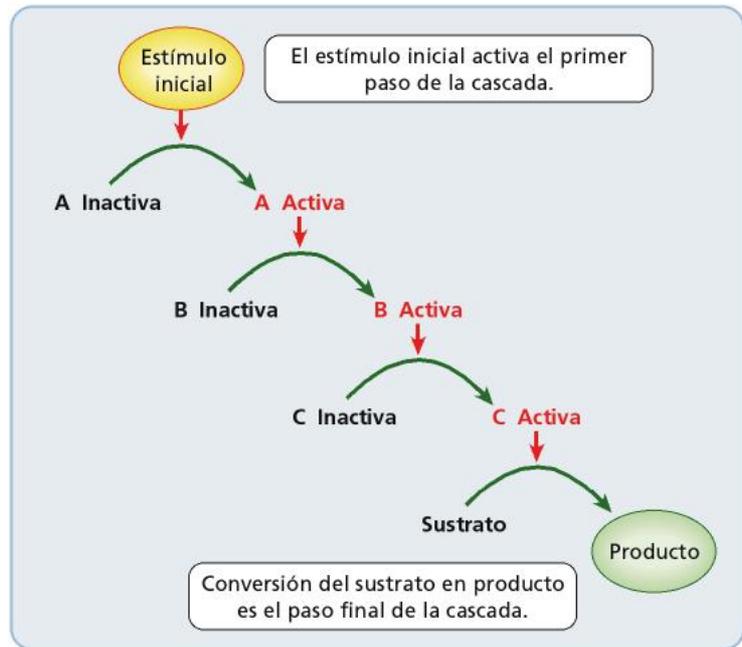
Los receptores son proteínas integrales de membrana que contienen, habitualmente, siete dominios de α -hélice hidrófobos que cruzan la membrana. El extremo amino terminal de la cadena peptídica es extracelular y el carboxilo es intracelular; la porción intracelular dispone de aminoácidos que pueden ser fosforilados, y con ello cambiar el estado del receptor.



The external reactions and the internal reactions (© Laozhengzz).

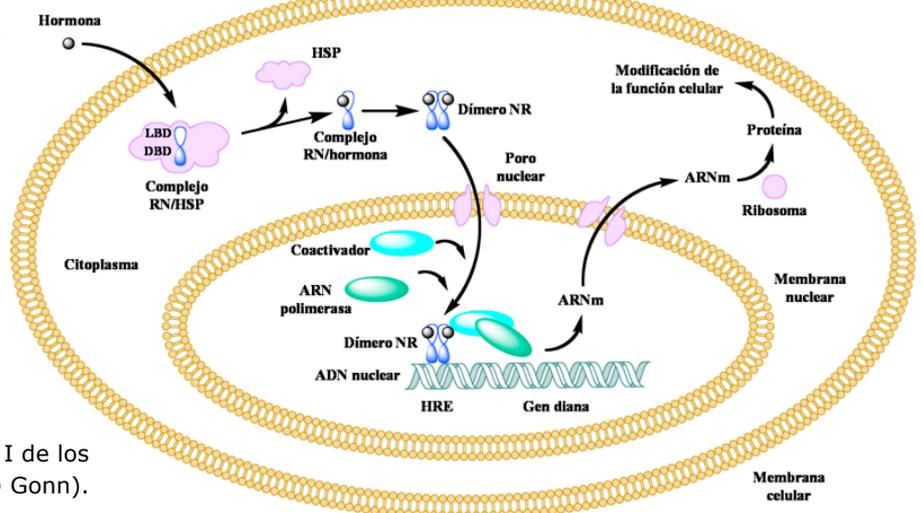
Aunque el número de señales o mensajeros es grande, sus mecanismos de acción presentan varios puntos comunes que facilitan su estudio, ya que evolutivamente hay una constancia de mecanismos moleculares que sirven para convertir la señal externa en una acción molecular concreta.

Así, la mayor parte de los mediadores se unen a receptores en sus células diana (o células blanco, "target"), desencadenando una serie de reacciones enzimáticas sucesivas, una "cascada enzimática", que permite multiplicar el efecto por un factor de hasta 10^8 . Los receptores pueden localizarse en la membrana plasmática y en el interior de la célula, clasificándose en distintos grupos dependiendo de su estructura y su forma de actuación.



Pasos de una cascada de amplificación.

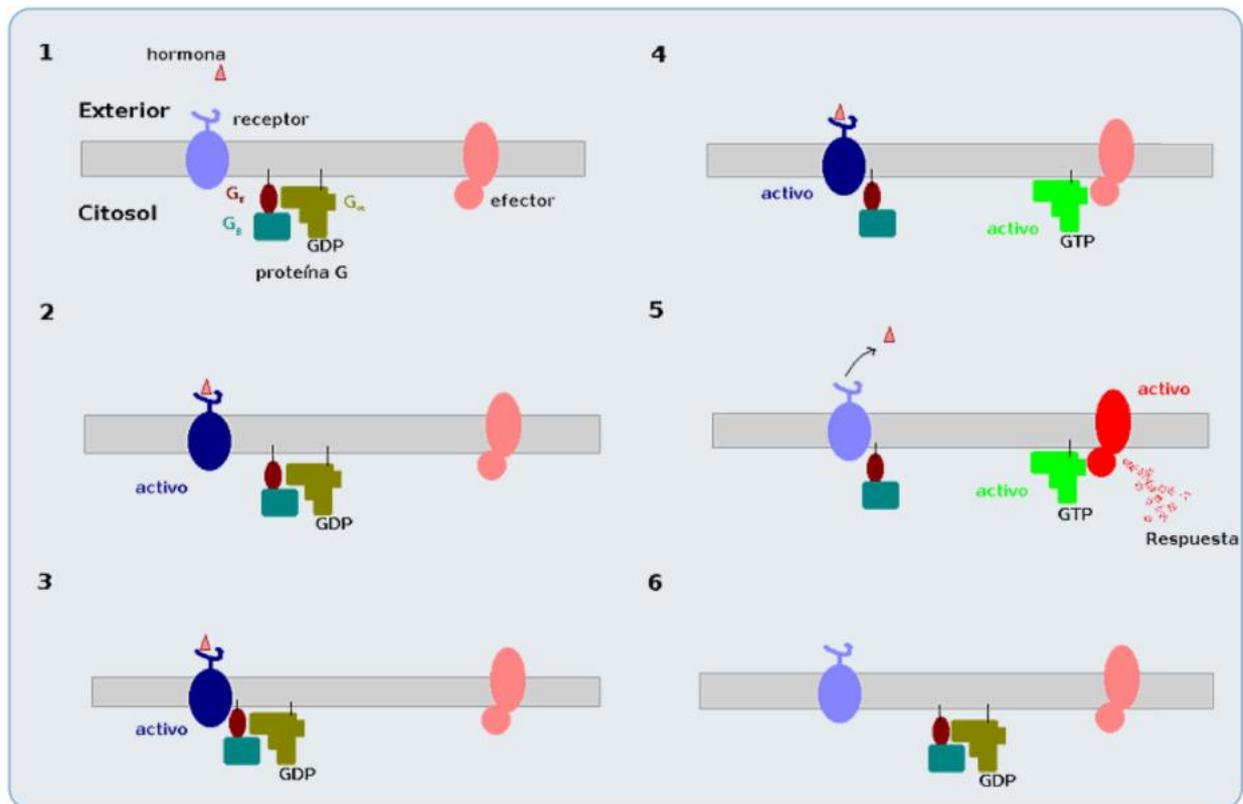
- a) Receptores asociados a canales iónicos, la unión del mensajero al receptor da lugar al cambio de estado de un canal asociado al receptor o bien formando parte del mismo. (Canales iónicos dependientes de ligando).
- b) Receptores de membrana asociados a proteínas G, en ellos la unión de la hormona activa una proteína G, que a su vez activa una cascada enzimática que dará lugar a distintos sistemas efectores. Existen más de cien moléculas que funcionan a través de este tipo de receptores, y hay descritas unas 20 proteínas G distintas.
- c) Receptores de membrana con actividad enzimática intrínseca, son receptores que además de unir la hormona presentan actividad enzimática en la porción proteica orientada intracelularmente.
- d) Receptores de membrana asociados a enzimas, la unión de la hormona al receptor causa la interacción de éste con enzimas, las cuales modifican al receptor permitiendo la acción enzimática de éste.
- e) Receptores intracelulares, situados en el citoplasma o en el núcleo.



Mecanismo de acción clase I de los receptores nucleares (© Gonn).

1. MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES EXTRACELULARES A TRAVÉS DE PROTEÍNAS G

Existen numerosos mensajeros que utilizan este sistema para pasar la información al interior celular y obtener una respuesta efectora. La cadena establecida de *mensajero-receptor-proteína G-efector-respuesta* es muy flexible y variada; es usada por una amplia gama de mensajeros y da lugar a una gran diversidad de respuestas.



Ciclo fisiológico del inicio de cascada de transducción de la señal mediada por un GPCR y una proteína G heterotrimérica (© Retama).

Las proteínas G forman una familia de proteínas de membrana, situadas en la cara citoplasmática, cuya actividad se encuentra regulada por nucleótidos de guanina (GTP y GDP), de ahí la denominación que presentan. Estas proteínas periféricas, están formadas por tres subunidades (α , β y γ) y dos formas interconvertibles; la forma *activa* se caracteriza por llevar incorporado GTP a la subunidad α , mientras que la forma inactiva lleva incorporado GDP. La unión de la señal extracelular al receptor provoca la sustitución del nucleótido pasando de GDP a GTP, lo cual lleva aparejado la disociación de la subunidad α y la proteína G_{α} -GTP actúa sobre el sistema efector.

Los sistemas **efectores** son los encargados de modificar los niveles de segundos mensajeros en el interior de las células para lograr cambios en la actividad celular. Los principales sistemas efectores activados por las proteínas G son los siguientes:

1.1 Sistema de la adenililciclasa: 2º mensajero: AMPc.

1.2 Sistema de la fosfolipasa C: 2º mensajero: Fosfoinositoles.

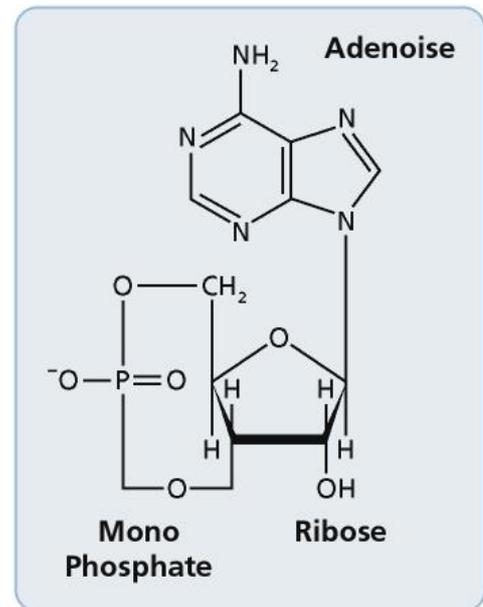
1.3 Canales iónicos de membrana.

1.1 Sistema de la adenililciclase: formación de AMP cíclico (AMPc)

La formación de AMPc se realiza por acción de una enzima de membrana que es la adenililciclase (*adenilatociclase*), la cual utiliza como sustrato el ATP para formar un enlace fosfodiéster entre el C 5' de la ribosa y el 3' formando un anillo.

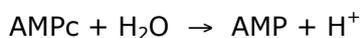


La adenililciclase es una proteína integral de la membrana, con su centro activo orientado hacia la cara citoplasmática, y la proteína G_o -GTP activa a la enzima que cataliza la anterior reacción. La presencia de varias proteínas G activas provoca a su vez la activación de varias moléculas de adenililciclase y la aparición de múltiples moléculas de AMPc, colaborando en la amplificación, y justificando de esta forma las bajísimas concentraciones de señales extracelulares que se requieren para desarrollar una respuesta en las células diana.



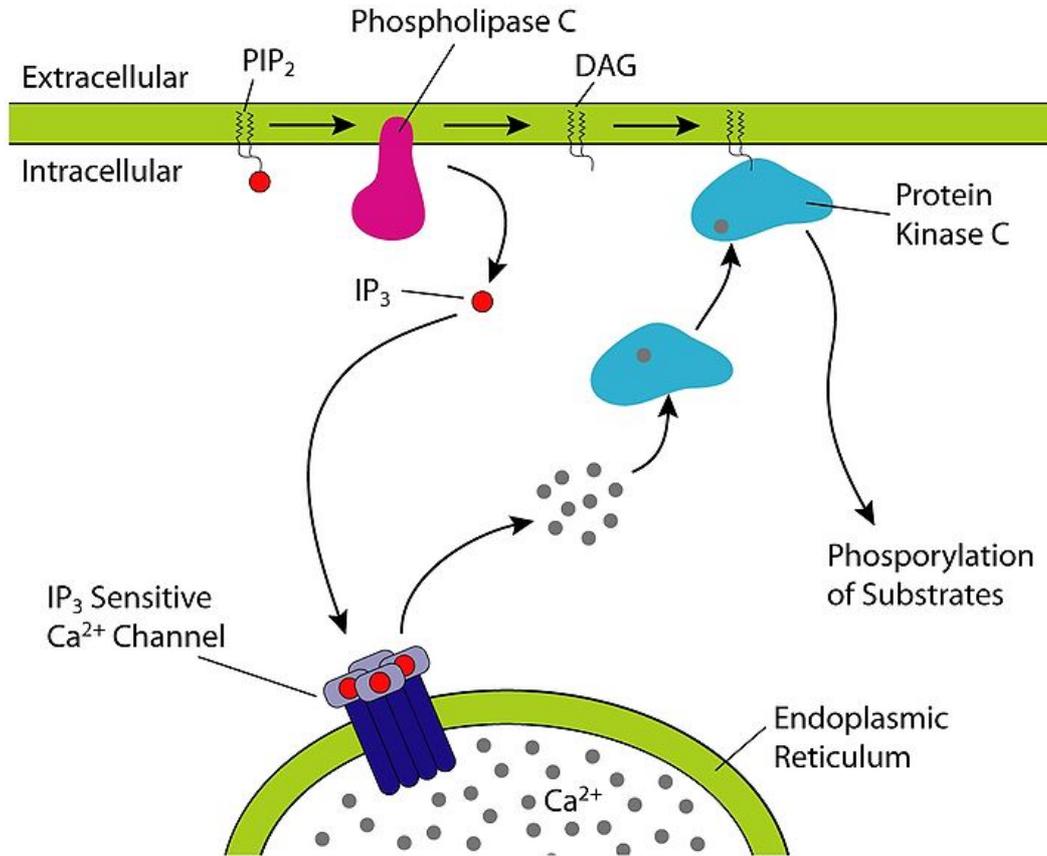
El AMPc, el segundo mensajero intracelular en este sistema, lleva a efecto las acciones mediante la modificación de la velocidad de alguna ruta metabólica. El AMPc estimula la fosforilación de muchas proteínas a través de la proteína quinasa A (PKA, proteína quinasa dependiente de AMPc). Esta enzima dispone de dos subunidades catalíticas y dos reguladoras, y bajo el efecto alostérico del AMPc aumenta su actividad, catalizando una reacción de fosforilación sobre proteínas diana. En el metabolismo del glucógeno fue descrito un sistema de regulación de esta naturaleza, en el que la fosforilación de dos enzimas determina el bloqueo de la síntesis de glucógeno y la estimulación de su degradación.

La eliminación de AMPc del interior celular se realiza por la actividad de la enzima fosfodiesterasa, que a su vez está regulada por hormonas, iones y metabolitos; la reacción que se desarrolla es la siguiente:



Un sistema efector antagonico que utilizan algunas señales extracelulares consiste en la disminución de la concentración de AMPc. La acción realizada a través de proteínas G es la inhibición de la adenilil ciclase, regulando así acciones celulares por disminución de la cantidad de AMPc presente.

1.2 Sistema de la fosfolipasa C: formación de los fosfoinosítoles



PIP₂ cleavage by PLC to release IP₃ and DAG (© Erik Korte).

La unión de determinados mensajeros a sus receptores desencadena otra cascada enzimática en la que el segundo mensajero es un derivado lipídico. Las proteínas G activan una enzima la fosfolipasa C, unida a las membranas celulares. La fosfolipasa utiliza como sustrato un fosfolípido de membrana, el fosfatidil-inositol-4,5, bisfosfato (PIP₂) que se convierte en inositol-1,4,5- trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG), ambos con funciones de 2º mensajero.

El IP₃, es un producto hidrosoluble que difunde desde la membrana plasmática al retículo endoplásmico, donde se une a receptores específicos y a través de proteínas G produce la apertura masiva de canales de Ca, permitiendo la salida al citoplasma del calcio almacenado en el interior del retículo endoplásmico. Los niveles de Ca citoplasmático aumentan unas cien veces, actuando este ión como mensajero (que en este esquema correspondería a un tercer mensajero).

El DAG permanece en la membrana y activa una proteína quinasa (PKC), que fosforila proteínas específicas muy diversas, enzimas, receptores, canales iónicos, etc. Las acciones son muy amplias y variadas, desde procesos de secreción celular a regulación en la expresión de genes o acciones metabólicas.

1.3 Canales iónicos de membrana

Las proteínas G pueden actuar directamente sobre canales iónicos cambiando su estado de cerrado a abierto o viceversa. Como ejemplo el cambio en canales de calcio.

El calcio actúa como un segundo mensajero para una gran cantidad de señales extracelulares, que dan lugar a la entrada del ión en la célula a través de canales de calcio específicos, desencadenando una respuesta celular. Su forma de acción consiste en la activación de una *proteína quinasa dependiente de Ca/calmodulina* (PK-CaM). La calmodulina es una proteína que sirve como detector de Ca, al aumentar la concentración del ión, éste se une a ella modificando su conformación y permitiéndole interactuar con las proteínas que regula. Uno de sus efectos es la activación de la proteína quinasa, que fosforila un gran número de enzimas y otras proteínas diana. A su vez la calmodulina puede unirse a un gran número de proteínas y modular por sí misma sus actividades.

2. MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES EXTRACELULARES A TRAVÉS DE RECEPTORES DE MEMBRANA CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA INTRÍNSECA

La unión de una señal extracelular con esta segunda variedad de receptores, provoca una modificación en los mismos, activando su porción catalítica. Existen dos sistemas efectores distintos, dependiendo de la actividad enzimática que poseen.

2.1 Sistema de la guanililciclase: 2º mensajero GMPc.

2.2 Sistema de las tirosina-quinasas.

2.1 Sistema de la guanililciclasa: formación de GMPc

La guanililciclasa (*guanilatociclasa*) es una proteína intrínseca de membrana, cuya porción amino terminal orientada hacia la cara externa de la membrana, funciona como receptor. La unión modifica el dominio carboxilo terminal que orientado hacia la cara interna de la membrana presenta actividad enzimática, catalizando la siguiente reacción:



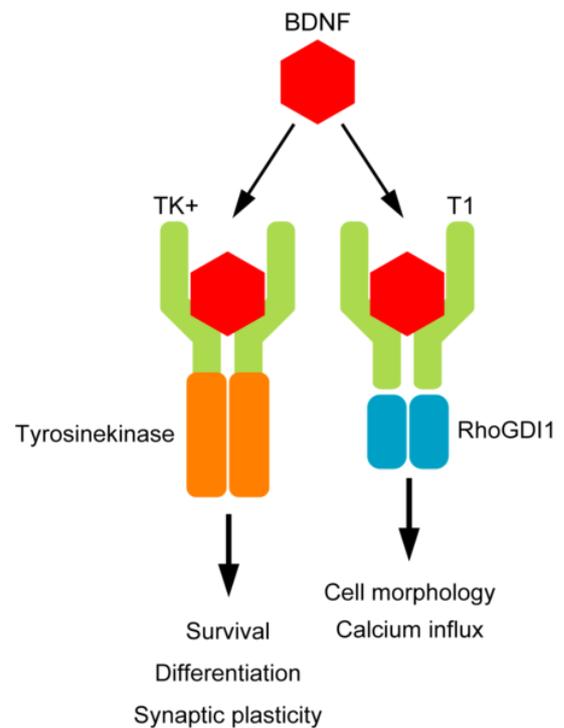
Este nucleótido, al igual que el AMPc, funciona como 2º mensajero. La mayoría de las acciones del GMPc se realizan mediante la activación de la proteína quinasa G (PKG, proteína quinasa dependiente de GMPc), y, de la misma forma que la proteína quinasa A, fosforila residuos de serina y treonina pero con localizaciones distintas dentro de la molécula enzimática, regulando cada quinasa proteínas distintas.

2.2 Sistema de las tirosina-quinasa (tirosinacinasas)

Existen algunos receptores que tienen actividad catalítica intrínseca, como es el caso del receptor de insulina. Este tipo de receptor oligomérico tiene dos cadenas (α) orientadas hacia el exterior de la membrana, que contienen el dominio de unión de la hormona, y dos cadenas (β), que atraviesan la membrana y en la porción interna presentan actividad enzimática tirosina-quinasa. La unión de la hormona al receptor en la cara externa de la membrana, modifica las subunidades orientadas hacia el citoplasma activándolas e iniciando una reacción de autofosforilación. La proteína fosforila sus residuos de tirosina mediante el consumo de ATP. Esta fosforilación arranca una cascada enzimática de fosforilaciones de proteínas diana responsable de los efectos celulares de la hormona.

En algunos diabéticos "resistentes a insulina" (tipo II), la secreción de la hormona es normal, pero el receptor ha mutado y carece de actividad tirosina quinasa, impidiendo que arranque la cascada enzimática responsable de los efectos hormonales.

El receptor de insulina no es el único que funciona bajo este patrón, hay otras señales extracelulares como hormonas, factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento nervioso, etc.), y factores de diferenciación celular que utilizan el mismo sistema. Activan directamente a las proteínas diana induciendo el crecimiento y la diferenciación celular.



TrkB signaling (© Erik Blend).

Las mutaciones de estos receptores que originan una actividad tirosina quinasa permanente, conducen a la aparición del cáncer. Los genes que codifican estos receptores en estado normal se denominan proto-oncogenes. Cuando mutan a oncogenes, el receptor anómalo se encuentra activado permanentemente, como si estuviese recibiendo continuamente la señal del factor externo con la orden de crecimiento. También las proteínas que median las cascadas de la tirosina quinasa pueden estar alteradas, provocando el mismo resultado. Cada vez parece más evidente, que muchos tipos de cáncer son el resultado de anomalías en las proteínas que intervienen en la transducción de señales para el crecimiento y división celular.

3. MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES EXTRACELULARES A TRAVÉS DE RECEPTORES INTRACELULARES

Las señales lipofílicas como las hormonas esteroideas y tiroideas, debido a sus propiedades físico-químicas, atraviesan la membrana lipídica y se unen a proteínas receptoras específicas situadas en el citoplasma o directamente en el núcleo. El complejo hormona-receptor se une a porciones de ADN con secuencias específicas, denominadas elementos de respuesta hormonal (HRE), pudiendo aumentar o disminuir la expresión del gen. La capacidad de una hormona esteroidea o tiroidea para actuar sobre una célula diana, depende de si la célula sintetiza el receptor y también de la capacidad de metabolización de la hormona ya que en algunas células las hormonas se convierten en sustancias activas o inactivas por su transformación metabólica. La acción lenta de estas hormonas se debe a su mecanismo de acción. Se requiere un tiempo para la transcripción a nivel del núcleo y la posterior síntesis de proteínas que dará lugar al cambio metabólico hormonal. Esto da lugar a que los efectos hormonales aparezcan con su máxima eficacia al cabo de horas o días.