

## LA COMUNICACIÓN EN LAS CÉLULAS

LUIS FRANCO VERA

Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales  
Universidad de Valencia. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.  
Fundación Investigación Clínico de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria - INCLIVA

El ser humano es un ser relacional: tiene la necesidad de comunicarse con sus semejantes. La palabra hablada, la conversación presencial, es quizá el medio más antiguo, más inmediato y directo de comunicación, pero esa necesidad de comunicarse ha hecho que, a lo largo de la historia, hayan ido surgiendo otros medios que permiten hacerlo a distancia. Desde las señales de humo o por otros signos convencionales, visibles a mayor o menor distancia, hasta las comunicaciones telegráficas, telefónicas, y todas las que se engloban bajo el nombre genérico de nuevas tecnologías de comunicación, pasando por toda la amplia gama de medios escritos, la humanidad ha desarrollado una increíble capacidad de transmitir mensajes. Actualmente, vivimos una época en la que la comunicación parece esencial. Todos deseamos tener noticias de nuestros familiares, de los últimos acontecimientos en la vida profesional, política, deportiva, etc., y, además, deseamos que esas noticias nos lleguen con la mayor rapidez posible.

Pero, en realidad, aunque la tecnología haya cambiado, el deseo de estar informado ha sido una constante en la historia de la humanidad. Hace ya 20 siglos que, según narra el libro bíblico de los Hechos de los Apóstoles, cuando S. Pablo llegó a Atenas,

*lo tomaron y le llevaron al Areópago y le dijeron: ¿podemos saber cuál es esa doctrina nueva de la que hablas? Porque haces llegar a nuestros oídos cosas extrañas y queremos saber lo que significan. Todos los*

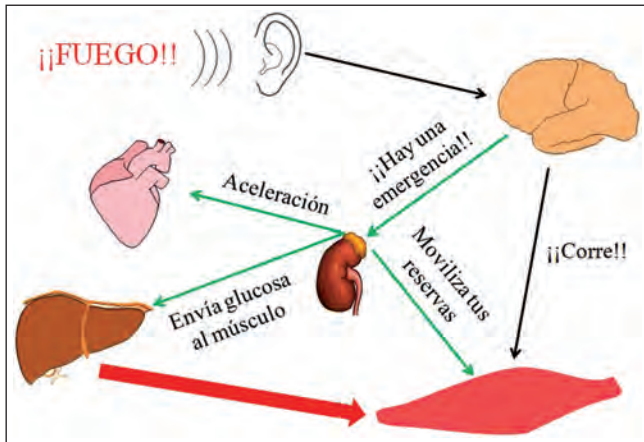
*atenienses y forasteros que residían allí no se ocupaban en otra cosa que en decir o escuchar algo nuevo*<sup>1</sup>.

Parece evidente que ese deseo de informarse con rapidez, no es nuevo. Lo que sí son nuevos son los medios de comunicación, que facilitan esa información hasta límites insospechados hace poco tiempo. Pero, en cualquier caso, la comunicación exige la elaboración de un mensaje –la palabra, un escrito, una señal, etc.–, su envío, su recepción e interpretación y, finalmente, la ejecución de aquello que significaba el mensaje.

La comunicación es también una necesidad imperiosa en los organismos vivos. Por utilizar un ejemplo aparentemente trivial –aunque luego se irá desentrañando su complejidad–, si se percibe a través de los sentidos, por ejemplo, por el oído, una señal de alarma que obliga a iniciar una huida para escapar del peligro, se pone en marcha una serie de procesos de comunicación que se esquematizan en la figura 1. La señal auditiva ha de transmitirse al sistema nervioso central, que la recibe, procesa y, a su vez, envía a los músculos el mensaje conveniente para que se inicie el movimiento. Pero, al mismo tiempo, envía la señal de alarma a las glándulas adrenales que, por utilizar una analogía festiva, se puede decir que desempeñan el papel de la central de alarmas –el 112– en el organismo. Las glándulas adrenales envían mensajes a los músculos para que movilicen sus reservas, a fin de suministrar combustible para la contracción muscular; al hígado, para que elabore glucosa

---

<sup>1</sup> Hch. 17, 19-21.



**Figura 1.** Un ejemplo concreto de comunicación entre distintos órganos humanos. Ante una situación de alarma captada por los sentidos, se envía una señal al cerebro, que la integra y pone en marcha varias vías de comunicación: hacia los músculos para huir del peligro y hacia las glándulas adrenales. Estas, a su vez, envían órdenes al músculo y al hígado, para movilizar las reservas necesarias para que los músculos obtengan energía para la contracción, y al corazón para que, acelerando el ritmo, transporte a los músculos más oxígeno, necesario para el metabolismo de los sustratos energéticos.

que pueda exportar a los músculos; al corazón para que acelere su ritmo y el aporte de oxígeno a los músculos a través de la sangre aumente.

¿Cómo se elaboran, se transmiten, se reciben y se interpretan esos mensajes? ¿Qué mecanismos emplea el organismo para que surtan el efecto deseado? En el resto de este artículo se tratará de dar una respuesta, a nivel molecular, a estos interrogantes. El ejemplo propuesto en la figura 1 tiene la ventaja de que pone en juego la mayor parte de los mecanismos de comunicación empleados en los organismos vivos.

## TIPOS DE COMUNICACIÓN CELULAR

Los mecanismos de comunicación celular pueden clasificarse atendiendo a diversos criterios. En cuanto a la manera en que se transmite la señal, se pueden observar dos grandes grupos: los que emplean un

cambio de potencial eléctrico, como es la transmisión nerviosa, y los que se pueden llamar en general químicos, porque utilizan una molécula como medio de transmitir la señal. Entre estas moléculas se encuentran, por ejemplo, las hormonas, las citoquinas, los factores de crecimiento y los neurotransmisores.

Según la relación que exista entre la célula emisora de la señal y la receptora, se habla de transmisión intracrina, autocrina, yuxtacrina, paracrina, endocrina y neuroendocrina. En casi todos estos casos, la señal es de naturaleza química. En el primer modo, la señal parte de una célula y es recibida por la misma célula sin salir al exterior. En la transmisión autocrina, también la señal parte de una célula y tiene como diana la misma célula, pero a diferencia de la anterior, la molécula señal se segrega al espacio intracelular para después interactuar con la propia célula emisora. En la transmisión yuxtacrina las células emisora y receptora son distintas, pero se encuentran en contacto y la señal pasa directamente de una a otra sin salir al espacio extracelular.

Pero la mayor parte de los ejemplos que se van a emplear en este artículo pertenecen a los tres tipos restantes de transmisión. La transmisión paracrina se caracteriza porque la molécula señal emitida por una célula se segrega al medio extracelular y accede a las células diana, situadas en proximidad, por difusión a través del espacio extracelular. La comunicación endocrina permite que las células emisoras y las receptoras se encuentren a distancia, ya que el mensajero –que en este caso es una hormona– se transporta por la circulación sanguínea. Finalmente, la comunicación neuroendocrina tiene en común con el mecanismo anterior el que la molécula señal se transporta hasta las células diana por la sangre, pero, en este caso, la célula emisora es una neurona y la liberación de la molécula de señalización se efectúa en respuesta a la transmisión de un impulso nervioso<sup>2</sup>.

## LA COMUNICACIÓN NERVIOSA

En el ejemplo de la figura 1 se incluyen dos procesos que implican comunicación nerviosa: la transmisión de

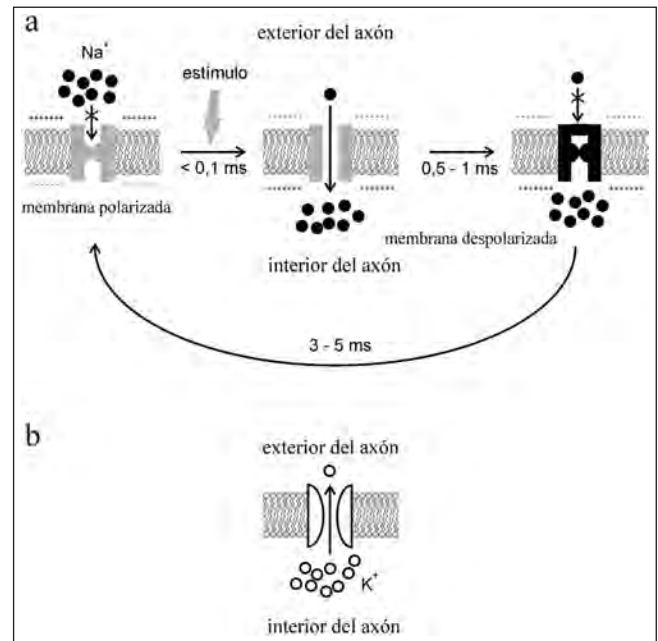
<sup>2</sup> Las ideas recogidas en este apartado se encuentran descritas en numerosos libros de texto. Una buena revisión se encuentra, por ejemplo, en Alberts *et al.* (2007), citado en la bibliografía.

la señal recibida por los sentidos hasta el cerebro y la orden de contracción emitida por éste hacia los músculos. En esa transmisión las neuronas son los agentes fundamentales. La transmisión de potencial eléctrico que está en la base de la comunicación nerviosa, se puede encontrar con detalle en numerosas fuentes, por ejemplo, en el libro de Kandel *et al.* (2000) y, de una forma sencilla, se resume a continuación.

En una neurona hay tres elementos esenciales: el cuerpo celular, los axones y las dendritas. En el primero se encuentra el núcleo de la célula; el axón es un largo filamento –puede llegar a tener una longitud superior a 1 m–, a través del cual viaja el impulso nervioso hacia otra neurona o un órgano diana; las dendritas son prolongaciones filamentosas que parten también del cuerpo celular, aunque son de ordinario mucho más cortas que los axones, y sirven fundamentalmente para recibir información de otras neuronas.

Para entender bien cómo se produce la transmisión de la señal nerviosa a lo largo del axón, hay que comenzar teniendo en cuenta que la concentración normal intracelular de iones  $\text{Na}^+$  es 12 mM, mientras que en el exterior del axón es muy superior, 150 mM. Con los iones  $\text{K}^+$  ocurre lo contrario: en el exterior es 4 mM y en el interior 140 mM. La bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , que, con gasto de ATP, bombea contra gradiente  $\text{Na}^+$  hacia el exterior y  $\text{K}^+$  hacia el interior, se encarga de mantener esas diferencias. La bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  es electrogénica, ya que por cada 2 iones  $\text{K}^+$  que transporta hacia dentro, extrae 3 iones  $\text{Na}^+$ . De esta manera, a través de las membranas celulares, que son impermeables a los iones, se mantiene una diferencia de potencial: se dice que las membranas están polarizadas. En las neuronas, la diferencia de potencial basal es de -70 mV; convencionalmente se expresa con signo negativo la situación en la que las cargas negativas son más abundantes en el interior celular.

A lo largo del axón y más o menos regularmente espaciados, hay canales de  $\text{Na}^+$ , unas proteínas integrales de membrana que dejan pasar selectivamente estos iones. Pero en el estado basal esos canales están cerrados y la diferencia de concentración de  $\text{Na}^+$  a ambos lados de la membrana se mantiene. Sin embargo, en respuesta a un estímulo, los canales se pueden abrir y, como se esquematiza en la figura 2a, esto hace que los iones  $\text{Na}^+$ , transportados por libre difusión a

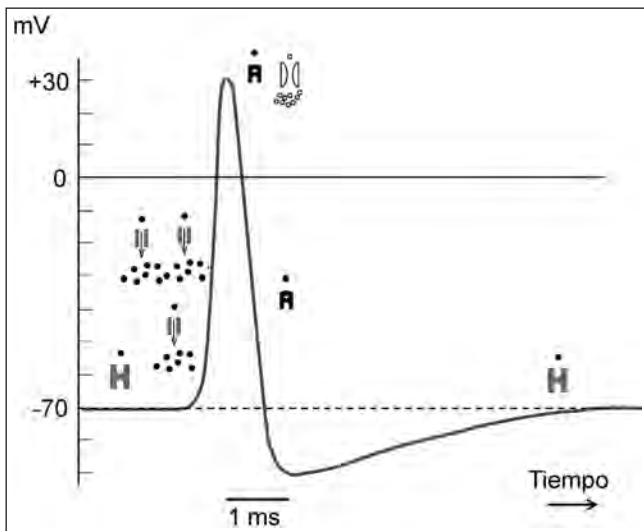


**Figura 2.** Intercambio de iones entre el interior y el exterior de un axón. a) Funcionamiento de los canales de  $\text{Na}^+$ . En la parte izquierda se representa la situación basal, en la que los canales están cerrados y la membrana se mantiene polarizada. Tras la recepción de un estímulo, se abren los canales de  $\text{Na}^+$ , lo que permite la entrada de estos iones a favor de gradiente, con la consiguiente despolarización de la membrana. Tras un tiempo de 0,5 – 1 ms, los canales se cierran y quedan bloqueados durante 3 – 5 ms antes de retornar al estado basal. b) Canales de  $\text{K}^+$ . Su apertura cuando la membrana se despolariza contribuye a la repolarización. Los círculos negros representan los iones  $\text{Na}^+$ , mientras que los iones  $\text{K}^+$  se simbolizan con círculos abiertos. Véase el texto para más detalles.

favor de gradiente, penetren en el interior del axón. El estado de polarización de la membrana cambia, y se pasa a una situación de despolarización, en la que incluso puede invertirse el signo del potencial eléctrico de membrana. Todo esto ocurre de modo muy rápido puesto que la despolarización de la membrana se comienza a advertir antes de 0,1 ms después de producirse el estímulo. Pero la apertura de los canales de  $\text{Na}^+$  es temporal y reversible. Permanecen abiertos entre 0,5 y 1 ms y, al cabo de este tiempo, se cierran y quedan bloqueados durante 3 - 5 ms antes de estar en condiciones de responder a un nuevo estímulo. Por otro lado, como se esquematiza en la figura 2b, en la membrana axonal existen también canales de  $\text{K}^+$ . Éstos permanecen habitualmente cerrados cuando la membrana está polarizada, pero son sensibles a las diferen-

cias de potencial y se abren cuando la membrana se despolariza. Esta apertura conduce a la salida de iones  $K^+$ , también por simple difusión a favor de gradiente. De esta manera, la salida de cargas positivas desde el interior del axón hace que el potencial de membrana se vaya nivelando. Ahora la bomba de  $Na^+/K^+$  se encarga de restablecer la diferencia de concentración iónica a ambos lados de la membrana. Puesto que, como se verá inmediatamente, este proceso se repite múltiples veces durante la transmisión del impulso nervioso, el costo energético del funcionamiento de la bomba de  $Na^+/K^+$  es elevado. Se calcula que en las neuronas las dos terceras partes del ATP consumido se invierten en este proceso que permite el mantenimiento de la polarización de sus membranas (Howarth *et al.*, 2012).

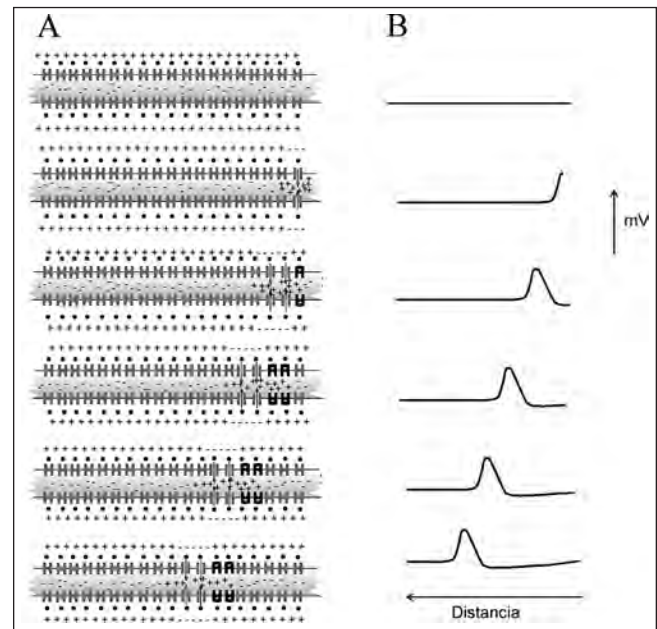
Los canales de  $Na^+$  son también sensibles a diferencias de potencial de modo que cuando se comienza a despolarizar la membrana y el potencial se hace menos negativo se abren más canales en la zona despolarizada, de modo que el cambio de potencial se facilita por la apertura de esos nuevos canales (Fig. 3). Como se ha dicho antes, tras pasar por un pico de potencial positivo, la apertura de los canales de  $K^+$  hace que el potencial de membrana se restablezca en unos pocos ms, puesto que los canales de  $Na^+$  han quedado bloqueados durante ese periodo. La figura 3 representa el cambio temporal del potencial de membrana en el



**Figura 3.** Cambios locales en el potencial de membrana. La curva representa la variación temporal del potencial alrededor de un canal de  $Na^+$ . El estado de los canales de  $Na^+$  y de  $K^+$  se representa con el estilo convencional de la fig. 2.

entorno de un lugar donde un estímulo ha conducido a la apertura del primer canal de  $Na^+$ .

A la vista de los antecedentes que se acaban de exponer, es fácil comprender cómo el impulso nervioso se traslada a lo largo del axón de modo unidireccional. En la figura 4 se representa, de modo esquemático, ese proceso. En la situación basal, el potencial de membrana es normal,  $-70$  mV, y todos los canales de  $Na^+$  están cerrados, con lo que se mantiene la diferencia de concentración intra y extracelular de ese ion. El impulso nervioso se inicia con la apertura de un canal, lo que produce la entrada de iones  $Na^+$  y una despolarización local de la membrana, que, a su vez, provoca la apertura de los canales contiguos en menos de 1 ms. Pero el canal que se había abierto inicialmente, queda ahora bloqueado durante 3-5 ms. Esto hace que aunque los iones  $Na^+$  intracelulares difundan en



**Figura 4.** Propagación unidireccional del impulso nervioso.

En (A) se representa esquemáticamente la variación del potencial de membrana y el estado de los canales de  $Na^+$ , con los mismos símbolos que en la fig. 2. La parte superior recoge el estado basal, mientras que las imágenes siguientes, de arriba a abajo, indican la situación del axón en tiempos sucesivos tras la recepción del impulso inicial. Para simplificar, se han omitido los canales de  $K^+$  y la bomba de  $Na^+/K^+$ , que actúan como se describe en el texto. En (B) se representa la curva de potencial. Puede verse cómo el punto de máxima despolarización se va desplazando a lo largo del tiempo de derecha a izquierda. Véase el texto para más detalles.

ambas direcciones, sólo se abran los canales que no habían estado previamente abiertos. La despolarización se traslada así –por continuar con el esquema de la figura 4– hacia la izquierda puesto que aunque la nube de iones  $\text{Na}^+$  difunda en ambas direcciones, los canales de la derecha no se vuelven a abrir por estar bloqueados. Por otro lado, la apertura de los canales de  $\text{K}^+$  y la actuación de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  hacen que el potencial de membrana se vaya restableciendo a la derecha. Así pues, hay una fluctuación del potencial de membrana entre  $-70$  y  $+30$  mV que se transmite sólo de derecha a izquierda.

Esta onda de diferencia de potencial viaja a una velocidad comprendida entre 5 y 120 m/s, dependiendo del tipo de neurona, hasta llegar a la terminal del axón. Desde allí ha de transmitirse a la célula siguiente –otra neurona o, finalmente, la célula diana–, a través de la sinapsis, mediante los mecanismos que se estudiarán más adelante.

## DOS EJEMPLOS DE COMUNICACIÓN ENDOCRINA

Como se ha comentado antes, la comunicación endocrina implica la liberación de la molécula señal –una hormona en este caso– de la glándula productora y su transporte hasta el órgano diana a través de la sangre. El sistema endocrino humano es muy extenso<sup>3</sup>. En la cabeza y cuello se encuentran varias glándulas. El tiroides se encuentra situado alrededor de la laringe y la tráquea y segrega la triyodotironina y la tiroxina o tetrayodotironina. El hipotálamo, la hipófisis o glándula pituitaria y la glándula pineal se encuentran situados en la parte inferior del cerebro. El hipotálamo segrega la hormona liberadora de la tirotropina, la dopamina, la hormona liberadora de somatotropina, la somatostatina, la hormona liberadora de gonadotropina, la liberadora de corticotropina, la vasopresina y la oxitocina. La hipófisis segrega la hormona del crecimiento, la hormona estimulante del tiroides (TSH), la corticotropina, la hormona luteinizante, la estimulante del folículo, la estimulante de melanocitos, la prolactina, y almacena la oxitocina y vasopresina hasta su utilización. Final-

mente, la glándula pineal segrega la melatonina y la dimetiltryptamina. En el presente artículo se tratará tan solo de la corticotropina y de su hormona liberadora.

En el abdomen se encuentran varios órganos que producen y segregan hormonas. El hígado libera somatomedina, angiotensinógeno, angiotensina y trombopoyetina. Esta última hormona se sintetiza también en el riñón, que además produce renina, eritropoyetina y calcitriol. El estómago, por su parte, produce el neuropéptido Y, la gastrina, la grelina, endotelina, histamina y somatostatina, que también se forma en el páncreas, junto con la insulina, el glucagón y el polipéptido pancreático. La secretina y la colecistoquinina son hormonas duodenales, mientras que las glándulas adrenales o suprarrenales, situadas sobre los riñones, desempeñan una importante función endocrina, como ya se ha mencionado antes. En ellas se producen la adrenalina o epinefrina, la noradrenalina, la dopamina, la encefalina, los glucocorticoides, los mineralcorticoides y algunos andrógenos. De la acción de la epinefrina se tratará más adelante en este artículo.

En los testículos se sintetizan otros andrógenos, inhibina y estradiol; los ovarios son la fuente de estrógenos y progesterona y también son capaces de producir inhibina. Durante el embarazo, el útero segrega prolactina y relaxina. Finalmente, el músculo, el corazón, el tejido adiposo y la médula ósea son también órganos productores de hormonas.

En este momento cabe preguntarse: si las hormonas son tan numerosas y muchas de ellas circulan simultáneamente por la sangre, ¿cómo son capaces de encontrar sus respectivos órganos diana?; ¿cómo actúan en ellos? La respuesta a la primera pregunta puede contestarse por analogía a una cuestión que contemplamos a diario. Frecuentemente veremos a varias personas hablando simultáneamente por teléfono móvil. Cada una de ellas lo hace con otra persona concreta. ¿Por qué no se interfieren las llamadas? ¿Por qué cada uno habla exclusivamente con su interlocutor? Aunque no sepamos exactamente los mecanismos por los que funciona la telefonía móvil, todos somos capaces de responder que el receptor telefónico de cada uno tiene

<sup>3</sup> La bibliografía general sobre el sistema endocrino es muy extensa. El lector interesado puede consultar cualquier libro de Bioquímica o de Biología Celular para encontrar detalles.

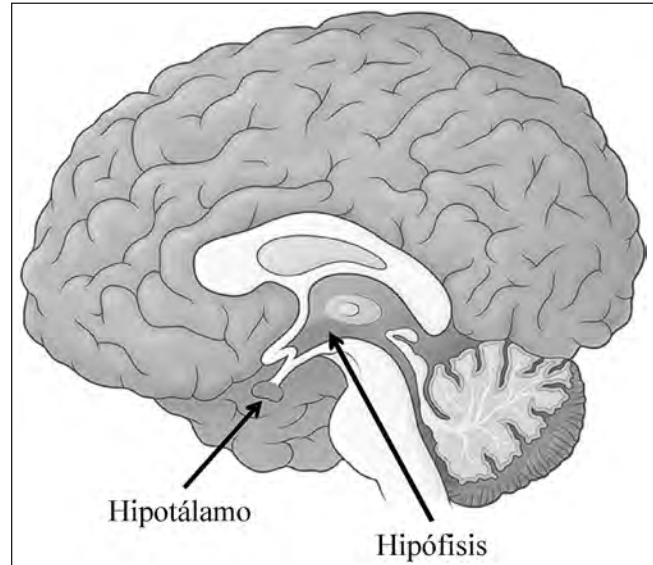
un número y un código específico y eso asegura la privacidad de la comunicación.

Algo semejante ocurre en la transmisión endocrina. Cada hormona es capaz de interaccionar con un receptor específico, que normalmente no reconoce otras hormonas. Esos receptores se encuentran situados exclusivamente en los órganos diana de cada hormona. De este modo se asegura que, aunque una hormona sea accesible a todos los órganos, porque todos están irrigados por la sangre por la que la hormona circula, sólo se puede unir al órgano u órganos diana, puesto que los demás carecen del receptor.

Los receptores hormonales son proteínas. Cuando la hormona es polar y no puede atravesar la membrana plasmática de las células diana, el receptor es una proteína integral de la membrana. En el caso de hormonas de naturaleza apolar –como las esteroidicas– y pueden difundir a través de la membrana, el receptor es una proteína intracelular. En cualquier caso, la interacción hormona-receptor hace posible que la señal se interprete por la célula diana.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, es posible entender, aunque sea a grandes rasgos, el mecanismo por el que las hormonas consiguen llevar a cabo su acción intracelular. Volviendo al esquema de la Fig. 1, en él se recogen cuatro procesos endocrinos: los que tienen como destino o como origen las glándulas adrenales.

El primero de ellos es la transmisión de la señal de emergencia desde el cerebro hasta las glándulas adrenales. Dos glándulas situadas en el cerebro están implicadas en la emisión de la señal, el hipotálamo, situado en el diencéfalo debajo del tálamo, y la hipófisis, que se encuentra en la silla turca del esfenoideas (Fig. 5). La señal nerviosa, procedente de los sentidos, llega al hipotálamo, muchas de cuyas neuronas son de naturaleza neurosecretora. Estas neuronas liberan la hormona liberadora de la corticotropina, que se vierte a la circulación sanguínea, concretamente en el plexo primario. Se trata, pues, de un caso de señalización neuroendocrina. La hormona llega a la hipófisis, situada en proximidad del hipotálamo (Fig. 5) a través del vaso porta hipofisario. En la hipófisis, induce la liberación de la corticotropina, un polipéptido de 39 aminoácidos abreviado como ACTH, que se vierte a la



**Figura 5.** Sección de un cerebro humano mostrando la localización de la hipófisis y del hipotálamo. La región frontal se encuentra a la izquierda y la occipital a la derecha.

sangre. A través de ella, llega a las glándulas adrenales, donde acaba liberando la epinefrina o adrenalina a través de un mecanismo complejo, que incluye la estimulación de la síntesis de los precursores de esta última hormona. La epinefrina tiene varias dianas en el organismo humano. En la Fig. 1 se representan el corazón, el hígado y el músculo esquelético. Como ejemplo, se detalla a continuación el modo de acción en este último.

La función última de la epinefrina en el músculo es activar la degradación del glucógeno para liberar el combustible necesario para proporcionar la energía requerida para el trabajo de contracción muscular. El glucógeno es un polímero de glucosa, en el que las diferentes moléculas de este monosacárido se unen mediante enlaces glicosídicos  $\alpha(1\rightarrow4)$  formando largas cadenas que se ramifican por unión de otras cadenas de idéntica estructura, a través de enlaces  $\alpha(1\rightarrow6)$ , aproximadamente cada 10 residuos de glucosa. Toda esta estructura se construye alrededor de una proteína dimérica, la glucogenina. El glucógeno es insoluble en agua y se deposita en forma de gránulos en el interior de las células musculares.

Su degradación libera glucosa-1-fosfato que, previa su conversión en glucosa-6-fosfato, intermediario de la glicolisis, es utilizada por el metabolismo muscular

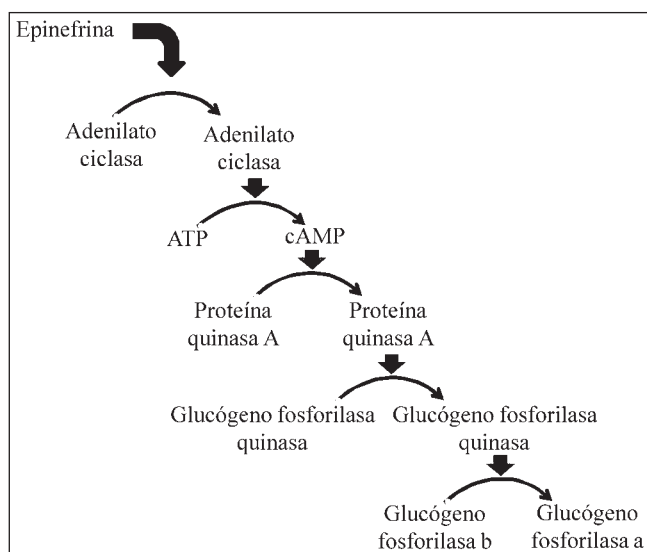
para la obtención de energía en forma de ATP. En la degradación del glucógeno juega un papel fundamental la enzima glucógeno fosforilasa, que cataliza la fosforólisis de los residuos terminales de las cadenas de glucógeno, aunque intervienen también otras enzimas que actúan en los puntos donde se encuentran las ramificaciones.

En condiciones basales, la glucógeno fosforilasa se encuentra en una forma inactiva, que se conoce como glucógeno fosforilasa b. Para que pase a la forma activa, glucógeno fosforilasa a, es preciso que sufra un proceso de modificación por fosforilación. Esta reacción está catalizada por otra enzima, la glucógeno fosforilasa quinasa, que también requiere estar en forma fosforilada para ser catalíticamente activa. La fosforilación de la glucógeno fosforilasa quinasa está, a su vez, catalizada por la proteína quinasa A. Esta enzima alostérica también puede estar en dos formas pero, en este caso, la activación implica la unión de AMP cíclico (cAMP). Esta molécula se forma a partir de ATP en una reacción catalizada por la adenilato ciclasa, una enzima asociada a la cara citoplasmática de la membrana celular. Ordinariamente la adenilato ciclasa está en forma inactiva, pero cuando la epinefrina se une a su receptor de membrana, éste, a través de una compleja interacción mediada por otras proteínas de membrana, las proteínas G, activa la adenilato ciclasa. Como se puede ver en el esquema de la Fig. 6, la llegada de

epinefrina a la superficie de la célula muscular activa la adenilato ciclasa, que cataliza la formación de cAMP. Éste activa la proteína quinasa A, que cataliza entonces la fosforilación de la glucógeno fosforilasa quinasa, haciéndola capaz de catalizar la fosforilación de la glucógeno fosforilasa y, por tanto, de comenzar la degradación del glucógeno.

De una manera gráfica e intuitiva se habla de que el proceso esquematizado en la Fig. 6 es una activación en cascada. Estas rutas en cascada, en la que la activación de una enzima depende de una modificación química—como la fosforilación—, que requiere a su vez de la modificación de otra u otras enzimas, constituyen un modo frecuente de transducir una señal que llega del exterior de una célula para que surta el efecto debido intracelular. A pesar de su complejidad, tienen varias ventajas, que se han revisado en otro artículo de esta serie (Franco, 2007a). Baste ahora señalar que la amplificación, que siempre existe en estas rutas, permite que la hormona sea eficaz a concentraciones del orden de  $10^{-12}$ - $10^{-13}$  M. De otro modo, una concentración elevada de tantas hormonas como han de circular por la sangre provocaría un considerable problema de equilibrio osmótico.

De todas formas, es preciso señalar que, aunque el esquema de la Fig. 6 pueda parecer complejo, es sumamente incompleto. Por un lado, faltaría añadir la regulación de la síntesis del glucógeno, ya que, una vez que cese la necesidad de movilizar reservas y haya glucosa presente en las células, se procede a sintetizar el polisacárido. La síntesis de glucógeno está también regulada a través de un proceso de fosforilación en cascada, aunque ahora la forma activa de las enzimas es la desfosforilada. De esta manera, una única señal sirve para activar la degradación e inactivar la síntesis del glucógeno, y viceversa. Además, habría que incluir en el esquema la actuación de las fosfatasas, las enzimas que catalizan la eliminación de los grupos fosfato añadidos por las quinasa. Así se hace posible que todo el proceso retorne a la situación original una vez que deja de segregarse la hormona. Las fosfatasas están reguladas de un modo complejo y también es compleja la actuación de las proteínas G, que, como se ha apuntado más arriba, llevan la señal desde el receptor activado hasta la adenilato ciclasa. En cualquier caso, aunque de un modo somero, las ideas expuestas aquí permiten atisbar el mecanismo molecular por el que



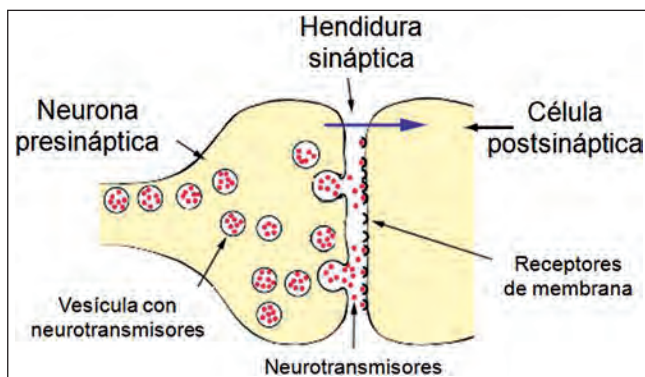
**Figura 6.** Cascada de activación de la glucógeno fosforilasa muscular por la epinefrina.

la señal hormonal llega a ejercer su acción en el interior de la célula, en este caso, a través de un segundo mensajero intracelular, el cAMP.

## DOS EJEMPLOS DE SEÑALIZACIÓN PARACRINA

Existen sinapsis eléctricas, en las que las membranas de las células pre- y postsinápticas están en contacto a través de unas estructuras proteicas denominadas uniones en hendidura, que permiten el paso de iones y, por tanto, la transmisión del estado de polarización de una célula a otra. Pero la mayor parte de las sinapsis son de otro tipo. Las membranas pre- y postsinápticas están separadas por un espacio extracelular denominado hendidura sináptica. La despolarización de la terminal del axón en la neurona presináptica induce la liberación de unas moléculas, denominadas neurotransmisores, que difunden a través de la hendidura sináptica y alcanzan unos receptores específicos situados en la membrana de la célula postsináptica (Fig. 7). La difusión se completa en menos de 1 ms, con lo que el conjunto de la transmisión es sumamente rápido.

Las sinapsis neuromusculares representan un caso concreto de actuación de neurotransmisores (Levitan y Kaczmarek, 2015). Como neurotransmisor se utiliza la acetilcolina cuyo receptor en la célula postsináptica, en este caso la célula muscular, es un canal de  $\text{Na}^+$ . La unión de acetilcolina da lugar a la entrada de iones  $\text{Na}^+$ , lo que provoca una despolarización de la membrana.



**Figura 7.** Papel de los neurotransmisores en la comunicación entre una neurona y la célula postsináptica. La flecha horizontal que atraviesa la hendidura sináptica indica el sentido de la transmisión.

A su vez, este cambio de potencial induce la liberación de iones  $\text{Ca}^{2+}$  desde el retículo sarcoplásmico, que constituye la señal para iniciar la contracción muscular (Franco, 2011). En las membranas postsinápticas se encuentra la acetilcolinesterasa, una enzima que degrada el neurotransmisor. Esto hace que la presencia de la acetilcolina en la hendidura sináptica sea solo transitoria tras su liberación, lo que, a su vez, permite la reversibilidad del proceso.

La difusión de neurotransmisores a través de la hendidura sináptica constituye un ejemplo de comunicación paracrina, de acuerdo con las definiciones que se han establecido antes. Otro ejemplo de esta forma de comunicación intercelular es la que utilizan los factores de crecimiento. La naturaleza y función de estos factores, descubiertos por Rita Levi-Montalcini (Levi-Montalcini, 1993) se ha considerado en otro artículo de esta serie (Franco, 2007b). Baste aquí recordar que el mecanismo de respuesta a estos factores tiene mucho en común con el correspondiente a la epinefrina, que se ha detallado más arriba. En efecto, los factores de crecimiento actúan también de ordinario a través de cascadas de fosforilación.

Estas rutas de señalización son extremadamente complejas. Por una parte, existen cerca de 30 rutas que, comenzando en receptores de membrana, transducen la señal hasta el núcleo celular. La tercera parte de ellas están iniciadas por factores de crecimiento. Pero, además, es una simplificación suponer que las rutas de señalización son lineales, que cada una comienza en un receptor y termina en una diana nuclear. Sería una visión tan simplista como la de pensar que las rutas metabólicas ocurren en un organismo vivo sin conexiones entre ellas, de esa forma disecada con que a menudo se las considera en los libros de texto. En algunos casos, hay redundancia entre las rutas de señalización y muy frecuentemente existe una intercomunicación entre ellas. Como acertadamente ha apuntado Gilbert (2000), «estas rutas son simplemente las carreteras principales del flujo de información. Entre ellas, hay avenidas y calles que conectan una carretera con otra». Además, existe una organización espacial de las cascadas, de manera que los diferentes módulos de una ruta están asociados a otras proteínas que sirven de puntos de anclaje, de forma que cada cascada pueda responder selectivamente a sus estímulos iniciales (Garrington y Johnson, 1999).



## ALTERACIONES DE LA COMUNICACIÓN CELULAR

Aunque los mecanismos moleculares de la comunicación celular se hayan tratado aquí de un modo somero, resultará evidente que las rutas que se emplean para llevar una señal de una célula a otra son presentan una elevada complejidad. El funcionamiento correcto de cada una de ellas requiere que actúen de modo coordinado una gran cantidad de componentes, enzimas, sistemas de transporte, receptores, mensajeros secundarios, etc. Gran parte de estos componentes son proteínas y otros están producidos por reacciones catalizadas por enzimas. El balance adecuado de la producción de todas estas proteínas y de las delicadas interrelaciones que exige su regulación depende, a su vez, de que la expresión génica sea la adecuada en cada momento. Parece evidente que, a la vista de toda esta serie de complicados procesos biológicos, pueda alterarse, en ocasiones, ese delicado balance que implica el funcionamiento normal de la comunicación. De hecho, esas alteraciones se dan en algunos casos y, de ordinario, suponen un factor causal de procesos patológicos.

Una primera alteración que se puede contemplar es la desregulación de la síntesis de la propia molécula señal. Puede ocurrir tanto una hiperproducción como una hipoproducción. La producción excesiva de factores de crecimiento se encuentra como factor causal de muchos procesos cancerosos, puesto que la elevada concentración de esos factores favorece la unión a sus receptores y, por tanto, la proliferación de los órganos diana. También la desregulación de la síntesis de hormonas puede ser un factor etiológico de numerosas enfermedades. Por solo mencionar dos ejemplos, se puede hablar del hipertiroidismo causado por exceso de hormonas tiroideas o del hipogonadismo, debido al déficit de hormonas sexuales.

La síntesis de los receptores debe estar también perfectamente regulada para que no haya ni exceso ni defecto de ellos. Por ejemplo, muchos casos de cáncer colorrectal se deben a un exceso de receptores del factor de crecimiento epidérmico, EGF (Fakih, 2013). El aumento de EGF en las células de la mucosa facilita la unión del factor de crecimiento y la proliferación incontrolada. Como ejemplo en el sentido contrario, se puede mencionar cómo la carencia de receptores de insulina es causa, en muchas ocasiones, de la diabetes mellitus tipo II, ya que, aunque el nivel de la hormona sea el ade-

cuado, el defecto de receptores impide que su función en el metabolismo de la glucosa se ejerza normalmente.

Pero no basta con que el nivel de los receptores sea el adecuado. Puede producirse una mutación en ellos que desencadene el funcionamiento constitutivo de la ruta de señalización intracelular, independientemente de la unión de la molécula señal al receptor. Así, se han descrito mutaciones en el receptor de EGF que dan lugar a distintos tipos de cáncer, por ejemplo, de pulmón (Sharma *et al.*, 2007).

Para que una ruta de señalización funcione correctamente se requiere no solo que el nivel y características de los receptores sea el adecuado, sino también que lo sea el de los componentes de las cascadas. Por volver al caso del cáncer colorrectal, las mutaciones en el gen *KRAS* constituyen un factor molecular etiológico muy frecuente. *KRAS* codifica una proteína G de la ruta de señalización que se inicia en el receptor de EGF. Hay mutaciones que activan constitutivamente la proteína *KRAS*, con lo que la ruta que induce la proliferación celular está permanentemente en funcionamiento, con independencia de la presencia del factor de crecimiento (Ciardello y Tortora, 2008).

Finalmente, los factores que interfieren con las cascadas de señalización pueden igualmente alterar su funcionamiento y desencadenar procesos patológicos. A este respecto, se puede mencionar que el agente esencial causante de la virulencia de la peste bubónica es una proteína fosfatasa codificada por el genoma de bacterias del género *Yersinia* (Bliska *et al.*, 1991). La infección provoca de esta manera una desfosforilación incontrolada de fosfotirosina que, como consecuencia del importante papel de la modificación de ese aminoácido en las cascadas de señalización, resulta letal. En la misma línea, investigaciones más recientes han puesto de manifiesto que la vía por la que la bacteria *Helicobacter pylori* causa la úlcera gástrica implica, en la mayoría de los casos, al factor de virulencia CagA que, una vez introducido en las células, altera varias rutas de señalización, con el resultado final de la inflamación (Yamaoka, 2010).

Los ejemplos anteriores no pretenden ser, ni mucho menos, exhaustivos, pero pueden bastar para ilustrar cómo la alteración del delicado encaje de las rutas de comunicación y señalización puede desencadenar procesos patológicos.

## CONCLUSIONES

Los modelos que se han mostrado a lo largo del presente artículo, aunque se hayan tratado de manera simplificada, ponen de manifiesto la complejidad que presentan los procesos de comunicación celular. El mundo orgánico presenta, no solo a este nivel, sino en general, una extraordinaria complicación, pero, si se contempla en su conjunto, teniendo en cuenta la delicada coordinación que existe entre todos los procesos vitales, puede llegar a captarse la belleza que subyace a toda esa complejidad. La situación podría compararse a la de contemplar con una lupa una región ínfima de una pintura hermosa y admirarla en su conjunto. Si nuestra mirada se concentra en un aspecto concreto, la visión de conjunto puede perderse. El científico no debe perder nunca la visión de conjunto del problema que estudia, lo que le hará encuadrar su estudio en el contexto adecuado.

Esta visión de conjunto puede favorecer el avance científico, como ha ocurrido efectivamente en el campo extenso de la comunicación celular. El volumen de información que se ha alcanzado es impresionante. En la actualidad, el número de artículos publicados anualmente sobre receptores hormonales, por ejemplo, se acerca a 10000 y son cerca de 60000 los dedicados a receptores hormonales. Evidentemente, no todos estos artículos son decisivos para aumentarlo de una manera significativa, pero seguramente todos aportan algo a nuestro conocimiento de los problemas planteados.

Hay que tener en cuenta, por otra parte, que el conocimiento básico de un proceso es necesario cuando se trata de poner remedio a un funcionamiento anormal que, como se ha visto en el apartado precedente, puede dar lugar a una situación patológica. Por continuar con la analogía anterior, si se quiere restaurar un cuadro famoso, es preciso conocer con detalle la técnica de pintura que empleó el artista. De la misma manera, no se podrá buscar una solución farmacológica a una alteración de la señalización celular si no se conocen con detalle los mecanismos moleculares que están en la base de ese proceso. Precisamente, el avance del conocimiento, en la línea que se ha apuntado en el presente artículo ha permitido que, en el momento de redactarlo, haya en marcha 323 ensayos clínicos que intentan remediar defectos en los receptores hormonales y 2416 que versan sobre los factores de crecimiento;

de estos, 1480 se están empleando en enfermedades cancerosas. Es, pues, evidente, que el interés del conocimiento de las rutas de comunicación celular supera la simple curiosidad científica y está llegando a adquirir una gran relevancia en bien de la humanidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K. Y WALTER P. (2007) *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed., Garland Science, Taylor & Francis, New York, U.S.A.
- BLISKA, J. B., GUAN, K., DIXON, J. E. Y FALKOW, S. (1991) Tyrosine phosphate hydrolysis of host proteins by an essential *Yersinia* virulence determinant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88**, 1187-1191.
- CIARDIELLO, F. Y TORTORA, G. (2008) EGFR antagonists in cancer treatment. *N. Engl. J. Med.* **358**, 1160-1174.
- FAKIH, M. (2013) Targeting mechanisms of resistance to anti-EGF receptor therapy in KRAS wild-type colorectal cancer: the path to more personalized medicine. *Future Oncol.* **9**, 551-560.
- FRANCO, L. (2007a) Enzimas: Qué son y para qué sirven. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat. (Esp.)* **101**, 399-417.
- FRANCO, L. (2007b) ¿Por qué proliferan las células? *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat. (Esp.)* **101**, 111-126.
- FRANCO, L. (2011) Un motor de alto rendimiento... y comestible: El músculo. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat. (Esp.)* **105**, 13-27.
- GARRINGTON, T. P. Y JOHNSON, G. L. (1999) Organisation and regulation of mitogen-activated protein kinase signalling pathways. *Curr. Opin. Cell Biol.* **11**, 211-218.
- GILBERT, S. F. (2000) *Developmental Biology*, 6th ed. Sinauer Associates, Sunderland, Mass. U. S. A.
- HOWARTH, C., GLEESON, P., ATTWELL, D. (2012) Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **32**, 1222-1232.
- KANDEL E. R., SCHWARTZ, J. H. Y JESSELL, T.M. (2000) *Principles of Neural Science*, 4th ed., McGraw-Hill, New York, U.S.A.
- LEVI-MONTALCINI, R. (1993) The nerve growth factor: thirty-five years later, en *Nobel Lectures, Physiology and Medicine 1981-1990*, World Scientific Publishing Co., Singapore.
- LEVITAN, I. B. Y KACZMAREK, L. K. (2015). *The Neuron: Cell and Molecular Biology*, 4th ed. Oxford University Press, New York. U. S. A.
- SHARMA, S. V., BELL, D. W., SETTLEMAN, J. Y HABER, D. A. (2007) Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* **7**, 169-181.
- YAMAOKA, Y. (2010) Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 629-641.