

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Receptores biológicos: pilares de la comunicación celular, sitio de los fármacos

*J.P. García-Huidobro T.

EL CONCEPTO DE RECEPTOR

El concepto de receptores se gestó a comienzos de siglo en dos laboratorios de farmacología europeos para explicar operacionalmente la toxicidad selectiva de ciertos compuestos arsenicales, por una parte, y la capacidad de la nicotina para estimular la cadena ganglionar simpática, por otra. Hoy, el concepto de receptor ha pasado la etapa de lo puramente operacional y está llegando a la formulación de mecanismos y a su caracterización molecular. Los receptores son centrales para entender diversos aspectos de la biología celular y han adquirido una importancia trascendente en la terapéutica médica.

El origen de los receptores puede encontrarse en el problema que planteó el paso evolutivo desde seres unicelulares a organismos pluricelulares: comunicación entre sus componentes. Una solución a este desafío, lo constituyen moléculas relativamente pequeñas de muy distinta naturaleza química que son liberadas al medio

por células en situaciones determinadas y que actúan en células "blanco" sobre su receptor, macromolécula que interactúa con gran especificidad con la molécula pequeña o ligando en términos más generales. Esta interacción a nivel molecular, que constituye en el lenguaje habitual la detección de la señal, inicia una cadena de eventos que se traducen finalmente en la respuesta celular. Podríamos decir que los receptores, al menos los que se sitúan en la membrana celular, actúan como transductores de señales químicas: reconocen una señal en el exterior de la célula y producen una respuesta intracelular sin que el mensajero (de primer orden) penetre al interior de la célula. Es común que en la génesis de la respuesta celular el receptor produzca un gran número de otras moléculas intracelulares, los así llamados mensajeros de segundo orden. Los receptores originan una gran amplificación entre el ligando externo (mensajero de primer orden) y el agente intracelular (mensajeros de segundo orden). Estos últimos pueden ser iones que se trastocan a través de la membrana como es el caso del Na^+ , Ca^{++} , K^+ , o metabolitos que se sintetizan en la membrana celular o en el interior de la célula. Tal es el caso del AMP cíclico, las prostaglandinas, leucotrienes y el inositol trifosfato. Estos mensajeros de segundo orden gatillan en el

*Laboratorio de Farmacología, Unidad Docente Asociada de Laboratorios Clínicos, Facultades de Ciencias Biológicas y de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

interior de la célula reacciones en cascada, es decir, reacciones enzimáticas secuenciales caracterizadas por cambios covalentes temporales en macromoléculas, las que hacen posible que una célula se depolarice, se contraiga o secrete. Los mensajeros de primer orden más conocidos son las hormonas, los neurotransmisores, factores de crecimiento o maduración, los neuromodulares, etc. La estrategia biológica clave en este modelo de comunicación celular es que mientras una célula, de entre todas, diseña su mensajero de primer orden, sólo la célula "blanco" capta la señal por medio del receptor específico y elabora su respuesta; el resto de las células ignora la señal por carecer del receptor apropiado.

Este concepto de ligandos naturales y de sus respectivos receptores, es la idea básica con la que opera la comunicación intercelular ya sea neuronal, endocrina o paracrina y la comunicación intracelular. Desde un punto operacional, tal vez sean los farmacólogos quienes hayan desarrollado este concepto en su mayor riqueza para explicar el mecanismo de acción de las drogas. Se reconoce que muchos fármacos, naturales o sintéticos, activan los receptores (agonistas) mientras que otras drogas ocupan los receptores sin que éstos inicien la cadena de

eventos que causan la respuesta celular como es el caso de los antagonistas farmacológicos.

LOCALIZACIÓN CELULAR

En esta presentación nos vamos a limitar a los receptores que están en la superficie celular y que se han llamado receptores de membrana. Tal es el caso, por ejemplo, de los receptores β -adrenérgicos presentes en las vías respiratorias, o de los receptores nicotínicos en la placa muscular o de los receptores alfa-adrenérgicos en los vasos sanguíneos. Una característica común a todos estos receptores es su anclaje en la membrana, su medio ambiente funcional. Esta ubicación tan particular tiene relación con la fisiología del receptor, como veremos a continuación.

La Figura 1 muestra un esquema simplificado de estos receptores de membrana. Estudios en los últimos años han aclarado que los receptores de membrana son generalmente glicoproteínas de alto peso molecular. En estos receptores de membrana se pueden distinguir tres dominios funcionales diferentes: a) **Dominio de ligamen**, porción de la macromolécula que contiene el sitio que interactúa con el mensajero de primer orden o que reconoce la señal. b) **Domini-**

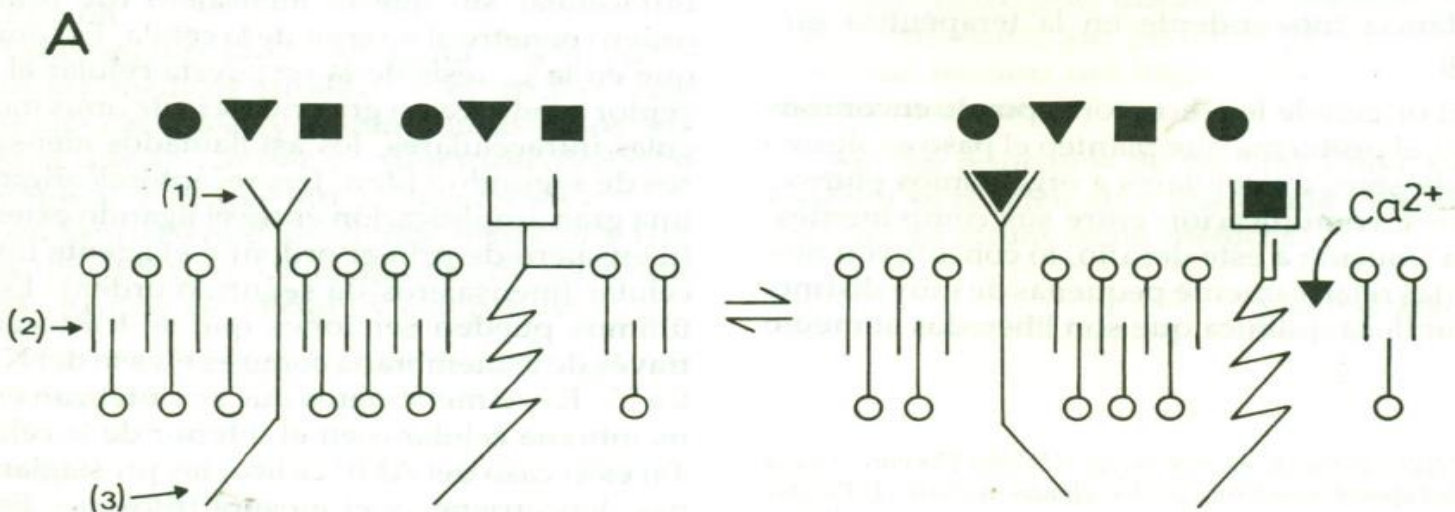


FIGURA 1: Esquema simplificado de receptores de membrana y de su activación. En A se observan dos receptores de membrana que no han sido activados. Nótese los dominios de ligamen ubicados hacia el espacio intersitial (1); el dominio de anclaje en la membrana (2) y el dominio intracelular (3). En B se observa que ambos receptores han sido activados por sus ligandos específicos. Esto causa un cambio en la configuración espacial de un receptor en su dominio intracelular y la apertura de un canal de calcio en el otro. Obsérvese que al abrirse el canal de calcio existe sólo un cambio en la configuración del dominio de anclaje el cual permite la apertura del canal iónico.

nio de inserción en la membrana, que está dado por aminoácidos de carácter hidrofóbicos. Por esta propiedad fisicoquímica tan particular, esta región del receptor constituye el sitio de anclaje en la membrana celular; en algunas situaciones esta región es también el canal iónico que permite el paso de iones a través de la membrana. En el caso del receptor para acetilcolina de la placa neuromuscular, el canal de Na^+ está formado por las cadenas de aminoácidos que ocupan el espesor de la membrana. c) **Dominio Intracelular**, que está relacionado con la activación de las enzimas que gatillan las reacciones en cadena conducentes a la respuesta. La activación del receptor que se inicia con la ocupación del sitio del ligamen por el mensajero de primer orden, produce un cambio en la configuración espacial del receptor que compromete también a los otros dominios de esta macromolécula. Es fácil entender que la activación del receptor a través de la interacción de un ligando con el dominio de ligamen, se traduce en un cambio en el dominio intracelular o en el dominio de anclaje que puede albergar un canal iónico (ver Figura 1).

Resulta sencillo conceptualizar que el sitio de reconocimiento de los receptores de membrana esté localizado hacia su cara externa. Los mensajeros de primer orden se distribuyen por el espacio extracelular. Las propiedades fisicoquímicas propias del ligando natural que favorecen el ligamen (grupos electroquímicamente cargados, cadenas hidrosolubles) hacen que estas moléculas no puedan atravesar con facilidad la membrana celular y por lo tanto no penetran al interior de la célula. Así la adrenalina, o un fármaco Beta adrenérgico-simil usado en las crisis asmáticas, produce broncodilatación al activar los β -receptores expuestos en la cara externa de la membrana, sin haber penetrado a la célula. La aplicación intracelular de adrenalina no va seguida de respuesta celular. En efecto, si bien los receptores se desplazan en el plano de la membrana, no se traslocan, es decir, el dominio de ligamen nunca se encontrará orientado hacia la cara interna de la membrana. De la misma forma se entiende que la activación del receptor desde afuera pueda abrir un canal iónico, permitiendo el paso de Na^+ o Ca^+ hacia el interior de la célula.

NATURALEZA QUÍMICA DE LA INTERACCIÓN LIGANDO-RECEPTOR

¿Cómo se produce la reacción de reconocimiento entre el ligando y su receptor? Las moléculas normalmente están en constante movimiento debido a la energía térmica molecular. Esto significa que a 37°C existe un incesante choque entre moléculas. Estas reacciones de choque también ocurren en la vecindad de los receptores entre las moléculas de la membrana y las moléculas del espacio extracelular. Si una molécula cualquiera choca con el receptor y posee suficiente afinidad (dada en general por la complementaridad de superficie y de cargas eléctricas entre ligando y receptor) logrará formar durante una fracción de segundo un complejo con el receptor, o sea, es reconocido por el receptor como un mensajero de primer orden. Si la molécula que choca con el receptor opioide por ejemplo, es justamente la morfina, se logrará estabilizar con gran facilidad un complejo morfina-receptor opioide, el que produce un cambio en la configuración espacial de éste. Este cambio gatilla a su vez el proceso que inicia la respuesta biológica propia de este narcótico. Se deduce de esto que la formación de un complejo entre el ligando (neurotransmisor, hormona, etc.) con su receptor se efectúa a través de enlaces débiles (iónicos, interacciones ión-dipolo, o ión inducido) los que operan a muy corta distancia, y que duran sólo fracciones de segundo. Del mismo modo, la unión de la droga con su receptor puede ser muy breve o durar unos pocos segundos; esto implica que el complejo droga-receptor se disocia con igual rapidez determinando el fin de la respuesta biológica causada por esa molécula de droga. Esa misma molécula de droga libre, a través de su energía térmica, puede activar otro receptor disponible, ya que la interacción de la droga o de la hormona con su receptor no genera una modificación en la química del ligando.

Se deduce de estos conceptos que los efectos mediados por receptores son fugaces, y dependen de la continua activación del receptor. Sabemos que la activación de los receptores depende de la ocupación y que éste es un proceso estadístico. Por lo tanto, al incrementar la dosis de un fármaco o de una hormona, se aumenta la

probabilidad del encuentro droga-receptor, lo que produce efectos proporcionalmente mayores hasta que se saturan todos los receptores disponibles. Esto constituye la respuesta máxima o tope. La duración de la acción de un fármaco, de una hormona o de un neurotransmisor es breve no sólo por lo fugaz de la interacción droga-receptor, sino además porque existen paralelamente procesos fisiológicos y farmacocinéticos que disminuyen la concentración plasmática del mensajero natural o de la droga. Por esto, al usar drogas con fines terapéuticos se debe mantener niveles plasmáticos apropiados mediante la administración continua de fármacos.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS RECEPTORES

Como se ha adelantado, y puede imaginarse de la Figura 1, la activación del receptor se traduce en un cambio de la configuración del receptor que puede repercutir en cada uno de sus dominios. De esta forma, al producirse el complejo entre el receptor y su ligando ocurre la activación de un canal iónico, o la generación de un metabolito intracelular. Discutiremos algunas características de estos mensajeros de segundo orden.

Mensajeros de segundo orden iónicos. Algunos receptores de membranas, como el de acetilcolina de la placa motora está asociado con el canal que permite el flujo de sodio. En este sistema, la acetilcolina al unirse con el receptor nicotínico, abre un canal de sodio, por donde pasan aproximadamente 10.000 iones de sodio por cada receptor activado. Otros receptores están acoplados con canales de calcio, como parece ser el caso de dos neuropéptidos estudiados en nuestro laboratorio: la neurotensina y el neuropéptido Y. Un caso muy estudiado es el receptor para el neurotransmisor inhibitorio GABA, el cual está acoplado con un canal de cloro, y es el sitio de acción de importantes fármacos como las benzodiacepinas, los barbitúricos, el alcohol, algunos antiepilépticos y probablemente algunos anestésicos.

Mensajeros de segundo orden metabólicos. Este término pretende englobar aquellas sus-

tancias metabólicamente activas que se producen como consecuencia de la activación de receptores de membrana. Estos metabolitos son un eslabón entre el receptor activado y la respuesta celular. El primero en conocerse fue el AMP cíclico. Este producto se genera a partir de adenosina 5' trifosfato (ATP) mediante la activación de la adenilato ciclasa, una enzima de la cara interna de la membrana. La activación del receptor adrenérgico, o de glucagón o de vasopresina o de histamina tipo 2, ya sea por sus ligandos naturales o por drogas específicas, produce un alza del AMP cíclico intracelular. El AMP cíclico actúa fosforilando una proteína quinasa A, la que a su vez puede fosforilar otras enzimas activándolas. Por ejemplo, la clásica hiperglicemia producida por una descarga simpática se explica porque la adrenalina activa el receptor β -adrenérgico en el hepatocito, aumentando su AMP cíclico, lo que favorece su fosforilación de la proteína quinasa A, la que fosforila a la fosforilasa "b", enzima que degrada glicógeno aumentando la glicemia circulante. Existen otros mensajeros secundarios reconocidos por las prostaglandinas y leucotrienes, sustancias que se asocian a la activación del receptor de bradicinina, por ejemplo. Recientemente se ha descubierto que el receptor alfa-adrenérgico y el muscarínico activan una fosfodiesterasa de membrana que da origen al diacil glicerol y al inositol trifosfato, los cuales movilizan Ca^{2+} intracelular y producen en el caso del receptor alfa-adrenérgico contracción de los vasos sanguíneos aumentando la resistencia periférica.

Es importante recalcar que los mensajeros de segundo orden implican un proceso de amplificación de la señal del ligando natural o de primer orden. La ocupación de un receptor adrenérgico bronquial produce la activación temporal de la adenilato ciclasa la que puede generar, por ejemplo, una determinada cantidad de moléculas de AMP cíclico y éste a través del mecanismo de reacciones en cadena activa durante un período de tiempo un gran número de proteínas quinasas las que fosforilan a otras proteínas. Esta es una de las características más notables de los receptores de membrana, ya que si bien actúan como transductores de señales químicas también amplifican la señal del mensajero

ro de primer orden al generar gran cantidad de moléculas que actúan como mensajeros de segundo orden.

El proceso de asociación entre los receptores y sus mecanismos de acción se les conoce con el nombre de acoplamiento receptor-efector. Por ejemplo, el receptor β -adrenérgico se acopla con la adenilato ciclasa y el alfa-adrenérgico con la activación de la fosfolipasa que genera el inositol trifosfato. Se deduce que en las condiciones fisiológicas el acoplamiento entre receptor y efector ocurre en condiciones óptimas ya sea por número como por afinidad entre estos dos tipos de moléculas. Sin embargo, ahora sabemos que el número de receptores y moléculas afectoras se regula por mecanismos diferentes. Así por ejemplo, bajo la acción de ciertas hormonas o por el tratamiento crónico con algunas drogas, o por razones patológicas el acoplamiento se puede hacer defectuoso. En este contexto está relativamente bien documentado que la miastenia gravis es una enfermedad causada por el desarrollo de anticuerpos contra el receptor nicotínico de la placa motora. En la insuficiencia cardíaca por ejemplo, se ha demostrado que los receptores β -adrenérgicos están disminuidos entre 25-30% sin que disminuya el número y la actividad de la adenilato ciclasa. En condiciones de hipertiroidismo es sabido que el número de receptores β -adrenérgicos cardíacos aumenta en forma significativa.

Los receptores, al igual que otras proteínas de membrana, tienen un ciclo de vida muy dinámico. No están estáticos en la membrana esperando ser ocupados, sino que, por el contrario, tienen varios estadios de equilibrio entre diversas conformaciones. También tienen una intensa movilidad en el plano horizontal de la membrana, acoplándose y desacoplándose continuamente con las proteínas efectoras. Además de estos movimientos, los receptores, al igual que otras proteínas celulares, están en un constante recambio. La vida útil de un receptor es relativamente breve, del orden de horas en el caso del receptor para la hormona de crecimiento, o de días como en la mayoría de los receptores para neurotransmisores. Por otro lado, el número total de receptores de una célula no permanece fijo, sino al contrario, varía de

acuerdo con las influencias neuronales a las que está sometida la célula o dependen de la actividad hormonal local entre otras variables.

APLICACIONES A LA TERAPÉUTICA

Como se comentó en la introducción, el concepto de los receptores fue utilizado en forma independiente pero simultánea por dos farmacólogos. De allí que durante años este concepto fue entelequia farmacológica y sirvió sólo para explicar los mecanismos de acción de drogas. Sin embargo, con el correr de los años hemos reconocido que los fármacos tienen afinidad por receptores, con los cuales compiten por afinidad ya sea como agonistas o antagonistas. Un ejemplo de esta idea, que tiene plena vigencia en nuestros días, lo constituye el receptor de las benzodiazepinas, psicofármacos ansiolíticos de gran popularidad en el tratamiento de estados emocionales, insomnio y algunos cuadros convulsivos. Estas drogas, producto de síntesis orgánica en laboratorios químicos, reconocen un sitio alostérico del receptor para el ácido gama-amino butírico (GABA) un importante neurotransmisor inhibitorio que utiliza al ion cloro como su mensajero de segundo orden al cual hiperpolariza la célula. Estas drogas (cuyos prototipos son el diazepam y el flunitrazepam tienen alta afinidad por una región muy cercana al sitio del ligamen del receptor Gabaérgico denominado "receptor para benzodiazepinas". Este receptor es normalmente ocupado por un péptido natural, aún no claramente conocido. No está claro si las benzodiazepinas desplazan de este receptor al ligando natural de este receptor, o si las benzodiazepinas al unirse con este sitio sustituyen la acción que normalmente desarrolla este péptido en el sitio de ligamen de las benzodiazepínicas. Independientemente de estas consideraciones, drogas de esta familia reconocen este receptor y facilitan la acción del neurotransmisor GABA para que aumente la probabilidad de activar el canal de cloro asociado con el receptor GABA. En otras palabras, las benzodiazepinas al interactuar con un sitio alostérico del receptor aumentan la probabilidad que el neurotransmisor GABA abra canales de cloro y de esta forma potencie el efecto hiperpolarizador de este neu-

rotransmisor. Esto se traduce finalmente en su acción benéfica terapéutica: alivio de los estados tensionales y disminución de la ansiedad.

DE VUELTA AL PUNTO DE ORIGEN

Esta visión ha pretendido demostrar cómo los mensajeros de primer orden asociados funcionalmente a los receptores del órgano blanco pueden relacionar entre sí funcionalmente dos células. No está aún claro si evolutivamente el receptor nace paralelamente con el ligando na-

tural. Es claro, sin embargo, que para que el concepto de receptor tenga plena vigencia debe existir una célula que emita una señal y otra que la detecte; a consecuencia de la interacción señal-receptor ocurre una respuesta celular que es responsable de la respuesta del organismo como un todo. A través de estos complejos mecanismos, es posible que una célula se relacione con sus vecinas y así la actividad de una célula se integre con otras para formar un órgano y los órganos armónicamente relacionados entre sí expliquen las maravillas de la creación animada. □

Notas sobre historia de la Cirugía

En el ejercicio de la medicina griega, alrededor del año 600 a.C., se reconocían, al menos, tres tipos de especialistas: los iatras, homologables a los médicos internistas de hoy, los obstetras y los keiro-urgein que equivaldrían a los traumatólogos y kinesiólogos actuales.

El término keiro-urgein, del cual deriva la palabra cirujano, significaba literalmente: "gente hábil con las manos". Esta división empírica de la práctica médica, reconocía una diferencia entre aquellos que trabajaban con el intelecto: hábiles en el diagnóstico y la prescripción terapéutica de las enfermedades internas, y quienes practicaban la terapia valiéndose de las manos o con ayuda de aparatos e instrumentos.

Esta división de funciones de la medicina griega pretécnica, tuvo su origen en la medicina mágico-empírica que nace en los albores de la especie humana. Con toda probabili-

dad, el hombre ha sido víctima desde su origen, de la mayoría de las enfermedades que lo aquejan hasta el presente. De los diferentes agentes causales, algunos resultaban evidentes, como los agentes vulnerantes en la producción de las heridas o traumatismos. En algún momento de la historia, aparecen los primeros personajes que se dedican con preferencia a la atención de heridos; serían los primeros "cirujanos" (keiro-urgein), si podemos emplear retrospectivamente el término griego. Quienes se aplicaban al tratamiento de lesiones mediante manipulaciones, transmitieron sus habilidades como un oficio vulgar, y a lo largo de la historia con escasas excepciones como la medicina monástica, pertenecieron, en general, a sectores iletrados hasta la época postrenacentista.

En oposición a lo anterior, las enfermedades internas, cuya causa

no era aparente, fueron interpretadas en forma mágica, y de ahí que su manejo estuviera en manos de hechiceros o sacerdotes investidos de poderes especiales, abundando las terapias de tipo mágico-ritual (sacrificios, ofrendas, exorcismos, etc.). Cuando la medicina pasa al dominio de los laicos se exige a quienes la practican, poseer una buena educación y habilidad intelectual para el diagnóstico y prescripción terapéutica.

Si hemos llamado "cirujanos" a quienes se dedicaron desde épocas remotas a la manipulación de las heridas, corresponde llamar "cirugía", al arte de curar con las manos. La condición de arte manual de la cirugía, se mantiene hasta el advenimiento de la medicina científica y sólo cambia, deviniendo en arte-ciencia, con la incorporación de la cirugía como una especialidad de esta disciplina.