

Trabajos de revisión de un campo de frontera, hechos de tal manera que sean utilizables para la docencia

Comunicación celular. Transducción de señales acopladas a proteínas G heterotriméricas**

María Genoveva González-Morán *

Abstract (Cell signaling: Signal transduction via heterotrimeric G proteins).

Most of the chemical messengers are hydrophilic molecules that exert their biological effect through transmembrane receptors which couple to heterotrimeric guanine nucleotide binding proteins (G-proteins). These G-proteins are signal transducers and they also represent the central part of a molecular machine which is able to receive, integrate and process information carried out by extracellular signals. Several different mechanisms for signal transduction are known. This paper focuses the molecular mechanisms of signal transduction via heterotrimeric G proteins.

Introducción

Las células de los organismos pluricelulares están provistas de mecanismos de señalamiento que les permiten recibir, procesar y responder a diferentes estímulos. Estos mecanismos aseguran que cada célula funcione y responda a una gran diversidad de estímulos y lo haga coordinadamente con las otras células del organismo, manteniendo al organismo como entidad unitaria, a pesar de que posee millones de células distintas. Dicha coordinación sólo puede lograrse mediante una compleja red de comunicación

celular (Morgan, 1989). Se conocen varias formas importantes para la comunicación entre las células:

1. - Comunicación química. La célula secreta sustancias químicas que actúan en otras células (células blanco) que poseen receptores para la sustancia química, provocando que se modifique la actividad celular.

2.- Contacto célula-célula. Uniones comunicantes o de tipo gap. Son uniones especializadas célula-célula de la misma estirpe celular. Iones y moléculas pequeñas pasan directamente de una célula a otra a través de un estrecho canal formado por las proteínas de las uniones comunicantes, entre las dos membranas yuxtapuestas, principalmente para coordinar su diferenciación y acoplar metabólicamente a las células.

3.- Comunicación yuxtacrina. Es estimulada por la interacción de los receptores de la membrana plasmática de una célula directamente con los receptores de membrana de la célula adyacente o de la interacción de sus receptores con moléculas de la matriz extracelular.

La comunicación química puede realizarse por tres vías diferentes:

1- Mediadores químicos locales.

a.- Comunicación autocrina- El mensaje químico producido por una célula, interacciona con receptores de células contiguas de la misma estirpe o con la misma célula que envía el mensaje.

b.- Comunicación paracrina- Una célula secreta sustancias químicas que se absorben o destruyen con gran rapidez y sólo pueden actuar sobre las células de proximidad inmediata, pero de diferente estirpe celular.

2.- Comunicación endocrina- Células endocrinas especializadas segregan hormonas que viajan por el torrente sanguíneo y actúan en células blanco a gran distancia distribuidas por el cuerpo.

3.- Comunicación neural- Se lleva a cabo en células

*Laboratorio de Biología de la Reproducción Animal. Departamento de Biología. Comparada. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 04510, México.

Correspondencia:

Dra. María Genoveva González-Morán
Facultad de Ciencias. Dept. de Biología Comparada.
Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F.
Tel. + 52(5) 56224882
Fax. +52(5) 56224828
E. mail: mggm@hp.ciencias.unam.mx

** Recibido 17 de febrero 2004 Aceptado: 4 de agosto de 2004

nerviosas, que forman uniones especializadas (sinapsis) con la célula blanco, segregando mediadores químicos de muy corto alcance denominados neuro-

transmisores, que sólo actúan en la célula blanco inmediata (Fig. 1).

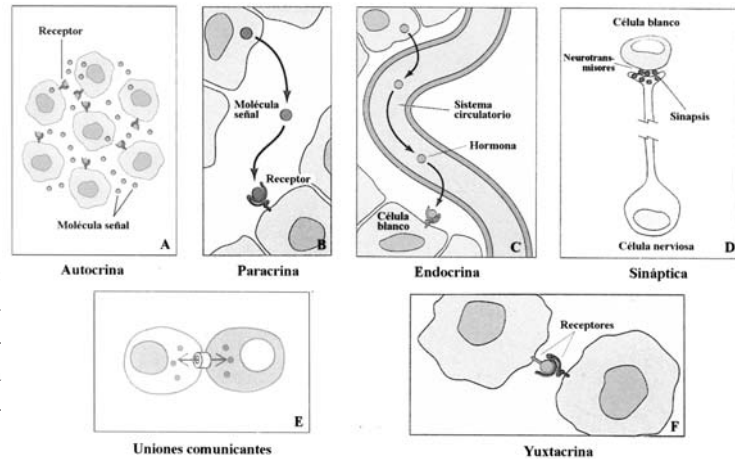


Figura 1.- Formas de señalización intercelulares: Comunicación química, mediadas por señales químicas segregadas (autocrina (A), paracrina (B), endocrina (C), sináptica (D)), Contacto célula-célula a través de uniones comunicantes (E), y la comunicación yuxtacrina por receptores de membrana (F).

Todos estos mecanismos de comunicación presentan un alto grado de especificidad y se pueden comunicar mediante centenares de mensajeros químicos (proteínas, pequeños péptidos, aminoácidos, esteroides, retinoides, derivados de ácidos grasos, etc.). Sea cual sea la naturaleza del mensajero, la célula blanco responde mediante una proteína específica denominada receptor, que se une específicamente al mensajero químico y entonces inicia una respuesta (García Sainz, 1998). Cuando el mensajero es de naturaleza lipídica (moléculas hidrofóbicas), su receptor está situado en el interior de la célula blanco y la señal (por ejemplo una hormona esteroide) entra a la célula para activarlo. Estos receptores intracelulares son proteínas que funcionan como moduladores de la transcripción.

Cuando los mensajeros son de naturaleza proteica o derivados de aminoácidos (moléculas hidrofílicas), los receptores son proteínas transmembranales de las células blanco; cuando se une el mensajero químico los receptores se vuelven activos y actúan como transductores de señal, convirtiendo el evento de unión extracelular en señales intracelulares que alteran el comportamiento de la célula (Alberts et al., 2002; Offermanns, 2003).

Los receptores de superficie celular, dependiendo de su mecanismo de transducción se han dividido en tres grandes grupos:

- 1- Receptores canal.
- 2- Receptores con actividad enzimática.

3- Receptores asociados a proteína G.

Estos receptores de superficie actúan como transductores de señal: unen la molécula señal (el ligando) con una alta afinidad, y transforma este evento extracelular en una o más señales intracelulares, las cuales alteran el comportamiento de las células blanco.

La mayoría de los receptores de la superficie celular pertenecen a una de estas tres clases, que se definen en función del mecanismo de transducción que utilizan.

En este trabajo nos vamos a enfocar principalmente a la transducción de señales acopladas a proteínas G heterotriméricas. Las dos vías principales son las del AMPc o vía de la adenilato ciclasa, y la del IP₃/Ca⁺² también conocida como la vía de recambio de fosfoinosítidos/Ca⁺². Su sistema de transducción es modular y está formado por tres componentes proteínicos: un receptor, un transductor y un efector y ocurre de la siguiente manera: los mensajes extracelulares (primer mensaje), por ejemplo una hormona proteínica, un péptido, un aminoácido, actúa extracelularmente uniéndose a receptores de la membrana plasmática (GPCRs); la interacción del complejo ligando-receptor con el transductor (proteína G) lo estimula para que éste interactue con el efector (adenilato ciclasa, fosfolipasa C-β y otros.), y éste a su vez produzca segundos mensajeros (3'5'AMP cíclico, 3'5'GMP cíclico, 2,2-diacilglicerol, 1,4,5 inositol trifosfato, Ca²⁺) que modulan diferentes procesos

celulares (Hedin y Purton, 1997). Para llegar a entender un sistema, hay que comprender sus componentes por lo que empezaremos describiendo la estructura y la función de los principales participantes, iniciando con los receptores.

Receptores

Como ya se mencionó, la comunicación celular es posible debido a que las células poseen moléculas denominadas receptores, que son capaces de interactuar de manera selectiva con sus ligandos. Las interacciones ligando-receptor son de alta afinidad y ocasionan un cambio conformacional en el receptor, iniciando reacciones que conducen a un cambio en la función celular. Todos los receptores conocidos son proteínas, compuestas por diferentes dominios que conforman su estructura y determinan su función (Cohen et al., 1995).

Los receptores asociados a proteína G (GPCRs del inglés: G-protein coupled receptor). Por su estructura también se les llama receptores de los siete dominios transmembranales. Constituyen la mayor familia de receptores de membrana. En células de mamíferos se han descrito más de 100 miembros de esta familia. Estos receptores son proteínas integrales de membrana, con una cadena polipeptídica de aproximadamente 450 residuos, cuya estructura forma 7 hélices α transmembranales, conformando tres asas intracelulares y tres extracelulares, con un extremo amino extracelular al cual se le une el ligando y un extremo carboxilo terminal intracelular que presenta los sitios de fosforilación para proteínas cinasas. Estos receptores se encuentran acoplados a proteínas G (Fig. 2), (Strader et al., 1994; Wees, 1997).

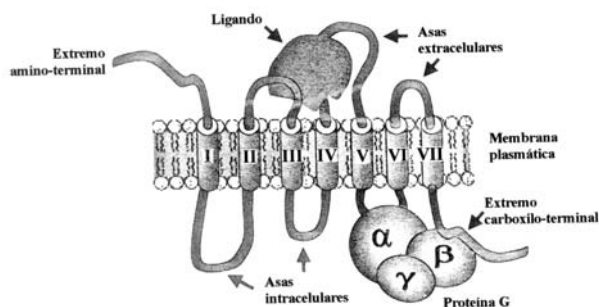


Figura 2.- Esquema del receptor asociado a proteína G heterotrimérica (GPCRs).

Proteínas G (Transductor).

Las proteínas G heterotriméricas se han denominado así por pertenecer a una superfamilia de proteínas que ligan nucleótidos de guanina (GDP, GTP) y además tienen actividad de GTPasa (hidrolizan GTP) y son las responsables de transmitir el mensaje recibido por el receptor (GPCR), hacia el interior celular a sistemas efectoros encargados de producir segundos mensajeros (Hamm y Gilchrist, 1996).

Las proteínas G heterotriméricas se localizan en la cara interna de la membrana plasmática. Estas proteínas G consisten de tres subunidades: $\alpha\beta\gamma$. La subunidad α es la más grande (39 a 46 Kd) y está involucrada en la unión del nucleótido de guanosina trifosfato (GTP) y cataliza su hidrólisis a GDP. Presenta homología estructural y funcional con otros miembros de la superfamilia de proteínas que unen nucleótidos de guanosina (Pierce et al., 2002).

En células de mamíferos se han descrito más de 20 variedades de la subunidad α y pueden ser divididas en cuatro subfamilias basadas en sus homología estructural y funcional. La expresión de algunas subunidades α está restringida, mientras que otras se expresan en una gran variedad de tejidos (Tabla 1). Una célula puede expresar más de 10 diferentes subunidades α de la proteína G.

Las subunidades β (37 Kd) y γ (8 Kd) de las proteínas G forman un complejo ($G\beta\gamma$) que actúa como una unidad funcional (Hamm y Gilchrist, 1996). En células de mamíferos se han aislado 5 subtipos de la subunidad β y 16 de la subunidad γ (Tabla 1). En la mayor parte de ellas la subunidad γ está *prenilada*, es decir, contiene una porción isoprenoide C_{20} unida covalentemente a la cisteína C-terminal, que ayuda a anclar a la proteína en la membrana y puede facilitar las interacciones proteína-proteína (Bohm et al., 1997).

Las combinaciones de los subtipos de las subunidades α , β , γ explican el gran número de subtipos de proteínas G existentes, que proporcionan una gran flexibilidad de respuesta a este elemento de la transducción de señal (Simon et al., 1991).

Tabla 1. Proteínas G heterotriméricas

Subunidades α	Expresión	Subunidades β	Expresión
Clase $G_{\alpha s}$			
$G_{\alpha s}$	Ubicuo	β	Amplia, bastones retinianos
$G_{\alpha sXL}$	Neuroendocrino	$\beta 2$	Ampliamente distribuido
$G_{\alpha olf}$	Olfatorio	$\beta 3$	Amplia, conos retinianos
Clase $G_{\alpha i/o}$			
$G_{\alpha i1}$	Ampliamente distribuido	$\beta 4$	Ampliamente distribuido
$G_{\alpha i2}$	Ubicuo	$\beta 5$	Cerebro
$G_{\alpha i3}$	Ampliamente distribuido	Subunidad γ	
$G_{\alpha o}$	Neuronal	$\gamma 1, \gamma$ bastones	Bastones retinianos, cerebro
$G_{\alpha z}$	Neuronal, plaquetas	$\gamma 14, \gamma$ conos	Conos retinianos, cerebro
$G_{\alpha gust}$	Células gustativas	$\gamma 2, \gamma 6$	Ampliamente distribuido
$G_{\alpha t-r}$	Bastones retinianos	$\gamma 3$	Cerebro. Sangre
$G_{\alpha t-c}$	Conos retinianos	$\gamma 4$	Cerebro y otros tejidos
Clase $G_{\alpha q/11}$			
$G_{\alpha q}$	Ubicuo	$\gamma 5$	Ampliamente distribuido
$G_{\alpha 11}$	Casi ubicuo	$\gamma 7$	Ampliamente distribuido
$G_{\alpha 14}$	Riñón, pulmón	$\gamma 8, \gamma 9$	
$G_{\alpha 15/16}$	C. hematopoyéticas	$\gamma 10$	Ampliamente distribuido
Clase $G_{\alpha 12/13}$			
$G_{\alpha 12}$	Ubicuo	$\gamma 11$	Ampliamente distribuido
$G_{\alpha 13}$	Ubicuo	$\gamma 12$	Ampliamente distribuido
		$\gamma 13$	Papilas gustativas

Las proteínas G heterotriméricas se encuentran en un ciclo donde pasan de un estado inactivo a un estado activo. Al estar inactiva la proteína G se encuentra como un trímero ($G_{\alpha\beta\gamma}$), donde la subunidad G_{α} está unida a GDP (guanodifosfato). Al activarse un GPCR por la unión con su ligando, sufre un cambio conformacional que estimula al receptor interactuar con una proteína G próxima con la tercera asa intracelular y con el extremo carboxilo terminal. Este acoplamiento a la vez estimula la disociación del GDP de la G_{α} , para sustituirlo por GTP. Al darse la unión de GTP el trímero $G_{\alpha\beta\gamma}$ se disocia del receptor activado y la subunidad $G_{\alpha-GTP}$ se separa del dímero $G_{\beta\gamma}$. Por consecuencia la subunidad $G_{\alpha-GTP}$ como el complejo $G_{\beta\gamma}$ de las proteínas G interactúan con las enzimas blanco (efectores). Algunas de ellas interactúan con la adenilato ciclasa (Hurley, 1999), otras con los canales iónicos y las hay que actúan con las fosfolipasas, lo que genera segundos mensajeros, los cuales transfieren la señal al activar proteínas específicas dentro de la célula (Neer y Clapham, 1988).

La señal de la proteína G es autolimitada, debido a que la G_{α} contiene además una actividad intrínseca de GTPasa que hidroliza GTP a GDP. La subunidad $G_{\alpha-GDP}$ se disocia del efector y se vuelve a unir al

dímero $G_{\beta\gamma}$ y forman un trímero inactivo ($G_{\alpha\beta\gamma}$). Esta actividad de GTPasa asegura que la proteína G permanezca en estado activo solo en un periodo corto, de modo que la proteína G, aparte de ser el intermediario de la señal del receptor al efector, es un reloj que controla la duración de la señal (Fig. 3).

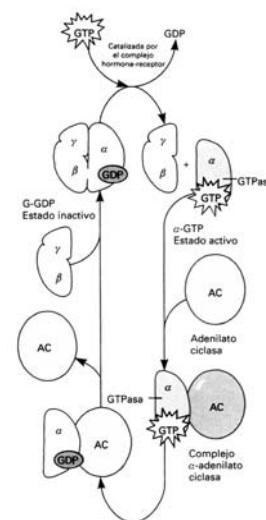


Figura 3.- Ciclo de disociación y reasociación de la proteína G. Subunidades de la proteína G ($\alpha\beta\gamma$); AC- adenilato ciclasa. Para más detalles ver el texto.

La gran cantidad de posibles combinaciones de las distintas subunidades de proteínas G, receptores acoplados y proteínas efectoras dota a las células con capacidad para responder en formas diversas, para controlar con exactitud su desarrollo y su función (Clapham y Neer, 1997).

Las dos vías principales son las del AMPc o vía de la adenilato ciclasa y la del IP_3/Ca^{+2} , también conocida como la vía de recambio de fosfoinosítidos/ Ca^{+2} (Lewis, 2000).

Vía de la señalización de la adenilato ciclasa.

La mayoría de los GPCRs transmiten su mensaje por la activación de efectores que generan segundos mensajeros vía proteínas G. Se les llama segundos mensajeros o mediadores intracelulares, a un grupo de moléculas pequeñas que acarrean la información codificada por los mensajeros extracelulares hacia blancos intracelulares responsables de la respuesta biológica. Los segundos mensajeros tienen vida media corta y son rápidamente degradados y resintetizados.

Los mediadores intracelulares más ampliamente utilizados por los GPCRs son el nucleótido 3'5' adenosin monofosfato cíclico (AMPc), el inositol trifosfato (IP_3) y el ión Ca^{+2} ; los cambios en la concentración de estos mensajeros intracelulares esta regulada por distintas vías de transducción que posteriormente explicaremos.

La vía de señalización de la adenilato ciclasa está modulada por vías de transducción en donde intervienen las proteínas Gs y Gi. Las proteínas Gs (del inglés G-stimulating), al ser activadas se disocian del receptor y activan a la adenilato ciclasa, la cual cataliza la producción del AMPc a partir del ATP, lo que conlleva a la activación de la cinasa dependiente de AMPc o proteína-cinasa A (PKA) (Fig. 4). El efecto opuesto es mediado por las proteínas Gi (del inglés G-inhibitory) que inhiben a la adenilato ciclasa y disminuyen los niveles de AMPc intracelular porque no hay suficiente actividad de la adenilato ciclasa para compensar con la degradación normal del AMPc en la célula (Iñiguez-Lluhi et al., 1993; Hurley, 1999).

Una misma molécula señal puede incrementar o disminuir la concentración de AMPc, en función del tipo de receptor al que se una. Por ejemplo, cuando la adrenalina se une al receptor β adrenérgico, activa la adenilato ciclasa mientras que cuando se une a un

receptor α_2 adrenérgico la inhibe. La diferencia radica en la proteína G que acopla estos receptores a la adenilato ciclasa (Offermanns, 2003).

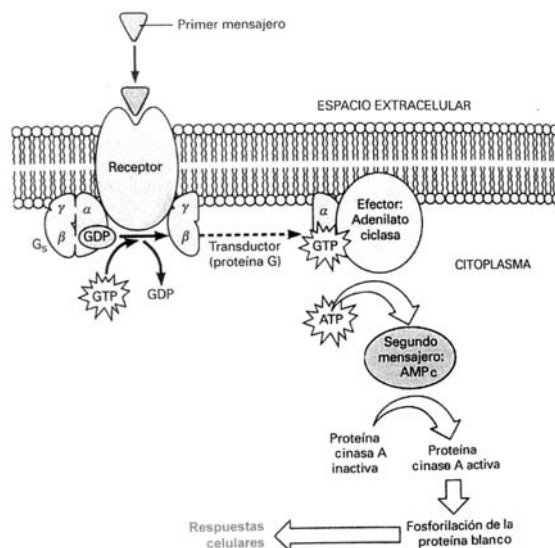


Figura 4.- Vía de señalización de la adenilato ciclasa. G-stimulating (Gs), subunidades de la proteína G (α , β , γ). Para más detalles ver el texto.

Una Gi puede contener el mismo complejo $\beta\gamma$ que una Gs, pero tiene una subunidad α diferente (α_i). Cuando son activados, los receptores α_2 adrenérgicos se unen a la proteína Gi provocando que α_i se una a GTP y se disocie el complejo $\beta\gamma$. Se cree que tanto α_i como $\beta\gamma$ contribuyen a la inhibición de la adenilato ciclasa. La α_i inhibe la adenilato ciclasa, probablemente en forma directa mientras que la $\beta\gamma$ puede inhibir la síntesis de AMPc de dos maneras: directamente, uniéndose a la adenilato ciclasa, e indirectamente uniéndose a algunas subunidades α_s libres de la misma célula, impidiendo así que activen moléculas de adenilato ciclasa.

En resumen podemos decir que las proteínas G heterotriméricas son moléculas señal extraordinariamente versátiles ya que la subunidad α , como las subunidades $\beta\gamma$, son componentes activos (Clapham y Neer, 1997).

Proteína cinasa A dependiente del AMPcíclico o PKA.

El aumento del AMPc intracelular conduce a la activación de la PKA (del inglés: Protein Kinase cAMP dependent). La PKA es una cinasa que fosforila

residuos de serina y de treonina en las proteínas cuya actividad modula y se expresa en todas las células animales. En su estado inactivo, la cinasa A es un complejo formado por dos subunidades catalíticas y dos subunidades reguladoras que unen AMPc. La unión de AMPc altera la conformación de las unidades reguladoras, haciendo que se disocie el complejo (Fig. 5). Las subunidades catalíticas liberadas resultan activas para fosforilar específicamente a ciertas proteínas (Hedin y Purton, 1997).

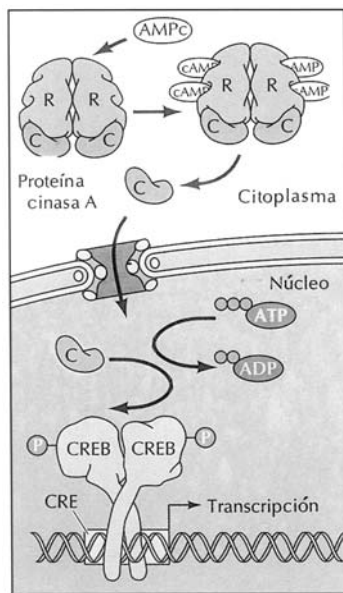


Figura 5.- Activación de los elementos de respuesta al AMPc (CRE).

Subunidades reguladoras de la cinasa A (R), subunidades catalíticas de la cinasa A (C), Proteína de unión (CREB), elemento de respuesta al AMPc, secuencia de ADN (CRE). Para más detalles ver el texto.

Los sustratos de la PKA son diferentes en distintos tipos celulares, lo cual explica por qué los efectos del AMPc varían en función de las células blanco que se traten. Por ejemplo, en hígado un aumento de AMPc activa a la PKA, la cual puede estimular la degradación de glucógeno a glucosa, o en corazón aumenta la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción (Pilkis et al., 1988).

En algunas células animales, un incremento de los niveles de AMPc activa la transcripción de determinados genes vía PKA, por ejemplo, en las células que segregan somatostatina. La región reguladora del gen de la somatostatina contiene una secuencia corta de

ADN, denominada elemento de respuesta al AMPc, (CRE, de cyclic AMP response element). Esta secuencia es reconocida por una proteína específica reguladora denominada proteína de unión a CRE (CREB, binding). Cuando CREB es fosforilada por la cinasa A en un residuo de serina, adquiere la capacidad de activar la transcripción de estos genes (Brindle y Montminy, 1992), (Fig. 5).

Dado que el AMPc y su efector, la PKA, ocasionan respuestas tan marcadas e importantes en la célula, es crucial que sus efectos sean transitorios. De hecho, muchas enfermedades son ocasionadas por la activación constante de la adenilato ciclasa. Tal es el caso del cólera causado por la bacteria *Vibrio cholera*. Esta bacteria produce una toxina, que es una enzima que modifica a las subunidades $G_s\alpha$ y no les permite hidrolizar el GTP. El resultado es la activación constante de la adenilato ciclasa. Los niveles altos, por tiempo prolongado, de AMPc en las células de la mucosa intestinal ocasionan la salida de Na^{+2} y evitan la reabsorción intestinal de agua, lo que causa la diarrea característica de esta enfermedad (Lai, 1980).

Vía de recambio de fosfoinosítidos/Calcio.

El ión calcio se ha considerado también un segundo mensajero. Casi todas las células de eucariontes responden a los estímulos extracelulares mediante una modificación de su concentración intracelular de calcio, que provoca a su vez modificaciones bioquímicas. Las concentraciones citosólicas de calcio pueden aumentar por la liberación de los depósitos intracelulares de calcio. El acceso a estos depósitos intracelulares se controla por una serie de mensajeros, el sistema de fosfoinosítidos. Aunque es muy semejante al sistema del adenilato ciclasa, el sistema de fosfoinosítidos se diferencia en que el estímulo extracelular activa una reacción que genera dos segundos mensajeros.

Actualmente sabemos que un lípido específico, el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2), se localiza principalmente en la cara interna de la membrana plasmática; la fosforilación de PIP_2 es importante en el proceso de señalización (Manjerus, 1992; Michell, 1992).

Como se muestra en la Figura 6, la cadena de acontecimientos que lleva a la ruptura de PIP_2 empieza con la unión del primer mensajero a un receptor, activado el receptor estimula a una proteína G de la

familia Gq (denominada así por interactuar con el efector fosfolipasa C-β), la cual a su vez activa una fosfolipasa C específica de fosfoinosítoles, denominada fosfolipasa C-β. En menos de un segundo, esta enzima degrada PIP₂ generando dos productos, inositol trifosfato y diacilglicerol. Ambos productos actúan como segundos mensajeros.

El inositol trifosfato (IP₃) es soluble en agua y se difunde rápidamente por el citoplasma y transporta la señal desde la superficie celular hasta el retículo endoplasmático. Allí el IP₃ se fija a un receptor específico acoplado a los canales de calcio del retículo endoplasmático, compuesto por cuatro subunidades idénticas, cada una de las cuales contiene un sitio de unión para IP₃ en un gran dominio citosólico N-terminal. La fijación del IP₃ induce la apertura del canal que permite la salida de calcio desde el retículo endoplasmático hacia el citosol. Este tipo de canales son regulados por una retroalimentación positiva, en la que el calcio se enlaza a otros canales, incrementando su liberación, haciendo que el fenómeno de liberación sea un fenómeno de todo o nada. Para terminar con la respuesta inicial del calcio liberado, actúan dos mecanismos: a)- se activan proteínas fosfatasa específicas que rápidamente desfosforilan el IP₃ a 1, 4-bisfosfato de inositol, inactivando su efecto sobre los canales del retículo endoplasmático y b)- el calcio que entró al citosol es bombeado hacia el exterior de la célula y hacia el interior del retículo endoplasmático por las bombas de calcio. La liberación de calcio tiene diversos efectos sobre el metabolismo intracelular. Por ejemplo, la estimulación de células secretoras de hormona en la hipófisis, por el factor liberador de hormona luteinizante, produce picos repetidos rápidos de los niveles de calcio en el citosol

y cada uno se asocia con un pico de secreción de la (LH) (Exton, 1994).

El otro segundo mensajero, el diacilglicerol, estimula la activación de la proteína cinasa C o PKC. Esta enzima requiere calcio para su actividad (de ahí la designación de "C") y el fosfolípido fosfatidilserina. La liberación de calcio por el IP₃, modifica la PKC, trasladándola a la cara citoplasmática de la membrana. Ahí es activada por una combinación de calcio, diacilglicerol y fosfatidilserina. El diacilglicerol estimula la actividad de la PKC por un aumento de la afinidad de la enzima por los iones de calcio. La enzima fosforila residuos específicos de serina y treonina en las proteínas blanco y es lo que provoca la apertura de canales específicos (Berridge, 1993).

En muchas células la activación de la cinasa C incrementa la transcripción de determinados genes. Se conocen por lo menos dos procesos. En uno de ellos, la cinasa C activa una cascada de fosforilaciones que conduce a la fosforilación de la proteína cinasa clave, denominada MAP cinasa. La MAP cinasa activada se transloca hacia el núcleo donde fosforila factores de transcripción y activa la transcripción de cortas secuencias de ADN (denominadas elementos de respuesta sérica SER, de Serum Response Elements), en el otro proceso, la activación de la cinasa C conduce a la fosforilación de la proteína IX-B, liberando así una proteína citoplasmática reguladora de genes (NF-kB) (Factor nuclear de la transcripción de cadena k en células B) que puede migrar al núcleo y estimular la transcripción específica de determinados genes. En estado inactivo la proteína NF-kB es secuestrada en el citoplasma por unión directa con el inhibidor I-KB. (Becker et al., 1997; Cooper, 2000).

Resumiendo, en este sistema de transducción no se

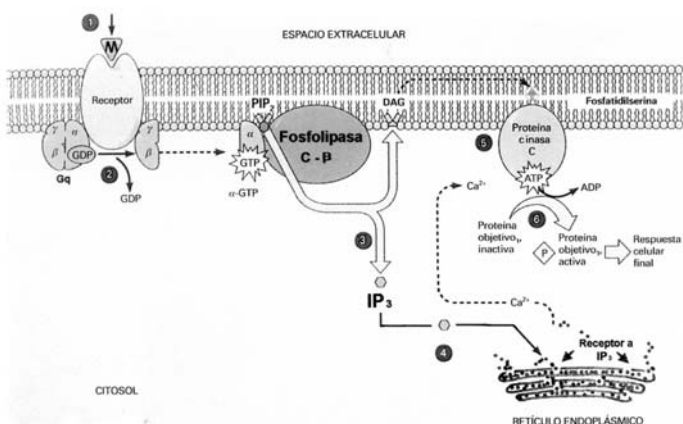


Figura 6.- Vía de recambio de fosfoinosítidos/Ca⁺⁺, activada por fosfolipasa C-β.

Primer mensajero (M), proteína G cuyo efector es la fosfolipasa C (Gq), subunidades de la proteína G (αβγ), inositol bifosfato (PIP₂), diacilglicerol (DAG), inositol trifosfato (IP₃). Para más detalles ver el texto.

genera un mensajero sino dos: el IP_3 y el diacilglicérido. El IP_3 libera calcio que podemos también considerar como segundo, pero en realidad es un tercer mensajero.

Es importante mencionar también que las proteínas G heterotriméricas no actúan exclusivamente regulando la actividad de enzimas y alterando la concentración de nucleótidos cíclicos (AMPc) o Ca^{+2} en el citoplasma, como en los modelos anteriormente explicados. En algunos casos activan o inactivan directamente canales iónicos de la membrana plasmática de la célula blanco, alterando así su permeabilidad iónica y, por lo tanto, la excitabilidad de la membrana (Catterall, 2000).

Existen otras proteínas G que regulan la actividad de canales iónicos de una forma más indirecta, por medio del incremento en la síntesis o degradación de nucleótidos cíclicos que activan o inactivan directamente canales iónicos. Estos canales iónicos regulados por nucleótidos cíclicos están involucrados en los sistemas olfatorio y visual, por lo que podemos detectar estímulos especiales como olores y luz (Arshavsky, et al., 2002; Ronnett y Moon, 2002).

Hay que tener en cuenta que además de los tres componentes principales de la transducción de señales mediada por proteínas G heterotriméricas (receptor, proteínas G y el efector) ya mencionados, existen varios factores que son capaces de modular la sensibilidad o la insensibilidad del proceso mediado por las proteínas G (Cismowski et al., 2001; Ishii y Kurachi, 2003).

Con lo anteriormente explicado podemos definir a la transducción de señales como el proceso que se lleva a cabo desde el momento de la activación del receptor hasta la formación de segundos mensajeros, siendo estos los encargados de iniciar una serie de eventos que conducen a la propagación intracelular de la señal y finalmente a los efectos fisiológicos, lo que indica que la transducción es la transformación de un tipo de señal en otra, es decir de señal extracelular a señal intracelular (García Sainz, 1998).

Consideraciones finales.

Además de estas vías de transducción acopladas a proteínas G heterotriméricas mencionadas, las células de los organismos pluricelulares están provistas de otros mecanismos de señalamiento que les permiten recibir y procesar diversos estímulos extracelulares y

responder adecuadamente a ellos para permitir la regulación de sus funciones. Sea cual sea la vía de transducción, la señalización celular requiere tanto moléculas señal extracelulares como un conjunto complementario de proteínas receptoras en cada célula, que les permite unirlas y responder las señales de una manera programada y característica. Una célula presenta diversos receptores, lo que le permite responder y procesar diversos estímulos simultáneamente.

Es paradójico que vías de señales similares regulen procesos celulares muy diversos. En ocasiones, la misma señal y el mismo receptor en distintas células blanco pueden estimular respuestas tan diversas como proliferación, diferenciación y muerte, lo cual refleja diferencias en la maquinaria enzimática intracelular a la que están acoplados los receptores. Por otra parte, la misma molécula señal, en diferentes receptores sobre distintas células blanco, tienen efectos diferentes, por ejemplo la acetilcolina estimula la contracción de las células del músculo esquelético, pero disminuye la frecuencia y la fuerza de contracción de las células musculares del corazón. Esto indica que la célula reacciona con su entorno de una manera específica, dependiendo de las proteínas receptoras que posee la célula para detectar diferentes señales y de su maquinaria enzimática intracelular que integra e interpreta la información que recibe. La determinación de esta especificidad representa una de las incógnitas fundamentales de la transducción de señales.

Actualmente resulta muy importante conocer con exactitud como funcionan estos sistemas reguladores de la información, debido a que algunas patologías que hoy nos preocupan, como el cáncer y muchas enfermedades inflamatorias, tienen causas ligadas a errores en la transducción de señales. El conocimiento detallado de las vías de señales que intervienen y de las estructuras de las proteínas que las constituyen proporcionarán importantes claves moleculares para el diseño de terapéuticas específicas

Agradecimientos

Deseo agradecer al Biol. José Antonio Hernández Gómez por su colaboración en la presentación de los dibujos.

Bibliografía.

- Alberts, B; Johnson, A; Lewis, J; Raff, M; Roberts, K y Walter, P. *Molecular Biology of the cell*, Garland Science, Nueva York, 2002, p. 682-724.
- Arshavsky V. Y., Lamb T. D., y Pugh Jr. E. N.. G proteins and phototransduction. *Annu. Rev. Physiol.* **64**, 153-187, 2002.
- Becker, W. M; Reece, J. B; y Poenie, M. F. *The world of the cell*. Third Edition. The Benjamin/Cummings Publishing Company, California, 1997, p. 763-780.
- Berridge, M., Inositol triphosphate and calcium signalling, *Nature.*, **361**, 315-325, 1993.
- Bohm, A; Gaudet, R; y Sigler, P. B. Structural aspects of heterotrimeric G-protein signaling. *Curr. Opin. Biotechnol.* **8**, 480-487, 1997.
- Brindle, P. K y Montminy, M. R, The CREB family of transcription activators. *Curr. Opin. Gen. Dev.*, **2**, 199-204, 1992.
- Catterall, W. A. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* **16**, 521-555, 2000.
- Clapham, D. E y Neer, E. J. G protein $\beta\gamma$ subunits. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **37**, 167-203, 1997.
- Cismowski M. J., Takesono A., Bernard M. L., Duzic E. y Lanie R. S. M. Receptor-independent activators of heterotrimeric G-proteins. *Life Sci.* **68** 19-20 , 2301-2308, 2001.
- Cohen, G. B, Ren, R, y Baltimore, D. Molecular binding domains in signal transduction proteins. *Cell.* **80**, 237-248, 1995.
- Cooper, G. M. *The cell. A molecular approach*. Second Edition. ASM. Press Washington, D. C., 2000, P. 300-305.
- Exton, J. H. Phospholipases and G proteins in hormone action, *Annu. Rev. Physiol.*, **56**, 349-369, 1994.
- García Sainz, J. Hormonas: *Mensajeros químicos y comunicación celular*. Fondo de cultura económica. México. 1998. P. 25-42.
- Hamm, H. E. y Gilchrist, A, Heterotrimeric G proteins. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **8**, 189-196, 1996.
- Hedin, C-H. y Purton, M. *Signal transduction*. Chapman & Hall, London. 1997, P. 287-301.
- Hurley, J. H. Structure, mechanism, and regulation of mammalian adenylyl cyclase. Minireview. *J. Biol. Chem.* **274** . 12 , 7599-7602, 1999.
- Iñiguez-Lluhi. J; Kleuss, C; Gilman, A.G. The importance of G-protein $\beta\gamma$ subunits. *Trends. Cell Biol.* **3**: 230-235, 1993.
- Ishii M. y Kurachi Y. Physiological actions of regulators of G-protein signaling (RGS) proteins. *Life Sci.* **74**, 163-171, 2003.
- Lai, C-Y- The chemistry and biology of cholera toxin. *CRC Crit. Rev. Biochem*, **9**, 171-206, 1980.
- Lewis, B. *Genes VII*. Oxford University Press, 2000, p. 801-834.
- Majerus, P.W. Inositol phosphate biochemistry. *Annu. Rev. Biochem.* **61**: 225-250, 1992.
- Michell, R. H. Inositol lipids in cellular signaling mechanisms. *Trends Biochem. Sci.* **17**: 274-276, 1992.
- Morgan, N. G. *Cell signaling*. Milton Keynes, UK. Open University Press, 1989, p 1-30.
- Neer, E. J y Clapham, D. E. Roles of G protein subunits in transmembrane signaling. *Nature.* **333**, 129-134, 1988.
- Offermanns, S. G-proteins as transducers in transmembrane signalling. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **83**, 101-130, 2003.
- Pierce, K. L., Premont, R.T., y Lefkowitz, R. J. Seven-transmembrane receptors. *Natl. Rev. Mol. Cell. Biol.* **3** 9 , 639-650, . 2002.
- Pilkis, S. J; El-Maghrabi, M. R.; y Claus, T. H. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu. Rev. Biochem.* **57**: 755-784, 1988.
- Ronnett G. V. Y Moon, C.. G proteins and olfactory signal transduction. *Annu. Rev. Physiol.* **64**, 189-222, 2002.
- Simon M. I., Strathmann, M. P., y Gautam, N. Diversity of G proteins in signal transduction. *Science* **252**, 802-808, 1991.
- Strader, C. D., Fong, T. M; Total, M. R; Underwood, D y Dixon, R. A. F. Structure and function of G protein-coupled receptors. *Annu. Rev. Biochem.* **63**, 101-132, 1994.
- Wess, J. G-protein-coupled receptors : molecular mechanisms involved in receptor activation and selectivity of G-protein recognition. *FASEB J.* **11**, 346-354, 1997.