

Fisiología y patología molecular de los receptores celulares

Enrique Piña Garza

RESUMEN

Se presenta una breve revisión de los siguientes aspectos sobre los receptores celulares: la evolución del concepto hasta el estado actual, el elevado y creciente número de trabajos científicos que se realizan en el tema, el amplísimo y heterogéneo campo de su participación en la fisiología celular, los aspectos comunes en sus componentes químicos y en su funcionamiento, y su impacto en situaciones patológicas.

SUMMARY

A brief review about the following issues of cell receptors is presented: concept historical evolution, the increasing amount of scientific work on this topic, their broad and heterogeneous influence on cellular physiology, the chemical and functional shared by most of them, and their growing impact on human pathology.

Evolución de una idea. No resulta fácil precisar quién acuñó el término receptor y con qué connotación. La palabra receptor no aparece en el índice final ni en la tabla de materias de uno de los libros de fisiología de 1924, el *Traité élémentaire de Physiologie*, escrito por E. Gley. Para 1937, Best y Taylor, en su ahora clásico libro de fisiología, señalan que el receptor es un órgano que por excitación da origen a un impulso. Limita la idea de receptor al sistema nervioso y lo identifica estructuralmente como un órgano, recordemos que por órgano se entendía una estructura organizada con una finalidad funcional y constituida por diferentes tipos de células.

En su libro de fisiología P. Bard escribió en 1961: receptor, célula especializada en ser excitada por pequeños cambios en su ambiente. En el libro de H. D. Patton de 1965 se lee: "receptor, porción aferente terminal (de una célula) que ocasiona una despolarización en respuesta a tipos específicos de estímulos físicos; el receptor es un sistema transductor, esto es, transforma un tipo de energía en otra". En los primeros años de la década de los 80 se aisló y purificó el receptor de la acetilcolina. Se trata de un complejo polipeptídico contenido en la membrana celular, el cual en situación fisiológica y en presencia de acetilcolina cambia la permeabilidad de la membrana a los iones y ocasiona una despolarización de la membrana y una respuesta celular. Una definición actualizada de receptor se refiere a estructuras proteicas, de reconocimiento específico, con capacidad para iniciar una respuesta celular.

Los receptores constituyen la base molecular de la comunicación intercelular. Se encuentran en prácticamente todas las células, desde las bacterias hasta las neuronas más especializadas y son el sustrato molecular de fenómenos fisiológicos tan disímiles como la quimiotaxis, el reconocimiento celular, las respuestas inmunológicas, la acción hormonal, la distribución y movilización de colesterol en los tejidos de los

mamíferos, la comunicación nerviosa, la respuesta inflamatoria, la percepción por los órganos de los sentidos, el registro de la concentración de gases en sangre, la respuesta plaquetaria, el crecimiento y la reproducción celular, la contracción muscular voluntaria, la expresión de ciertos genes, la acción de agentes opiáceos y posiblemente de todos los psicofármacos, la respuesta a las presiones sanguíneas, y hasta la memoria. La lista, no exhaustiva, es impresionante.

En cuanto a las características estructurales del receptor se cambió de órgano a célula, de célula a porción de célula, y finalmente a complejo polipeptídico. Se mantiene la idea de que los receptores reconocen específicamente señales físicas o químicas y que hay respuestas particulares y específicas al ser ocupado el receptor.

Trabajos sobre receptores. ¿Cómo se acumuló tal cantidad de información en relación con los receptores? Con una cantidad todavía mayor de trabajo experimental. El cuadro presenta el número de artículos científicos que, en el año indicado, aparecieron en el Index Medicus bajo el rubro genérico de "receptores". Para 1991 habrá más de 12,000 artículos sobre el tema y es probable que sean más de 20,000 los publicados únicamente en el año de 1995, y si la tendencia sigue igual, serán cerca de 40,000 los que aparecerán sólo durante el año 2000.

Otro indicador del interés de los investigadores hacia los receptores se refiere al contenido de una de las publicaciones clásicas de la fisiología, el *Annual Review of Physiology*, volumen 53 de 1991, contiene 36 artículos, en 19 de ellos se refieren a aspectos estrechamente ligados con la fisiología de los receptores. Los siguientes ejemplos señalan los temas de actualidad:

- receptores a feromonas en levaduras,
- regulación de receptores β -adrenérgicos en estados fisiopatológicos del corazón,

- control del crecimiento y diferenciación de las células vasculares por sus receptores a proteínas extracelulares,
- factores de crecimiento cardíaco y proto-oncogenes,
- crecimiento y diferenciación de músculos por medio de factores de crecimiento,
- proliferación de células endoteliales por factor de crecimiento derivado de plaquetas,
- canales de K^+ (en células musculares) modificados por Mg^{2+} ,
- canales de K^+ (en células musculares) modificados por Mn^{2+} ,
- canales de iones y calmodulina en *Paramecium*,
- canales de iones y transporte de sales en el colon,
- cargas de superficie y canales,
- receptores a surfactantes pulmonares,
- control hormonal del sistema surfactante en pulmones fetales,
- receptores de las células del oído,
- receptores de las células de los órganos vestibulares,
- regulación de la respuesta de los receptores adrenérgicos por medio de la modulación en la expresión del gen del receptor.
- canales epiteliales del Na^+ y proteínas G. Respuesta al RNA en *Xenopus*.

Funcionamiento de los receptores

Características generales. No hay duda de que cada receptor tiene sus particularidades, sin embargo, todos los receptores tienen una serie de características comunes las cuales se revisan brevemente a continuación. El receptor reconoce específicamente un mensaje, puede ser un fotón, o tratarse de una vibración a determinada longitud de onda, o una hormona, o una apoproteína.

El receptor recibe así un mensaje, interacciona con él, lo reconoce y lo acepta, y el receptor al ser ocupado por el mensaje sufre un cambio conformacional para que otra molécula traduzca el mensaje originando un segundo mensajero, ahora de ubicación intracelular (Figura 1). De ordinario la

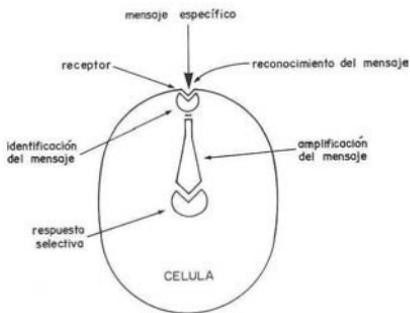


Figura 1. Características generales de los receptores.

señal se amplifica, en ocasiones millones de veces, y aparecen una o más respuestas selectivas y siempre las mismas de acuerdo con el mensaje inicial; así por ejemplo, con la acetilcolina unida a su receptor en una célula muscular siempre habrá una despolarización de la membrana y mayor entrada de sodio; con el glucagón unido a su receptor hepático se elevará el AMP cíclico y se incrementará la síntesis de urea y de glucógeno, etc. Se pueden enlistar y analizar las características sobresalientes para el funcionamiento de los receptores:

- son glicoproteínas,
- tienen gran especificidad para recibir su señal (concepto agonista-antagonista),
- en la transducción de la señal interviene algún tipo de las llamadas proteínas G,
- se genera un "segundo mensajero",
- se modifica la permeabilidad de la membrana y hay movimiento de iones a través de canales,
- se activan proteínas-quinasas, hay fosforilación (o metilación) de proteínas y regulación de la actividad enzimática,
- la célula posee mecanismos para amplificar enormemente la respuesta inicial (reacción en cascada),
- en un amplio rango la respuesta es proporcional a la magnitud o concentración de la señal inicial (curvas dosis respuesta),
- la respuesta final es selectiva,
- pueden regular la expresión de genes,
- las señales exageradas e iterativas en corto tiempo bloquean al receptor (desensibilización)

Para el caso de las hormonas que no penetran a la célula, un esquema general de la respuesta que inician en una célula blanco, puede ser el incluido en la Figura 2.

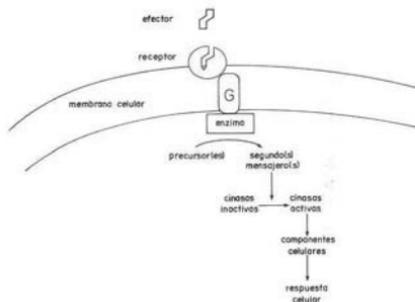


Figura 2. Esquema general de la respuesta de un receptor al ser activado por su efector.

Patología de los receptores

Llama la atención que habiendo una participación tan extendida de los receptores en la fisiología de una célula y de un organismo existan pocos casos bien estudiados donde el cuadro patológico sea consecuencia de la disfunción de un receptor. Si hay ejemplos bien aceptados de enfermedades por alteración de ciertos receptores, grupos concretos de diabéticos y de ateroscleróticos manifiestan alteraciones en los receptores a la insulina y a las apolipoproteínas, respectivamente. Pero hay más casos de sospechas de enfermedad por disfunción de los receptores. Algunas respuestas inmunológicas anormales podrían deberse a la alteración de ciertos receptores; y hay mucho más investigación y grandes expectativas. Así por ejemplo, los ésteres de forbol mimetizan la acción de segundos mensajeros generados por la estimulación de receptores y son poderosos agentes cancerígenos, por lo que se sospecha que algunos tipos de cáncer pueden resultar de cambios en el funcionamiento de ciertos receptores.

Incluso, hay quienes piensan que se identificará en los próximos años un buen número de enfermedades atribuibles

primordialmente al mal funcionamiento de algunos receptores.

Cuadro 1

Número de artículos científicos incluidos en el INDEX MEDICUS en el rubro RECEPTORES

| Año | Número |
|------|--------|
| 1960 | — * |
| 1965 | 357 |
| 1970 | 376 |
| 1975 | 1,078 |
| 1980 | 3,432 |
| 1985 | 6,068 |
| 1990 | 11,193 |

* No se registró la entrada de receptores.

AFORISMOS HIPOCRÁTICOS

Aquellos cuyo cerebro ha experimentado una conmoción por cualquier causa, se tornan necesariamente áfonos al momento.

Cuando el sueño y el insomnio se prolongan más allá de lo debido, hay enfermedad.

Los que se vuelven frenéticos después de los 40 años generalmente no curan; en efecto, hay menos peligro para aquellos en quienes la enfermedad es conforme a su naturaleza y a su edad.

En las enfermedades, cuando se llora con motivo, esto es bueno; cuando se llora sin motivo, es un mal signo.