

Modulación de la acción alfa₁-adrenérgica por la actividad de la proteína cinasa C

ADOLFO GARCIA-SAINZ*
TERESA HERNANDEZ-SOTOMAYOR
JUAN LUIS CONTRERAS-RODRIGUEZ

CLAVES: Proteína-cinasa, acción alfa₁-adrenérgica, epinefrina, fosfoinosítidos.

La proteína cinasa C, al activarse, es capaz de bloquear la acción alfa₁-adrenérgica. Se logra dicha activación por medio de agentes farmacológicos como los ésteres del forbol o por la acción de hormonas que activan el recambio de fosfoinosítidos como: la misma epinefrina, la vasopresina o la angiotensina II. Dichos abatimiento de la acción alfa₁-adrenérgica se bloquea por inhibidores específicos de la proteína cinasa C. Los resultados obtenidos, claramente indican que la actividad de esta cinasa juega un papel modulador de la acción alfa₁-adrenérgica de la epinefrina.

La comunicación celular a través de mensajeros químicos, a los que en forma genérica se denominará hormonas, pero que incluye a hormonas, neurotransmisores, autacoides, factores de crecimiento y de diferenciación, es uno de los aspectos más apasionantes de las ciencias médicas. No es posible la existencia de vida en un organismo pluricelular si no existe comunicación entre sus células; el fenómeno salud-enfermedad, está íntimamente relacionado con la comunicación celular. En los últimos cinco años se han producido grandes avances en este campo; el laboratorio de los autores ha pro-

ducido algunas contribuciones importantes. En este trabajo se presentan algunos datos nuevos sobre la regulación de la acción alfa₁-adrenérgica hepática y un panorama del área.

Como es bien sabido, la acción de las hormonas y, en general, de los mensajeros químicos, se inicia con la interacción de éstos con proteínas, que los reconocen con exquisita selectividad, a las que llamamos receptores. Estos receptores se localizan en la membrana plasmática de las células o intracelularmente. Se hablará aquí exclusivamente de agentes cuyos receptores se encuentran localizados en la membrana plasmática de las células.

La acción de estas hormonas a nivel celular se puede dividir en tres etapas: la interacción hormona-receptor, la transducción y la progresión de la señal hormonal. La interacción hormona-receptor ocurre en la cara externa de la membrana plasmática. Consiste en la asociación química de la hormona con el sitio activo del receptor, en una forma suave,

Trabajo de ingreso del doctor Adolfo García Sáinz, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 26 de agosto de 1987.

*Académico numerario.

Todos los autores. Departamento de Bioenergética. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México.

no covalente. Dicha asociación hace que el receptor se active y permita continuar el proceso. La fase de transducción incluye desde la activación del receptor hasta la generación de una señal intracelular o segundo mensajero. La propagación de la señal consiste en los fenómenos citoplasmáticos, desde la generación del segundo mensajero hasta la producción del efecto hormonal.

Sin duda, el sistema más conocido es el de la adenilato ciclasa. Si se piensa en cómo el glucagón activa la glucogenólisis hepática, se verá que la fase inicial es la interacción del glucagón con su receptor y la consecuente activación del último. El proceso de transducción, incluye la interacción del receptor activado con una proteína membranar acopladora (llamada Ns), que a su vez se activa y estimula la actividad de la adenilato ciclasa, para que a partir del ATP celular se genere AMP cíclico. Este nucleótido cíclico inicia la propagación de la señal al activar a la proteína cinasa A (dependiente de AMP cíclico), que fosforila a una serie de proteínas, entre ellas a la fosforilasa b cinasa, que activa a la fosforilasa para que rompa el glucógeno hepático, liberando glucosa a la circulación. Otro fenómeno tan importante como el anterior pero menos conocido, es al que nos referiremos a continuación.

Recambio de fosfoinosítidos y acción hormonal

Después del descubrimiento del AMP cíclico y de su papel como segundo mensajero, prácticamente todas las acciones hormonales eran atribuidas a aumentos o disminuciones en los niveles de este nucleótido cíclico. Poco a poco fue resultando claro que podían existir otros segundos mensajeros, y el calcio libre citosólico fue uno de los candidatos más importantes. Por otro lado, ya desde los años cincuenta se había observado que algunas hormonas producían un aumento en el recambio (síntesis y degradación aceleradas) del fosfatidilinositol. Sin embargo, fue hasta 1975 que Michell¹ asoció estos dos fenómenos y propuso que el recambio de fosfoinosítidos [fosfatidilinositol y sus derivados fosforilados: el fosfatidilinositol-fosfato y el fosfatidilinositol-bifosfato (PIP₂)] desempeñaban un papel clave en la acción de hormonas que actuaban a través del calcio citosólico. Estas ideas provocan una verdadera revolución en la bioquímica de la acción hormonal y este proceso se ha convertido en una de las fronteras de investigación más activas. A continuación se presenta en forma simplificada y esquemática el funcionamiento de este sistema de transducción (Fig. 1).

La interacción hormona-receptor en la cara externa de la membrana plasmática, activa al receptor; éste a su vez activa a una proteína transductora a la que se le ha dado el nombre de Np, que estimula a una fosfolipasa de tipo C (FL-C) específica para el

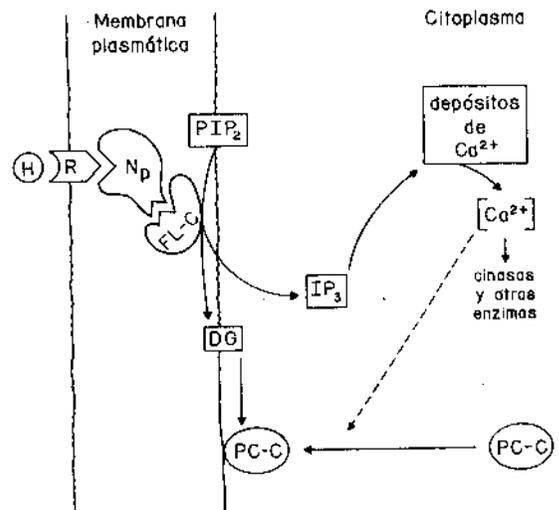


Fig. 1. Modelo esquemático de la acción de fosfoinosítidos. H, hormona; R, receptor; Np, proteína acopladora; FL-C, fosfolipasa C; PIP₂, fosfatidilinositol bifosfato; DG, diacilglicérido; IP₃, inositol trifosfato; PC-C, proteína cinasa C.

fosfatidilinositolbifosfato (PIP₂), el cual es hidrolizado a dos compuestos: el inositol trifosfato (IP₃) hidrosoluble, que difunde al citoplasma celular, y el diacilglicérido (DG), compuesto hidrofóbico que permanece, por lo menos en parte, en la membrana plasmática. Estos dos compuestos, el IP₃ y el DG, son los segundos mensajeros del sistema.

El IP₃ se fija a receptores intracelulares existentes en el retículo endoplásmico y ocasiona liberación de calcio al citosol.² Como es bien conocido, el calcio libre se mantiene en niveles muy bajos en el citoplasma de las células (entre 100 y 300 nanomolar). Bajo la acción de algunas hormonas y por medio del IP₃, la concentración de calcio en el citoplasma puede aumentar entre tres y diez veces. Dicho aumento en la concentración de este catión activa a una gran variedad de enzimas, entre ellas algunas proteínas cinasas, lo cual conduce al desencadenamiento de los efectos hormonales.

Por otro lado se ha descubierto una enzima que es activada por DG, la proteína cinasa C. Esta proteína existe en dos localizaciones: soluble en el citoplasma y asociada a la membrana plasmática y es capaz de fosforilar a múltiples proteínas, tanto citosólicas como de membrana.³ Es por lo tanto bajo la acción de esta proteína cinasa C y de las enzimas activadas por el calcio (cinasa y otras enzimas), que se propaga la acción de las hormonas que utilizan este sistema de transducción.^{2,4} Dentro de los receptores que se sabe utilizan este sistema de transducción se encuentran los siguientes: el receptor alfa₁-adrenérgico de la epinefrina, el V₁ de vasopresina, el A₁ de la angiotensina II, el H₁ de la histami-

na, el 5-HT₂ de la serotonina y el M₁ de los agentes colinérgicos muscarínicos, entre otros.

Esteres del forbol y respuesta alfa₁-adrenérgica

Los ésteres del forbol son una serie de agentes promotores de tumores que han sido utilizados por muchos años en investigación. Sin embargo, no fue sino hasta hace muy pocos años que se logró definir su mecanismo de acción.³ Estos agentes, ejercen sus efectos al activar a la proteína cinasa C, ya que poseen cierta semejanza estructural con el DG.⁵

En hepatocitos aislados de rata, se ha demostrado que las hormonas que actúan activando el recambio de fosfoinosítidos inducen la fosforilación de entre 10 y 12 proteínas citosólicas.⁶ Este patrón de fosforilación de proteínas es reproducido totalmente por la combinación de ionóforos de calcio y ésteres del forbol; estos datos sugieren que los efectos de estas hormonas son mediados por cinasas dependientes de calcio y por la proteína cinasa C.⁶

Con el fin de determinar con precisión el papel de la proteína cinasa C en los efectos metabólicos, se decidió estudiar qué acciones eran reproducidas por los ésteres del forbol. Para sorpresa de los autores, los ésteres activos del forbol nos reproducen los efectos de las hormonas, pero son capaces de bloquear selectivamente la acción alfa₁-adrenérgica hepática.⁷⁻¹² Esto se ilustra en la figura 2, donde se puede observar que la epinefrina produce una estimulación de la ureogénesis hepática en hepatocitos de rata; este efecto de la epinefrina está mediado por la activación de los receptores alfa₁-adrenérgicos. En la misma figura puede apreciarse que si a las

células se les agrega forbol 12-miristato-13-acetato (PMA) a una concentración de 100 nanomolar, el efecto de la epinefrina prácticamente desaparece. Este efecto del forbol activo no bloquea las acciones de otras hormonas, como las de la vasopresina o las de la angiotensina II en hepatocitos.⁷⁻¹² El orden de potencia de los diversos ésteres del forbol para bloquear la acción alfa₁-adrenérgica es idéntico al conocido para activar a la proteína cinasa C;^{7,8,10} éste es un criterio farmacológico importante, que permite sugerir el papel de esta cinasa.

Este descubrimiento causó rápidamente un gran impacto y ha sido comprobado por otros autores en hepatocitos¹³⁻¹⁵ y en otros muchos sistemas modelo, como son: músculo liso vascular en cultivo,¹⁶ rebanadas de hipocampo,¹⁷ aorta de rata,^{18,19} células DDT1 derivadas de un tumor de músculo liso de hamster,²⁰ células neuronales PC12.²¹ Es interesante señalar que existe por lo menos una excepción; nosotros observamos que en la aorta de conejo, la estimulación del recambio de fosfoinosítidos inducida por los agentes alfa₁-adrenérgicos no es bloqueada por los ésteres del forbol activos.⁹ Datos similares han sido publicados estudiando la contracción muscular como parámetro.¹⁹

Una pregunta importante es: ¿cómo se produce el bloqueo inducido por los ésteres del forbol? Dado que la acción es selectiva sobre las acciones alfa₁-adrenérgicas y que la proteína cinasa C lo que hace es fosforilar proteínas, nosotros sugerimos como mecanismo responsable la fosforilación del receptor.⁷⁻¹² Por otro lado, la fosforilación de receptores puede cambiar su afinidad por agonistas; varios grupos, incluyendo el nuestro, han podido demostrar que los ésteres del forbol disminuyen la afinidad para agonistas del receptor alfa₁-adrenérgico en células intactas.^{10,16,20} Además, recientemente el grupo de Lefkowitz²⁰ logró demostrar directamente la fosforilación del receptor alfa₁-adrenérgico inducida por ésteres del forbol, en células de origen muscular. En resumen los datos indican lo siguiente: la activación de la proteína cinasa C por los ésteres del forbol induce la fosforilación del receptor alfa₁-adrenérgico, lo cual disminuye su afinidad por la hormona y conduce a un bloqueo de las acciones de la epinefrina mediadas a través de este receptor.

Estímulos fisiológicos e inhibidores de la proteína cinasa C

La siguiente pregunta que nos hicimos fue la siguiente: ¿los estímulos fisiológicos son capaces de reproducir el bloqueo alfa₁-adrenérgico que causan los ésteres del forbol? El principal problema es obtener condiciones en las cuales la epinefrina, a través del receptor alfa₁-adrenérgico, sea capaz de producir efectos metabólicos, mientras que otras hormonas que estimulen fisiológicamente a la proteína

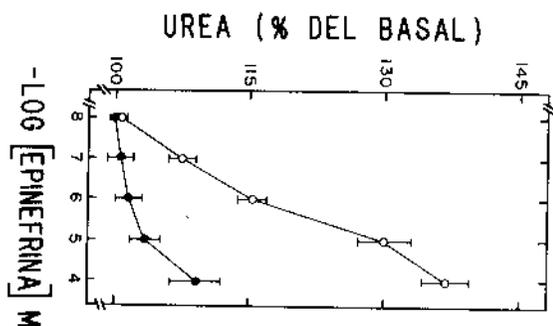


Fig. 2. Efecto de la adrenalina y de los ésteres de forbol sobre la ureogénesis en hepatocitos aislados. Los hepatocitos fueron incubados en ausencia (círculos vacíos) o presencia de forbol-miristato-acetato 100 nmolar (círculos llenos) con diversas concentraciones de epinefrina (con propranolol 10 micromolar para bloquear toda acción beta-adrenérgica). Los resultados se expresan como porcentaje de la ureogénesis basal que fue 20 ± 1 nmoles/mg de células peso húmedo. Se presenta el promedio y las líneas verticales indican el error estándar de 6 a 7 determinaciones, usando diferentes preparaciones de células.

cinasa C, como la vasopresina y la angiotensina II, no lo sean. Afortunadamente contamos con tres condiciones en las cuales se expresa la acción metabólica de la epinefrina, pero no la de los péptidos vasopresores, vasopresina y angiotensina II.¹¹ Ello ha permitido sugerir la existencia de dos mecanismos en la acción alfa₁-adrenérgica, ambos sensibles a la acción de la proteína cinasa C.²²⁻²⁴ Una de estas condiciones es el hipotiroidismo; en hepatocitos de un animal hipotiroideo la epinefrina es capaz de estimular la ureogénesis, pero tanto la vasopresina como la angiotensina II son incapaces de hacerlo, aunque sí estimulan el recambio de fosfoinosítidos.²³

Como se ilustra en la figura 3, la acción alfa₁-adrenérgica de la epinefrina se manifiesta en una estimulación dosis-dependiente, de la ureogénesis en hepatocitos de una rata hipotiroidea. Se presenta además cómo la vasopresina es capaz de inhibir el efecto de la epinefrina; esta inhibición es dependiente de la concentración de vasopresina empleada y tiene un carácter claramente de tipo no competitivo (Fig. 3). Hemos realizado experimentos similares usando diversas condiciones experimentales, tanto con vasopresina como con angiotensina II; los datos indican claramente que la estimulación fisiológica de la proteína cinasa C es capaz de bloquear la acción alfa₁-adrenérgica.^{11,12}

Con el fin de asegurarse aún más de la participación de la proteína cinasa C, se trató de bloquear esta acción con inhibidores de esta cinasa. Hemos utilizado varios inhibidores, y todos ellos son capaces de inhibir el bloqueo de la acción alfa₁-adrenérgica.²⁵ En la figura 4 se ilustra un experimento usando a uno de estos inhibidores, la N-(6-aminohexil)-5-cloro-1-naftalensulfonamida (conocida como W-7 y que es además un buen inhibidor de la calmodulina). Como puede apreciarse, en las células control se produce un claro incremento de la ureogénesis por la estimulación alfa₁-adrenérgica que la vasopresina inhibe en forma no competitiva. Sin embargo, en células incubadas con el inhibidor, la estimulación alfa₁-adrenérgica produce un claro efecto, pero éste ya no es inhibido por la vasopresina (Fig. 4). Debe mencionarse que el W-7 no antagoniza el recambio de fosfoinosítidos inducido por la vasopresina.²⁵

Translocación de la proteína cinasa C

Como se ilustra en la figura 1, en algunos tejidos se ha observado que la activación de la proteína cinasa C por los diacilglicéridos hace que ésta se asocie a la membrana plasmática de las células, posiblemente con la participación del calcio. Nosotros nos preguntamos qué ocurre con la actividad de esta cinasa asociada a la membrana en los hepatocitos, bajo la acción de estímulos farmacológicos (ésteres activos del forbol), fisiológicos (hormonas) y con inhibidores de la cinasa. Resultados preliminares de nuestro

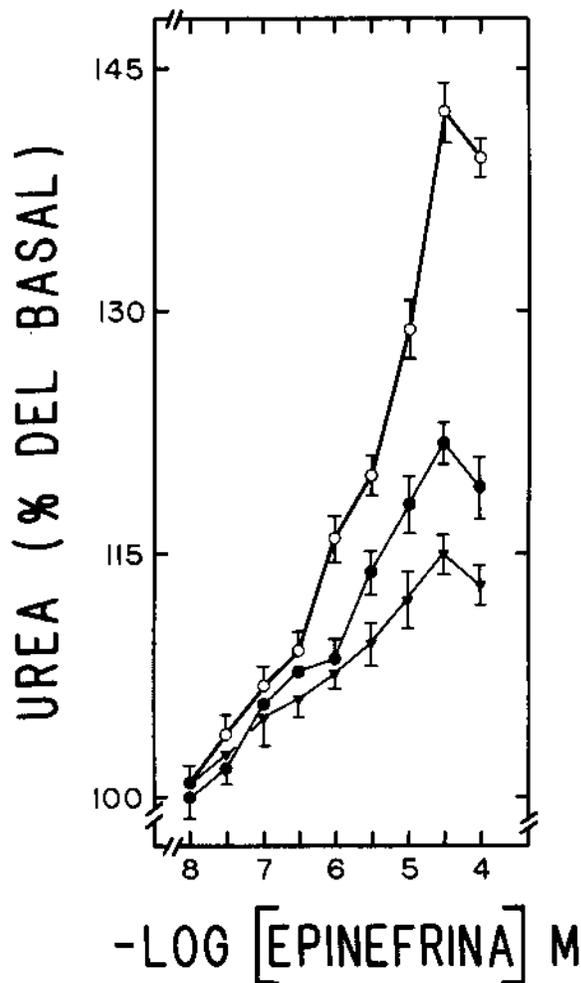


Fig. 3. Efecto de la vasopresina sobre la estimulación alfa₁-adrenérgica de la ureogénesis en hepatocitos de rata hipotiroidea. Las células fueron incubadas con propranolol 10 micromolar y diferentes concentraciones de epinefrina en la ausencia (círculos vacíos) o presencia de 1 nanomolar (círculos llenos) o 10 nanomolar (triángulos llenos) vasopresina. Se grafican los promedios y las líneas verticales indican el error estándar de 6-7 determinaciones usando diferentes preparaciones celulares. La producción basal de urea fue de 18 ± 1 nanomoles/ mg de células peso húmedo.

laboratorio indican que tanto los ésteres de forbol como las hormonas vasopresina, angiotensina II e incluso la epinefrina, son capaces de aumentar la actividad asociada a la membrana de dos a cuatro veces, y ocasionar disminución de la actividad en el citoplasma; es decir, que estos estímulos inducen una translocación de la enzima del citoplasma a la membrana plasmática. Por otro lado, los inhibidores de la proteína cinasa C bloquean este efecto, tanto en células tratadas con ésteres del forbol como en las estimuladas por hormonas.

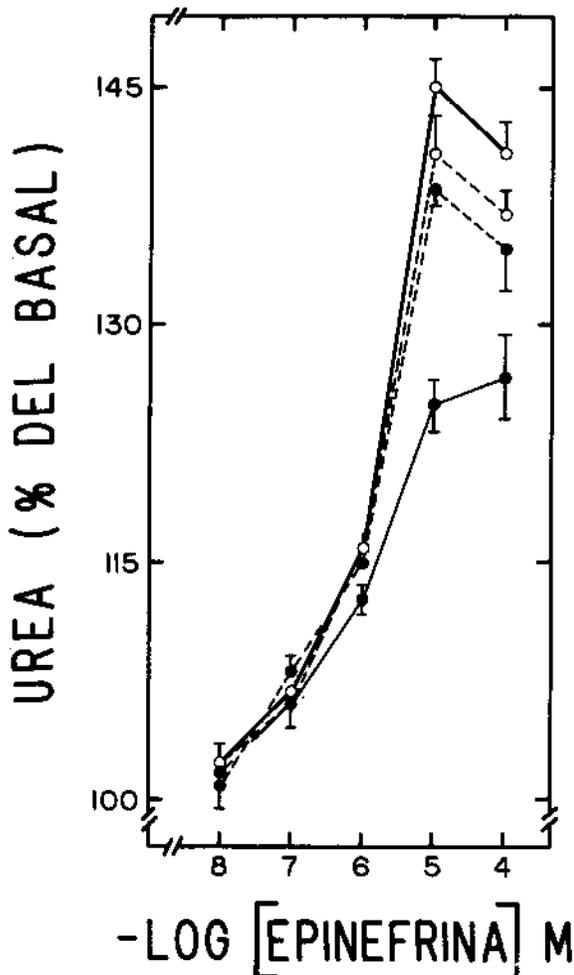


Fig. 4. Efecto del W-7 sobre la inhibición de la acción alfa-adrenérgica inducida por la vasopresina. Hepatocitos de rata hipotiroidea fueron incubados con propranolol 10 micromolar y diferentes concentraciones de epinefrina, en ausencia (círculos vacíos) o presencia de 1 nanomolar vasopresina y sin (línea continua) o con (línea discontinua) 10 micromolar W-7. Ni la vasopresina ni el W-7 afectaron la producción basal de urea, que fue de 20 ± 1 nmol/ mg de células peso húmedo. Otras indicaciones como en la figura anterior.

Perspectivas

Hemos realizado, a lo largo de los últimos años, un estudio sistemático explorando el papel de la proteína cinasa C como modulador de la respuesta alfa-adrenérgica hepática. Los resultados indican claramente que la actividad de esta enzima regula la capacidad de respuesta de la célula. La fosforilación del receptor determina si la célula "escucha" o no el mensaje alfa-adrenérgico. Este proceso es rápido y muy dinámico; puede o no ser reversible.^{2,12} El número de agentes que estimulan el recambio de fosfoinosítidos es enorme,¹⁻³ y todos ellos potencialmente activan a la proteína cinasa C cuando actúan.

Por otro lado, debe tomarse en cuenta que la activación de esta proteína cinasa no sólo conduce a la fosforilación del receptor alfa-adrenérgico, sino que existen sólidas evidencias de que otros receptores, como el de la insulina y el del factor de crecimiento epidérmico, también son susceptibles de ser fosforilados por esta cinasa. La fosforilación de los receptores puede tener varios papeles; como se ha presentado a lo largo de este trabajo, uno de éstos es desacoplarlo del sistema transductor. Por otro lado, existen sugerencias de que la fosforilación puede ser una señal para que los receptores y otras proteínas de la membrana plasmática (como algunos transportadores) sean internalizados y procesados por la maquinaria celular.

Los ésteres del forbol, cuya única acción bioquímica conocida es la de activar a la proteína cinasa C, son agentes promotores de la producción de tumores. Ellos, por sí mismos, no causan las tumorações, pero favorecen que los inductores actúen. Es decir, permiten la generación de condiciones propicias para que las células sean transformadas por los agentes tumorigénicos. Es posible que la fosforilación de las proteínas, tanto citoplásmicas como membranales, desempeñe un papel crítico en todas estas acciones.

La actividad de la proteína cinasa C parece tener un papel fundamental en diversos procesos biológicos de enorme importancia, y tan variados como son: la comunicación celular, la desensibilización y la transformación maligna. Sin duda, lo conocido es sólo una minúscula fracción de lo que hay por conocer.

Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Antonio Peña, director del Instituto de Fisiología Celular, su continuo apoyo y estímulo. Agradecen a la señora Guadalupe Ramírez su paciente y eficiente apoyo secretarial.

Este trabajo ha sido apoyado, para su realización, por la "Fundación Miguel Alemán".

Referencias

1. MICHELL RH: *Inositol phospholipids and cell surface receptor function*. Biochim Biophys Acta, 1975; 415:81
2. BERRIDGE MJ; IRVINE RF: *Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction*. Nature, 1984; 312:315.
3. NISHIZUKA Y: *Studies and perspectives of protein kinase C*. Science, 1986; 233:305.
4. COHEN P: *The role of protein phosphorylation in neural and hormonal control of cellular activity*. Nature, 1982; 296:613.
5. CASTAGNA M; TAKAI Y; KAIBUCHI K; SANO K; KIKKAWA U; NISHIZUKA Y: *Direct activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase by tumor-promoting phorbol esters*. J Biol Chem, 1982; 257:7847.

6. GARRISON JC; JOHNSEN DE; CAMPANILE CP: Evidence for the role of phosphorylase kinase, protein kinase C and other Ca^{2+} -sensitive protein kinases in the response of hepatocytes to angiotensin II and vasopressin. *J Biol Chem* 1984; 259:3283.
7. CORVERA S; GARCIA-SAINZ JA: Phorbol esters inhibit α_1 -adrenergic stimulation of glycogenolysis in isolated rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984; 119:1128.
8. GARCIA-SAINZ JA; MENDLOVIC F; MARTINEZ-OLMEDO MA: Effect of phorbol esters on α_1 -adrenergic-mediated and glucagon-mediated actions in isolated rat hepatocytes. *Biochem J*, 1985; 228: 277.
9. GARCIA-SAINZ JA; VILLALOBOS-MOLINA R; CORVERA S; HUERTA-BAHENA J; TSUJIMOTO G; HOFFMAN BB: Differential effects of adrenergic agonists and phorbol esters on the α_1 -adrenoceptors of hepatocytes and aorta. *Eur J Pharmacol*, 1985; 112: 393.
10. CORVERA S; SCHWARZ KR; GRAHAM RM; GARCIA-SAINZ JA: Phorbol esters inhibit α_1 -adrenergic effects and decrease the affinity of liver α_1 -adrenergic receptors for (-) epinephrine. *J Biol Chem* 1986; 261:520.
11. GARCIA-SAINZ JA; TUSSIE-LUNA MI; HERNANDEZ-SOTOMAYOR SMT: Phorbol esters, vasopressin and angiotensin II block α_1 -adrenergic action in rat hepatocytes. Possible role of protein kinase C. *Biochim Biophys Acta*, 1986; 887: 69.
12. GARCIA-SAINZ JA; HERNANDEZ-SOTOMAYOR SMT; TUSSIE-LUNA MI: Homologous and heterologous desensitization of one of the pathways of the α_1 -adrenergic action. Effect of epinephrine, vasopressin, angiotensin II and phorbol 12-myristate 13-acetate. *Biochim Biophys Acta*, 1986; 887: 73.
13. LYNCH CJ; CHAREST R; BOCCCKINO SB; EXTON JH; BLACKMORE PF: Inhibition of hepatic α_1 -adrenergic effects and binding by phorbol myristate acetate. *J Biol Chem*, 1985; 260: 2844.
14. COOPER RH; COLL KE; WILLIAMSON JR: Differential effects of phorbol ester on phenylephrine and vasopressin-induced Ca^{2+} mobilization in isolated hepatocytes. *J Biol Chem* 1985; 260: 3281.
15. VAN DE WERVE G; PROIETTO J; JEANRENAUD B: Control of glycogen phosphorylase interconversion by phorbol esters, diacylglycerol, Ca^{2+} and hormones in isolated rat hepatocytes. *Biochem J* 1985; 231: 511.
16. COTECCHIA S; LEEB-LUNDBERG LMF; HAGEN PO; LEFKOWITZ RJ; CARON MG: Phorbol ester effects on α_1 -adrenoceptor binding and phosphatidylinositol metabolism in cultured vascular smooth muscle cells. *Life Sci*, 1985; 37:2389.
17. LABARCA R; JANOWSKY A; PATEL J; PAUL SM: Phorbol esters inhibit agonist-induced [3H] inositol-1-phosphate accumulation in rat hippocampal slices. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 123: 703.
18. DANTHULURI NR; DETH RC: Phorbol ester-induced contraction of arterial smooth muscle and inhibition of α_1 -adrenergic response. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 125:1103.
19. McMILLAN M; CHERNOW B; ROTH BL: Phorbol esters inhibit α_1 -adrenergic receptor-stimulated phosphoinositide hydrolysis and contraction in rat aorta. Evidence for a link between vascular contraction and phosphoinositide turnover. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 134:870.
20. LEEB-LUNDBERG LMF; COTECCHIA S; LOMASNEY JW; DeBERNARDIS JF; LEFKOWITZ RJ; CARON MG: Phorbol esters promote α_1 -adrenergic receptor phosphorylation and receptor uncoupling from inositol phospholipid metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985; 82: 5651.
21. VICENTINI LM; DIVIRGILIO F; AMBROSINI A; POZZAN T; MELDOLESI J: Tumor promoter phorbol 12-myristate, 13-acetate inhibits phosphoinositide hydrolysis and cytosolic Ca^{2+} rise induced by the activation of muscarinic receptors in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 127:310.
22. CORVERA S; HERNANDEZ-SOTOMAYOR SMT; GARCIA-SAINZ JA: Modulation by thyroid status of cyclic AMP-dependent and Ca-dependent mechanism of hormone action in rat liver cells. Possible involvement of two different transduction mechanism in α_1 -adrenergic action. *Biochem Biophys Acta*, 1984; 803: 95.
23. GARCIA-SAINZ JA; CONTERAS-RODRIGUEZ JL: Possible existence of two mechanisms involved in α_1 -adrenergic actions effect of SGD 101/75. *Eur J Pharmacol* 1986; 125: 103.
24. GARCIA-SAINZ JA; HERNANDEZ-SOTOMAYOR SMT: Adrenergic regulation of gluconeogenesis: possible involvement of two mechanisms of signal transduction in α_1 -adrenergic action. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985; 82: 6727.
25. GARCIA-SAINZ JA; HERNANDEZ-SOTOMAYOR SMT: Inhibitors of protein kinase C block the α_1 -adrenergic refractoriness induced by phorbol 12-myristate 13-acetate, vasopressin and angiotensin II. *Eur J Biochem*, 1987; (en prensa.)

COMENTARIO OFICIAL

ENRIQUE HONG*

El trabajo de ingreso del doctor J. Adolfo García Sáinz representa una propuesta interesante y novedosa que nos permite entender mejor los fenómenos relacionados con la transmisión adrenérgica. Inicialmente se consideraba que la estimulación de las terminales adrenérgicas nerviosas daba lugar a la liberación de noradrenalina hacia el espacio sináptico y que la unión de dicho mediador químico al receptor adrenérgico constituía el gatillo necesario para que el efector se activara. Posteriormente se empezó a complicar el esquema de transducción de la respuesta adrenérgica, al proponerse que adicionalmente a la unión de la noradrenalina con el receptor adrenérgico, era necesaria la liberación de un segundo mensajero intracelular, el cual era responsable de comunicar el estímulo adrenérgico.

Se han postulado varios segundos mensajeros, dependiendo del receptor involucrado. Así, el AMP cíclico parece ser el responsable de la transducción del mensaje en el caso de los receptores adrenérgicos beta, mientras que el recambio de los fosfoinosítidos desempeña un papel importante en el caso de los receptores adrenérgicos alfa₁, ya que dicho recambio produce incremento en la concentración plasmática de calcio, y esto activa una gran cantidad de enzimas.

*Académico numerario.

En el trabajo presente se postula que la estimulación adrenérgica resulta en la activación de la proteína cinasa C, una enzima que posee la capacidad de fosforilar a diversas proteínas. Uno de los sitios en donde actúa es el propio receptor alfa₁, lo cual resulta en un cambio conformacional del receptor; por lo tanto, en disminución de su afinidad por los agonistas alfa₁, y consecuentemente, en menor respuesta adrenérgica. Otra forma de explicarlo sería considerar que la proteína cinasa C consiste en un sistema de retroalimentación negativo, que hace que cuando la estimulación exagerada de los receptores alfa₁ produzca una gran concentración intracelular de fosfoinosítidos (como el diacilglicerol), se active la proteína cinasa C, la cual al fosforilar al receptor alfa₁, tendería a disminuir la respuesta adrenérgica. Adicionalmente se encuentra que dicho sistema enzimático también puede ser estimulado por otras sustancias endógenas, como la vasopresina o la angiotensina II, o bien por compuestos exógenos como los ésteres de forbol. Por lo tanto, podría considerarse que las sustancias mencionadas anteriormente potencian el efecto de retroalimentación negativo de la proteína cinasa C sobre la transducción adrenérgica alfa₁.

El trabajo presente, como muchos otros publicados previamente por el doctor García Sáinz, nos muestra la gran calidad científica y originalidad de

uno de los investigadores jóvenes más productivos del país. En ocasiones resulta difícil clasificar al doctor García Sáinz en relación a la especialidad que cultiva. Ello se debe en parte a que si bien utiliza procedimientos bioquímicos, sus enfoques son generalmente farmacológicos, pero quizás la razón principal es que tanto farmacólogos como

bioquímicos se enorgullecen de que el doctor García Sáinz pertenezca a sus comunidades científicas.

Quisiera mencionar que es un placer y un distinguido honor el haber sido elegido para comentar el trabajo del doctor García Sáinz y quiero aprovechar la presente ocasión para darle la más cordial bienvenida a nuestra Corporación.