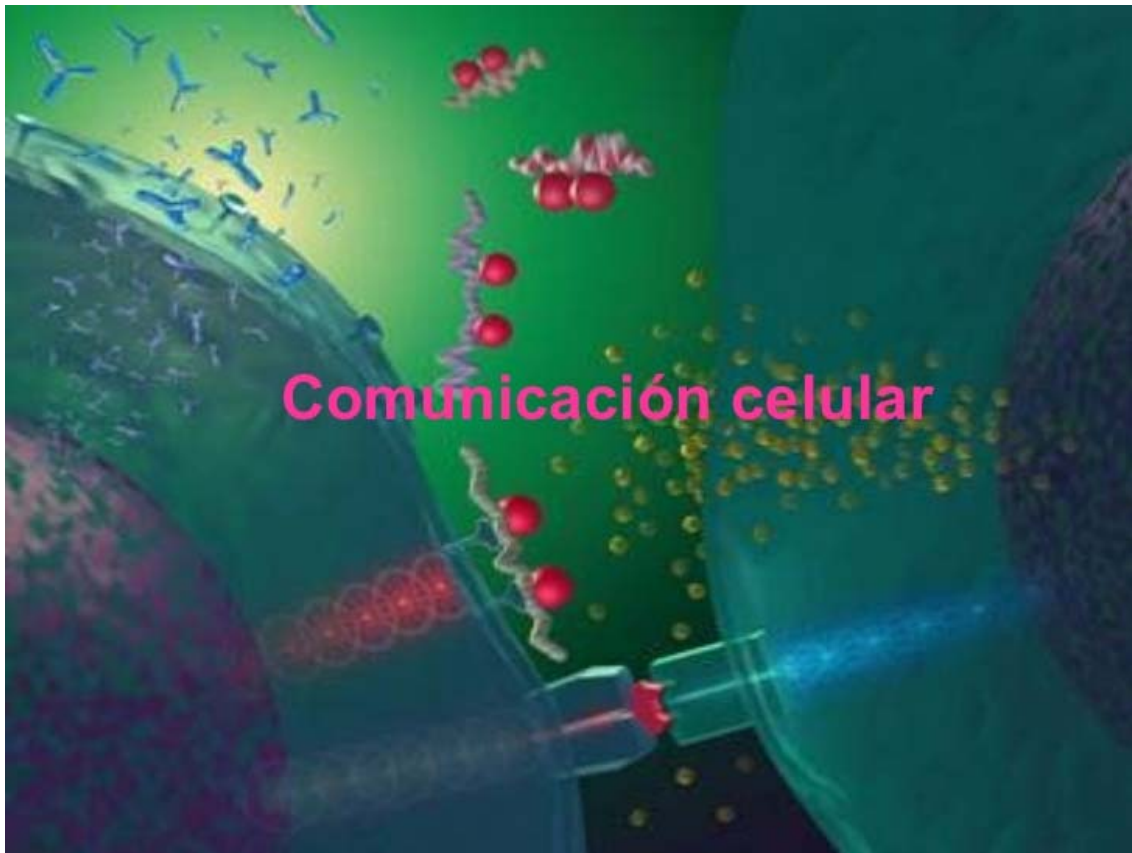


Señalización intercelular



Los organismos pluricelulares necesitan que sus millones de células tengan la suficiente coordinación como para garantizar un funcionamiento ordenado y eficiente.

Existen dos sistemas que cumplen esa función: el sistema nervioso y el sistema endócrino. En ambos hay comunicación célula-célula, la cual se lleva a cabo por medio de moléculas sintetizadas y liberadas por una de ellas y que actúan sobre la otra. Se establece entonces una línea de comunicación desde una célula emisora, que llamaremos **célula señal**, a una célula receptora de la señal, denominada **célula blanco (o diana)**, por medio de una molécula, la **molécula señal** (Fig. 1).

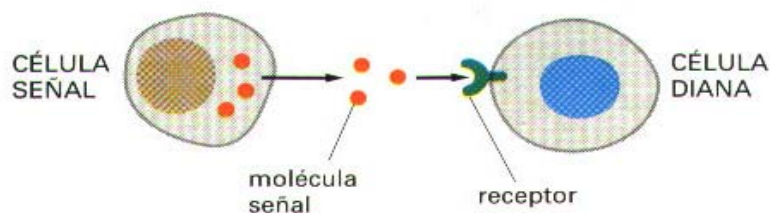


Fig. 1. Esquema con los componentes básicos de la comunicación intercelular.

Tipos de señalización

Se denomina así a la manera en la que la molécula señal es liberada y su modo de acción sobre la célula blanco. Hay varios tipos, entre otros:

- Señalización **endócrina**: consiste en moléculas liberadas hacia el torrente sanguíneo, por lo que pueden actuar a distancia. Es el caso de la mayoría de las hormonas (Fig. 2).

Comunicación endocrina u hormonal

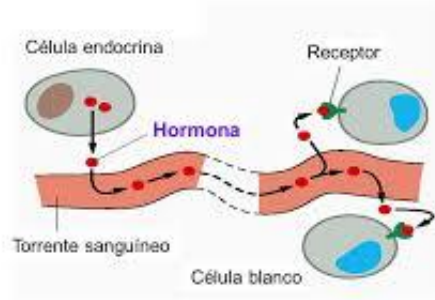


Fig. 2. Señalización endócrina

Comunicación paracrina

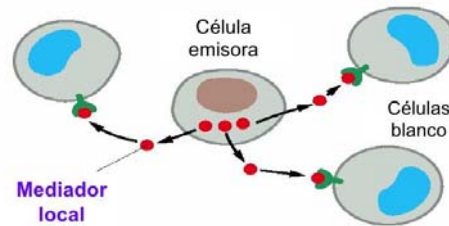


Fig. 3. Señalización parácrina.

- Señalización **parácrina**: se trata de moléculas señal liberadas hacia el espacio extracelular, por lo que su acción está limitada a la vecindad celular. Como ejemplo: los factores de crecimiento (Fig. 3).
- Señalización **sináptica**: las moléculas señal son liberadas al espacio sináptico, por lo que su acción se limita a una única célula blanco. Es, por ejemplo, el caso de los neurotransmisores liberados por una neurona, y que actúan sobre una célula diana que puede ser otra neurona, una célula muscular, o una célula secretora (Fig. 4).

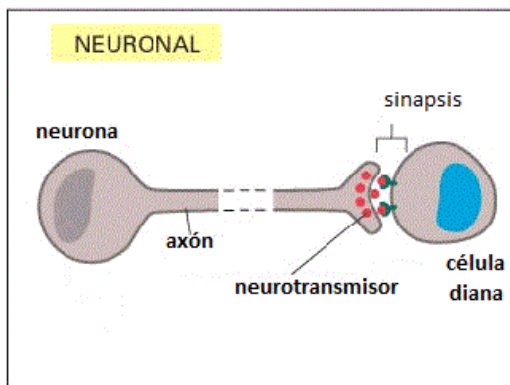


Fig.4. Señalización sináptica o neuronal

Autocomunicación o comunicación autocrina

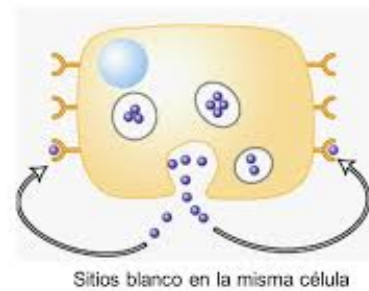


Fig. 5. Señalización autócrina.

- Señalización **autócrina**: las moléculas señal actúan sobre la misma célula señal. Es el caso de los factores de crecimiento (Fig. 5).

Tipos de molécula señal

Existe una gran diversidad de moléculas señal. Entre otras:

- hormonas: son mensajeros químicos de variada naturaleza estructural.
 - o hormonas de naturaleza proteica: están formadas por cadenas de aminoácidos, desde unos pocos, como en la hormona antidiurética (ADH, o vasopresina) y en la oxitocina, o más largas como en la insulina, el glucagón, la hormona folículo-estimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la prolactina; son moléculas relativamente grandes, y actúan endócrinamente.
 - o h. derivadas de aminoácidos: son moléculas pequeñas, sintetizadas a partir de aminoácidos, como la adrenalina (o epinefrina, hidrofílica) y la hormona tiroidea o tiroxina (hidrofóbica), las cuales actúan endócrinamente.
 - o h. esteroides: derivadas del colesterol, son hidrofóbicas, actúan endócrinamente.

- eicosanoides: derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas, principalmente tienen acción parácrina.
- neurotransmisores: son pequeñas moléculas orgánicas, hidrofílicas, que actúan por señalización sináptica
- gases: pequeñas moléculas no polares como el óxido nítrico (NO) y el etileno, tienen acción parácrina.
- factores de crecimiento: proteínas con acción parácrina y autócrina, que estimulan el crecimiento de tejidos.

Receptores

Las células poseen variados receptores, adecuados para distintos tipos de molécula señal. Todos los receptores son proteínas, y son sumamente específicos. De acuerdo a la naturaleza química de esa molécula señal, los receptores pueden ser intracelulares o de membrana. Si es una molécula señal hidrofóbica, podrá atravesar la bicapa de la membrana plasmática y podrá llegar hasta el receptor intracelular. Si no puede atravesarla por ser una molécula señal hidrofílica o por ser grande, son necesarios receptores de membrana, los cuales son proteínas integrales (Fig. 6).

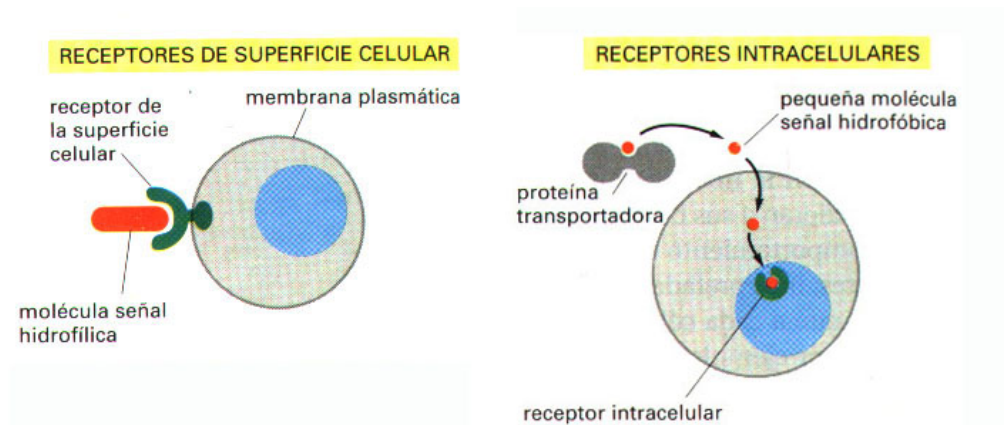


Fig. 6. Receptores de membrana e intracelulares.

Los más importantes tipos de receptores son:

- Receptores intracelulares
 - Receptor de NO
 - Receptores de hormonas esteroides
 - Receptores de hormona tiroidea
- Receptores de membrana
 - Receptores ionotrópicos
 - Receptores ligado a proteína G
 - Receptores con actividad enzimática

Todo receptor al que se ha unido una molécula señal procesa la señal, actuando sobre otras moléculas, haciendo que el mensaje químico continúe, lo que se denomina **transducción de la señal**. En esa transducción están involucradas moléculas señalizadoras intracelulares, que pueden ser **proteínas transductoras** así como moléculas o iones que se denominan **segundos mensajeros**. Entre las proteínas transductoras destacan las proteínas G. Entre los segundos mensajeros están el adenilato cíclico (AMPc), el guanilato cíclico (GMPc), el inositol trifosfato (IP₃), el diacilglicerol (DAG) y el (Ca⁺²) (Fig. 7).

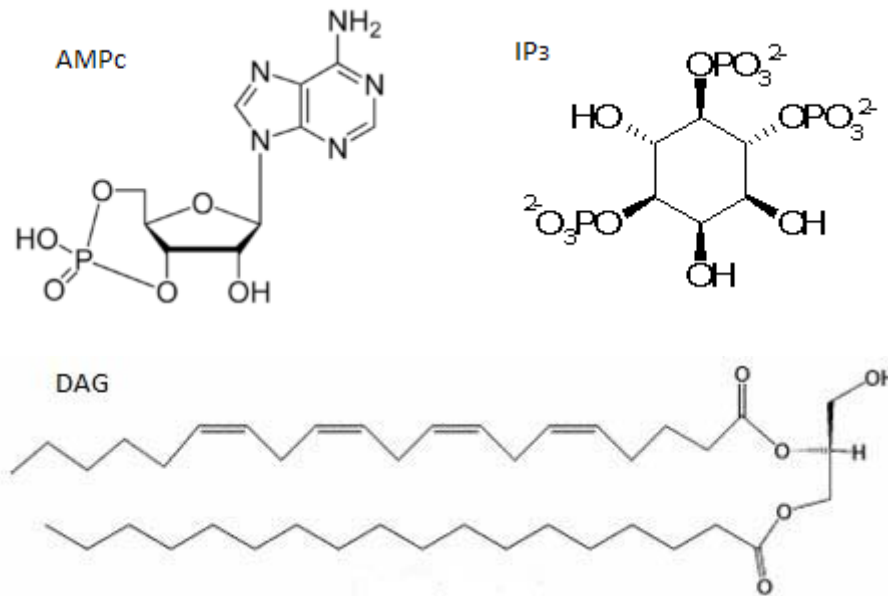


Fig. 7. Segundos mensajeros: AMPc, IP₃, y DAG.

Como consecuencia de la acción de estas moléculas señalizadoras, algún proceso intracelular se desencadena, lo que constituye la **respuesta celular** (Fig. 8). Veremos algunos casos de respuestas celulares.

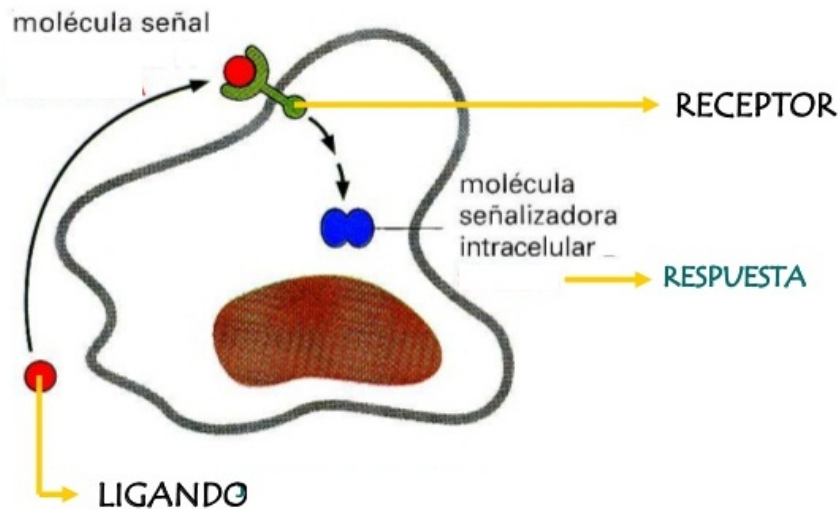


Fig. 8. El ligando o molécula señal se une al receptor, el cual transduce la señal por medio de moléculas señalizadoras intracelulares, generando una respuesta.

Respuesta desencadenada por receptores de hormonas esteroides

Las hormonas esteroides son hidrofóbicas, por lo que atraviesan la membrana plasmática de las células. Los receptores de hormonas esteroides se encuentran en el citosol. Si una célula posee receptores para alguna hormona esteroide, la hormona y el receptor se unirán formando el complejo hormona-receptor, el cual se dirige al núcleo. Allí, ese complejo actúa como factor de transcripción específico, modificando la expresión de ciertos genes. Sus ARNm salen al citosol y allí son traducidos por los ribosomas. Las proteínas resultantes tendrán como efecto final activar alguna vía metabólica, llevar a la célula a la mitosis, o a la diferenciación celular.

Respuesta desencadenada por receptores ionotrópicos

Se trata de proteínas integrales de membrana, con función de canales iónicos (por eso, en el tema “Transporte a través de membrana plasmática”, son llamados proteínas canal ligando-dependientes). Su apertura es regulada por una molécula señal. Poseen 5 subunidades y entre ellas existe el canal iónico (Fig. 9). Son receptores de este tipo la mayoría de los receptores de neurotransmisores. Son clave en las sinapsis químicas, ya sea entre neuronas, o entre neurona y célula muscular.

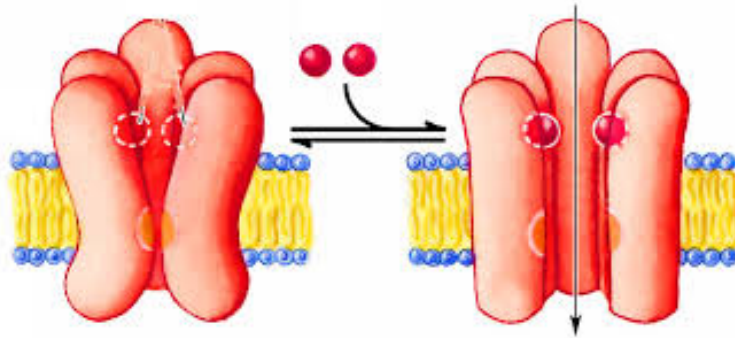


Fig. 9. Los receptores ionotrópicos tienen 5 subunidades. Una molécula señal abre el canal iónico.

El receptor ionotrópico más estudiado es el receptor nicotínico de acetilcolina. Se trata de un canal de sodio, cuya apertura está mediada por la acetilcolina. Un impulso nervioso llega al extremo del axón de la neurona presináptica, haciendo que libere acetilcolina al espacio sináptico. Ésta abre canales de sodio en la neurona postsináptica, provocando la entrada de sodio, lo que desencadena un nuevo impulso nervioso (Fig. 10).

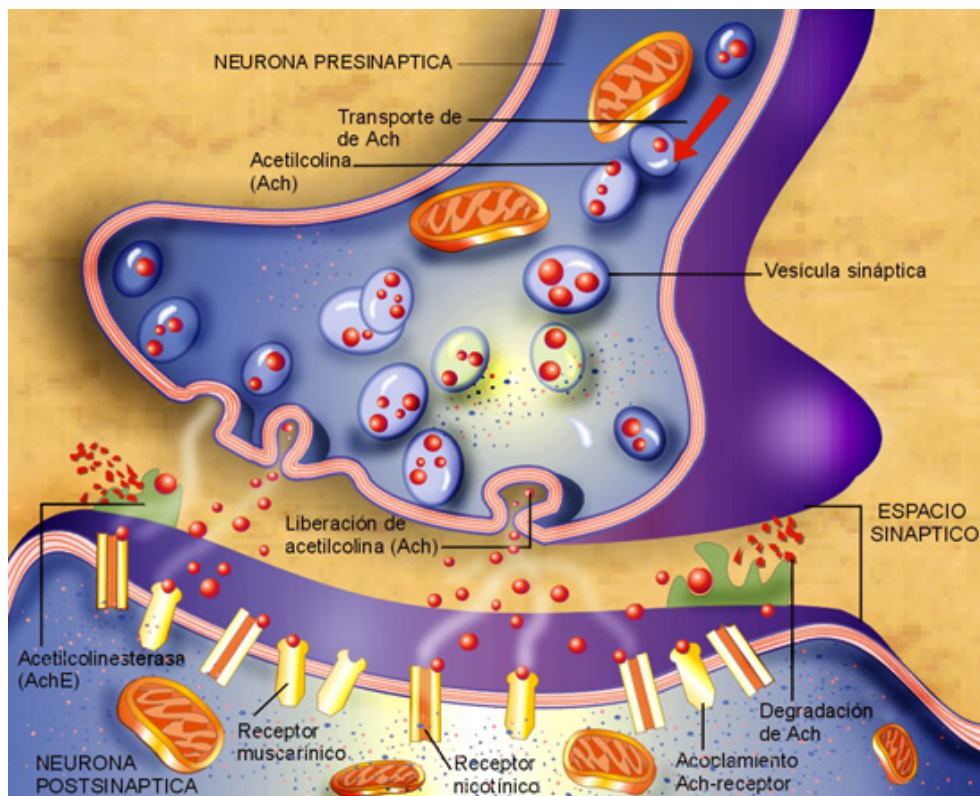


Fig. 10. Sinapsis química. La neurona presináptica libera acetilcolina, la cual se une a receptores específicos en la neurona postsináptica. Se observan dos clases de receptores de acetilcolina: nicotínicos y muscarínicos. Los primeros son del tipo ionotrópicos y los segundos, ligados a proteína G.

Respuesta desencadenada por receptores ligados a proteína G

Existen numerosos ejemplos de receptores ligados a proteína G como el receptor de adrenalina, o receptor adrenérgico, el receptor de glucagón, y el receptor muscarínico de acetilcolina (Fig. 10). Se trata de proteínas integrales que en su dominio citosólico tienen afinidad por otra proteína, llamada proteína G. Ésta, llamada así por su afinidad a nucleótidos de Guanosina (GTP y GDP), se encuentra en la cara citosólica de la membrana plasmática (Fig. 11).

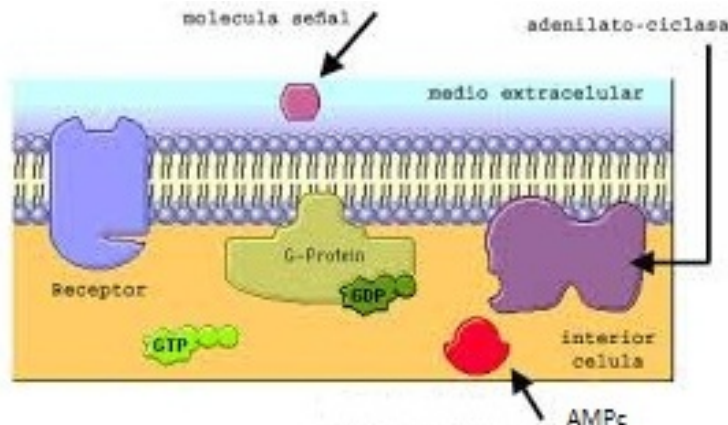


Fig. 11. Componentes de la transducción de señal para un receptor adrenérgico, ligado a proteína Gs.

La transducción de la señal ocurre gracias al ciclo activación-inactivación de la proteína G, de la siguiente manera: la proteína G, unida a GDP está inactiva, mientras que unida a GTP se activa. El cambio de GTP a GDP ocurre cuando la misma proteína G hidroliza al GTP. El cambio opuesto ocurre, cuando al unirse al receptor adrenérgico, libera al GDP y toma un GTP. El ciclo de acción es el siguiente:

- 1- la molécula señal se une al receptor y éste sufre un cambio conformacional ganando afinidad por la proteína G
- 2- la proteína G sufre un cambio conformacional, libera el GDP y toma un GTP, y se separa del receptor
- 3- la proteína G unida a GTP actúa sobre una proteína efectora
- 4- la proteína G cesa su acción al hidrolizar el GTP
- 5- la proteína G unida a GDP queda lista para unirse a otro receptor.

La proteína G puede ser de distintos tipos según sobre qué **proteína efectora** actúe, y qué acción ejerza sobre ella. La Gs, que estimula a la **adenilato-ciclasa** (Fig. 11), ya que se trata de la proteína G utilizada principalmente por los receptores para adrenalina, o **adrenérgicos**.

Son muchos los tejidos cuyas células poseen receptores para adrenalina, aunque en cada uno, la respuesta final es diferente. La adrenalina es la hormona que dispara la respuesta automática ante un peligro: el síndrome de lucha y huida. En el corazón la adrenalina acelera su ritmo cardíaco, en la pupila produce una dilatación, ocurre una vasoconstricción periférica para que la sangre sea enviada a los músculos y cerebro, que origina la palidez en la piel durante un susto, etc. Examinaremos qué produce la adrenalina en las células del músculo esquelético y en los hepatocitos. En ambas células, ocurre un proceso que sólo difiere en su paso final. Cuando la adrenalina se une al receptor adrenérgico, éste activa a la proteína Gs, la cual actúa sobre la adenilato-ciclasa activándola. Ésta sintetiza AMPc a partir de ATP. El AMPc actúa como segundo mensajero, es decir, que continúa el mensaje químico traído por una molécula señal. El AMPc se une a una enzima, la PKA (proteín-quinasa A), activándola. La PKA fosforila

a dos enzimas: la GPK (glucógeno-fosforilasa-quinasa), que se activa, y la GS (glucógeno-sintetasa; no confundir con la proteína Gs), que se inhibe. La GPK, ahora, fosforila a la GP (glucógeno-fosforilasa), activándola. La GP degrada glucógeno y origina glucosas. Es decir, que ocurrió **glucogenólisis**. Por otra parte, la GS está inhibida, por lo que no puede sintetizar glucógeno, o sea que está inhibida la **glucogenogénesis**. Hasta aquí, el efecto de la adrenalina es el mismo tanto en célula muscular como en hepatocito. En la célula muscular la glucosa es rápidamente degradada para obtener energía, ya que ante la inminencia de un peligro, probablemente haya que salir corriendo, o quizás luchar. Los hepatocitos, en cambio, liberan sus glucosas a la sangre, para que sean llevadas a los músculos y al cerebro.

En ambas células, unas pocas moléculas de adrenalina desencadenan la síntesis de muchas de AMPc, las cuales, luego de una **cascada de fosforilaciones** (Fig. 12), terminan activando a muchísimas enzimas, que producen finalmente miles de moléculas de glucosa, lo que constituye una **amplificación de la señal**.

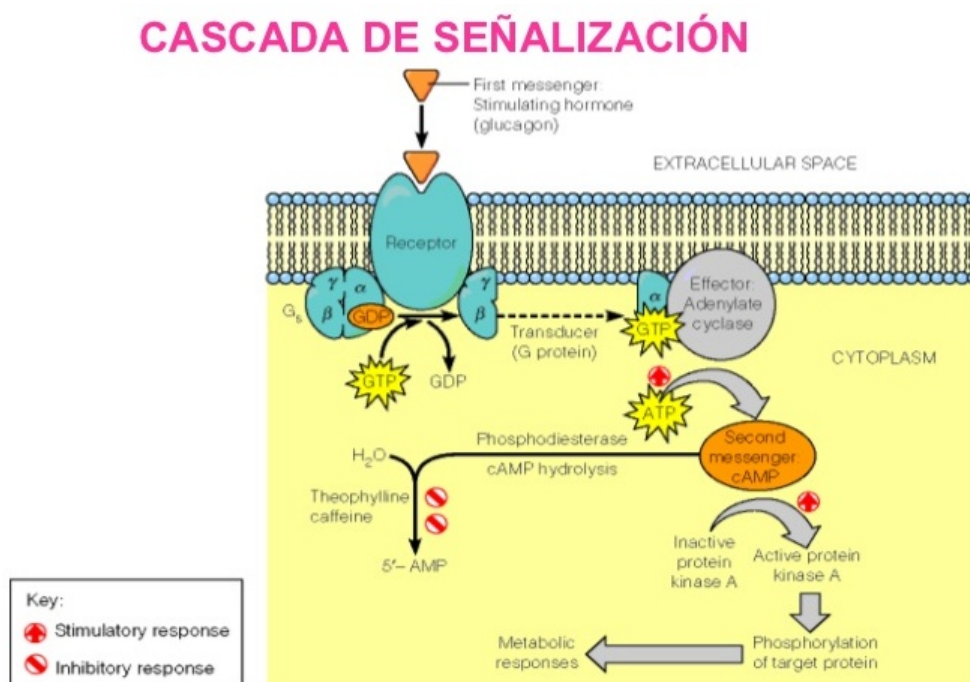


Fig. 12. Desde que la molécula señal se une al receptor ocurre una sucesión de efectos en cascada, que amplifican la señal.

El glucagón actúa de manera muy semejante a la adrenalina en los hepatocitos, sólo que no en circunstancias de peligro sino de ayuno. El glucagón ordena al hígado a degradar glucógeno para mantener la **glucemia** (concentración de glucosa en sangre), por eso es la hormona **hiperglucemiante**.

En otras células, el receptor está ligado a una proteína Gq, en vez de Gs. La Gq activa a la fosfolipasa C (PLC), la cual degrada al fosfolípido fosfatidil-inositol-difosfato (PIP₂) originando dos segundos mensajeros: inositol trifosfato (IP₃), que es hidrosoluble, y diacilglicerol (DAG), que queda en la bicapa de la membrana plasmática. El IP₃ abre los canales de calcio del REL. El calcio se une a varias proteínas citosólicas, desencadenando varias vías de señalización. Por ejemplo, el calcio se une a la proteína-quinasa C (PKC) haciendo que se pegue a la membrana plasmática, donde el DAG la activa, originando una cascada de fosforilaciones.

Respuesta desencadenada por receptores con actividad enzimática

Los principales ejemplos son los receptores de factores de crecimiento. El receptor de insulina podría asimilarse a este grupo. Estos receptores son proteínas integrales que presentan actividad enzimática. Destacan los que tienen actividad **proteín-tirosina-quinasa (PTK)**, es decir que fosforilan proteínas, pegándoles fosfatos en un aminoácido tirosina. Estos receptores están en estado de monómero, pero al unirse a la molécula señal dimerizan. Una vez en estado de dímero, el receptor se **autofosforila** (Fig. 13). Luego, varias proteínas se unen a esos fosfatos y así se activan, desencadenando varias posibles respuestas celulares destacando la que lleva a la célula a dividirse por mitosis. Esa es la respuesta celular provocada por los factores de crecimiento.

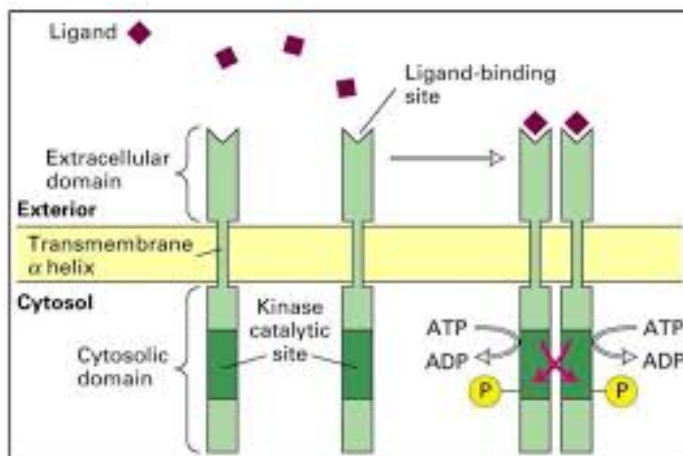


Fig. 13. Dimerización y autofosforilación de receptor proteín-tirosina-quinasa.

En el caso de los receptores de insulina, ésta produce como respuesta final en los hepatocitos la activación de la enzima GS (glucógeno-sintetasa) y la inhibición de la GP (glucógeno-fosforilasa), exactamente al revés que lo producido por adrenalina y glucagón, lo cual es lógico ya que los hepatocitos deben sintetizar glucógeno haciendo descender la glucemia: la insulina es la hormona **hipoglucemiante**.