

# Principios de Endocrinología

2  
0  
1  
4



*Universidad Nacional del Nordeste*

*Facultad de Medicina*

*Cátedra de Bioquímica*

## **Dra. Brandan, Nora C.**

Profesora titular. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

## **Bqca. Llanos, Isabel Cristina**

Jefa de Trabajos Prácticos. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

## **Horak, Francisco A.**

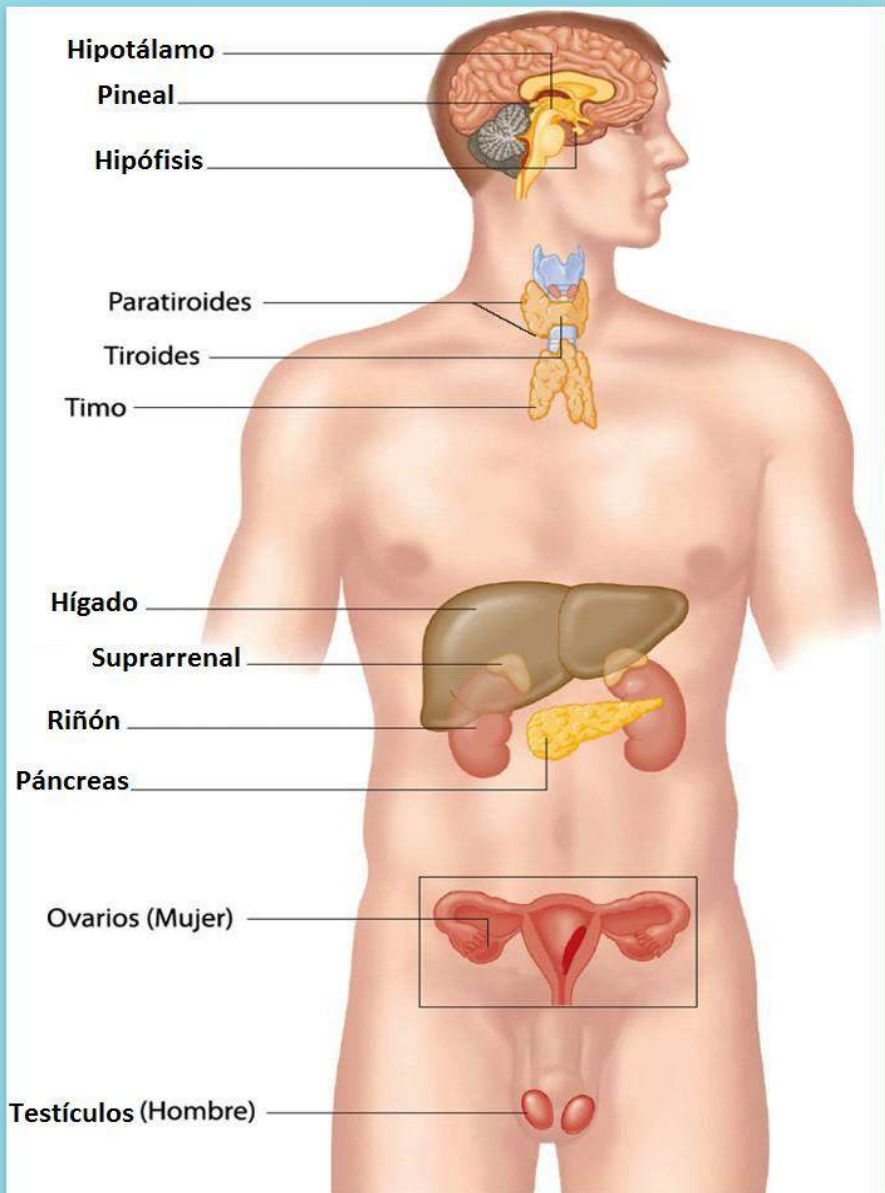
Ayudante Alumno Por concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

## **Tannuri, Hugo O.**

Ayudante Alumno Por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

## **Rodríguez, Andrea N.**

Médica Residente Colaboradora. Servicio de Anatomía Patológica. CEMIC.



Una de las características esenciales de los seres vivos es su capacidad de ajustarse a las condiciones que les presenta el medio; a esta propiedad se la llama **plasticidad**. Esto es vital para las células, ya que de no existir, sus posibilidades de supervivencia serían muy escasas. En los organismos pluricelulares esta capacidad depende de la existencia de una red de comunicación que permita coordinar la respuesta de las células para actuar como un único ser. Dicha comunicación se lleva a cabo por medio de tres sistemas: el nervioso, el inmunológico y el endocrino. En realidad la interrelación entre ellos es tan estrecha, que pueden considerarse como uno solo: el gran **sistema neuroinmunoendocrino**. Este sistema capta los cambios en el medio externo, ajusta el medio interno y permite la acción de cada célula de forma tal que la respuesta global se integre. Como si fuera un director de orquesta, dicho sistema es quien se encarga de sincronizar y regular la respuesta del resto del organismo.

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CLASIFICACIÓN DE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS .....	4
HORMONAS .....	4
Naturaleza química de las hormonas .....	5
Biosíntesis hormonal.....	5
Secreción hormonal, ritmos y pulsos .....	6
Circulación y transporte hormonal .....	7
Almacenamiento hormonal .....	7
Dinámica hormonal.....	7
Regulación de la secreción hormonal .....	8
HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GLÁNDULA PERIFÉRICA: HORMONAS TRÓFICAS Y SERVOMECANISMOS .....	9
HORMONAS Y SISTEMAS METABÓLICOS .....	9
INTERRELACIONES ENTRE EL SI Y EL SE .....	10
MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS A TRAVÉS DE SUS RECEPTORES.....	10
PRINCIPIOS GENERALES DE LA UNIÓN HORMONA-RECEPTOR .....	11
RECEPTORES DE CATECOLAMINAS, DE HORMONAS PEPTÍDICAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO .....	11
Receptores de membrana con dominio serina/treonina quinasa.....	11
SUPERFAMILIA DE LAS NUCLEÓTIDO-CICLASAS.....	12
Adenilatociclasa .....	12
Guanilatociclasas.....	12
Mecanismo de transmisión de señales por GMPc .....	14
RECEPTORES DE MEMBRANA ACOPLADOS A LA PROTEÍNA G .....	14
GPCR INTERNADOS AL NÚCLEO .....	15
RECEPTORES DE MEMBRANA CON DOMINIOS TIROSINA-KINASA.....	17
Familia del receptor de insulina .....	18
Familia del receptor de EGFR .....	19
RECEPTORES DE MEMBRANA QUE INTERACCIONAN CON KINASAS INTRACELULARES .....	20
RECEPTORES DE MEMBRANA CON DOMINIO SERINA/TREONINA-KINASA .....	21
RECEPTORES DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS, DE LA VITAMINA D, DE LOS RETINOIDES Y DE LAS HORMONAS TIROIDEAS .....	22
Receptores nucleares translocados a la membrana .....	26
CONCLUSIÓN.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28

## **INTRODUCCIÓN**

La palabra **endocrinología** proviene del griego y significa *ciencia de las secreciones internas*, en donde las **hormonas** cumplirían el rol de *mensajeros químicos*. Esta es una disciplina de las ciencias biomédicas, biológicas y médicas que estudia las hormonas en sus diferentes aspectos tanto fisiológicos como patológicos.

El **Sistema Endocrino** (SE), comprende el conjunto de órganos y tejidos que forman las hormonas. Las **glándulas endocrinas** son todos los órganos o tejidos, con cierta individualidad anatómica, que secretan una o varias hormonas. El término hormona proviene del griego que significa *excitar o estimular*.

No hay relación anatómica entre las diversas glándulas endocrinas, pero existen ciertas relaciones hormonales de interdependencia, control o servomecanismos, por lo que se habla de **ejes endocrinos**, (por ejemplo, sistema nervioso central [SNC]-hipotálamo-hipófisis-gónadas).

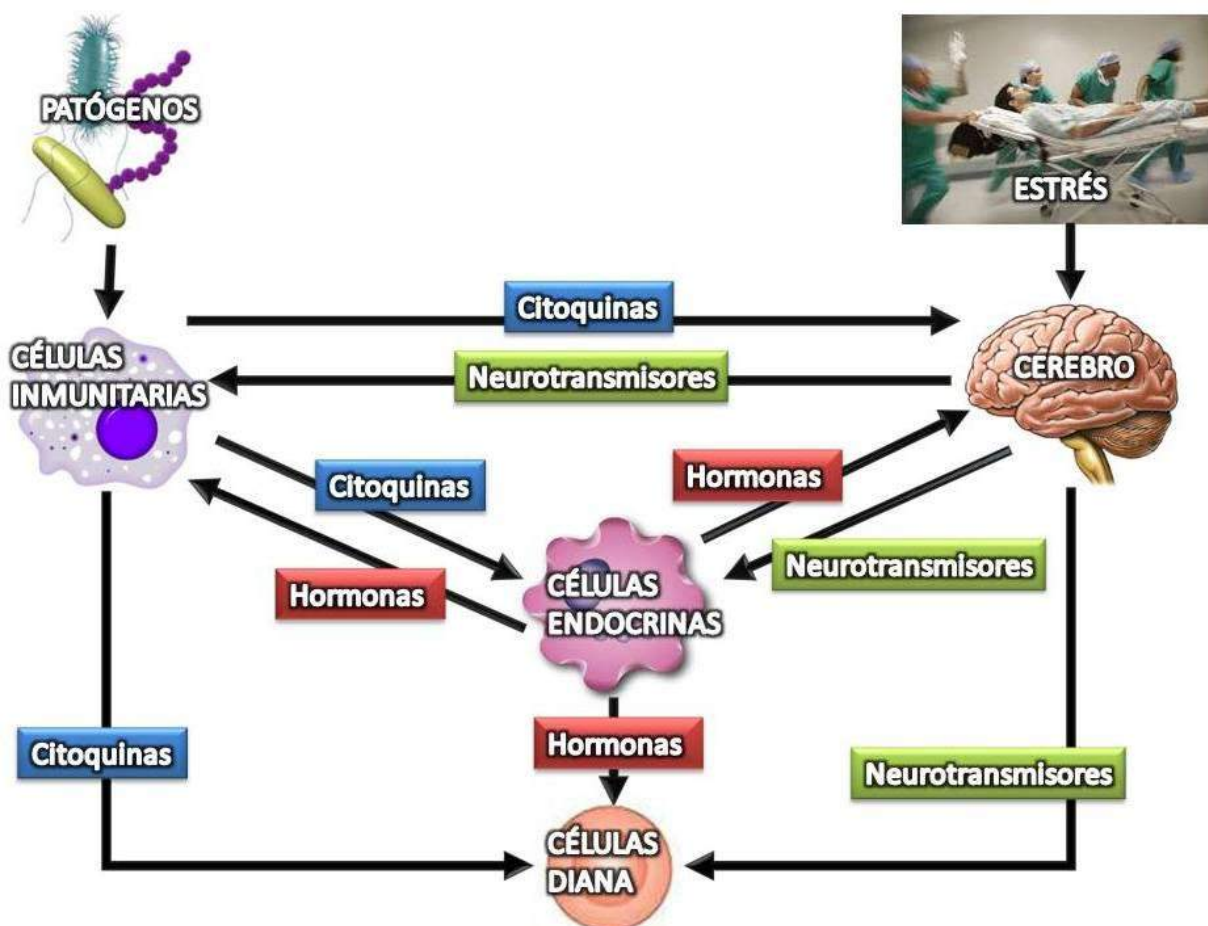
También su histología es muy diversa, pero, por lo general, poseen características secretoras, de microanatomía y microfisiología parecidas, así como una rica vascularización, que asegura el aporte de nutrientes para su función, a veces vital a corto plazo y siempre fundamental para el buen funcionamiento de todo el organismo.

## **FUNCIONES DEL SISTEMA ENDOCRINO**

El SE desempeña funciones de integración, regulación y coordinación en el organismo humano, conjuntamente con el **sistema nervioso central** (SNC) y el **sistema inmunitario** (SI). Así como hay interrelaciones entre el SNC y el SE, surgen otras entre el SE y el SI, con influencias mutuas estimulantes y reguladoras, para que las reacciones fisiológicas no se extralimiten por exceso o por defecto, surgiendo el nuevo concepto de **EJE NEUROINMUNOENDOCRINO**.

Además de sus interrelaciones para la coordinación general del organismo humano, estos grandes sistemas captan información del medio ambiente animado e inanimado como base para la respuesta correspondiente, ya sea en forma de reacción (defensa, huida, enfrentamiento, etc.) o de adaptación a la situación, pudiendo llegar a regular la expresión génica. De esta manera, surge el concepto de **epigenética**, que representa la regulación de la expresión génica independientemente de la secuencia de ADN.

La epigenética constituye un puente molecular entre factores adquiridos (ambientales) y genéticos. En determinadas situaciones, el medio ambiente puede influir a nivel intracelular, realizando modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y diferentes modificaciones en las histonas, cuyas consecuencias en última instancia son cambios en la estructura de la cromatina.



## CLASIFICACIÓN DE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS

No existe una clasificación como tal de las glándulas endocrinas que siga un criterio lógico, ya sea por su origen embriológico, por su tipo histológico o por su agrupación orgánica; por ello, y con una finalidad pedagógica, según su topografía anatómica siguiendo un orden ápico-caudal: SNC, hipotálamo, hipófisis, tiroides, paratiroides, suprarrenales, páncreas endócrino, sistema gastro-pancreático-intestinal, y gónadas.

En la evolución de los conocimientos de los últimos años, muchos órganos no típicamente endocrinos, como el **riñón**, el **pulmón**, el **corazón**, el **hígado** o el **tejido adiposo** han pasado a ser auténticos integrantes del SE.

## HORMONAS

Las hormonas son sustancias orgánicas producidas por las glándulas y tejidos endócrinos que, por lo general, pasan a la circulación general y ejercen su acción en otros tejidos distantes del lugar de secreción. Las hormonas son auténticos *mensajeros químicos*.

De forma individual, algunas hormonas poseen funciones vitales de acción inmediata, en horas, como la **insulina**, o más tardía, en días, como el **cortisol**. También intervienen en la **regulación de crecimiento y el desarrollo**, mientras que otras participan en funciones de la **vida de relación, reacción y defensa**. En los humanos, las hormonas son fundamentales para la vida sexual y, por lo tanto, para la **reproducción**.

En las últimas décadas, la consideración de hormona como mensajero químico de acción distante ha rebasado su concepto clásico, de forma que también se denominen como hormonas a otras moléculas que realicen su acción sobre células o tejidos vecinos (**paracrinia**), sobre las propias células o tejido productor (**autocrinia**), sobre glándulas exocrinas (**exocrinia**) o sobre organismos ajenos, a través del medio ambiente. Asimismo, cuando la secreción hormonal sucede en el sistema nervioso se habla de **neuroendocrinia** (similares a endocrinia y paracrinia).

Muchas veces las fronteras entre hormonas, ligandos y meras sustancias químicas de acción local no están claras, pues la misma sustancia puede actuar localmente, en la proximidad o pasar a la circulación para actuar a distancia. Esto ocurre con las hormonas, pero también con neurotransmisores y citoquinas. Además, tejidos *normalmente* no endocrinos en el sentido clásico como el tejido adiposo, forman auténticas hormonas, como la **leptina, adiponectina y resistina**.

### **Naturaleza química de las hormonas**

Las hormonas pueden poseer una estructura proteica, esteroidea, o ser aminos o ácidos grasos cíclicos.

Las hormonas proteicas están constituidas por polipéptidos de pocos aminoácidos (aa) (menos de 15), como la somatostatina y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), de un número intermedio de aa, como la insulina (51 aa), el glucagón (29 aa), o de muchos como la hormona de crecimiento (GH) de 191 aa. Además pueden disponerse en una sola cadena (glucagón, GH), o en dos como hormona luteinizante (LH) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Las hormonas esteroideas derivan del núcleo del colesterol y son características de la corteza suprarrenal y de las gónadas. En tanto, son consideradas aminos las hormonas tiroideas y las catecolaminas.

Las **prostaglandinas** que también son hormonas, están constituidas por ácidos grasos de 20 carbonos con un pentaciclo y otros mediadores químicos con acciones paracrinias o inmunológicas tienen una estructura química parecida.

### **Biosíntesis hormonal**

Todas las hormonas están reguladas genéticamente. Las hormonas polipeptídicas se forman a partir de precursores de peso molecular mayor, con un número más elevado de aa, que son transformados por enzimas en otras moléculas de menor peso molecular (PM), hasta llegar al tamaño propio de la hormona. Así, suele formarse en primer lugar una pre-prohormona, que se transforma en prohormona, y luego en la hormona activa. Por lo general, un gen codifica el proceso de biosíntesis de PM mayor, pero luego el

control enzimático posterior corre a cargo de diferentes genes que deben actuar coordinadamente, de ahí que la especificidad celular sea compleja. A veces un gen puede dar origen a varias hormonas a partir de un precursor común, como la **proopiomelanocortina** (POMC), de la que se generan la ACTH, la MSH, la lipocortina y las endorfinas.

Las hormonas esteroides poseen el núcleo del colestano con 27 carbonos, como el colesterol, a partir del cual, por la acción de diversas enzimas, se van sintetizando todas las hormonas esteroides de 21, 19 y 18 carbonos, con sus grupos específicos. En estos casos, la genética controla, a través de diferentes genes específicos, las enzimas que intervienen en esa cascada de síntesis esteroidea.

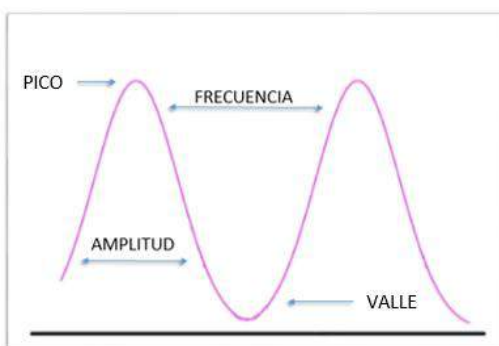
En la formación de las hormonas amínicas como las tiroideas y catecolaminas también intervienen varias enzimas específicas, que deben actuar coordinadamente para su biosíntesis.

La Bioquímica actual es capaz de obtener por bioingeniería genética muchas de las hormonas polipeptídicas conocidas, e incluso manipularlas para obtener análogos con funciones diferentes a la hormona natural.

Cuando las hormonas son formadas por tejidos del organismo que habitualmente no las producen, se habla de **secreción ectópica**.

### **Secreción hormonal, ritmos y pulsos**

La secreción hormonal no tiene lugar en forma continua y uniforme, sino pulsátil, con períodos de secreción (pulsos) y otros de reposo. En los pulsos se distinguen un pico, un nadir o valle, una amplitud y una frecuencia.



Las características de los pulsos pueden variar a lo largo del día, o en diversas circunstancias fisiológicas o patológicas.

Cuando la secreción varía mucho a lo largo del día se habla de **ritmo circadiano**, que puede presentar su máxima secreción en uno u otro momento del día. El primer ritmo circadiano estudiado y más representativo es el del **cortisol**, con secreción máxima a primera hora de la mañana (amanecer) y mínima hacia las 23 horas, depende del ritmo circadiano de la ACTH y de la hormona liberadora de corticotropina (CHR), que a su vez dependen del SNC a través del ciclo día-noche.

También puede haber otros ritmos tales como las **hormonas ováricas** que presentan un **ritmo infradiano**, aproximadamente cada 28 días. Si el ritmo cambia varias veces en el día, se denomina **ultradiano**, como la secreción pulsátil de **GnRH** cada 90 minutos.

## **Circulación y transporte hormonal**

Por lo general, las hormonas polipeptídicas pueden circular libres en plasma, mientras que las esteroideas, al ser liposolubles, necesitan **proteínas transportadoras** que faciliten su circulación en el medio acuoso que es el plasma sanguíneo.

Algunas hormonas peptídicas utilizan también proteínas transportadoras, así la GH se une a la proteína transportadora de GH, que precisamente coincide con el dominio extracelular de su receptor.

En las hormonas esteroideas esto es la regla, y sirven de ejemplos el cortisol transportado por la globulina transportadora de cortisol (CBG) o las hormonas sexuales: testosterona y estradiol, cuya proteína transportadora es común y se denomina TeBG. También las hormonas tiroideas poseen varias proteínas transportadoras, la más típica es la globulina transportadora de tiroxina (TBG).

El transporte además impide su metabolización o su filtración renal en algunos casos, de forma que para actuar en las células sensibles (células o tejidos diana) hace falta que vuelvan a quedar libres, para poder unirse a los receptores de membrana (hormonas polipeptídicas), del citosol o del núcleo (hormonas esteroideas).

Generalmente, una pequeña fracción hormonal (2-5%) circula libre y aumenta en circunstancias patológicas de hiperproducción, **esa fracción libre es la auténtica hormona funcionalmente activa** y existe un equilibrio fisiológico entre la fracción libre y la ligada.

Las proteínas transportadoras son sintetizadas en el hígado, de forma que pueden ser influenciadas positiva o negativamente por factores nutricionales o por medicamentos.

De todas maneras, las proteínas transportadoras no son esenciales para la función hormonal, en casos de ausencia congénita de las mismas, el organismo mantiene una función normal.

## **Almacenamiento hormonal**

La mayoría de las hormonas son sintetizadas y secretadas según la demanda de cada momento. Pocas glándulas poseen reserva hormonal como para no necesitar aumentar la producción ante una necesidad. Una excepción es la glándula tiroides, en cuyos folículos tiroideos puede almacenarse T4 como para afrontar las necesidades del organismo durante dos semanas.

## **Dinámica hormonal**

Una determinada glándula endocrina produce y segrega una o varias hormonas que circulan por la sangre antes de ejercer sus acciones en los tejidos diana, mientras que en otros tejidos se metabolizan a productos inactivos, que son catabolizados y, en ocasiones, eliminados por la orina.

El conjunto de secreción diaria de una hormona se denomina **tasa de secreción** y en la mayoría de los casos coincide con la **tasa de producción**.

Se denomina **vida media** al tiempo en que la concentración de la hormona baja a la mitad. Será más corta cuando más rápidamente sea metabolizada, y más prolongada si su metabolismo es lento.

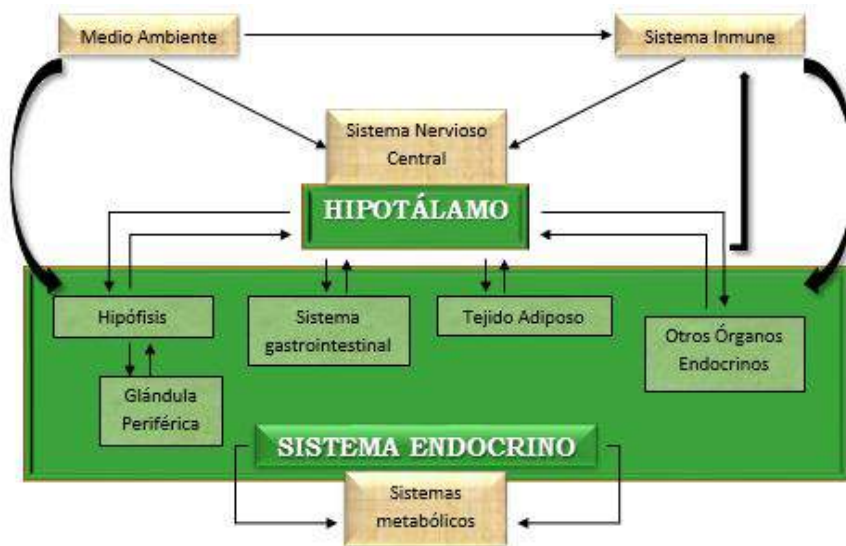
En la **acción biológica** de las hormonas intervienen tres conjuntos de factores:

- La **síntesis y secreción** de la hormona en sus células productoras y el conjunto de su producción.
- El **metabolismo hormonal**: transporte, vida media, aclaramiento, catabolismo e influencia de otros factores.
- La **respuesta** de las células sensibles o tejidos diana con sus receptores específicos, su transporte intracelular o intranuclear y la respuesta de la maquinaria celular especializada en unas funciones determinadas.

### Regulación de la secreción hormonal

Existe una regulación genética general para todo el organismo que afecta también al SE. Ciertas mutaciones genéticas condicionan alteraciones hormonales hacia la hiperproducción, la insuficiencia hormonal o las alteraciones de la sensibilidad (resistencia hormonal).

Como se dijo anteriormente, considerados en su conjunto, el SE, el SNC y el SI coordinan y regulan las funciones generales del organismo humano, por lo que necesitan mantener relaciones recíprocas entre los diferentes tejidos.



Por otra parte, el organismo está continuamente influenciado por el medio ambiente, el cual actúa tanto sobre el SNC como sobre el SE y el SI. La respuesta del organismo es el resultado de la acción combinada de todos ellos.

La regulación general del SE se basa, por lo tanto, en esas interrelaciones entre el SNC, el SI y el medio ambiente, y su primera actuación cursará por las terminaciones nerviosas en el hipotálamo, de donde partirán las



órdenes para los diferentes órganos endocrinos y en donde se recibirán las informaciones de esos mismos órganos para modular la respuesta de acuerdo con cada situación.

## **HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GLÁNDULA PERIFÉRICA: HORMONAS TRÓFICAS Y SERVOMECANISMOS**

Una de las relaciones endocrinas más conocidas es el sistema Hipotálamo-hipófisis-glándula periférica, con **impulsos descendentes** (hormonas hipotalámicas e hipofisarias), pero también de **servomecanismos o retroalimentación** de esas mismas hormonas y de las procedentes de las glándulas periféricas.

Las hormonas tróficas hipotalámicas e hipofisarias controlan el crecimiento y la función de las glándulas endocrinas relacionadas, esto sucede no sólo entre el hipotálamo y la hipófisis, sino también entre la hipófisis y todas las glándulas periféricas, que forman los diferentes sistemas conocidos.

A su vez, las hormonas tróficas son controladas retroactivamente por las propias hormonas, cuya secreción estimulan. Son los sistemas de servomecanismos, retrocontrol, retroalimentación o *feedback*, de los que se conocen varios:

- **Directo:** Entre glándula periférica e hipófisis.
- **Indirecto o largo:** Entre glándula periférica y el hipotálamo.
- **Corto:** Entre hormonas hipofisarias e hipotalámicas.
- **Ultracorto:** Entre hormonas hipotalámicas y el propio hipotálamo.
- **Hipotálamo y SNC.**
- **Las interrelaciones hormona-hormona**, como la hormona de crecimiento (GH) y la prolactina (PRL) frente a corticoides (CC) y viceversa.

Los servomecanismos suelen ser **negativos**, esto es cuando una hormona periférica aumenta, induce la disminución de la hormona hipotalámica, y esta frena su correspondiente hipofisaria, lo que provoca una menor producción de la periférica y así se regula el sistema. La disminución de la hormona periférica ocasionará cambios contrarios.

En ocasiones, el servomecanismo es **positivo**, como cuando el estradiol ( $E_2$ ) al final del período folicular e induce un estímulo de hormona luteinizante (LH), que provocará la ovulación.

## **HORMONAS Y SISTEMAS METABÓLICOS**

De forma genérica, se puede decir que todos los sistemas metabólicos están influenciados directa o indirectamente por el SE y que, a su vez, los diferentes tipos de metabolismo influyen en el SE.

Pero existen hormonas cuya regulación principal tiene lugar por vías diferentes a los servomecanismos anteriormente mencionados. Es lo que sucede con las hormonas que intervienen en el metabolismo del calcio: la paratohormona (PTH), la calcitonina (C) y el

calcitriol (o vitamina D). También con la insulina y el glucagón respecto a la glucemia. La hormona antidiurética (ADH) se relaciona con el metabolismo del agua, y la aldosterona, con el metabolismo del sodio y el potasio.

### **INTERRELACIONES ENTRE EL SI Y EL SE**

Como se dijo antes, existen numerosas relaciones entre ambos sistemas. Parte del SI depende de las hormonas GH (hormona de crecimiento) y PRL (prolactina) y algunos factores de crecimiento para su desarrollo y regulación. Ciertos componentes del SI son similares a los del SE, siendo el ejemplo típico las citoquinas.

Las **citoquinas** son consideradas hormonas locales segregadas por los leucocitos o células inmunitarias, como los macrófagos y linfocitos, y por otras células, como fibroblastos y células endoteliales, que junto con otras moléculas (denominadas CD, *cluster of differentiation*) intervienen en los procesos inmunes, con sistemas de *feedback* positivos y negativos semejantes a los del SE.

### **MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS A TRAVÉS DE SUS RECEPTORES**

Para llevar a cabo sus múltiples acciones biológicas dentro de las células, las hormonas deben unirse inicialmente a un **receptor** localizado, bien en la membrana plasmática de la célula diana, o bien en el interior (citoplasma/núcleo) de esa célula.

Hasta hace pocos años, se solía decir que las hormonas derivadas de aminoácidos (aa) y peptídicas se unían a receptores situados en la membrana plasmática de la célula diana, y daban lugar a respuestas rápidas no genómicas, que ocurrían en segundos a minutos. Al mismo tiempo, las hormonas lipídicas, por su capacidad para atravesar la membrana plasmática, se unían a receptores intracelulares, dando lugar a respuestas genómicas, caracterizadas por alteraciones en la transcripción de determinados genes, y que duraban de horas a días.

Más recientemente se ha demostrado que ciertas hormonas lipídicas también actúan a través de receptores de membrana y dan lugar a acciones rápidas, mientras que algunas derivadas de aa también lo hacen a través de receptores nucleares. Es más, algunas acciones de hormonas lipídicas vía receptor de membrana se pueden conectar con acciones de hormonas derivadas de aa vía receptor nuclear. **Dicho esto, no es definitiva la naturaleza química de la hormona para que su mecanismo de acción conlleve un receptor de membrana o uno nuclear. Este cambio de paradigma se debe ver como una posibilidad hacia un mejor entendimiento de los mecanismos de acción hormonal.**

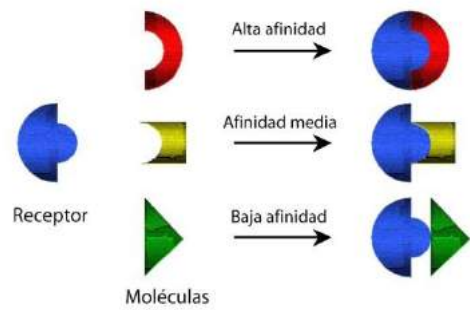
Con fines didácticos, aquí se dividirá el mecanismo de acción hormonal en dos grandes agrupaciones de receptores. La primera incluirá a los receptores de hormonas catecolaminas, hormonas peptídicas y factores de crecimiento. Estos receptores son clásicamente de membrana, aunque también algunos de ellos se internan en el núcleo donde cumplen funciones específicas **y se incluyen los factores de crecimiento porque comparten acciones con hormonas.**

El segundo grupo estará conformado por los receptores de hormonas esteroideas, de la vitamina D, de los retinoides y de las hormonas tiroideas. Estos han sido considerados clásicamente nucleares, pero posteriormente se ha visto que algunos receptores nucleares pueden ser translocados a la membrana, y también se ha observado la presencia de ciertos receptores de membrana alternativos.

### PRINCIPIOS GENERALES DE LA UNIÓN HORMONA-RECEPTOR

Los receptores se unen a la hormona con gran especificidad y alta afinidad, aunque en algunos casos también pueden unir ligandos agonistas o antagonistas relacionados.

La interacción hormona receptor es **rápida, reversible y de gran afinidad**.



Esta gran **especificidad** es la que permite reconocer al ligando propio entre miles de moléculas. Implica también que las hormonas y sus derivados se unan al receptor con una afinidad que está en relación directa con su actividad biológica. Otro parámetro importante es el número de sitios que varía desde unos cientos a más de un millón por célula.

También hay que decir que para muchas hormonas la respuesta celular es proporcional a la cantidad de hormona unida a sus receptores, pero para otras la concentración de hormona que se necesita para inducir la máxima respuesta es menor que la que se necesitaría para saturar todos sus receptores.

### RECEPTORES DE CATECOLAMINAS, DE HORMONAS PEPTÍDICAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

Esta agrupación es muy numerosa e incluye un amplio número de receptores pertenecientes a hormonas derivadas de aa, y peptídicas de mayor o menor tamaño.

Teniendo en cuenta las características de los receptores, se dividirán en cuatro clases:

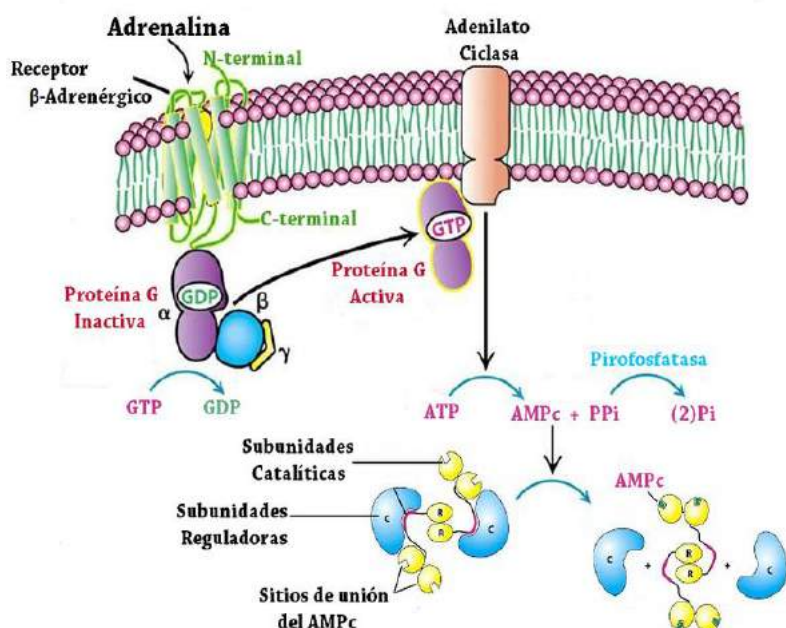
- Receptores con siete dominios transmembrana acoplados a la proteína G (GPCR) y dentro de esta clase se van a considerar los de membrana y los translocados al núcleo.
- Receptores de membrana con dominios tirosina quinasa.
- Receptores de membrana que interaccionan con quinasas intracelulares.
- Receptores de membrana con dominio serina/treonina quinasa.

## SUPERFAMILIA DE LAS NUCLEÓTIDO-CICLASAS

Esta superfamilia engloba las **adenilatociclasas** (AC) y las **guanilatociclasas** (GC). La función bioquímica que las caracteriza es la transformación de nucleótidos trifosfato (ATP y GTP, respectivamente) en nucleótidos monofosfato cíclicos (AMP<sub>c</sub> y GMP<sub>c</sub>). Todas ellas tienen un dominio catalítico muy conservado evolutivamente que las engloba como miembros de una misma familia. Este dominio está situado en el extremo carboxilo terminal en las diferentes subunidades de las GC y repetidos dos veces en la AC, guardando una homología del 40% entre las diferentes proteínas de la superfamilia.

Todas las nucleótido ciclasas son activadas tras la unión del ligando a su receptor, pero en el caso de la AC existen proteínas interpuestas en la transmisión de la señal, las proteínas G activadoras, mientras que en las GC es la misma proteína la que realiza las funciones receptora y catalítica.

### Adenilatociclasa



La adenilatociclasa, que transforma el ATP en AMP<sub>c</sub>, es una enzima ubicua localizada en la membrana celular y está presente en todas las células excepto en los hematíes. En las vías *estimuladoras*, la interacción de G<sub>α</sub> (G<sub>α<sub>s</sub></sub>) con la adenilatociclasa estimula la producción del segundo mensajero AMP<sub>c</sub>. En vías *inhibidoras* la interacción de G<sub>α</sub> (G<sub>α<sub>i</sub></sub>) con la adenilatociclasa inhibe la producción de AMP<sub>c</sub>.

### Guanilatociclasas

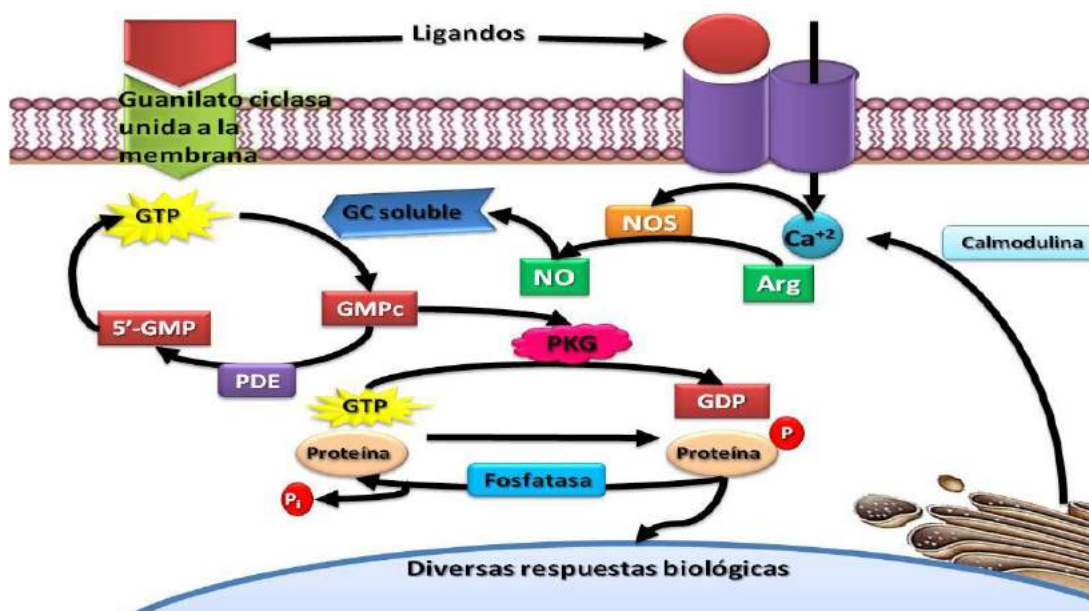
Las GC constituyen una subfamilia de receptores, dentro de la superfamilia de las nucleótido ciclasas, de amplia distribución en el organismo y que se dividen a su vez en los siguientes subtipos:

- Guanilatociclasas Particuladas (GCp):** Están ancladas a la membrana celular, presentando un dominio amino terminal extracelular que actúa como receptor, una región transmembrana corta que se ha propuesto como región reguladora y, una región carboxilo terminal intracelular con función ciclasa que formará GMP<sub>c</sub> a partir de GTP en respuesta a los ligandos que se unen al dominio receptor. Se han identificado siete isoformas distintas, ampliamente distribuidas en el organismo (GCp-

A a la GCp-G). Las GCp mejor caracterizadas son las isoformas A, B y C, las que se unen a unas moléculas conocidas como **péptidos natriuréticos A, B y C**, respectivamente.

- b) **Guanilatociclasas Solubles (GCs):** Son hemoproteínas citosólicas cuya forma activa es heterodimérica formada por dos subunidades,  $\alpha$  (82 Kda) y  $\beta$  (70 Kda). En el extremo amino terminal de la subunidad  $\beta$  se encuentra el grupo hemo, a la que se une el **óxido nítrico (NO)**; los extremos carboxilo terminal contienen el dominio catalítico. La formación del complejo Fe-NO (o Fe-CO) provoca un cambio conformacional en las estructuras de las subunidades, que produce el efecto catalítico. Las GCs se encuentran localizadas en las células de estirpe mesenquimal y en el endotelio vascular, como la GCp y la AC, dado que las tres tienen un importante papel en el control vascular. Además la GCs se encuentra en mucha mayor proporción en plaquetas, donde su efecto es inhibir la activación de estas.

La familia de los **péptidos natriuréticos** comprende al **ANP**, que se produce en las aurículas cardíacas, el **BNP** en tejido cerebral, el **CNP**, que se aisló en cerebro porcino aunque también se expresa en útero, tráquea, plasma seminal, endotelio y hueso, y la urodilatina, que se encuentra mayoritariamente en el riñón.



Todos los tipos de GC se encuentran de forma activa como dímero, con la zona de unión al ligando en el extremo amino terminal. La unión del ligando produce un cambio conformacional que activa la zona catalítica en el extremo carboxilo terminal, el que se acompaña de un incremento de GMPc .

Por su importancia en cuanto a las potenciales (y reales) aplicaciones clínicas y farmacológicas, merece especial atención el caso de la GCs y su ligando, el óxido nítrico. El NO es un radical libre descubierto como mediador intracelular de semivida muy corta y muy lipófilo, de acción eminentemente paracrina. Es sintetizado por las óxido nítrico

sintetasas (NOS): NOS endotelial (eNOS), NOS neuronal (nNOS) y NOS inducible (iNOS), a partir de L-arginina o análogos. El receptor natural para NO es la GCs, pero también puede tener otros mecanismos de acción como mediador en otras vías de transmisión de señales.

La vía de señalización NO-GCs-GMPc media numerosos procesos fisiológicos: relajación del músculo liso vascular y no vascular, neurotransmisión periférica y central, activación plaquetaria, por lo que la GCs es una atractiva diana terapéutica en situaciones patológicas como la angina, el infarto de miocardio, hipoxia, trombosis donde la activación de esta vía está fuertemente implicada.

### **Mecanismo de transmisión de señales por GMPc**

La activación de las distintas guanilatociclasas produce un incremento de los niveles intracelulares de GMPc, el cual produce efectos tan dispares como relajación celular, inhibición de la proliferación y transmisión de señales luminosas. Dentro de los efectores más conocidos se encuentran las proteínas quinasas dependientes de GMPc (PKG).

Se conocen dos PKG, de las que hay diversas isoformas:

- **PKG-I** se expresa fundamentalmente en las células de estirpe mesenquimal (músculo liso y células mesangiales), plaquetas, neuronas, células endoteliales y miocitos.
- **PKGII** se expresa en las células yuxtaglomerulares y túbulo proximales del riñón, en mucosa intestinal, cerebro y huesos.

### **RECEPTORES DE MEMBRANA ACOPLADOS A LA PROTEÍNA G**

La clasificación de estos receptores está relacionada con el ligando con el que interactúan y consta de tres subclases principales:

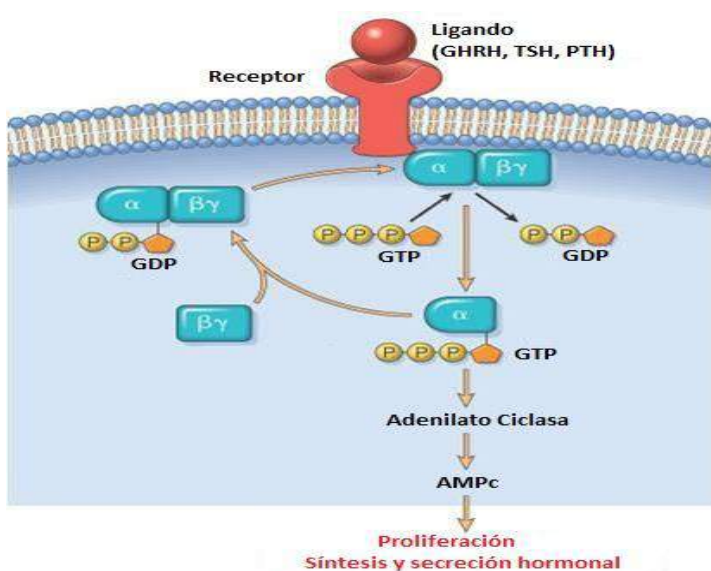
1. **Subclase 1:** Siendo el receptor  $\beta$  adrenérgico el ejemplo típico, otros ligandos que activan a esta subclase incluyen aminas biógenas y neuropéptidos.
2. **Subclase 2:** Los ligandos que activan esta clase de receptores son la PTH, el glucagón y la calcitonina entre otros.
3. **Subclase 3:** Incluye al receptor del glutamato y a los receptores sensibles al calcio.

Los **GPCR** de membrana son glucoproteínas, constituidas por siete agrupaciones transmembrana formadas por aa que constituyen una  $\alpha$  hélice y el dominio N-terminal es extracelular y presenta mucha variabilidad en su largo y es el lugar principal de unión para las hormonas de gran tamaño. El dominio intermedio está constituido por las  $\alpha$  hélices transmembrana, y es el sitio de unión de las hormonas más pequeñas. El extremo C-terminal se encuentra en el citosol y presenta varios residuos de serinas y tirosinas capaces de ser fosforilados. La unión de la hormona al receptor provoca cambios en su conformación, en los bucles citoplasmáticos de las zonas transmembrana y también en el

extremo carboxilo, que activan las proteínas G, las cuales son el siguiente efector en el mecanismo de acción de estas hormonas.

Las **proteínas G**, llamadas así por unir nucleótidos de guanina, son heterotrímeros formados por tres subunidades:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . La subunidad  $\alpha$  ( $G\alpha$ ) es un miembro de las nucleotidasas. Estas enzimas catalizan la transferencia del grupo fosfato desde un ATP al grupo fosfato de un nucleótido monofosfato, sin provocar la hidrólisis del ATP.

A su vez las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  forman el dímero ( $G\beta\gamma$ ), que regula la actividad de la subunidad  $G\alpha$ , además de intervenir en sus propias vías. Las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$  habitualmente están ancladas a las membranas con ácidos grasos unidos de forma covalente. En su estado inactivo (cuando la hormona no se unió al receptor) el nucleótido GDP está unido a la subunidad  $G\alpha$ . Cuando se une la hormona al receptor, hay un intercambio en  $G\alpha$  de GTP al GDP y una simultánea disociación de esta  $G\alpha$  del dímero  $G\beta\gamma$ . Esta disociación induce a que la subunidad  $G\alpha$  se active y transmita esta señal de activación a enzimas como la adenilatociclasa o la fosfolipasa C. La  $G\alpha$  tiene actividad catalítica de fosfatasa e induce la hidrólisis del  $GTP \rightarrow GDP$ , y permite que  $G\alpha$  pueda unirse de nuevo a la  $G\beta\gamma$  para volver al estado inactivo.



Esta disociación induce a que la subunidad  $G\alpha$  se active y transmita esta señal de activación a enzimas como la adenilatociclasa o la fosfolipasa C. La  $G\alpha$  tiene actividad catalítica de fosfatasa e induce la hidrólisis del  $GTP \rightarrow GDP$ , y permite que  $G\alpha$  pueda unirse de nuevo a la  $G\beta\gamma$  para volver al estado inactivo.

Las diferentes proteínas G crean la diversidad de funciones de los GPCR a través de diferentes vías de señalización.

### GPCR INTERNADOS AL NÚCLEO

Existe información sobre la localización de ciertos GPCR en el núcleo, en contraposición a su localización clásica en la membrana plasmática. Algunos ejemplos de receptores internados al núcleo, siguiendo la clasificación en subclases de los GPCR serían:

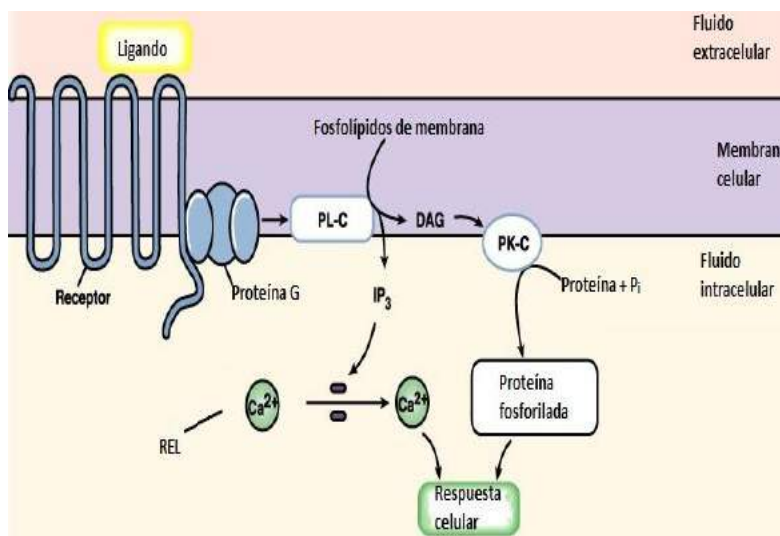
- **Subclase 1:** el de la Angiotensina II y el de la prostaglandina (PG) 2.
- **Subclase 2:** el receptor de la hormona paratiroidea.
- **Subclase 3:** el receptor de glutamato.

En cuanto al mecanismo de acción de los GPCR en el núcleo, los GPCR y sus ligandos parecen alterar la transcripción y otros eventos nucleares por distintos mecanismos.

1. **Vía de la PKA:** La activación del AMP<sub>c</sub> estimula la fosforilación de la **proteína quinasa A (PKA)**. La PKA está formada por dos subunidades reguladoras y dos subunidades catalíticas y en ausencia de AMP<sub>c</sub> el complejo es inactivo. Cuando se une el AMP<sub>c</sub> a las subunidades reguladoras se disocian las dos subunidades catalíticas, las cuales pueden fosforilar residuos de serina y treonina, de múltiples sustratos dependientes de los niveles de AMP<sub>c</sub> que modifican así su actividad. La PKA activada puede a su vez modular respuestas de corta duración (como cambios en la conducción iónica) así como respuestas de larga duración, con alteraciones en la transcripción génica y metabolismo celular.
2. **Vía de la PKC:** Otras vías enzimáticas pueden dar lugar a la producción de otros segundos mensajeros, como el inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>), el 1,2-diacilglicerol (DAG), el calcio y el GMP<sub>c</sub>. Este es el caso de la vía que utiliza la subunidad Gα<sub>q</sub>, que participa en la regulación de la entrada de calcio en la célula. A través de esta vía se activa la enzima **fosfolipasa C**, que hidroliza al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>) formando los segundos mensajeros DAG que permanece en membrana e IP<sub>3</sub> que difunde al citoplasma. Pero el DAG de la membrana plasmática puede activar a la **proteína quinasa C (PKC)** mediante su unión a un dominio especializado que necesita calcio. Esta PKC es capaz de fosforilar residuos de serina y treonina. El IP<sub>3</sub> se une a receptores intracelulares del RE, movilizando el calcio del RE al citosol y desencadenando múltiples señales.

La subunidad Gα<sub>q</sub> al igual que la Gα<sub>s</sub> utiliza la activación de la fosfolipasa C para aumentar la secreción de calcio intracelular y también para activar otros reguladores como la PKC.

Todos estos segundos mensajeros pueden participar tanto en respuestas agudas (por ejemplo, secreción hormonal, contracción muscular y metabolismo celular) como en respuestas más prolongadas, fundamentalmente de naturaleza genómica (como la división celular, la proliferación y la apoptosis).



De los mecanismos celulares a través de los cuales los segundos mensajeros de los GPCR regulan la expresión génica, uno es el AMP<sub>c</sub>/PKA. En este mecanismo, un incremento de AMP<sub>c</sub> activa la PKA y esta se trasloca del citosol al núcleo. Uno de los sustratos que se ve



activado por la activación de la PKA es un factor de transcripción que se denomina proteína del elemento de respuesta al AMP<sub>c</sub> (CREB).

Otro mecanismo molecular por el que los segundos mensajeros de los GPCR regulan la expresión génica es el del DAG/PKC. La activación de la PKC pone en marcha la activación de la familia de la serina/treonina quinasa, denominadas Raf. Estas Raf activan por fosforilación las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK), así, a las Raf se las puede llamar MAP kinasakinas (MAPKK). Las MAPK a su vez activan las kinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), que fosforilan y activan numerosos sustratos, incluidos factores de transcripción, activando la transcripción génica.

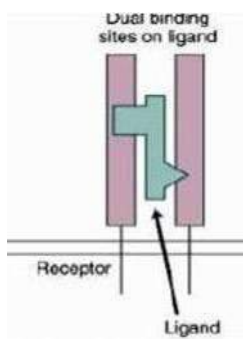
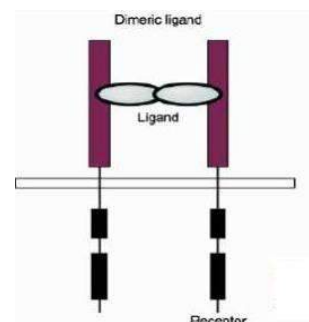
Una estimulación excesiva de los GPCR da lugar a un reclutamiento hacia la membrana celular de las kinasas  $\beta$ , ARK y la denominada  $\beta$ -arrestina. Las **arrestinas** son proteínas adaptadoras para la proteína del citoesqueleto clatrina. En estas condiciones, los GPCR ya no se unen a sus receptores, ni siguen los mecanismos de los segundos mensajeros, en su lugar, la  $\beta$ -arrestina acopla el GPCR al SRC, el cual puede unir el receptor a la cascada de las MAPK logrando otro punto de interrelación de los GPCR. La  $\beta$ -arrestina también funciona como un adaptador que une el GPCR a vesículas de clatrina, las cuales internan al receptor, y este sufre una posterior degradación en el proteosoma.

### RECEPTORES DE MEMBRANA CON DOMINIOS TIROSINA-KINASA

Las hormonas con receptores de esta clase son proteínas como la insulina, los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1, IGF-2), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y otros factores de crecimiento. La característica común de todos estos receptores es tener un dominio extracelular para la unión del ligando, un solo dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina-quinasa, que se activa tras la unión del ligando al dominio extracelular.

Para la activación de la función TQ de estos receptores es importante el papel que juega la dimerización. Hay tres mecanismos:

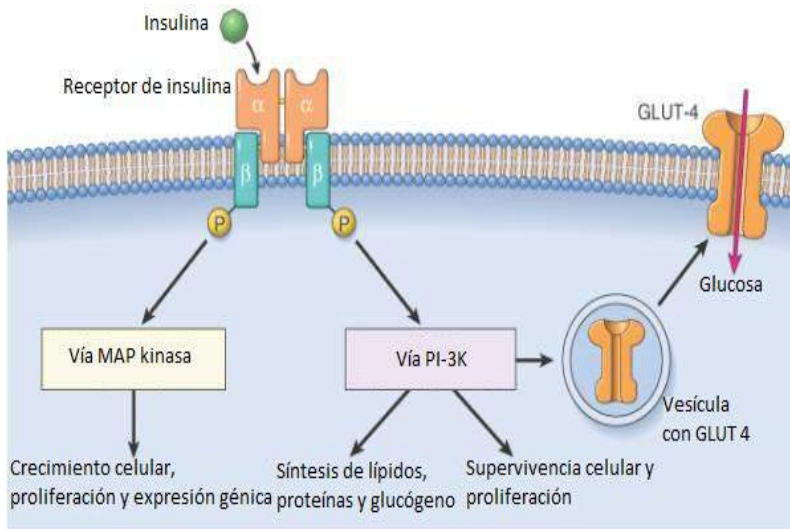
- 1) Por ligando dimérico: cada subunidad del ligando se une a un R, por un lado y por otro lado a otra subunidad del mismo ligando. En total se ligan dos R.



- 2) Dos sitios de unión al R dentro de un mismo ligando: El ligando posee en su estructura dos sitios de unión al R, cada uno de los cuales se une a un R. EjTyr-quinasa y GH.

- 3) Dímero de R preexistente: El R en este caso ya está dimerizado, aun en ausencia de ligando, pero dispuesto y orientado de tal forma que no puede activarse antes de unión con el ligando, ej: el Rc de insulina.

### Familia del receptor de insulina



El receptor de insulina (IR) y el receptor de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFR) son entidades distintas y separadas, pero muestran muchas similitudes funcionales y estructurales. Estos receptores pueden unir tanto a la insulina como a los IGF, pero cada receptor tiene más afinidad por su propio ligando.

La insulina a través de su receptor regula el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas mediante la **vía PI-3K**; mientras que la insulina y los IGF, a través de la **vía MAP quinasa** están relacionados con el crecimiento celular, la transformación y la apoptosis.

El IR puede presentarse con dos isoformas: A y B, dependiendo de si ha sufrido o no procesamiento alternativo del exón 11 del gen que codifica este receptor. La expresión de estas isoformas es específica de tejido.

El IR es un dímero de dos unidades idénticas, cada una de las cuales consta de una subunidad  $\alpha$  y una  $\beta$  unidas entre sí por puentes disulfuro. Las dos subunidades  $\alpha$  son extracelulares y se unen para formar el sitio de unión para una única molécula de insulina. Cada una de las subunidades  $\beta$  es transmembrana y posee un dominio tirosina quinasa. La unión de la insulina a las subunidades  $\alpha$  da lugar a cambios conformacionales que llevan a inducir activación de las tirosinas quinasa de las subunidades  $\beta$ . El receptor activado adquiere capacidad para autofosforilarse y catalizar la fosforilación de restos tirosina de otras proteínas que contienen dominios SH2 por los cuales se unen al receptor. Las mejor caracterizadas de estas proteínas son los **sustratos del receptor de insulina (IRS)**, de los cuales se han identificado cuatro. IRS-1 e IRS-2 están distribuidos en la mayoría de los tejidos, especialmente en hígado y músculo.

La actividad de tirosina quinasa del receptor inducida por la unión de la insulina inicia una cascada de fosforilaciones. Las proteínas sustrato del receptor de insulina se convierten, por fosforilación, en centros de emisión de señales multifuncionales. Las fosfotirosinas de

IRS fijan otras proteínas poseedoras de dominios SH2, entre ellas fosfatidilinositol 3-quinasa y Grb-2.

Una de las principales vías de señales puestas en marcha a partir del complejo insulina-receptor es la que comprende a la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K).

La PI3K está compuesta de una subunidad catalítica que posee actividad fosfolipídica y serinakinasa, y posee una subunidad reguladora con dominios -SH<sub>2</sub> (*SRC-homology-2*). La PI3K, entre otras funciones media la activación de la proteín-kinasa B (PKB), o también denominada Akt.

Las PI3K activada por su interacción con la proteína IRS cataliza la adición de un resto fosfato en la posición 3 del inositol de fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI-4,5-P<sub>2</sub>) para formar fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PI-3,4,5-P<sub>3</sub>). Este compuesto atrae proteínas que contienen dominios PH. La unión de estas proteínas a PI-3,4,5-P<sub>3</sub> favorece su activación. Una de las más importantes enzimas estimuladas por esta vía es la proteína quinasa B (PKB), serina-treonina quinasa, designada también con las siglas AKT por su relación con el oncogén retroviral v-Akt.

La transducción de señales iniciada por la insulina puede ser inhibida por varios reguladores. La autofosforilación del receptor de insulina es revertida por una proteína tirosina fosfatasa 1B también llamada **PTPN1**.

### **Familia del receptor de EGFR**

Los EGFR son de cuatro tipos: EGFR (ErbB1, HET1), ErbB2 (HER, neu), Erb3 (HER3) y ErbB4 (HER4). Dentro de las acciones biológicas de los miembros de esta familia de receptores están la diferenciación, el crecimiento, la adhesión, la migración, la apoptosis celular, entre otros.

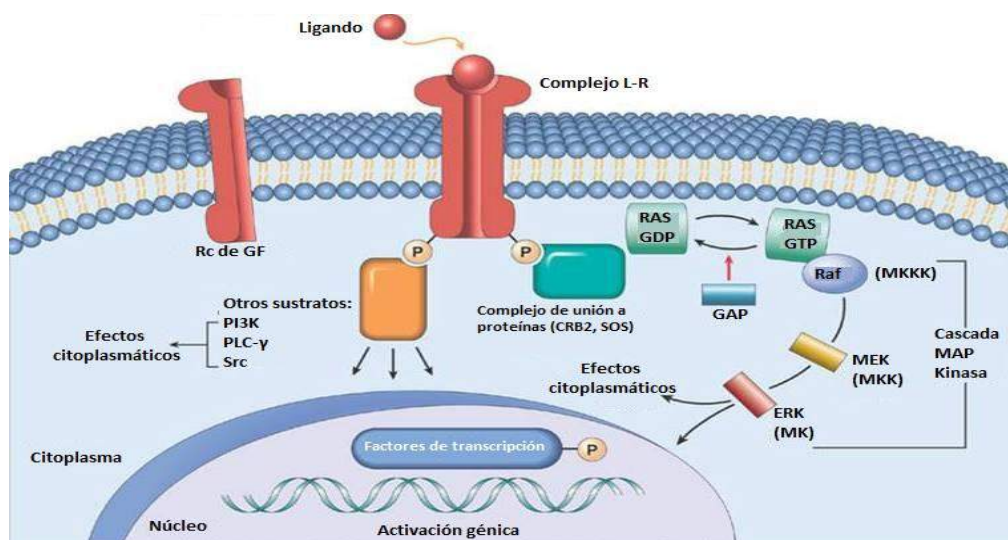
Antes de unirse el ligando, los receptores son monómeros. Tras la activación por la unión del ligando, se pueden formar homodímeros o heterodímeros y, posiblemente, oligómeros.

La estructura del EGFR, consiste en una sola macromolécula que tiene dos dominios extracelulares y un único dominio intracelular tirosina-kinasa.

La zona extracelular N-terminal presenta dos dominios que tienen la especificidad de unión, separados por otros dos dominios que intervienen en la homodimerización o heterodimerización del receptor.

La zona transmembrana tiene como función la de servir de anclaje del receptor a la membrana, ser la zona transmisora de la señal de unión del ligando y estabilizar el dímero que se forma tras esta unión.

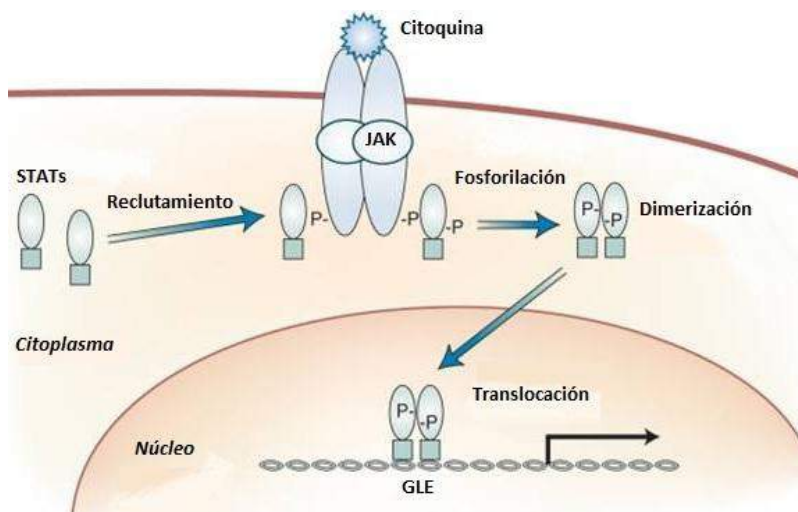
La zona intracelular C-terminal es el que tiene el dominio de tirosina quinasa. Conviene resaltar que aunque la estructura del EGFR es similar al IR, el primero es un monómero y el IR es un dímero.



Una vez activado el EGFR recluta múltiples proteínas estimulando fundamentalmente la vía de RAS/RAF/MAPK, mediada por las proteínas adaptadoras SHC y Grb2, que en el núcleo activa proteínas protooncogénicas, componentes de factores de transcripción y por lo tanto estimulando la transcripción de genes relacionados con la proliferación celular.

## RECEPTORES DE MEMBRANA QUE INTERACCIONAN CON KINASAS INTRACELULARES

Las hormonas con esta clase de receptores son proteínas, como la GH y la PRL. Sus receptores están considerados miembros de la familia de las **citoquinas**, moléculas que estimulan el crecimiento y la diferenciación celular, y tienen en común que la unión del ligando induce la interacción del receptor con miembros de las tirosina quinasa intracelulares Janus (JAK).

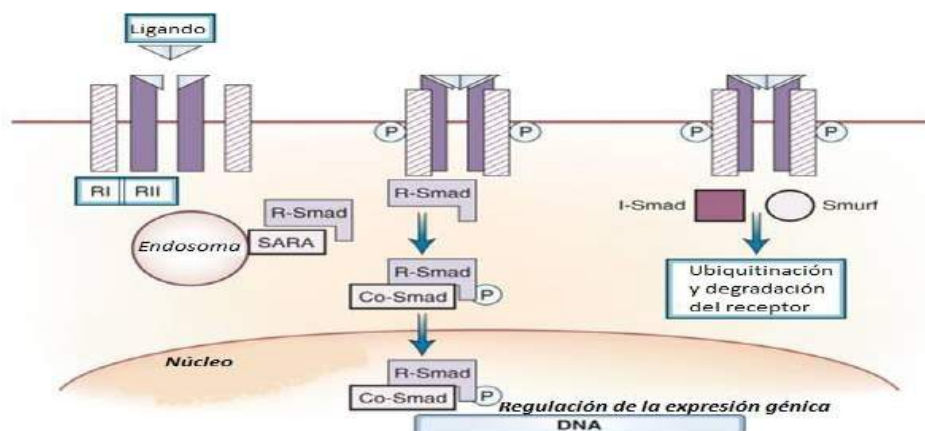


El receptor de GH (GHR) posee tres dominios: extracelular, transmembrana y citoplasmático. Cabe aclarar que el dominio intracelular carece de actividad de tirosina quinasa. La unión del ligando crea un sitio de unión para el miembro JAK-2 de las tirosina quinasa intracelulares. Esta quinasa se fosforila a sí misma y el receptor crea un sitio de unión para los miembros de los traductores de la señal y para los activadores de la transcripción (STAT), a través de sus dominios SH2. Todos los miembros de la familia STAT tienen una estructura muy conservada, presentando un dominio N-terminal, un dominio central que posee una zona de unión al ADN y un dominio C-terminal. Los STAT fosforilados son considerados factores de transcripción latente, dimerizan y se mueven al núcleo, donde se unen a secuencias específicas del ADN llamadas GAS (*γ-interferon-activated sequences*).

Este mecanismo que se describió anteriormente para la GH también está implicado en el mecanismo de transducción de otras citoquinas, la eritropoyetina, el interferón  $\gamma$  y otras interleuquinas. Este mecanismo JAK-STAT puede ser suprimido por unas moléculas llamadas SOCS (*supresor of cytokinesignaling*).

### RECEPTORES DE MEMBRANA CON DOMINIO SERINA/TREONINA-KINASA

Las hormonas con receptores de esta clase pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que incluye varios polipéptidos estructuralmente relacionados: activinas, inhibinas, isoformas del TGF- $\beta$  y proteínas morfogenéticas del hueso (BMP). En general, actúan regulando la morfogénesis, la reproducción, las respuestas inmunes, la formación del hueso, el crecimiento y la regeneración del hígado y la reparación y remodelación tisular. Aunque las inhibinas y las activinas pueden actuar de moduladores endocrinos de la hipófisis, suprimiendo o estimulando la secreción de la hormona folículo estimulante, estos factores y el resto actúan en forma autocrina o paracrina, modificando localmente diversas funciones celulares en aquellas células que expresan los receptores apropiados.



Las activinas actúan como dímeros de subunidades de inhibina/activina  $\beta$ , interactuando con un receptor heterotetramérico llamado ACTR.

Para cada péptido, los receptores tipo I y II están codificados por genes diferentes. La característica común de todos estos receptores es la posesión de un dominio extracelular, una sola región transmembrana y un dominio intracelular que posee actividad quinasa. El receptor de tipo II es capaz por sí solo de unir el ligando, mientras que el receptor de tipo I requiere que esté el de tipo II para unir el ligando. La presencia de dos receptores es indispensable para inducir los efectos biológicos. El receptor de tipo II tiene una doble actividad quinasa, serina-treonina y tirosina. Estas actividades constitutivas y la unión del ligando no modifica dicha actividad. Sin embargo, esta unión permite la unión del dímero, y la fosforilación de este receptor por la serina-treonina quinasa del receptor II (transfosforilación), que tiene como consecuencia la activación del receptor I y la inducción de los efectos biológicos.

La activación del receptor tipo I facilita la fosforilación directa de miembros de las proteínas SMAD, las cuales tras fosforilarse se translocan al núcleo. Las proteínas SMAD son tres tipos: una actúa de reguladora (R-SMAD), otra de mediadora (Co-SMAD) y la tercera de inhibidora (I-SMAD). Estas proteínas son el mensajero principal de la familia de receptores serina/treonina quinasa, aunque hay algunos estudios que implican a las MAPK en el mecanismo de transducción.

## **RECEPTORES DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS, DE LA VITAMINA D, DE LOS RETINOIDES Y DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

Esta agrupación es muy numerosa e incluye un amplio número de receptores pertenecientes a hormonas de naturaleza esteroidea: glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos, andrógenos y progesterona; derivadas de esteroides: vitamina 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>; de naturaleza retinoide: el ácido retinoico; y derivadas de aa: las hormonas tiroideas: triyodotironina y tiroxina.

Las acciones de sus miembros se creían sólo mediadas a través de receptores citoplasmáticos/nucleares, los considerados clásicos; sin embargo, desde hace tiempo se ha observado también la mediación de receptores de membrana, posiblemente translocados desde el núcleo. Es más, se han detectado receptores de membrana alternativos. Se dividirán en tres grupos:

1. Receptores nucleares clásicos
2. Receptores nucleares translocados a la membrana
3. Receptores de membrana alternativos

### **Receptores nucleares clásicos**

El receptor de glucocorticoides (GR) el receptor de mineralocorticoides (MR), los receptores de estrógenos (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ), el receptor de andrógeno (AR), los receptores de progesterona (PR-A, PR-B), el VDR (receptores de vitamina D), los receptores del ácido retinoico (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , RAR $\gamma$ ) y los receptores de las hormonas tiroideas (TR $\alpha$  y TR $\beta$ ), forman complejos con la hormona respectiva, pero puede haber reactividad cruzada con

alguno de los otros miembros, el caso típico es el de los glucocorticoides que aparte de unirse a su GR pueden unirse al MR.

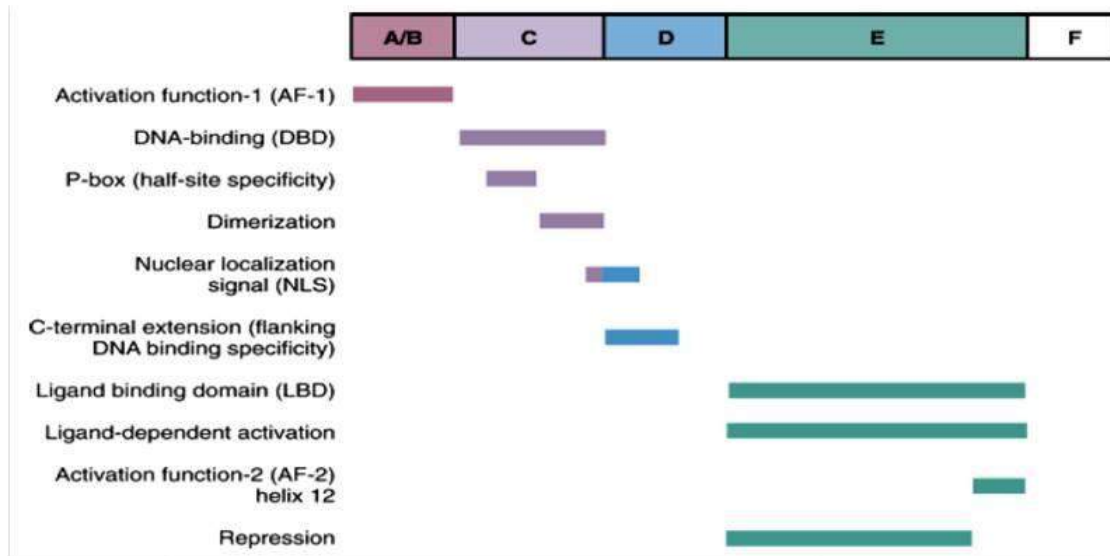
En cuando a su localización, el GR, en ausencia de la hormona, es citoplasmático y está unido a la **proteína de choque térmico 90 (HSP90)** o **chaperona**, facilitando con esta interacción la existencia del receptor en el citoplasma. Tras la unión del receptor con la hormona, la HSP90 se separa del primero y se produce la translocación de dicho receptor al núcleo, a través de los poros nucleares. Otros miembros de esta superfamilia son directamente nucleares, como es el caso de los ER.

Una vez que el complejo hormona receptor está en el núcleo, este actúa como un factor de transcripción, uniéndose a determinadas secuencias en el ADN que se denominan **elementos de respuesta a hormonas (HRE)**. Estos HRE están localizados generalmente en los promotores de genes sensibles a dichas hormonas.

### Características generales del receptor nuclear

Todos los receptores nucleares clásicos tienen seis regiones estructurales-funcionales (A-F) con diferente grado de conservación de la secuencia de aa.

La región A/B es hipervariable y posee un **dominio de activación función-1 (AF-1)**. Este dominio parece interactuar directamente con la maquinaria transcripcional basal, y con cofactores que participan en esa regulación transcripcional.



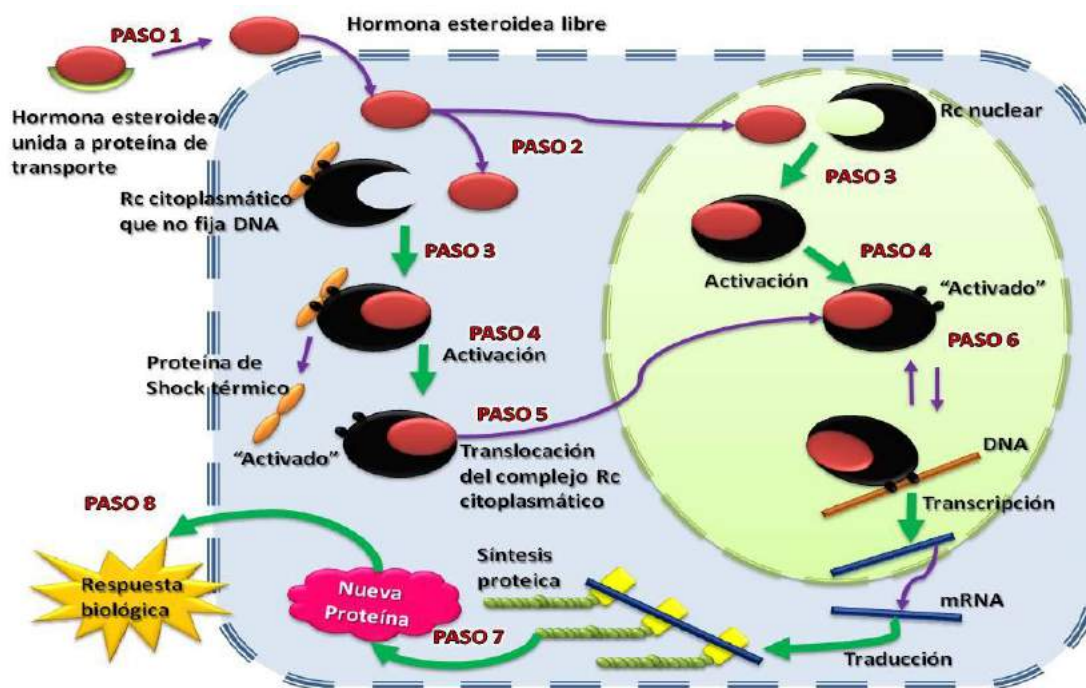
La región C corresponde al **dominio de unión al ADN (DBD)**. Está formada por dos dedos de cinc, asociados a cuatro cisteínas, a través de los cuales el receptor interacciona con el HRE apropiado en el ADN. Mientras el dedo de cinc N-terminal se une al HRE, el dedo de cinc C-terminal es necesario para la dimerización.

La región D difiere en secuencia entre los miembros y contiene una **secuencia de localización nuclear** (NLS). Esta región parece ser importante en los cambios conformacionales del receptor durante la activación y dimerización.

La región E es el **dominio de unión de la hormona** (LBD) y muestra una alta variabilidad entre los miembros. En el caso del GR, esta región contiene las secuencias de interacción proteína-proteína con la proteína HSP90. La interacción GR-HSP90 facilita la presencia del receptor como tal, sin unirse a la hormona, y previene que este GR se una al ADN en ausencia de la hormona. El LBD está también involucrado en la dimerización y está involucrado en la unión de coactivadores y correpresores.

**Receptores huérfanos:** las hormonas y vitaminas recién descritas aportan a la función de sólo una fracción del total de receptores nucleares. El resto han sido designados como **receptores huérfanos**, porque sus ligandos no son conocidos. Está claro que muchos de estos receptores se requieren para la vida y el desarrollo de órganos específicos, desde el núcleo cerebral hasta las glándulas endocrinas. Es probable que en un futuro se descubran funciones adicionales como receptores para ligandos fisiológicos, farmacológicos y ambientales.

La región F difiere en secuencia entre los miembros y parece jugar un papel en distinguir **entre antagonista y agonista del receptor**.



### Mecanismos de activación y represión transcripcional

Tras la unión a la hormona, los receptores se unen diméricamente como **homodímeros** al HRE correspondiente, este es el caso de los receptores GR, MR, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , AR, PR-A y PR-B. En cambio, los receptores VDR, RAR y los TR $\alpha$  y los TR $\beta$  se unen diméricamente como **heterodímeros** con los receptores del retinoide X al HRE correspondiente.

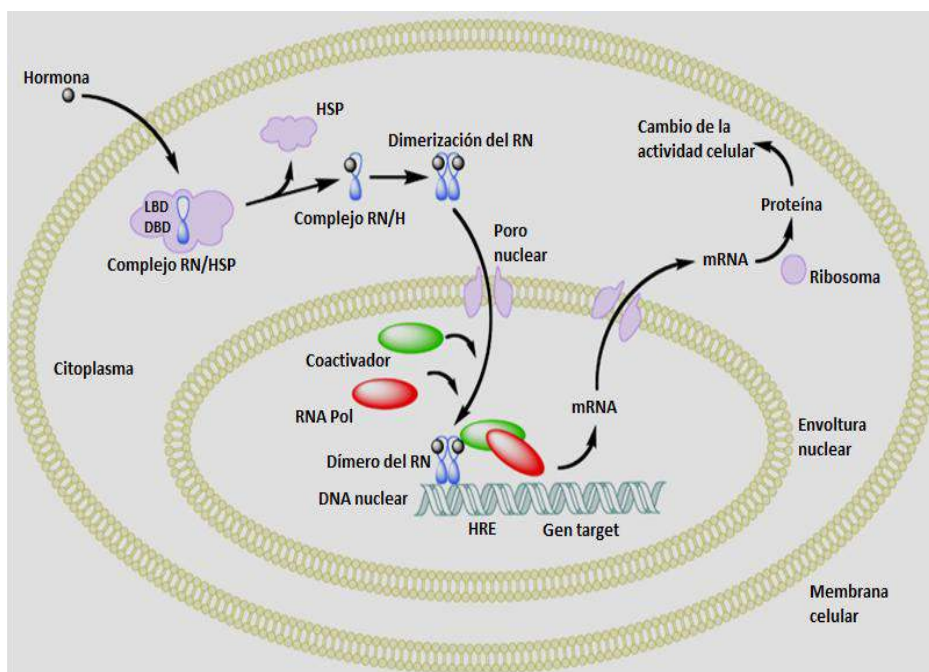


En ciertas condiciones, los receptores nucleares también pueden actuar de forma indirecta, uniéndose a otros factores de transcripción, como el AP-1.

En los procesos de activación transcripcional, el receptor nuclear sirve como una molécula que puede unir otros complejos macromoleculares, que incluyen las proteínas coactivadoras, las acetiltransferasas de histonas, factores de remodelación de la cromatina y otros factores que directa o indirectamente estimulan la maquinaria transcripcional.

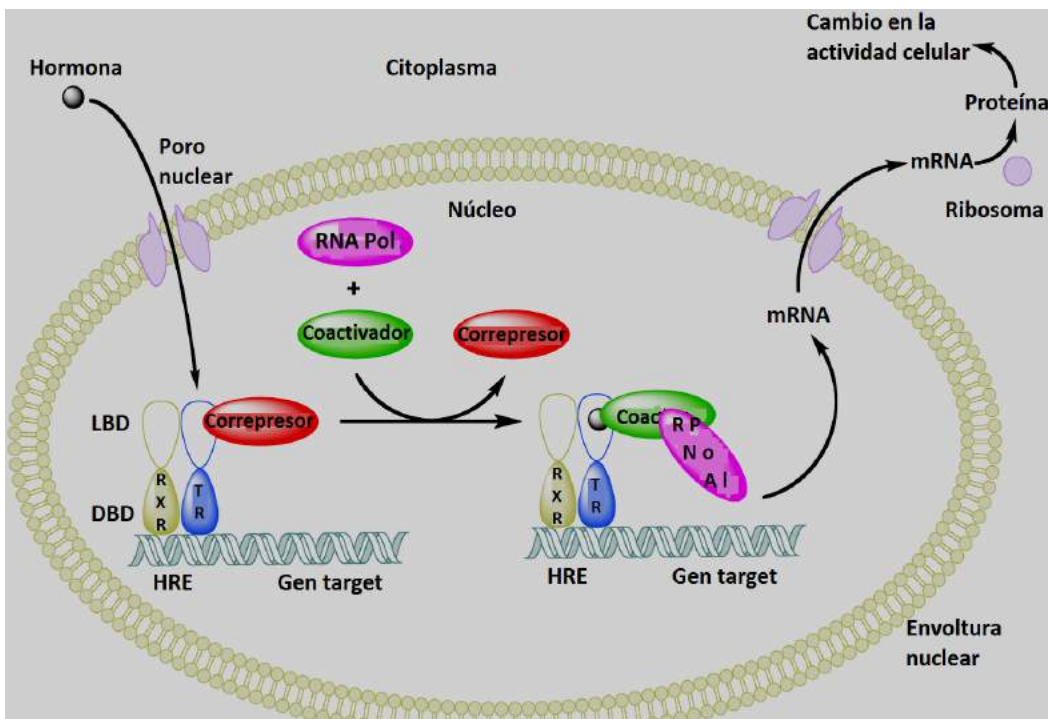
Los coactivadores más conocidos son los RN pertenecientes a las subfamilias P300 y P160.

Hay también otras subfamilias de grandes complejos, como el de las proteínas que interactúan con la vitamina D o el de las proteínas asociadas con el receptor tiroideo.



En general, se piensa que no hay una auténtica especificidad coactivador-receptor, sino que la combinación de determinados coactivadores podría ser la responsable de la especificidad de la activación transcripcional.

En el proceso de represión transcripcional, por ausencia de ligando o presencia de antagonistas, los receptores nucleares se unen a HRE negativos, formando un complejo represor con las deacilasas de histonas (HDAC) y con determinados correpresores. Los correpresores más conocidos son el receptor nuclear correpresor (NCoR) o el mediador silenciador de los receptores de ácido retinoico y receptor tiroideo (SMRT).



### Receptores nucleares translocados a la membrana

Se ha observado que para la translocación, la región E (que contiene el LBD) puede promover la localización del receptor de membrana y las acciones rápidas. Esta región del receptor puede interactuar a través de la proteína MNAR con Src, ERK y MAP, y activar la PI3K. Pero, en parte, también hace esto la región A/B. Por lo tanto, estas interacciones en las que participan dichas regiones del receptor son también importantes para la transmisión de señales rápidas.

#### Clasificación de las hormonas según su mecanismo de acción

##### I. Hormonas que se unen a receptores intracelulares

Andrógenos

Calcitriol (1,25[OH]<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>)

Estrógenos

Glucocorticoides

Mineralocorticoides

Progestágeno

Hormonas tiroideas (T3 y T4)

##### II. Hormonas que se unen a receptores de membrana

###### A. Segundo mensajero AMPc

Catecolaminas α<sub>2</sub> adrenérgicas

Catecolaminas β adrenérgicas

ACTH

ADH

Calcitonina

CRH

FSH

---

Glucagón
LH
PTH
Somatostatina
TSH
B. Segundo mensajero GMPc
ANP
NO
C. Segundo mensajero Ca <sup>+</sup> o PIP <sub>2</sub> (o ambos)
Catecolaminas α1 adrenérgicos
Angiotensina II
Oxitocina
TRH
D. Segundo mensajero una quinasa o cascada de fosfatasa
Adiponectina
GH
Insulina
Leptina
Prolactina
Factor de crecimiento insulínico tipo I y II

---

## CONCLUSIÓN

El concepto de SE posee un fundamento fisiológico y clínico, sin una anatomía uniforme, ni siquiera el mismo origen embriológico. Las hormonas siguen siendo unos mensajeros químicos imprescindibles, pero su concepto se desdibuja cuando se habla de paracrinia o autocrinia, de forma que esos *mensajeros* se confunden con proteínas de acción local, como ciertos ligandos, las citoquinas o los neurotransmisores, que a su vez pueden actuar a distancia como las clásicas hormonas, con los que los conceptos de hormona y SE a veces se diluyen en sus interacciones con los tejidos, el SI o el SNC.

Por otro lado, las relaciones del organismo humano con el medio ambiente se establecen fundamentalmente a través de los 3 grandes sistemas: SE, SNC y SI; de ahí la importancia de las interrelaciones entre todos ellos. Pero la regulación general del SE se realiza a través de cuatro grandes ejes: hipófisis-glándulas periféricas, aparato gastro-entero-pancreático, tejido adiposo y otros órganos endocrinos. En la práctica, casi todas esas conexiones se comunican con el hipotálamo, pero también con los diferentes sistemas metabólicos del organismo, constituyendo una verdadera red de señales químicas.

En conclusión y para resumir: **A nivel molecular, las vías de señalización son múltiples, amplificadoras, con posibilidad de confluir y flexibles. Los mecanismos de acción son tanto genómicos como no genómicos, y la interrelación de todos estos hechos debe proporcionar una nueva visión de la acción hormonal, que no se limita sólo al SE, sino que junto al SNC y al SI, conforma parte del gran SISTEMA NEUROINMUNOENDOCRINO.**

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Jara Albarrán A. coordinador. Endocrinología. 2° ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011.
- Kronenberg HM; Melmed S; Polonsky KS; Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 11° ed. Saunders Elsevier; 2008.
- Goldman L; Ausiello D (Editores). Cecil: Tratado de Medicina Interna. Volumen II. 23° ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2009.
- Rivero-Vilches F; de Frutos S; Rodríguez-Puyol M; Rodríguez-Puyol D; Saura M. Guanilatociclasas: procesos fisiológicos mediados por GMPc. NEFROLOGÍA 2001; 21(3):233-39.
- Bottino MC; Lanari C. Localización Extra Nuclear de Receptores Esteroides y Activación de Mecanismos no Genómicos. MEDICINA (Buenos Aires) 2010; 70: 173-184.