

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA - U.N.R.**

**CÁTEDRA DE FISIOLÓGÍA AÑO 2018**

**RECEPTORES  
FISIOLÓGICOS**

**Od. Esp. Laura C. ZIMMERMANN**

**Od. Esp. Natanael E. GÓMEZ**

**Od. Silvina L. SABELLA**

**Od. Paula M. TRAVERSO**

Receptores fisiológicos / Laura Cecilia Zimmermann ... [et al.]. - 1a ed . - Rosario : Laura Cecilia Zimmermann, 2018.

CD-ROM, DOCX

ISBN 978-987-42-8144-9

1. Fisiología. 2. Odontología. I. Zimmermann, Laura Cecilia  
CDD 617.6

## ÍNDICE

	Pág.
<b>A INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES</b>	<b>3</b>
<b>B CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES</b>	<b>6</b>
<b>C REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN</b>	<b>9</b>
<b>D CLASIFICACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>I- RECEPTORES DE MEMBRANA</b>	<b>11</b>
<b>I.1 CARACTERÍSTICAS BÁSICAS Y FUNCIONAMIENTO GENERAL</b>	<b>11</b>
I.1.i Constitución General	11
I.1.ii Transducción y Amplificación de Señal	11
I.1.iii Efectos Celulares Producidos por la Activación de los R. de Membrana	15
I.1.iiii Velocidad de Respuesta	18
<b>I.2 FUNCIONAMIENTO DE CADA FAMILIA</b>	<b>19</b>
I.2.i Canales iónicos con Compuesta Operada por Ligando Externo	19
I.2.ii Receptores Asociados a Enzimas	23
I.2.iii Receptores Asociados a Proteína G	29
<b>II- RECEPTORES INTRACELULARES</b>	<b>37</b>
<b>II.1 CARACTERÍSTICAS BÁSICAS Y FUNCIONAMIENTO GENERAL</b>	<b>37</b>
<b>II.2 CLASIFICACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE CADA CLASE</b>	<b>38</b>
<b>E REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>39</b>

### INFORMACIÓN PARA EL LECTOR:

- LAS NOTAS AL PIE SE INDICAN CON LETRAS IMPRENTA MINÚSCULA.
- LAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS SE CITAN CON NÚMEROS.

## A. INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES:

La conservación de la vida en el ser humano requiere que el medio interno posea una composición determinada con pocas fluctuaciones. Si se mantiene la estabilidad del medio interno u **homeostasis**, se sostiene la vida de cada una de las células y por consiguiente de todo el organismo. Para ello el cuerpo humano dispone de una serie de mecanismos, llamados homeostáticos que procuran que esto sea posible.

Los mecanismos homeostáticos operan con el patrón básico de un sistema de control. Es decir, con una señal de entrada, representada por un cambio en el valor de alguna variable del medio interno, un centro de integración, donde se pondera la información recibida, se procesa y se desencadena una señal de salida hacia los efectores que darán la respuesta adecuada para compensar el cambio original.

Esquema del funcionamiento básico de un sistema de control:

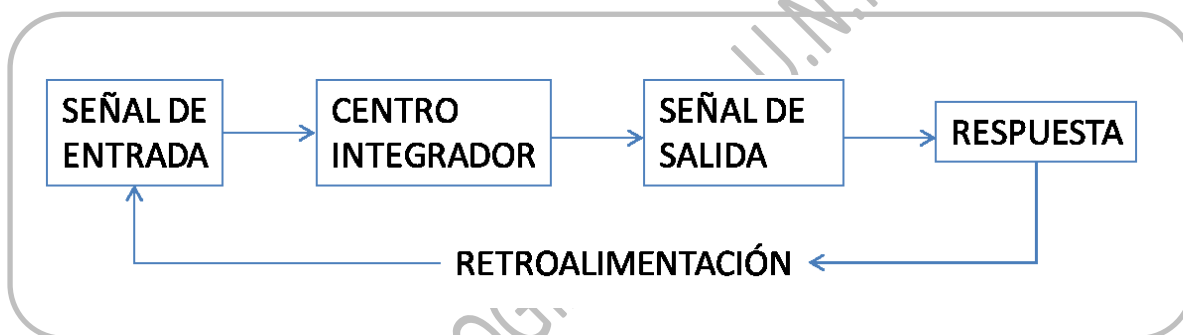


Figura modificada de fig 1-7 Silverthorn<sup>1</sup>

Como podemos inferir, en todos los pasos de un sistema de control, se requiere que las células se comuniquen entre sí, intercambiando información. En este apunte nos referiremos sólo a un tipo de **comunicación celular**, la que se efectúa a través de **moléculas de comunicación intercelular<sup>a</sup>**(MCI).

Las MCI funcionan como verdaderos **mensajeros químicos** entre una célula que las produce y otra u otras capaces de recibir el mensaje<sup>b</sup>. Esto implica la presencia de una maquinaria bioquímica específica para la síntesis de esta sustancia o sustancias en la célula emisora<sup>2</sup>, y otra en la célula receptora, para asegurar la presencia de un elemento receptor especializado y los elementos necesarios para decodificar el mensaje encerrado en dicha molécula señal.

Entonces, la comunicación celular a través de moléculas de señalización se basa en el **reconocimiento** de las mismas por **receptores específicos** en la célula destinataria.

<sup>a</sup> Moléculas de comunicación intercelular= moléculas de señalización o moléculas señal= ligando= primer mensajero. Puede ser una hormona, un neurotransmisor, etc.

<sup>b</sup>Células capaces de recibir el mensaje= Célula receptora=célula diana, target, blanco o destinataria.

Los receptores serán los encargados de **transducir** ese mensaje, estimulando o inhibiendo ciertas funciones celulares específicas, para que éstas hagan su contribución al mantenimiento de la homeostasis del organismo en su totalidad, en ese determinado momento.

Daremos cuenta en este apunte acerca de qué tipo de moléculas pueden encuadrarse dentro de la definición de receptores, su ubicación, clasificación, qué tipo de mensaje pueden transducir cada una y cómo lo hacen, para que finalmente se manifieste la respuesta o **efecto biológico** a esa señal tan precisa que le ha enviado otra célula.

Lo que estudiamos hoy ha sido fruto del trabajo de varias generaciones de investigadores y aún queda mucho por conocer. El concepto de receptor surge a fines del siglo XIX y principios del siglo XX y fue empleado por primera vez por el científico Paul Ehrlich y posteriormente por John Newport Langley, en teorías que hipotetizaron su existencia para explicar el funcionamiento de la respuesta inmune y el mecanismo de acción de los fármacos respectivamente.<sup>3,4,5</sup>

Ellos desencadenaron un proceso de investigación que permitió su hallazgo y el desarrollo de investigaciones posteriores. Es así como hoy, un siglo más tarde y con apoyo del concomitante progreso de métodos para estudiar biología, se conoce una vasta diversidad de receptores y se ha podido profundizar en detalles de su funcionamiento.

Actualmente existe consenso en que los **receptores** (fisiológicos) son proteínas complejas situadas en la superficie o en el interior (citoplasma, núcleo) de las células en las que la unión del mensajero de comunicación intercelular al receptor provocará cambios (iónicos, metabólicos, morfológicos, transcripcionales) que terminarán por generar la activación de los mecanismos celulares involucrados en el efecto biológico.<sup>c</sup>

Es oportuno aclarar que nos encontraremos muy a menudo con **otros empleos del término receptor**:

- Se utiliza en **Neurofisiología** para las diversas configuraciones histológicas de terminaciones nerviosas especializadas llamadas receptores sensoriales como son, por ejemplo, las terminaciones de Pacini, de Krause, de Ruffini, de Meissner, huso neuromuscular, órgano tendinoso de Golgi, terminaciones nerviosas libres, etc., que estudiaremos más adelante.

Los receptores sensoriales son transductores ya que funcionan como una especie de “diccionario” traduciendo distintos tipos de energía (fotones,

---

<sup>c</sup> Definición modificada de BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14 ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010. p 95.-

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

sustancias químicas, estímulos mecánicos) en el lenguaje del sistema nervioso.<sup>6</sup>

Para efectuar la transducción utilizan adaptaciones de los mecanismos de transducción de los receptores que se describen en este apunte.<sup>7</sup>

- En **Farmacología**, se aplica a los objetivos farmacológicos. Denota las macromoléculas celulares o complejos macromoleculares con los cuales interactúa un fármaco para desencadenar la respuesta celular, es decir, un cambio en la función celular.<sup>8</sup>

Las moléculas que pueden actuar como receptores farmacológicos pueden ser: receptores fisiológicos, enzimas de vías metabólicas cruciales o reguladoras, proteínas que participan en procesos de transporte, glucoproteínas secretadas, proteínas estructurales e inclusive otros constituyentes celulares como el ADN. Por lo tanto es un concepto mucho más abarcativo.

Es decir que en farmacología “se utiliza a veces el término receptor en un sentido más general, pero menos preciso, para referirse a dianas macromoleculares capaces de unir fármacos, aunque aquellas no desempeñen un papel en la transducción de señales mediada por moléculas mensajeras”<sup>9</sup>

En **Odontología** es importante conocer el funcionamiento de los receptores fisiológicos porque nos acerca la comprensión de:

- el **funcionamiento normal** del cuerpo humano
- la **etiología** de muchas **patologías**
- **mecanismos de acción** de los **fármacos**

## B. CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES

Los receptores fisiológicos presentan las siguientes características funcionales **afinidad** y **especificidad** por el ligando, y **actividad intrínseca**.

Veamos a qué se refieren cada uno de estos términos:

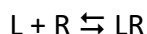
### 1) Afinidad o apetencia:

Es la tendencia de ligandos y receptores a formar **complejos**.<sup>10</sup> La fijación se verifica a través de diversos enlaces químicos. “El ajuste final en el sitio adecuado se produce por **enlaces débiles** o de menor energía como los enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals que se producen en sitios específicos. Cualquier cambio en la configuración espacial de la molécula traerá como consecuencia un desajuste de la unión o imposibilidad de la misma.”<sup>11</sup>

“El término **ligando**, que en química se aplica a las moléculas que forman uniones estables mediante enlaces no covalentes, se usa en la actualidad para designar a los agentes que se unen a receptores celulares, como paso previo a su acción biológica”.<sup>12</sup>

Al ligando o molécula de señalización se lo denomina también primer mensajero, debido a que trae información a la célula diana. “Los ligandos actúan a **concentraciones muy bajas** de alrededor de  $\leq 10^{-8}$  M (entre nanomolar y micromolar), y los receptores que los reconocen se unen a ellos con una **elevada constante de afinidad** ( $K_a \geq 10^8$  litros por mol).”<sup>12</sup>

Los ligandos se unen a los receptores de acuerdo con la ley química de acción de masas<sup>d</sup>:



Esto significa que la fijación es **reversible**, a pesar de que para la mayor parte de los complejos ligando-receptor, el punto de equilibrio está desplazado a la derecha, favoreciendo la unión<sup>9</sup>, porque la constante de asociación suele ser mucho mayor que la de disociación.<sup>13</sup>

La constante de disociación indica el grado de afinidad. Es útil para comparar el grado de atracción por la proteína receptora que tienen diferentes posibles ligandos. Como resulta lógico, a mayor constante de disociación, menor afinidad entre ligando y

<sup>d</sup> Cuando una reacción está en equilibrio la proporción entre los productos y los sustratos es siempre la misma. Tanto la asociación como la disociación tienen una velocidad característica, propia de cada interacción ligando-receptor. SILVERTHORN FISIOLÓGIA HUMANA UN ENFOQUE INTEGRADO 6TA EDICIÓN PANAMERICANA MÉXICO 2014. p 51.-

receptor y viceversa, a menor constante de disociación, mayor afinidad entre ambas moléculas.<sup>14</sup>

La reversibilidad de la interacción es importante para que pueda producirse la **liberación del ligando**, si esto no ocurre, el receptor será estimulado o inhibido continuamente. La disociación puede darse de diversas maneras, la más frecuente es por la acción de **enzimas** que lo degradan, generalmente en productos no útiles.<sup>15</sup>

Los ligandos relacionados con un mismo receptor se disputan los mismos lugares de unión, por eso se los denomina competidores. La competición entre ligandos es una propiedad universal de la unión a proteínas.

“Una proteína receptora se une a la molécula señal de una manera semejante a la que una enzima se une a un sustrato o una proteína de transporte de membrana se une a la molécula que está transportando.”<sup>15</sup> Por lo tanto exhiben las mismas características que dichas interacciones: además de afinidad y especificidad, presentan **saturación<sup>e</sup>** y **competición<sup>f</sup>**.<sup>16</sup>

Las moléculas fisiológicas y fármacos que presenten afinidad por determinado receptor fisiológico se denominan **agonistas** y producen los mismos efectos celulares. Si un fármaco se une al mismo sitio de reconocimiento que el agonista endógeno se dice que es un agonista primario.<sup>8</sup>

La afinidad puede ser aumentada por moléculas que se unen en otras regiones de un receptor, conocidas como sitio alostérico<sup>f</sup>, a éstas se llama agonistas alostéricos.<sup>8</sup>

Las sustancias que bloquean o reducen la acción de un agonista se denominan **antagonistas** o inhibidores. Poseen afinidad por el sitio de reconocimiento de la proteína receptora pero carecen de actividad intrínseca.<sup>8</sup>

El antagonismo más frecuente es el de competición con el agonista por el mismo sitio o por superposición con el receptor. La unión de los inhibidores competitivos es reversible y pueden ser desplazados por un aumento en la concentración del ligando natural u otro agonista.<sup>8</sup>

Existen otros tipos de antagonismo, como el antagonismo irreversible, la inhibición alostérica, antagonismo por combinación con el agonista o antagonismo funcional al inhibir de manera indirecta los efectos celulares o fisiológicos del agonista.<sup>8</sup>

<sup>e</sup> Existe un número finito de receptores en cada célula, una vez que todos los receptores estén ocupados, las moléculas de ligando libres no podrán unirse a ellos.

<sup>f</sup> Sitio regulador en la molécula, lejano al sitio de unión al ligando, donde se fijan en forma reversible moléculas denominadas moduladores alostéricos (allos, otros, estereos, sólidos) que cambian la configuración del sitio de unión y por consiguiente su actividad, produciendo su activación o inhibición, de acuerdo a si aumenta o disminuye su afinidad con el ligando. SILVERTHORN FISIOLÓGÍA HUMANA UN ENFOQUE INTEGRADO 6TA EDICIÓN PANAMERICANA MÉXICO 2014. p 54.-

## 2) Especificidad o selectividad:

Es la capacidad que tiene un receptor para permitir el acoplamiento con un tipo específico de molécula y no otro, aun cuando sean parecidas.

Los receptores tienen especificidad con el ligando (especificidad molecular) y especificidad en su distribución tisular.

- **Especificidad con el ligando:** Sólo un mediador o grupo de mediadores determinado es el que se une al receptor. Esto se debe a que en la estructura del mediador y en la del receptor hay **sitios complementarios**, que permiten el **reconocimiento mutuo**, algo similar a la relación que hay entre un antígeno y un anticuerpo. En el líquido extracelular hay numerosísimas moléculas, muchas de ellas en concentraciones muy superiores a las de las moléculas de comunicación intercelular, sin embargo, sólo una de ellas entre mil millones de otras, será la que se una al receptor.<sup>17</sup>
- **Especificidad tisular:** se debe a la presencia del receptor específico para determinado ligando sólo en determinado tipo de célula de determinado tejido u órgano y no en otro. Por ejemplo, un mediador hormonal, como la ACTH (adrenocorticotrofina), que se distribuye de manera uniforme por el líquido extracelular que baña todos los tejidos del organismo, y por lo tanto quedan expuestos a la misma concentración de esa hormona, sólo activará los receptores presentes en las células endócrinas de la corteza suprarrenal. La presencia de receptores sólo en dichas células le confiere especificidad tisular al sistema de comunicación.<sup>11</sup>

“Mientras que una célula dada es bombardeada por numerosas señales, responde sólo a algunas. La razón para esto es que cualquier célula determinada fabrica receptores sólo para ciertas señales.”<sup>15</sup> Esto está determinado genéticamente: si una célula transcribe el gen que decodifica un receptor particular y el ARNm resultante es transferido, la célula tendrá ese receptor.<sup>15</sup>

## 3) Actividad intrínseca o eficacia:

Una molécula señal encaja en un sitio sobre el receptor de modo similar al que un sustrato encaja en el sitio activo de una enzima. Ya sea que el receptor protruya de la superficie de la membrana plasmática o se ubique en el citoplasma, el resultado de la unión del ligando es el mismo: la proteína receptora **cambia su estructura tridimensional**<sup>8</sup> e inicia una respuesta celular.<sup>15</sup>

---

<sup>8</sup> Estructura terciaria

La actividad intrínseca es la capacidad de un receptor de **iniciar la transducción de la señal**. Este concepto es utilizado en farmacología, fue definido por E. J. Ariens y se interpreta como una medida de la probabilidad de que un receptor ocupado adopte una **conformación activa**.<sup>18</sup>

Esta propiedad también es cuantificable y sirve para comparar el efecto final o la capacidad de respuesta de distintos agonistas cuando ocupen la misma proporción de receptores.<sup>6</sup>

En este paso de la señalización el ligando ya no sigue participando en la respuesta. Su papel se limita exclusivamente al de “llamar a la puerta”.<sup>15</sup>

### C. REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN

El número de receptores en una célula puede variar en grado considerable, y de esta manera modificar la respuesta al mensajero intercelular.<sup>13</sup>

Los conceptos de regulación homóloga y heteróloga del número de receptores son de gran importancia para entender cómo se regula la comunicación intercelular, y cómo distintos sistemas de comunicación pueden interactuar. Se conocen dos tipos de regulación: homóloga y heteróloga.<sup>13</sup>

- **Regulación homóloga:** El número de receptores varía de acuerdo con la concentración del ligando correspondiente a la que están expuestos.<sup>13</sup> El aumento en la concentración de una molécula de señalización provoca la disminución del número de receptores para la misma, fenómeno conocido como regulación por disminución (*down regulation*). Y viceversa, la disminución de la concentración de la molécula de señalización, aumenta el número de receptores (*up regulation*). Un mecanismo que permite el funcionamiento óptimo de los receptores está dado por la presencia de niveles oscilantes, llamados “pulsos” del mediador, para evitar de esta manera la regulación por disminución.<sup>17</sup>
- **Regulación heteróloga:** En este caso una hormona o mediador “Y” modifica la concentración del receptor del mediador “X”, y de esta manera logra potenciar o menoscabar los efectos de este último. Así, por más de que el mediador “X” esté presente, la respuesta dependerá en mayor o menor grado, de que “Y” haya impactado sobre los tejidos o no, y modifique la expresión del receptor para “X”.<sup>17</sup>

El mecanismo principal por el que se producen estas modificaciones en el corto plazo es la internalización (una especie de endocitosis) del receptor con degradación lisosómica posterior. En el largo plazo, es posible regular el número de receptores de una célula por medio de modificaciones en su transcripción.<sup>13</sup>

## D. CLASIFICACIÓN

En primera instancia los receptores pueden dividirse en dos grandes grupos según su localización en la superficie de la membrana plasmática o dentro de la célula. Recordemos que:

Los **ligandos hidrofílicos** o de gran tamaño, incapaces de atravesar la membrana plasmática se encontrarán con sus receptores en la superficie celular. Los **ligandos lipofílicos** o de menor tamaño serán capaces de difundir la bicapa lipídica y unirse a receptores en el citoplasma o el núcleo celular.

En segunda instancia, cada uno de estos grupos puede sub-clasificarse en diferentes familias de acuerdo al mecanismo de transducción utilizado.<sup>h</sup>

En forma abreviada<sup>i</sup> podemos presentar la clasificación de esta manera:

### I. RECEPTORES DE MEMBRANA:

- **CANALES IÓNICOS CON COMPUERTA OPERADA POR LIGANDO EXTERNO<sup>j</sup>**
- **RECEPTORES ASOCIADOS A ENZIMAS<sup>k</sup>**
- **RECEPTORES ASOCIADOS A PROTEÍNA G<sup>l</sup>**

### II. RECEPTORES INTRACELULARES:

- **CLASE I**
- **CLASE II**

<sup>h</sup> Existen además otras formas de clasificar a los receptores.

<sup>i</sup> Se conocen otros tipos de receptores con los que se podría ampliar esta clasificación.

<sup>j</sup> También llamados ionotrópicos o asociados a canales iónicos.

<sup>k</sup> También llamados catalíticos o 1TM (esto último por poseer un único dominio transmembrana).

<sup>l</sup> También llamados 7 TM (por estar constituidos por 7 dominios transmembrana) o receptores serpentina.

## I- RECEPTORES DE MEMBRANA

### I.1 CARACTERÍSTICAS BÁSICAS

#### I.1.i Constitución General

- Los receptores de tipo canal iónico operado por ligando externo son proteínas transmembrana de gran tamaño con 4 o 5 subunidades que se disponen ordenadamente formando un poro selectivo para determinado tipo de ión.<sup>19</sup> En alguna/s de las subunidades que lo conforman se encuentra el sitio de unión para el ligando que determina su apertura.
- Los receptores de membrana asociados a enzimas y a proteínas G (considerados metabotrópicos por algunos autores)<sup>m</sup> son proteínas transmembrana cuya cadena polipeptídica está constituida por tres dominios<sup>n</sup>:
  - Dominio extracelular, en el que se encuentra el área de reconocimiento del ligando y donde en algunos casos puede presentarse el sitio alostérico que es un área de reconocimiento para otras moléculas que modifican su funcionamiento.
  - Uno o más dominios transmembrana.
  - Dominios intracitoplasmáticos que son los que cambian de conformación al producirse la interacción ligando/receptor e inician la serie de acontecimientos efectores.

#### I.1.ii Transducción y amplificación de la señal (Transducir etimológicamente significa guiar a través)

Se denomina **transducción** de la señal al proceso global de conversión de las señales extracelulares en respuestas intracelulares, como así también los pasos individuales en este proceso.<sup>20</sup>

Un transductor es un dispositivo que convierte una forma de señal en otra forma diferente. En los sistemas biológicos los transductores convierten el mensaje de las

<sup>m</sup> Algunos autores denominan a estos dos tipos de receptores “metabotrópicos” ya que ambos activan respuestas de tipo metabólicas en la célula (Houssay; Best & Taylor y otros). Otros reservan ese nombre exclusivamente para los receptores asociados a proteína G.(Alberts; Silverthorn y otros)

<sup>n</sup> Un dominio proteico es la zona de la proteína donde se halla mayor densidad, es decir, donde hay más plegamientos. Una cadena polipeptídica puede tener uno o más dominios. Si una proteína está formada por más de una cadena polipeptídica, los dominios de cada cadena de polipéptidos son sus dominios. Inclusive una proteína formada por más de una cadena polipeptídica puede tener un solo dominio, compartido por las cadenas de polipéptidos.

Un dominio proteico puede ser funcional si es una unidad modular de la proteína que lleva a cabo una función bioquímica determinada, y estructural si se refiere a un componente estable de la estructura.<sup>1</sup>

moléculas de señal extracelulares en mensajes intracelulares que disparan la respuesta.<sup>21</sup>

La transducción de la señal puede ser directa o indirecta:

- La **transducción directa** es una propiedad del propio receptor y ocurre en la membrana plasmática.
- En la **transducción indirecta**, mucho más común, participan otras moléculas denominadas segundos mensajeros, intermediando entre receptor y respuesta celular. En este caso, la señal inicial no sólo se transforma, sino que además se amplifica. Esto se produce porque la unión ligando-receptor activará una enzima amplificadora que producirá un gran número de segundos mensajeros capaces de activar proteínas efectoras.

La **amplificación de la señal** consiste en la activación, a partir de una única molécula señalizadora original, de múltiples moléculas que potencian la respuesta.

**Entonces, si la transducción es la conversión de un tipo de señal en otro, ¿en qué tipo de señal se convierte la señal primaria?**

- En los receptores de tipo canal iónico con compuerta operada por ligando externo, la señal química se convierte en señal eléctrica, por el flujo iónico.<sup>22</sup>
- En los receptores asociados a enzimas y en los asociados a proteína G, la unión ligando-receptor produce un cambio conformacional en el dominio citoplasmático del receptor que desencadena una **cascada de señalización** intracelular en la que participan una serie de proteínas de membrana y citoplasmáticas que actúan como **interruptores moleculares**.<sup>23</sup>

Un interruptor es un dispositivo que sirve para cortar o dejar pasar la energía eléctrica, como por ejemplo la llave de luz que permite encenderla o apagarla. En el caso de las moléculas, la recepción de la señal primaria **las hace pasar de un estado inactivo a activo**. Una vez activadas, estas proteínas se convierten en interruptoras de otras en la consecución de la vía de señalización. Luego, persisten en estado activo hasta que algún otro proceso las devuelve al estado inactivo.<sup>23</sup>

Para que una vía de señalización se recupere después de transmitir una señal y esté preparada para transmitir otra, cada proteína activada de la vía debe ser reajustada a su estado original, no estimulado.<sup>23</sup>

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Las proteínas que actúan como interruptores moleculares en las cascadas de señalización intracelulares pueden ser de dos clases.

- La primera y por lejos la más numerosa, está compuesta por proteínas que son activadas o desactivadas por **fosforilación**<sup>o</sup>. En estas moléculas, una **proteincinasa** desplaza al interruptor en una dirección al agregarle un grupo fosfato, y una **proteínofosfatasa** lo desplaza en dirección opuesta al volver a quitarle el fosfato.  
La actividad de cualquier proteína regulada por fosforilación depende, en cada momento del equilibrio entre las actividades de las cinasas que las fosforilan y de las fosfatasas que la desfosforilan.<sup>23</sup>
- Las segundas son activadas por **unión a GTP**. Estas pasan de estado inactivo, cuando tienen unido GDP, a activo, cuando tienen unido GTP. Una vez activadas estas proteínas tienen actividad intrínseca de hidrólisis (GTPasa), y se desactivan a sí mismas hidrolizando el GTP al que están unidas a GDP.<sup>24</sup>

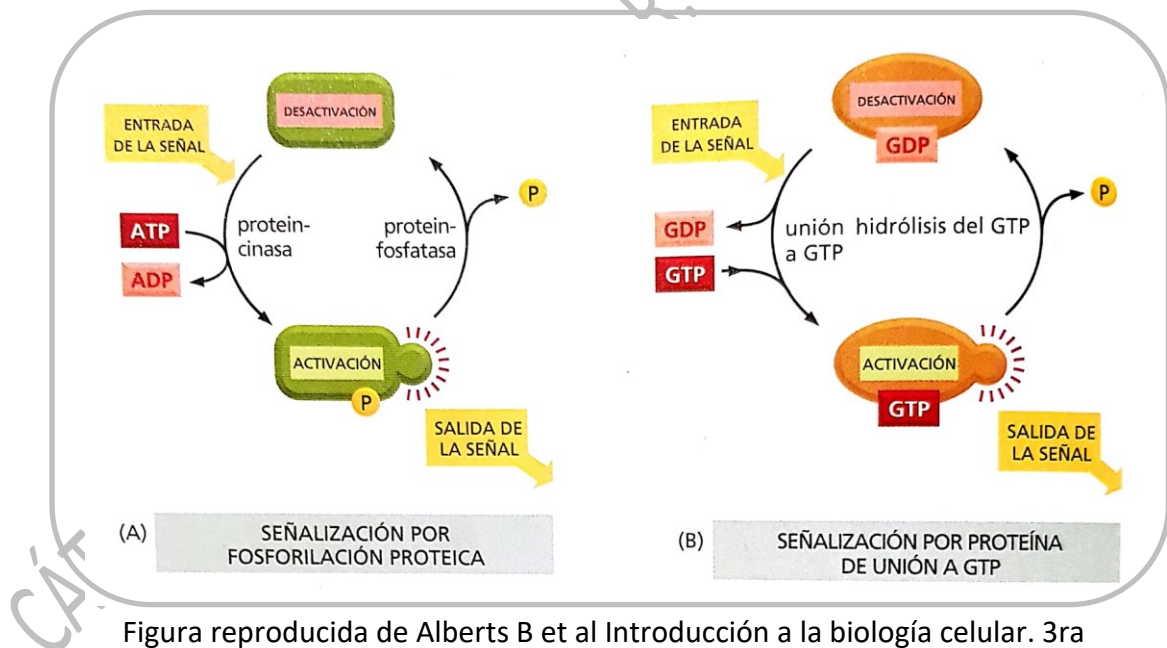


Figura reproducida de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 Fig. 16-14. p 542.-

<sup>o</sup> Recordemos que la fosforilación es la adición de un grupo funcional fosfato a una biomolécula a través de enzimas denominadas cinasas o kinasas. La fosforilación de proteínas de señalización intracelular produce un cambio en su actividad, por lo general su activación, y la desfosforilación ocasionada por fosfatasas, las devuelve al estado inactivo.

En síntesis: la señal interna más frecuente una vez activado el receptor, es la fosforilación de proteínas mediante proteincinasas que se activan organizada y secuencialmente en forma de cascada.

Dos **tipos** principales de proteincinasas operan en las vías de señalización intracelular:

- **Tirosincinasas**, que fosforilan proteínas sus aminoácidos tirosina.
- **Serina/ treonina cinasas**, fosforilan proteínas en sus aminoácidos serina o treonina y representan el tipo ampliamente mayoritario.

Los aminoácidos tirosina, serina y treonina son aminoácidos polares no cargados porque contienen un grupo hidroxilo.<sup>25</sup> En las fosforilaciones este grupo es sustituido por uno fosfato, que se une en forma covalente al aminoácido. El ATP actúa como donante de fosfato, y su ruptura brinda la energía necesaria para que la reacción química tenga lugar.<sup>26</sup>

La fosforilación tiene como resultado el **cambio conformacional** en la proteína, que lleva a su activación.<sup>27</sup>

Los receptores de membrana **asociados a enzimas** y **asociados a proteínas G** utilizan proteínas interruptoras. Los primeros activan, en general, tirosincinasas y los segundos serina/treonina cinasas [Por ej. Proteincinasa A (PKA), Proteincinasa C (PKC), cinasas CaM)].

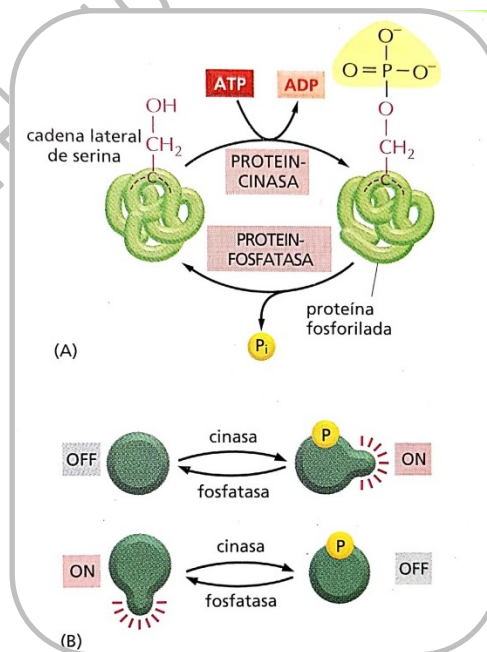


Figura reproducida de Alberts B et al. Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 Fig. 4-38. p 153.-

### I.1.iii Efectos Celulares Producidos por la Activación de Receptores de Membrana

Por lo general los cambios en el receptor desencadenan cambios en la permeabilidad de la membrana o una cascada de activación de una serie de moléculas de señalización intracelular.

- Cambios en la permeabilidad de la membrana, producidos directamente o a través de segundos mensajeros.
- Cambios en la actividad de enzimas metabólicas.
- Cambios en la forma y el movimiento celular.
- Cambios en la expresión de determinado gen.
- Alteraciones en el crecimiento y división celular.

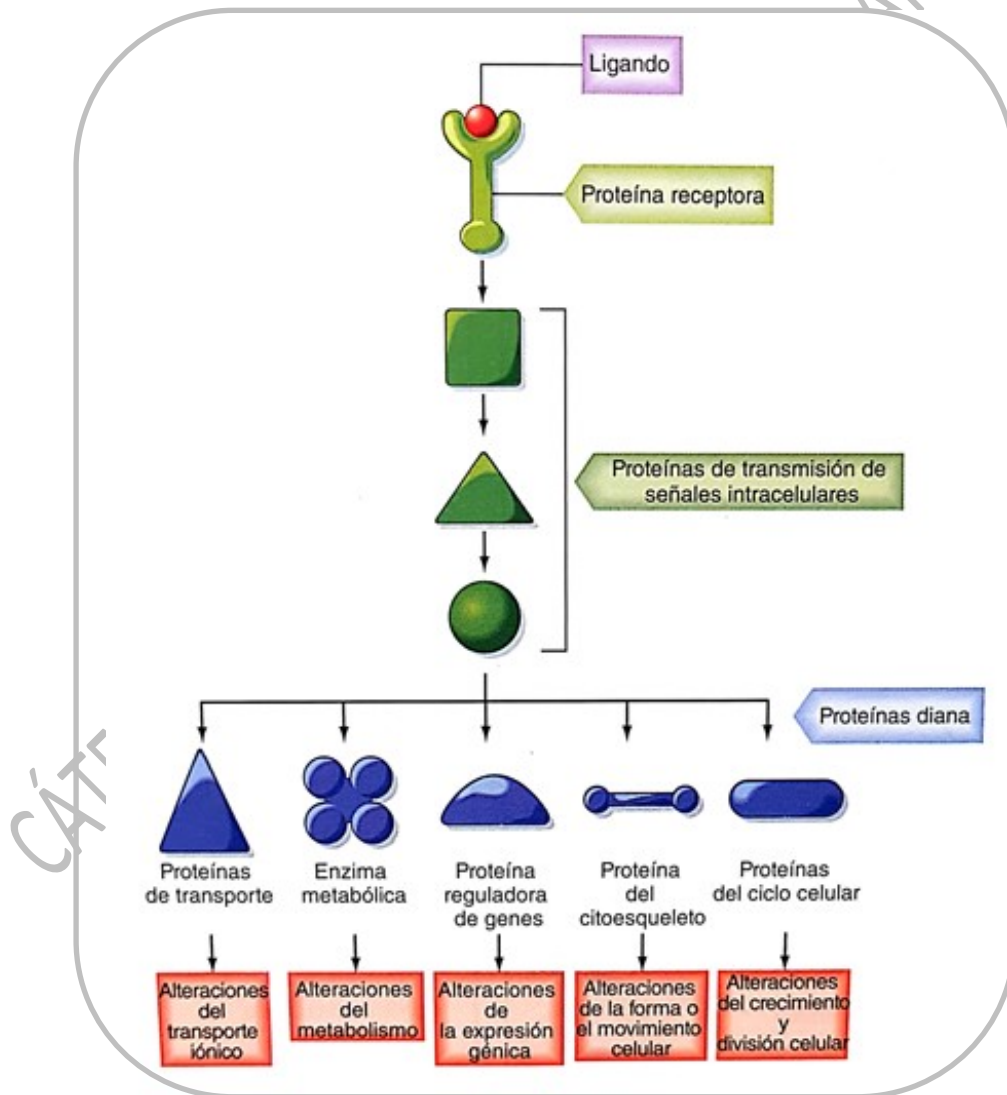


Figura reproducida de Berne y Levy 6<sup>a</sup> ed. Elsevier España 2009 Fig 3-2; p35.  
(Reproducida de Alberts B et al. Molecular Biology of the cell, 4<sup>a</sup>. Ed. Nueva York, Garland Science, 2002)

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

“Una pequeña cantidad de moléculas de señalización extracelular pueden modificar el comportamiento de una célula de muchos modos. Pueden alterar la forma de la célula, sus movimientos, su metabolismo, expresión génica o una combinación de estas características. La señal de un receptor de la superficie celular se suele transmitir al interior de la célula diana mediante una serie de moléculas de señalización intracelulares, que actúan consecutivamente y, por último, modifican la actividad de las proteínas efectoras, que afectan después el comportamiento de la célula”.<sup>28</sup>

“Como parte de la función de integración, muchos pasos de una vía de señalización están sujetos a modulación por muchos factores, incluidos factores intracelulares y extracelulares, de manera que los efectos de cada señal se ajustan a las condiciones que prevalecen en el interior y exterior de la célula”.<sup>29</sup>

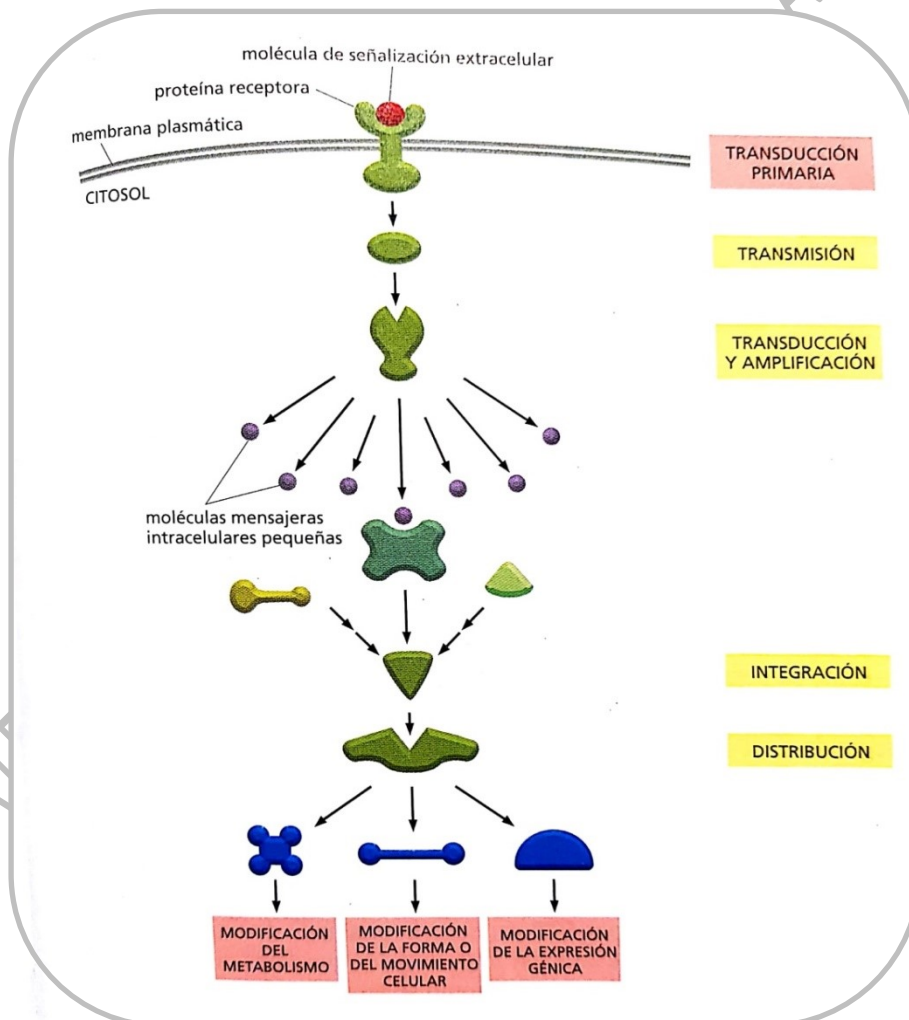


Figura reproducida de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 541.-

En resumen, la secuencia de pasos que se requieren para lograr respuesta celular a partir de la activación de un receptor de membrana son los siguientes<sup>30</sup>:

**Paso 1: reconocimiento.** La MCI se une a su receptor por enlaces débiles. Una misma molécula de señalización puede unirse a más de un tipo de receptor. Por ejemplo, la acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor que puede unirse tanto a canales iónicos como a receptores acoplados a proteína G, porque ambos tienen sitios de reconocimiento específicos para su molécula.

**Paso 2: transducción.** Conversión del mensaje extracelular en una señal intracelular. La unión del ligando provoca un cambio conformacional en el receptor que desencadena distintas señales de acuerdo al tipo. Si son del tipo canal iónico operado por ligando externo el cambio será la apertura de compuertas; en los asociados a enzimas produce el inicio de su actividad catalítica intrínseca o lo hace capaz de interactuar con enzimas citoplasmáticas o de membrana; en los asociados a proteína G producirán la activación de la misma, con la consecuente producción de segundos mensajeros en la mayoría de los casos.

**Paso 3: transmisión.** La señal ahora debe transmitirse desde los segundos mensajeros a los efectores apropiados. El segundo mensajero puede amplificar y transmitir la señal a puntos distantes de la célula mediante la activación sucesiva de cinasas y fosfatasa intracelulares que modifican la actividad de enzimas y otras proteínas, la liberación o el secuestro de iones intracelulares, o la regulación de las vías metabólicas.<sup>31</sup> Sin embargo, esas distancias que recorren no son libres ni aleatorias, las vías de señalización siguen recorridos fijados por **proteínas de anclaje**<sup>p</sup> que guían las reacciones para lograr proximidad entre sustratos en los diversos compartimentos subcelulares.<sup>32</sup>

**Paso 4: modulación.** Los efectores constituyen un grupo diverso de moléculas, como enzimas, canales iónicos, componentes del citoesqueleto y factores de transcripción. “El segundo mensajero es capaz de modular su expresión o actividad, así como modificar su ubicación o la disponibilidad del sustrato”<sup>33</sup>.

**Paso 5: respuesta.** Es el conjunto de reacciones que se producen en la célula como consecuencia de la activación de sus receptores, luego de la sumación e integración de la información procedente de múltiples vías de señalización.

**Paso 6: finalización.** Cese de la actividad de los receptores estimulados y/o de los componentes de las vías de señalización por diversos procesos que se activan o desactivan por retroalimentación.

---

<sup>p</sup> También llamadas proteínas de andamiaje o de fijación.

**I.1.iii Velocidad de Respuesta**

“La respuesta de una célula a una señal puede ser rápida o lenta. El tiempo que se toma una célula para responder una señal extracelular puede variar mucho según lo que deba suceder una vez recibido el mensaje. Algunas señales extracelulares actúan con rapidez: la acetilcolina, puede estimular la contracción del músculo esquelético en el término de milisegundos y la secreción salival más o menos en un minuto. Esta respuesta rápida es posible porque, en estos casos, la señal afecta la actividad de las proteínas y otras moléculas que ya están presentes dentro de la célula diana, y que aguardan órdenes para movilizarse”.<sup>34</sup>

“Otras respuestas demandan mayor tiempo. El crecimiento y la división celular, cuando son desencadenados por las moléculas señalizadoras apropiadas, pueden tardar horas en ser ejecutados. Esto se debe a que la respuesta a estas señales extracelulares requiere cambios de la expresión génica y producción de nuevas proteínas”.<sup>34</sup>

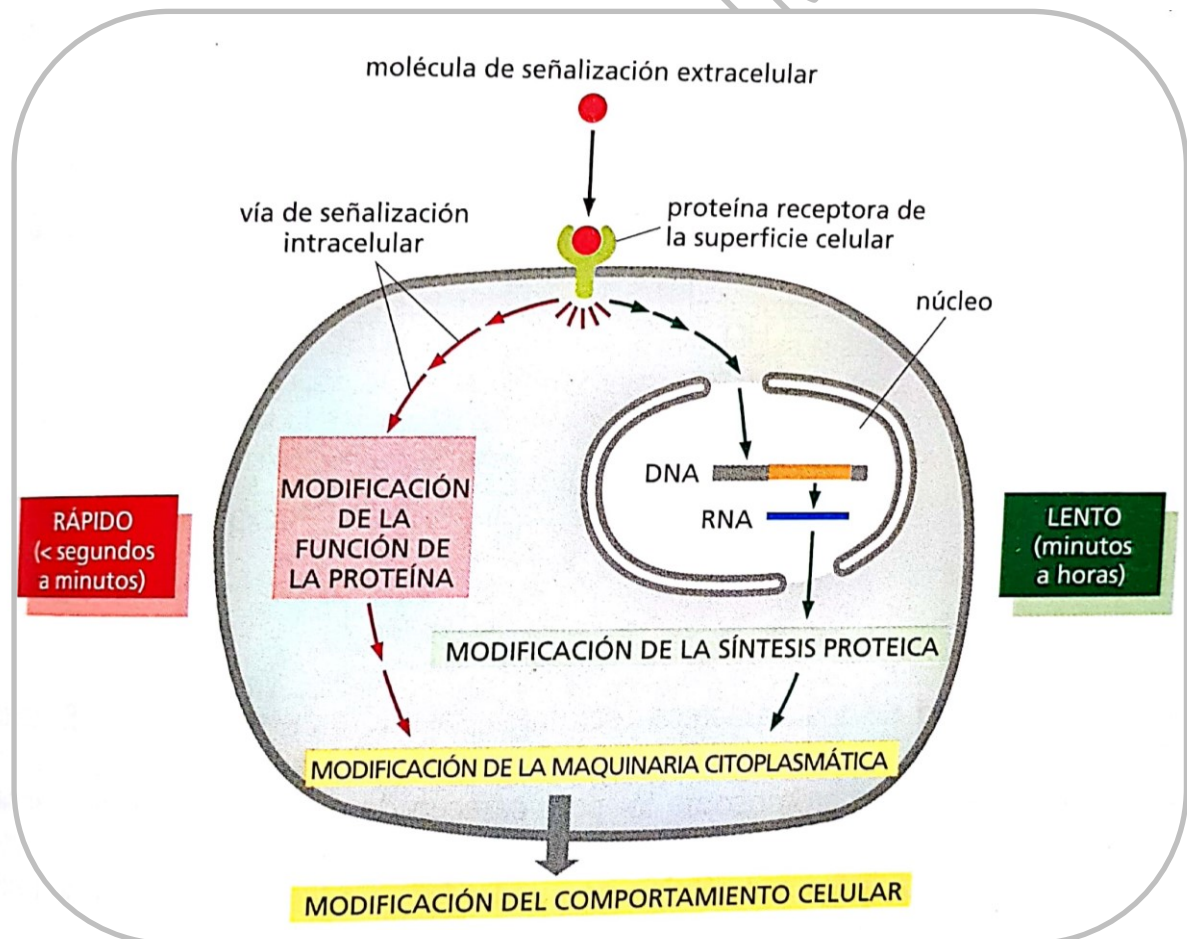


Figura reproducida de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 541.-


## I.2 FUNCIONAMIENTO DE CADA FAMILIA

### I.2.i Canales Iónicos con Compuerta Operada por Ligando Externo

Dentro de los receptores de membrana, éstos son los más simples en cuanto a su funcionamiento, pero no por esto, menos importantes que el resto. Se encuentran en la membrana post-sináptica de neuronas y en el sarcolema asociado a la placa neuromuscular del músculo esquelético.

Partiendo de su localización, y observando que se trata de la interacción entre **células excitables**<sup>q</sup>, se revisarán algunos conceptos respecto a las mismas.

Recordemos que todas las células del organismo presentan una composición iónica diferente con respecto al líquido extracelular, dada la permeabilidad selectiva de la membrana plasmática principalmente al  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$ . El resultado de esta distribución asimétrica es la polarización de la membrana, que presentará una carga eléctrica positiva en su superficie externa y una carga negativa en la superficie intracelular.



**CONCEPTOS RELACIONADOS**

- COMPARTIMENTOS LIQUIDOS DEL CUERPO
- MEDIO INTERNO
- TRANSPORTE A TRAVES DE LA MEMBRANA
- POTENCIAL DE ACCION

Las células excitables son capaces de alterar transitoriamente la polaridad habitual de la membrana o **potencial de reposo** para comunicarse entre sí. Los cambios pueden ser excitatorios y provocar que se desencadenen **potenciales de acción** capaces de ser propagados a lo largo de la misma en forma de impulsos eléctricos. Otras veces pueden ser inhibitorios, haciendo más difícil la generación de un potencial de acción y por lo tanto impiden la continuidad de la señalización.

En este tipo de comunicación, los receptores de tipo canal iónico con compuerta operada por ligando tienen un rol fundamental, convertir una señal química en una señal eléctrica.<sup>35</sup> La señal química es la presencia de moléculas de ligando en el espacio sináptico o en la unión neuromuscular que se unen a sus receptores en la membrana postsináptica. En este tipo de comunicación las mismas son sintetizadas y liberadas por

<sup>q</sup> Células nerviosas y musculares.

neuronas y se denominan **neurotransmisores**. La señal eléctrica es la modificación del potencial de membrana en la célula receptora.

El mecanismo por el cual se produce la transducción es **directo**: El reconocimiento del neurotransmisor y la activación del efector son llevados a cabo por la misma molécula.<sup>36</sup> La unión ligando-receptor produce un cambio conformacional que abre el canal, con el consiguiente aumento de la permeabilidad al ion involucrado, desencadenando una **respuesta inmediata**, la **difusión**<sup>r</sup> de iones a través de la membrana.

“Cualquier modificación en la permeabilidad de la membrana a iones específicos, es decir cualquier cambio de la cantidad de distintos canales iónicos abiertos, determina un cambio en el potencial de membrana.”<sup>37</sup>

Por esta relación con el movimiento de iones a este tipo de receptores se los denomina también **ionotrópicos**. En resumen, los podemos clasificar como:

- a) De membrana: por su ubicación en la célula
- b) Asociados a canales iónicos: ya sea porque están unidos a canales o porque son canales en sí mismos
- c) Directos: porque desencadenan una respuesta inmediata
- d) Ionotrópicos: del griego *ionotrophos*; //ion//: ion – //tropos//: nutrir. No en el sentido literal como fuente nutricia o alimenticia sino en acepción a la estrecha afinidad o necesidad de los iones para su funcionamiento.

Para la comprensión de los ejemplos que siguen es conveniente tener en cuenta los siguientes conceptos:

La membrana celular en reposo, se encuentra **polarizada** (tiene 2 polos cargados eléctricamente con cargas opuestas *al igual que una pila*). Si se **despolariza** (*prefijo des: negación o sentido contrario*), significa que se pierde esa polarización, o sea que se invierten las cargas a ambos lados de la membrana y la célula es excitada. Si se **hiperpolariza** (*prefijo hiper: exceso*), significa que esa polarización se hace más marcada, o sea que el lado positivo queda más positivo y el negativo, más negativo, por lo tanto se hace más difícil la generación de un impulso eléctrico.

<sup>r</sup> Difusión: transporte pasivo. Es el proceso por el cual se expande un gas o una sustancia en solución, debido al movimiento aleatorio de sus partículas, para ocupar todo el volumen disponible. (GANONG FISIOLÓGIA MÉDICA 25 EDICIÓN MC GRAW HILL MÉXICO 2016; p6). La fuerza que impulsora está dada por gradiente de concentración de la molécula. Los solutos cargados (iones) reciben además la influencia de los gradientes eléctricos (p. ej. diferencias de voltaje a cada lado de la membrana plasmática), por lo que a la fuerza impulsora neta se la denomina **gradiente electroquímico**. (ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3RA EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p392; 393)

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

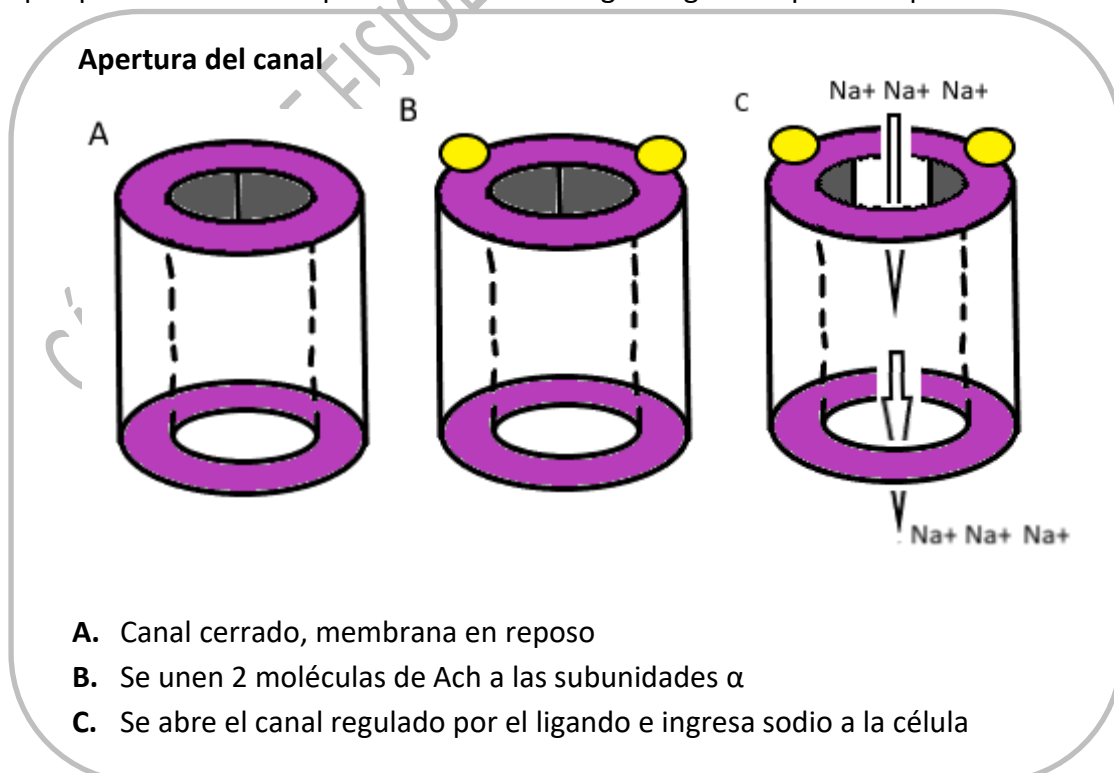
De acuerdo al efecto producido en la polaridad de la membrana, los receptores de tipo canal iónico con compuerta operada por ligando externo pueden producir una respuesta excitatoria o inhibitoria en la neurona postsináptica, según el ion involucrado.

### - Receptores asociados a canales de tipo **excitatorio**:

Cuando se activan, producen una despolarización de la membrana permitiendo la generación de un potencial de acción que transmite una señal eléctrica a lo largo de la misma.<sup>38</sup>

Ejemplos: receptores nicotínicos para acetilcolina (Ach), receptores para serotonina, receptores para glutamato.

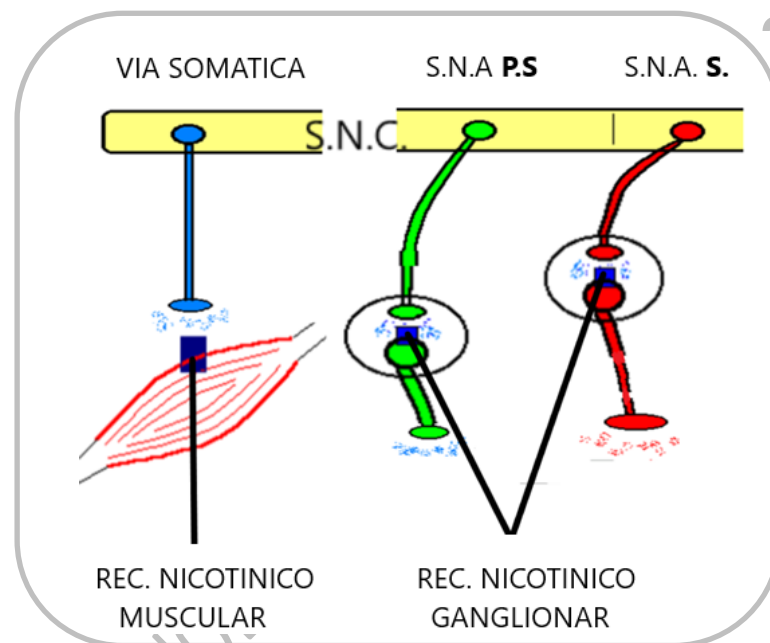
El **receptor nicotínico** para acetilcolina es el prototipo de los receptores de membrana asociados canales iónicos excitatorios. Es un complejo proteico formado por 5 subunidades (pentámero  $2\alpha\text{-}\beta\text{-}\delta\text{-}\gamma$ ). “Estas moléculas proteicas atraviesan la membrana y se disponen en círculo para formar un canal tubular central. El canal permanece cerrado hasta que 2 moléculas de Ach se unen respectivamente a las 2 subunidades  $\alpha$ ”<sup>39</sup>. Esto produce un cambio conformacional que abre el canal. Por el canal activado, fluyen iones  $\text{Na}^+$  hacia el interior celular. Estos iones se movilizan en esta dirección gracias a su alta concentración en el líquido extracelular y porque son atraídos por el potencial negativo del interior de la membrana. Esta última característica impide a su vez la salida de iones  $\text{K}^+$  de carga positiva cuando intentan pasar hacia el exterior. Los iones de carga negativa, no atraviesan el canal abierto porque en su abertura presenta intensas cargas negativas que los repelen.



## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

“El principal efecto de estos receptores nicotínicos es permitir que grandes cantidades de iones  $\text{Na}^+$  entren al interior de la célula, desplazando con ellos grandes números de cargas positivas”<sup>40</sup>. Esto genera un potencial positivo que dará como resultado:

- la transmisión de impulsos eléctricos si son activados los receptores nicotínicos ganglionares presentes en los ganglios nerviosos del Sistema Nervioso Autónomo
- ó la contracción muscular si son activados los receptores nicotínicos musculares presentes en el musculo esquelético (Vía somática).<sup>40</sup>



- Receptores asociados a canales de tipo **inhibitorio**:

El prototipo es el receptor para GABA El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), que es el principal neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central.

Existen tres tipos de receptores para GABA<sup>41</sup>:

- GABA-A y GABA-C: receptores ionotrópicos
- GABA-B: receptores acoplados a las proteínas G.

El **receptor GABA-A**, es un complejo proteico formado por 5 subunidades. Estas moléculas proteicas atraviesan la membrana y se disponen en círculo para formar un canal tubular central para el ion  $\text{Cl}^-$ . Este receptor presenta sitios de unión para el GABA y algunos fármacos como benzodiazepinas y barbitúricos.<sup>41</sup>

En condiciones de reposo, la proteína GABA-modulina bloquea a los receptores e inhibe el canal de  $\text{Cl}^-$ ; cuando se une el neurotransmisor, esta proteína deja de actuar y

se abre el canal del  $\text{Cl}^-$  permitiendo el paso de estos iones cargados negativamente hacia el interior de la membrana celular. Como resultado de esta activación se produce la entrada masiva de estos aniones, produciendo una hiperpolarización de la membrana. Esto hace que la polaridad de la membrana aumente, haciendo todavía más negativo el interior, por lo que será más difícil que un estímulo pueda generar una señal eléctrica; por esta razón, es un receptor inhibitorio.

### I.2.ii Receptores Asociados a Enzimas

Estos receptores tienen la característica de ser glucoproteínas integrales de membrana con un único dominio transmembrana (por eso se denominan receptores 1 TM).<sup>42</sup>

La unión de un **ligando hidrofílico**, generará cambios conformacionales en su dominio intracitoplasmático, que desencadenan la **activación de enzimas** como primer paso en la transducción de la señal.

A diferencia de los receptores asociados a proteína G, que producen la activación de los efectores enzimáticos indirectamente, estos activan por sí mismos una enzima.

Los receptores asociados a enzimas se descubrieron por su participación en respuestas a señales relacionadas con el **crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia** de los tejidos animales. Los ligandos más frecuentes para este tipo de receptores son **hormonas o factores de crecimiento**.

Por este motivo, la mayoría de sus respuestas suelen ser **lentas**, del orden de horas, y requieren muchos pasos de transducción intracelular que, finalmente, inducen cambios en la expresión génica.<sup>43</sup>

“Sin embargo, los receptores acoplados a enzimas pueden mediar reconfiguraciones rápidas del citoesqueleto, lo que controla el modo que la célula cambia de forma y se mueve”<sup>43</sup>. Con frecuencia, las moléculas de señalización con las que se acoplan son proteínas unidas a las superficies sobre las que se produce la migración celular.<sup>43</sup>

“Las alteraciones del crecimiento, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la migración celular son fundamentales en el **cáncer**, y las anomalías en la señalización a través de receptores acoplados a enzimas que desempeñan un papel importante en la aparición de este tipo de enfermedades.”<sup>43</sup>

Pueden sub-clasificarse en distintas familias dependiendo de su reconocimiento por distintos ligandos, las respuestas biológicas que desencadenan y su estructura primaria. En este apunte nos dedicaremos sólo a los receptores enzimáticos con actividad **tirosinasa (TK)**, también llamados receptores tirosinasa (**RTK**).

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Para simplificar la explicación de su funcionamiento, vamos a reducir su variedad en dos grupos de acuerdo a la actividad de sus dominios intracitoplasmáticos:

- Receptores enzimáticos con actividad tirosincinasa **“intrínseca”** (es decir que el dominio citoplasmático contiene una región con actividad TK con capacidad de fosforilar proteínas en residuos tirosina, y un extremo carboxiterminal capaz de autofosforilarse. <sup>42</sup>Dicha región es codificada por el mismo gen que el resto del receptor. <sup>44</sup>
- Receptores enzimáticos con actividad tirosinacinas **“prestada”**<sup>45</sup> una vez unido el ligando extracelular, reclutan proteínas citoplasmáticas con actividad TK, como por ej. las cinasas JAK. En estos casos el receptor y la cinasa son codificados por genes diferentes. <sup>44</sup>

“Con la excepción de los receptores de insulina y del factor de crecimiento insulínico (IGF), que son **dímeros**, todos los RTK se encuentran como **monómeros** en la membrana celular y, tras la unión del ligando, tiene lugar su dimerización, lo que promueve su activación y la subsiguiente fosforilación de los dominios citoplasmáticos.” <sup>42</sup>

“Aunque los RTK se activan por dimerización, los diferentes ligandos utilizan distintas estrategias para inducir la asociación de los monómeros.”<sup>42</sup> Así, se demostró en el caso de la hormona del crecimiento (GH), que al ser bivalente, un ligando se une simultáneamente a dos moléculas de receptor, lo que permite su acercamiento. La dimerización del receptor se estabiliza posteriormente por interacciones adicionales receptor-receptor. <sup>42</sup> Este tipo de asociaciones pueden ocurrir en ambos tipos de RTK.

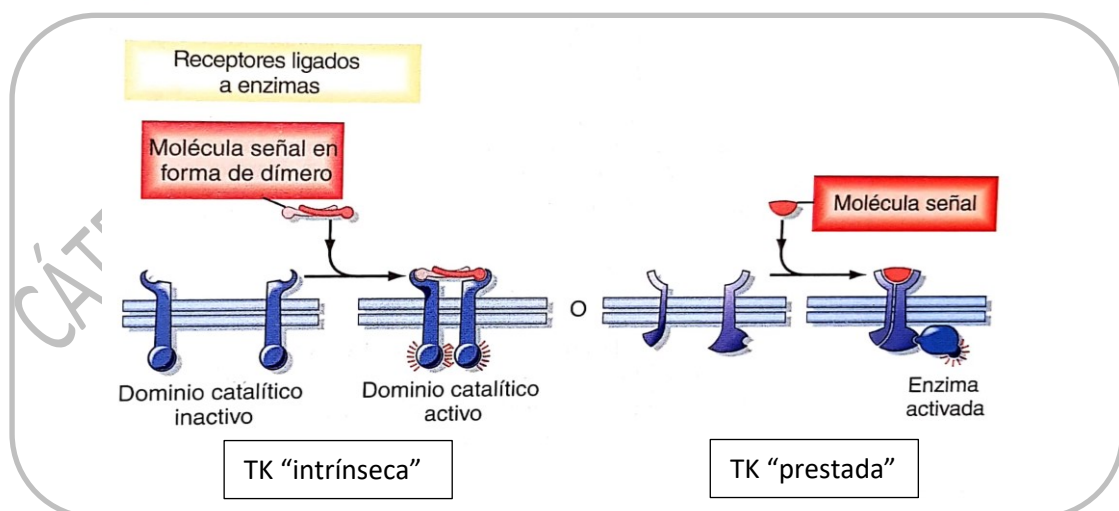


Figura modificada de Berne y Levy 6<sup>a</sup> ed. Elsevier España 2009 Fig 3-4; p39.  
(Reproducida de Alberts B et al. Molecular Biology of the cell, 4<sup>a</sup>. Ed. Nueva York, Garland Science, 2002)-

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Una vez activado el dominio intracelular, los RTK utilizan vías de transducción semejantes que culminan en la regulación de la transcripción de genes.

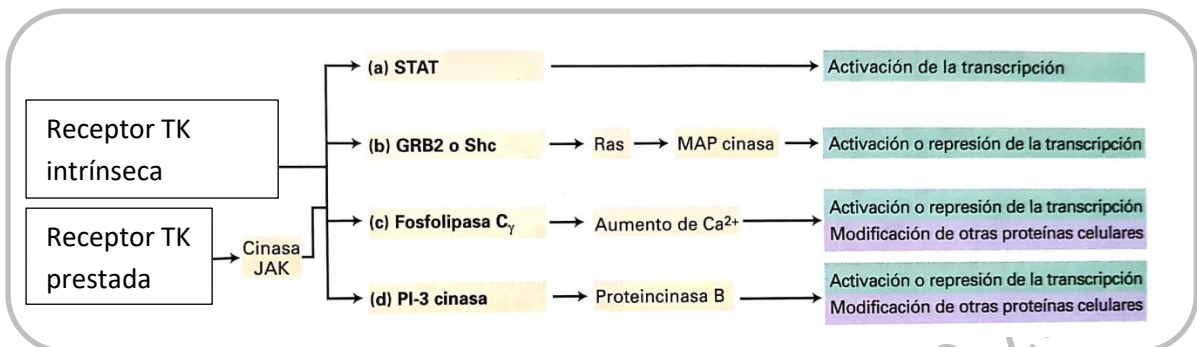


Figura que representa la utilización de vías celulares semejantes de ambos tipos de RKT. Modificada de Fig. 16.2 Lodish y otros Biología Celular y Molecular 7ma Edición Buenos Aires Panamericana 2016; p723.-

Sin embargo, la vía preferencial de los receptores asociados a TK prestada es la activación de factores de transcripción latentes (STAT). Ésta es la vía más directa hacia el núcleo celular para señalar el comienzo de la transcripción de determinado gen.<sup>46</sup>

La finalización de la acción de los receptores asociados a tirosinquinasa se produce por endocitosis de los complejos ligando-receptor y degradación lisosómica posterior. Las moléculas fosforiladas en las vías de señalización son devueltas a su estado inactivo por fosfatasas específicas.

A continuación revisaremos las particularidades de cada tipo:

### - Receptores con TK Intrínseca

Las siguientes MCI son ligandos de receptores asociados a TK propia:

- **factores de crecimiento:** epidérmico, fibroblástico, derivado de plaquetas, endotelial, nervioso. (EGF; PDGF; VEGF; NGF).
- **hormonas:** insulina.

La unión ligando receptor promueve la formación del dímero y determina que los dominios cinasa de la cola intracelular de cada receptor se contacten entre sí, esto activa las cinasas y les permite fosforilar varias tirosinas de la cola adyacente. Este tipo de receptores desencadenan **cascadas de señalización complejas** que requieren la cooperación de una secuencia de proteincinasas para llevar un mensaje al núcleo.<sup>47</sup>

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Las proteincinasas actuarán como proteínas interruptoras, activando a otras cinasas por fosforilación en sus aminoácidos tirosina. Además, la fosforilación de residuos de tirosina en otros segmentos del receptor **forma sitios de unión** específicos para un grupo de proteínas señalizadoras que presentan dominios **SH2** (sulfhidrido)<sup>48</sup> o dominios **PTB** (del inglés *phosphotyrosine binding*), que les permiten conseguir interacciones proteína-proteína muy precisas.

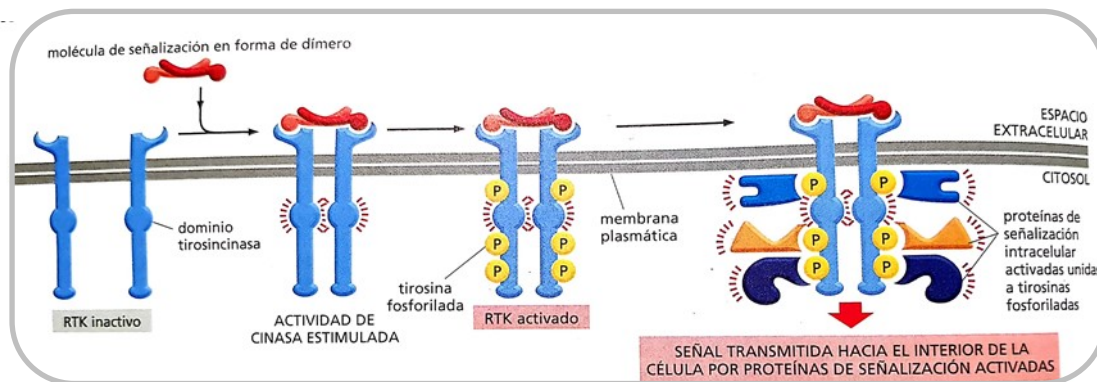


Figura reproducida de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 556.-

Estas interacciones pueden seguir varios caminos, que se pueden agrupar a grandes rasgos en vías de señalización mediadas por<sup>49</sup>:

- **Enzimas** (tirosincinasas, tirosinfosfatasas, o PLC $\gamma$  (fosfolipasa C $\gamma$ , es similar a la PLC activadas por receptores asociados a proteína G, y que también genera los segundos mensajeros DAG, IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>).
- **Proteínas de anclaje** o de andamiaje, (que también son fosforiladas) y funcionan como “adaptadores” que producen el reclutamiento ordenado de proteínas y enzimas a lo largo de la cascada de señalización<sup>49</sup> y guían a la señal hacia su destino final indicado en el núcleo celular.

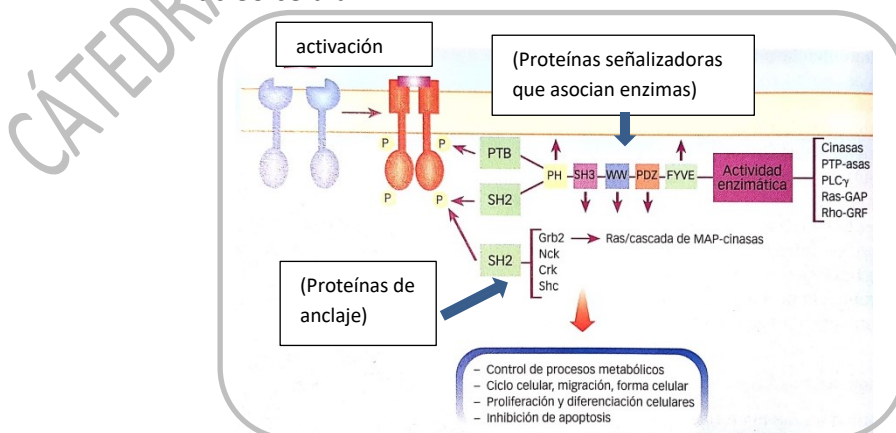


Figura modificada de Fig 4-15 Velazquez Farmacología Básica y Clínica 18 Ed. Panamericana España 2015; p 88.-

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Una vía importante que siguen casi todos los receptores asociados a TK es la **vía de la Ras/MAP<sup>s</sup> cinasa**, muy estudiada porque se encontraron mutaciones activadoras de alguno de sus componentes en casi todos los tipos de tumores.<sup>50</sup>

Esta vía es activada por fosforilación y acoplada al receptor por proteínas de anclaje que activan a una proteína Ras, que es una **proteína G monomérica** con actividad GTPasa que actúa como proteína interruptora. “La Ras activada promueve la formación, en la membrana, de complejos de transducción de la señal que contienen tres proteincinasas que actúan secuencialmente. Esta cascada de cinasas culmina en la activación de ciertos miembros de la familia de la MAP cinasa, que pueden translocarse al núcleo y fosforilar muchas proteínas distintas.”<sup>50</sup>

“Entre las proteínas diana para la MAP cinasa se encuentran los factores de transcripción que regulan la expresión de proteínas con papeles importantes para el ciclo y la diferenciación celulares.”<sup>50</sup>

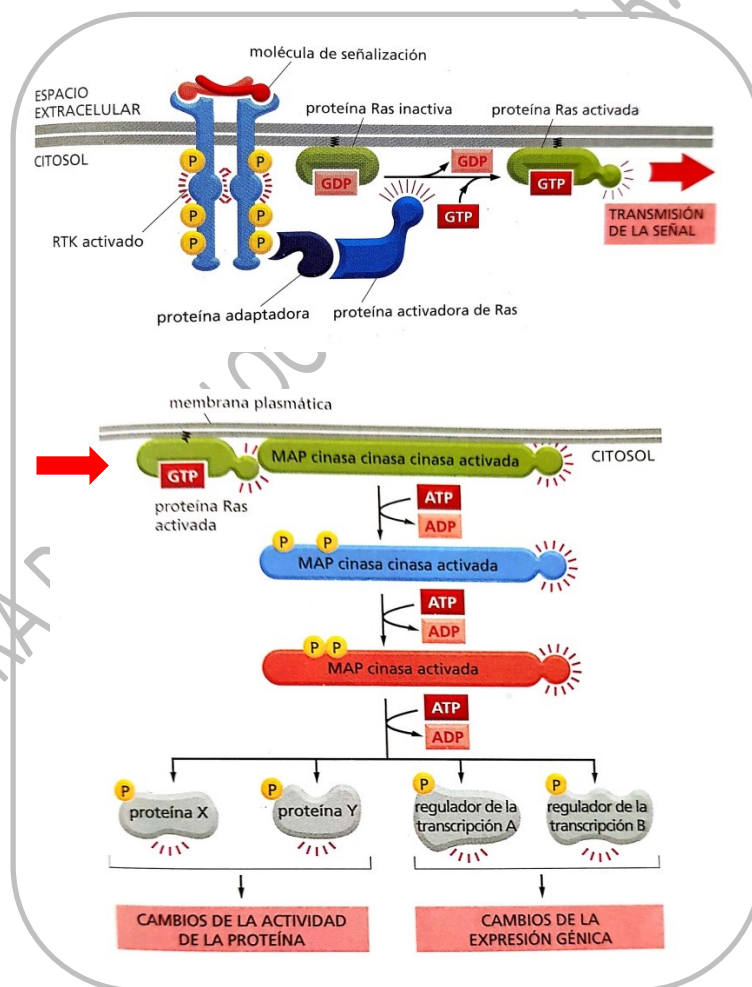


Figura modificada de Fig. 16-32 y 16-33 de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 557.-

<sup>5</sup> Proteincinasa Activada por Mitógenos (mitógenos son moléculas de comunicación intercelular que estimulan la proliferación celular).

- **Receptores con TK Prestada**

Las siguientes MCI son ligandos de receptores asociados a TK prestada:

- **citocinas<sup>†</sup>**: interleucinas<sup>u</sup>, interferón  $\gamma^v$ ,
- **hormonas<sup>w</sup>**: Hormona de crecimiento (GH), prolactina (PROL), eritropoyetina (Epo).

“Algunas hormonas como la prolactina, la hormona de crecimiento, la eritropoyetina y muchos mediadores locales como las citocinas, se unen a receptores que pueden activar proteínas reguladoras de la transcripción de genes que se mantienen en estado latente, inactivos, cerca de la membrana plasmática. Una vez activadas, estas proteínas reguladoras, llamadas STAT (*signal transducers and activators of transcription*), se dirigen directamente al núcleo, donde estimulan la transcripción de genes específicos.”<sup>51</sup>

Estos receptores que dependen de STAT, no tienen actividad enzimática intrínseca; se asocian con tirosincinasas citoplasmáticas llamadas JAK, que se activan cuando se une el ligando al receptor. Una vez activadas, las JAK fosforilan y activan las STAT.<sup>51</sup> Las proteínas STAT, una vez fosforiladas, se separan del receptor y se asocian para formar dímeros para cumplir dos funciones: una, es en el citoplasma como señal de transducción; y otra, es en el núcleo, activando la transcripción de distintos genes específicos (p. ej. en relación a sus efectos hormonales) o de respuesta temprana (relacionados con el crecimiento y la replicación).<sup>52</sup>

“A modo de ejemplo, la hormona prolactina, que estimula la producción de leche por las células mamarias, actúa por unión a un receptor asociado con un par específico de JAK. Estas JAK activan una STAT particular que activa la transcripción de los genes que codifican las proteínas de la leche”<sup>51</sup> (ver figura pág. siguiente).

Las cinasas JAK pueden también fosforilar proteínas de anclaje, y cinasas MAPK (proteincinasa activada por mitógenos). La MAPK interviene en respuestas de crecimiento celular y proliferación iniciadas por la hormona de crecimiento (GH), por ejemplo, aumento de la replicación de los condrocitos en el cartílago epifisiario.<sup>52</sup>

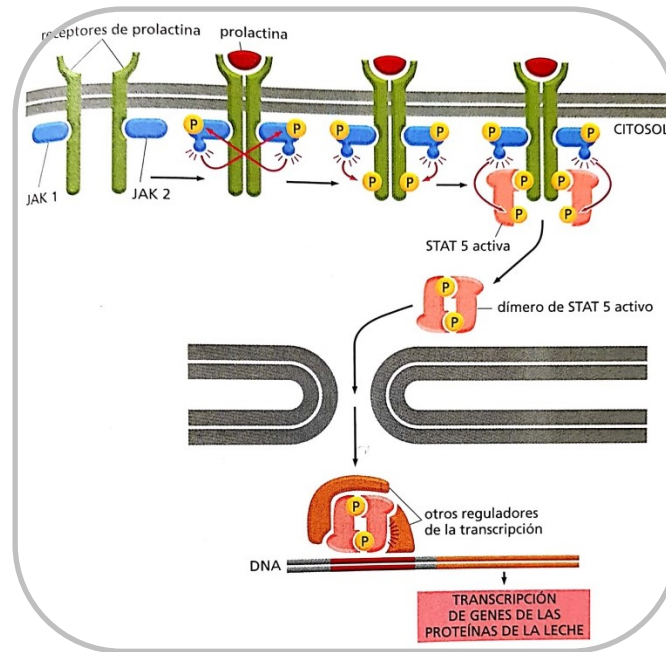
<sup>†</sup> Cualquiera de las numerosas pequeñas proteínas secretadas (p. ej. eritropoyetina, G-CSF, interferones, interleucinas) que se unen a los receptores de la superficie celular en las células sanguíneas y del sistema inmunitario para desencadenar su diferenciación o proliferación. LODISH Y OTROS BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR 7MA EDICIÓN BUENOS AIRES PANAMERICANA 2016; G-6 Glosario.

<sup>u</sup> Estimulan la proliferación y el crecimiento de los linfocitos T y B (respuesta inmune).

<sup>v</sup> Son producidos y secretados por ciertos tipos celulares después de una infección viral. Actúan en las células cercanas para inducir a las enzimas y volver a estas células más resistentes a la infección viral.

<sup>w</sup> Algunos autores las consideran también citocinas. (Lodish 2016)

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS



Reproducido de Figura 16-39 de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 559.-

Dato curioso ¿Qué significan las siglas JAK?

Algunos autores afirman que corresponden a *Janus Associated Kinases*, ya que, como Jano, el dios romano de dos caras que miraba hacia atrás y hacia adelante al mismo tiempo (¿al pasado y al futuro?), tienen la propiedad de autofosforilarse, además de fosforilar al receptor dimerizado y otros sustratos que se unen a este último.<sup>53,52</sup>

Otros aseguran que cuando fueron clonadas y caracterizadas, su función se desconocía, y se llamaron así por su denominación en inglés *just another kinase*, en español, ¡sólo otra cinasa!<sup>54</sup>

### I.2.iii Receptores Asociados a Proteínas G

Estos receptores tienen la característica de ser una proteína integral de membrana con **7 dominios transmembrana** (a ello se deben sus otros nombres receptores 7 TM o receptores serpentina).

“Constituyen la familia más grande de receptores de la superficie celular”<sup>55</sup>.

Median las respuestas a una enorme diversidad de moléculas de señalización intercelular (MCI). Las MCI pueden ser **hormonas**, **mediadores locales**<sup>x</sup> y **neurotransmisores** y son tan variadas en función como en estructura<sup>y</sup>, pueden ser: proteínas, péptidos pequeños o derivados de aminoácidos o ácidos grasos, y para **cada una de ellas hay un receptor o grupos de receptores diferentes**.<sup>55</sup>

Esto significa que una misma MCI puede activar distintos tipos de receptores, para estimular variadas respuestas celulares.

La unión ligando- receptor inicia la respuesta por intermedio de la activación de una proteína móvil que se encuentra en la cara interna de la membrana plasmática, denominada **proteína G trimérica**, que actúa como interruptor molecular al alternar entre las formas activa e inactiva.<sup>56</sup>

La proteína G activada puede actuar directamente sobre un **canal iónico lento** o sobre **proteínas de membrana con actividad enzimática** que desencadenan la producción de **segundos mensajeros**, que luego activarán **proteínas efectoras** de la respuesta celular, que pueden ser tanto canales iónicos como cinasas específicas.

Recordemos que la respuesta de una célula a la comunicación a través de moléculas señalizadoras puede ser: alterar sus propiedades eléctricas en el caso de células excitables, modificar la actividad de proteínas ya existentes o producir cambios en la expresión génica. La activación de los receptores asociados a proteína G (RAPG)<sup>z</sup> puede desencadenar todas esas respuestas.

En general, la transducción de señales a través de RAPG induce **cambios a corto plazo en la función celular**, como un cambio en el **metabolismo**<sup>aa</sup> o el **movimiento** (a diferencia de los receptores asociados a enzimas que principalmente alteran la expresión génica de la célula que lleva a la diferenciación o división celular y otras consecuencias a largo plazo).<sup>20</sup>

En 1994 Alfred G Gilman y Martin Rodbell recibieron el premio Nobel por el descubrimiento de las proteínas G y su papel en la señalización celular.<sup>57</sup> Su nombre se debe a que son activadas y desactivadas por nucleótidos<sup>bb</sup> de guanosina, GTP y GDP respectivamente, que actúan como interruptores moleculares.

<sup>x</sup> P. ej. algunos factores de crecimiento y otras moléculas de señalización paracrinas.

<sup>y</sup> P. ej. Moléculas odoríferas, pigmentos visuales, etc.

<sup>z</sup> En muchos libros aparece su abreviatura en inglés GPCR (*G protein coupled receptors*).

<sup>aa</sup> Metabolismo, en referencia a metabolismo intermedio: Conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en el seno de los tejidos. Comprende procesos muy variados como obtener energía a partir de los alimentos, sintetizar componentes del organismo, etc. Dichos procesos pueden ser anabólicos o catabólicos. BLANCO A Y OTRO 10MA EDICIÓN QUÍMICA BIOLÓGICA EDITORIAL EL ATENEO 2016; p246.-

<sup>bb</sup> Los nucleótidos son unidades químicas estructurales, cuya polimerización forma los ácidos nucleicos. Están constituidos por una base nitrogenada, un monosacárido de 5 carbonos y ácido fosfórico.

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

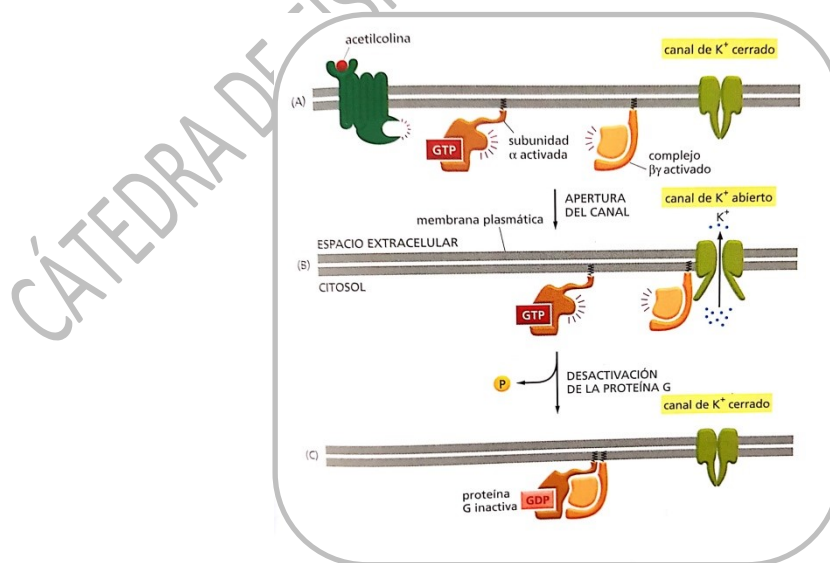
Las Proteínas G están constituidas por **tres subunidades diferentes** (es decir son heterotriméricas):  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . La interacción con la cara interna de la membrana plasmática se produce por moléculas específicas presentes en  $\alpha$  y otras en  $\beta\gamma$ .<sup>58</sup>

La subunidad  $\alpha$  posee un sitio de unión con el receptor y un sitio de unión para los nucleótidos debido a que es una proteína interruptora GTPasa que alterna entre un estado activo (“encendido”) con GTP unido y otro inactivo (“apagado”) con GDP unido.<sup>59</sup>

Cuando el ligando se une al receptor, el dominio intracelular del mismo cambia de conformación y permite el acople de la proteína G en el sitio de unión que presenta la subunidad  $\alpha$  para ese fin. Esta unión provoca un cambio conformacional en la subunidad  $\alpha$ , que hace que pierda afinidad por el GDP y lo libere, y que gane afinidad por GTP y lo acople.<sup>60</sup>

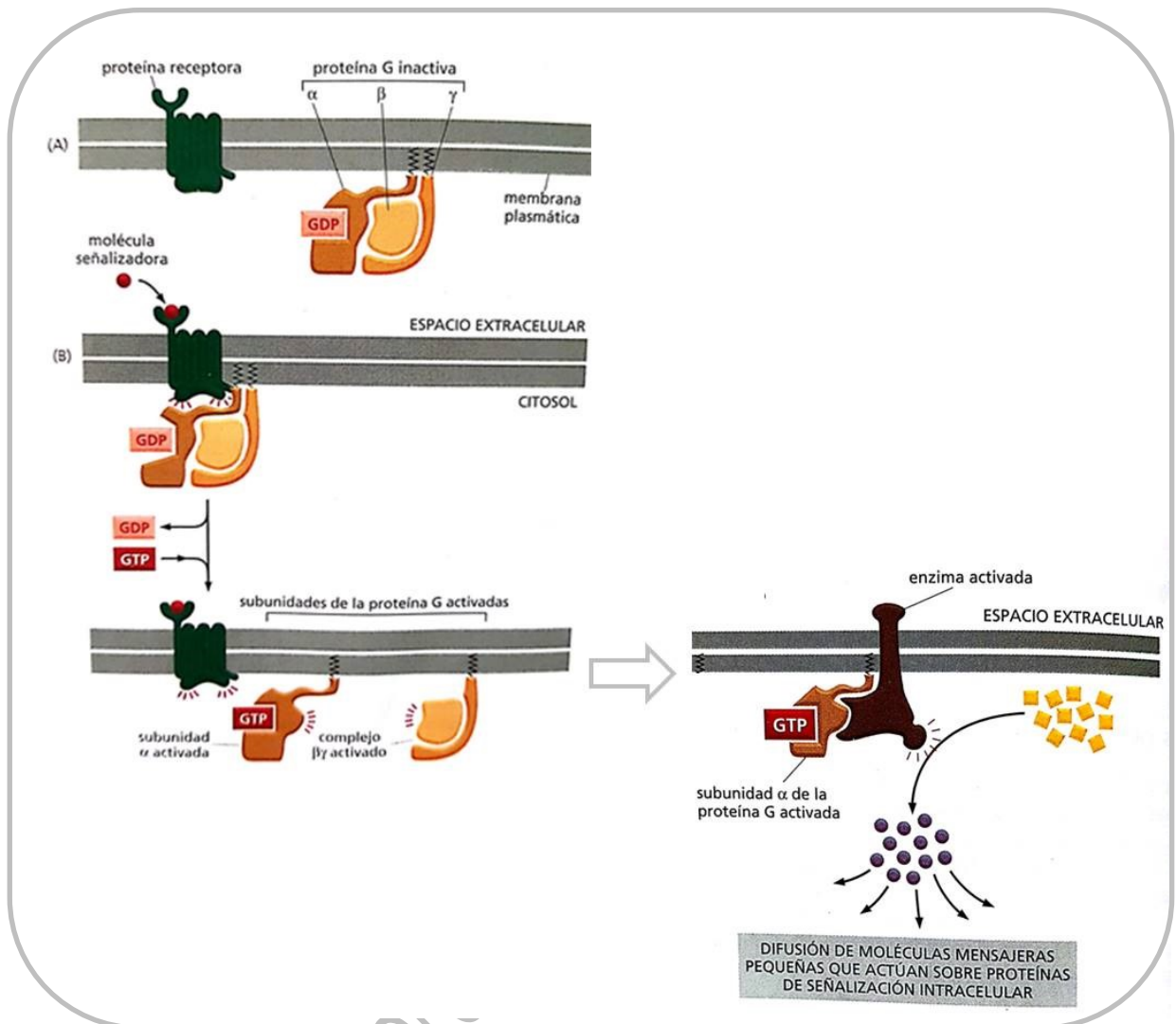
El acoplamiento del GTP estimula la disociación de las subunidades del receptor y provoca la disgregación del trímero. Se obtiene por un lado el complejo  $\beta\gamma$  y por el otro la subunidad  $\alpha$  con el GTP, que se deslizan por la membrana hasta alcanzar su objetivo que puede ser un canal iónico de activación lenta o una enzima productora de segundos mensajeros.<sup>61</sup>

Entonces, como resultado de este paso en la señalización por RAPG (activación de la proteína G), los canales iónicos pueden ser abiertos o cerrados directamente por las subunidades de las proteínas G, y las enzimas productoras de segundos mensajeros pueden ser activadas o inactivadas por las mismas.



Reproducido de Figura 16-19 de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 547.-

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS



Modificado de Figuras 16-17 y 16-20 de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 545 y 548.-

La **activación de canales iónicos** (operados por **ligandos internos**) por parte de la proteína G, puede efectuarse por mecanismos directos e indirectos.

- Directos: por medio de la subunidad  $\alpha$ , activada o por medio del complejo  $\beta\gamma$  activado.
- Indirectos: a través del segundo mensajero  $\text{AMPc}^{\text{cc}}$  producido por la activación de enzimas amplificadoras estimuladas por la subunidad  $\alpha$  activada.

(p.ej. los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos activan RAPG que abren directamente los canales lentos de calcio en células miocárdicas y músculo esquelético e indirectamente también estimulan este canal a través de la cascada de señalización por  $\text{AMPc}$ ).<sup>62</sup>

<sup>cc</sup> El canal es abierto por fosforilación dependiente de  $\text{AMPc}$

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

La enzima productora de segundos mensajeros, es también llamada **enzima amplificadora**, porque siendo activada por una única molécula, comienza a producir miles de segundos mensajeros, contribuyendo a diseminar y multiplicar la señal.

En el cuadro siguiente se muestran las posibles enzimas amplificadoras, sus correspondientes segundos mensajeros y sus efectores más frecuentes.

ENZIMA AMPLIFICADORA	CONVIERTE ESTA MOLÉCULA	EN ESTE SEGUNDO MENSAJERO	QUE ACTIVA DE MANERA ALOSTÉRICA <sup>dd</sup> ESTOS EFECTORES
adenilciclase <sup>ee</sup>	ATP	AMPC	PKA (Proteincinasa A)
guanilciclase <sup>ff</sup>	GTP	GMPC	PKG (Proteincinasa G)
Fosfolipasa C (PLC)	Fosfolípidos de membrana <sup>gg</sup>	DAG <sup>hh</sup>  IP <sub>3</sub> <sup>ii</sup>	PKC (Proteincinasa C)  Canal de Ca <sup>2+</sup> de membranas del RE <sup>jj</sup>

La apertura de canales de calcio activados por el IP<sub>3</sub>, desencadena la liberación del mismo de los depósitos intracelulares y a la vez actúa como segundo mensajero, uniéndose a una proteína reguladora, la calmodulina, cuyos efectores son las cinasas CaM<sup>kk</sup>. El ión calcio también contribuye junto al DAG a la activación de PKC. Entonces:

SEGUNDO MENSAJERO	SE UNE A	ACTIVA A EFECTORES LLAMADOS
Ca <sup>2+</sup>	Calmodulina (CaM)	Cinasas CaM (CaMK)
	-	PKC

<sup>dd</sup> La unión del segundo mensajero a la proteína ocasiona una modificación en la estructura tridimensional que produce la activación de sus subunidades catalíticas (enzimáticas).

<sup>ee</sup> Adenilciclase=adenilatociclase.

<sup>ff</sup> Guanilciclase=guanilatociclase.

<sup>gg</sup> Fosfatidilinositol difosfato (PIP<sub>2</sub>)

<sup>hh</sup> Diacilglicerol.

<sup>ii</sup> Inositol trifosfato.

<sup>jj</sup> Retículo endoplasmático.

<sup>kk</sup> Cinasas CaM= CaM cinasas. Fosforilan residuos de serina y treonina específicos de diversas proteínas. Una CaMK importante de las células del músculo liso es la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK). Otra es la glucógeno fosforilase cinasa que interviene en la degradación del glucógeno. (BORON FISIOLÓGÍA MÉDICA 3RA EDICIÓN ELSEVIER ESPAÑA 2017; p. 60.-)

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

Una clasificación frecuentemente empleada para la gran variedad de proteínas G asociadas a receptores de membrana conocidas hasta hoy, es diferenciarlas en familias según la enzima amplificadora sobre la que actúan y según si la estimulan o la inhiben:

Familia de proteína G	Enzima amplificadora
Gs	Activa adenilciclase
Gi	Inhibe adenilciclase
Gq	Activa PLC
Go	Activa canales de K <sup>+</sup>
Gt	Activa la GMPfosfodiesterasa

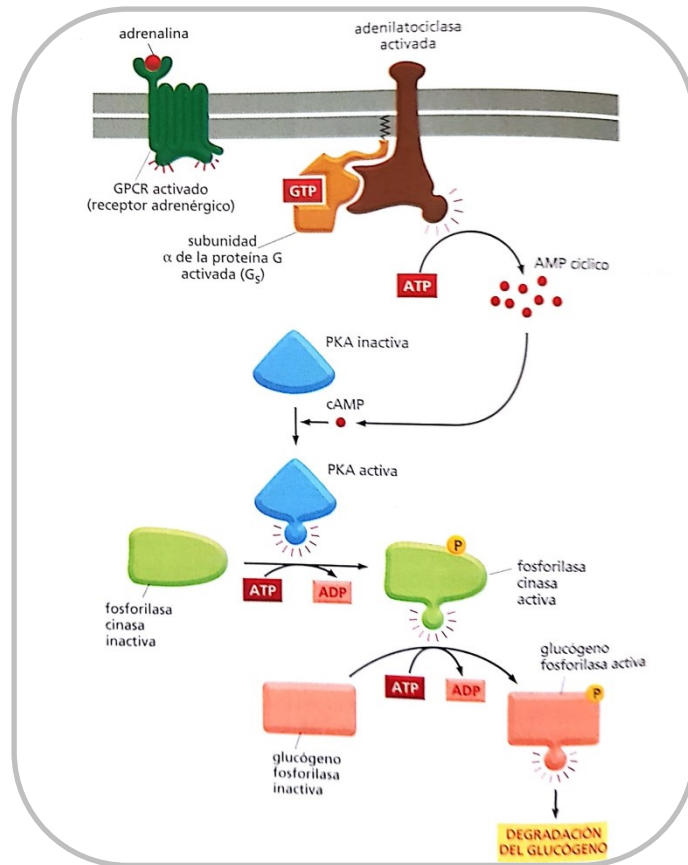
Los efectores finales de estas vías de señalización intracelular producen las siguientes acciones en la célula diana:

EFECTOR	EFEECTO sobre
PKA	Apertura o cierre de canales iónicos Activación de: - otros receptores - enzimas metabólicas - proteínas de vías de señalización
PKG	Idem PKA
PKC	Proteínas MARCKS que forman enlaces cruzados con la actina provocando cambios en la forma celular, necesarios en procesos mitogénicos.  Factores de transcripción específicos, incrementando su actividad.

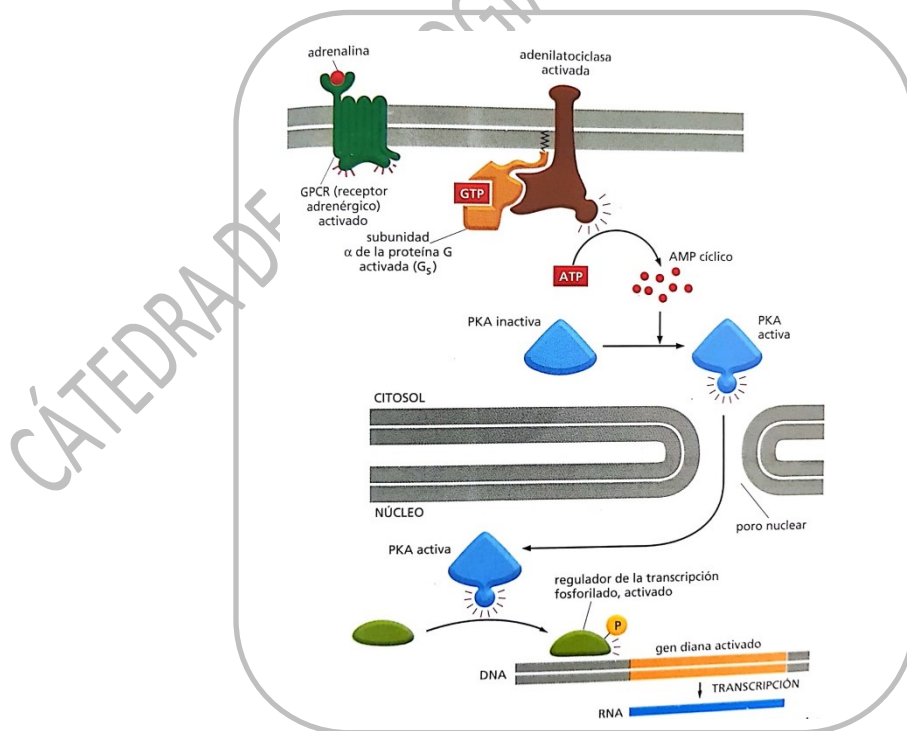
Recordar que los efectores (PKA, PKG, PKC) son **serina o treonina cinasas** que actúan como interruptores moleculares al fosforilar activan al sustrato correspondiente.

A continuación se presentan figuras que ejemplifican el funcionamiento de: RAPGs, donde se esquematizan dos de los efectos de PKA (p. 35) y RAPGq (p. 36).

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

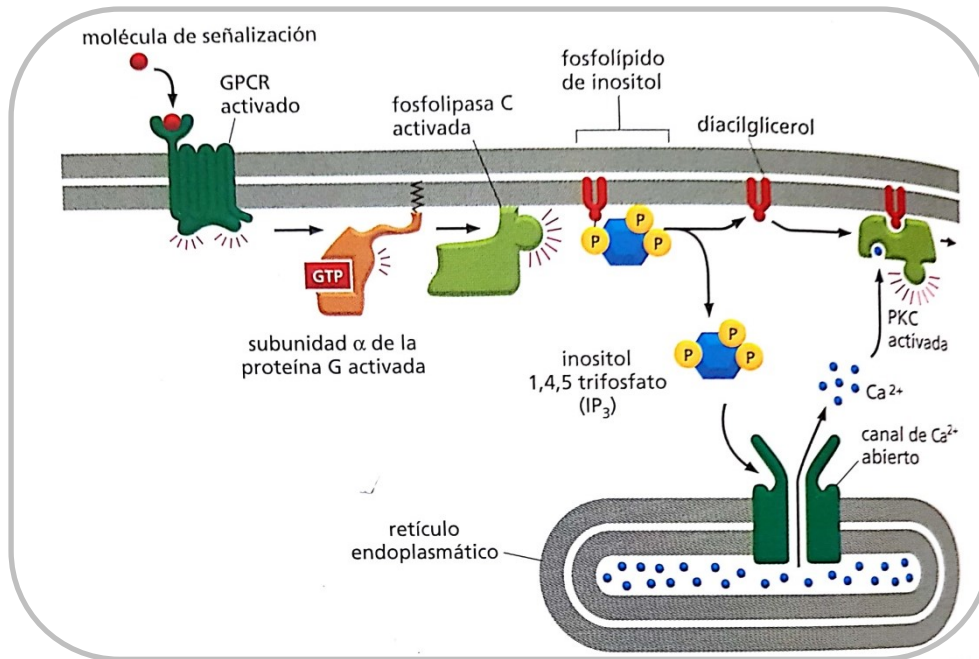


**RAPGs.** Reproducido de Figura 16-23 de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 550.-



**RAPGs.** Reproducido de Figura 16-24 de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 551.-

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS



**RAPGq.** Reproducido de Figura 16-25 de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 3ra edición México. Ed. Panamericana año 2011 p 552.-

Los RAPG, al igual que otros receptores, no deben permanecer activados indefinidamente, puesto que la célula continuaría trabajando en ese sentido, pudiendo ocasionar una desestabilización de la homeostasis, perdiendo sentido la comunicación celular.

La **inactivación** en este tipo de receptores estará dada por:

- la disociación del ligando (unión reversible) o la internalización del complejo ligando-receptor.
- Inactivación de la proteína G por hidrólisis de GTP a GDP+Pi, por acción enzimática propia de la subunidad  $\alpha$  (acción GTPasica intrínseca). Esto provoca la disociación de la misma de su proteína objetivo, inactivándola, y el reensamblaje con el complejo  $\beta\gamma$ .
- acción de fosforilasas<sup>II</sup> que inactivan segundos mensajeros y proteínas efectoras.

Si bien describir la secuencia de pasos hasta llegar al efector da la impresión de un proceso que lleva tiempo, esto no es así, estos receptores son más veloces que los enzimáticos en cuanto a lograr el efecto, porque activan proteínas ya existentes.

Además son los más antiguos filogenéticamente hablando y los podemos encontrar en animales más simples, aún las bacterias tienen proteínas similares.<sup>55</sup>

<sup>II</sup> Fosforilasa= fosfatasa

## II- RECEPTORES INTRACELULARES

### II.1 CARACTERÍSTICAS BÁSICAS Y FUNCIONAMIENTO GENERAL

Los receptores intracelulares son proteínas específicas que se encuentran en el citosol o en el núcleo celular. Su función es la de **regular la transcripción genética** cuando son activados por diversas MCI.

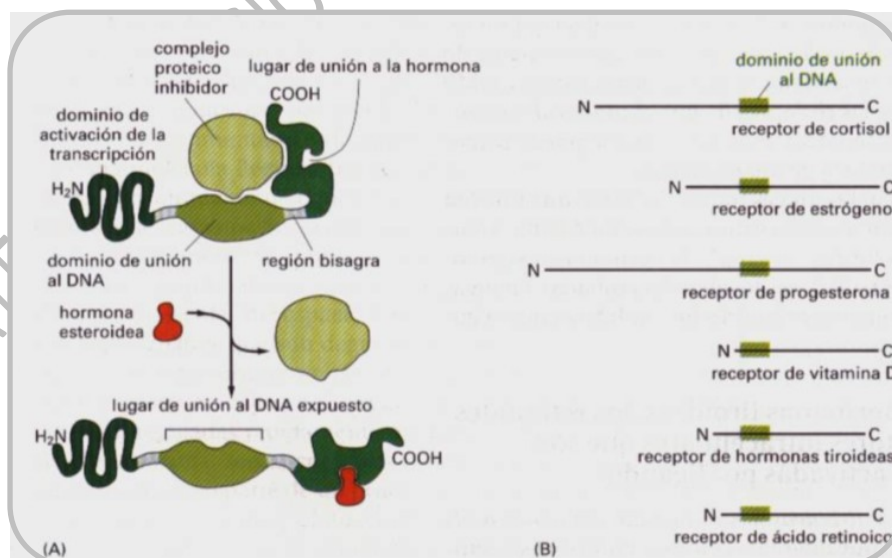
Los ligandos **liposolubles** como las hormonas esteroideas (cortisol, hormonas sexuales), la vitamina D, el ácido retinoico<sup>mm</sup> difunden a través de los intersticios de la bicapa lipídica y se ligan a este tipo de receptores formando un complejo ligando-receptor que se une al ADN e **induce o reprime** la transcripción de ciertos genes.

Como consecuencia de su mecanismo de acción, su efecto biológico es **lento** a diferencia de lo que ocurre con los mediadores químicos que utilizan receptores de membrana.

La estructura de este tipo de receptores es relativamente uniforme, con tres dominios estructurales que presentan diferentes funciones:

- unión a hormona
- unión al ADN
- activación transcripcional

Pueden además presentar proteínas inhibitoras que tras la unión de los ligandos se disocian y dejan libre la forma activa del receptor.



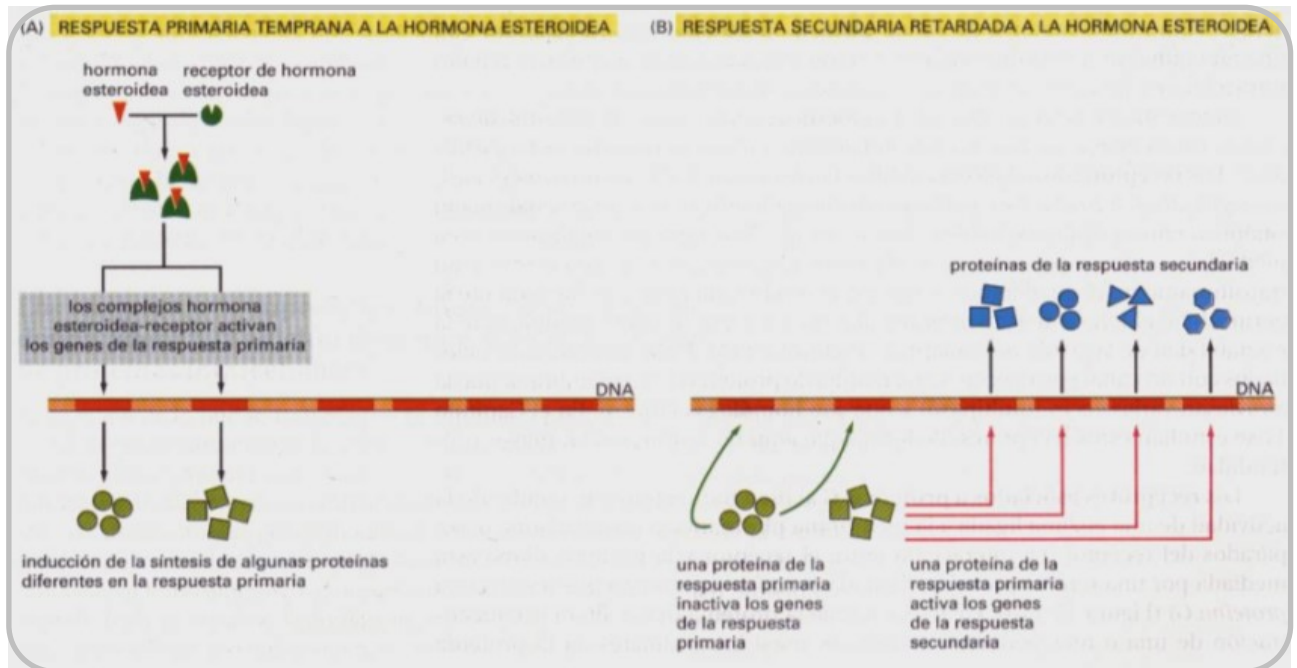
Modelo de proteína receptora de hormonas esteroideas. Reproducido de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 2da edición México. Ed. Panamericana año 2006.-

<sup>mm</sup> Metabolito de la vitamina A.

## RECEPTORES FISIOLÓGICOS

La respuesta a la unión ligando receptor puede darse en dos etapas:

- Respuesta primaria: Inducción directa de la transcripción de un pequeño número de genes específicos, en cuestión de 30 minutos.
- Respuesta secundaria: los productos de estos genes a su vez activan otros genes produciendo una respuesta retardada.



Principios generales de transmisión celular. Reproducido de Alberts B et al Introducción a la biología celular. 2da edición México. Ed. Panamericana año 2006.-

### II.2 CLASIFICACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE CADA CLASE:

Los receptores intracelulares se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción en dos grandes grupos<sup>63</sup>:

- Receptores **clase I o libres**: son aquellos que presentan proteínas inhibitoras (heat shock proteins o hps) cuando están en reposo que impiden la unión del receptor al ADN. Ejemplos: mineralocorticoides, glucocorticoides, andrógenos y estrógenos.<sup>63</sup>
- Receptores **clase II**: se encuentran unidos al ADN pero asociados a proteínas correpresoras de la transcripción lo que mantiene silenciado un gen específico en ausencia del ligando. Cuando se forma el complejo ligando receptor las proteínas correpresoras<sup>nn</sup> se disocian y se produce la transcripción. Ejemplos: calcitriol, ácido retinoico y T3.<sup>63</sup>

<sup>nn</sup> Proteínas correpresoras: Proteína o complejo proteico que actúa conjuntamente con una proteína represora para reprimir la transcripción.

## E. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> SILVERTHORN FISIOLÓGIA HUMANA UN ENFOQUE INTEGRADO 6TA EDICIÓN PANAMERICANA MÉXICO 2014. p 14.-
- <sup>2</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010. p 91.-
- <sup>3</sup> BAZERQUE FARMACOLOGÍA ODONTOLÓGICA EDITORIAL MUNDI p22.-
- <sup>4</sup> VELAZQUEZ FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA 18<sup>va</sup> ED PANAMERICANA ESPAÑA 2015; p57.-
- <sup>5</sup> MAEHLE A-H. A binding question: the evolution of the receptor concept. Endeavour. 2009;33(4):135-140. doi:10.1016/j.endeavour.2009.09.001.
- <sup>6</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010; p 873.-
- <sup>7</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010; p 874.-
- <sup>8</sup> GOODMAN & GILMAN LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA 12<sup>da</sup> ED MC GRAW HILL MÉXICO 2012; p 41-42.-
- <sup>9</sup> VELAZQUEZ FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA 18<sup>va</sup> ED PANAMERICANA ESPAÑA 2015; p58.-
- <sup>10</sup> VELAZQUEZ FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA 18<sup>va</sup> ED PANAMERICANA ESPAÑA 2015; p69.-
- <sup>11</sup> BAZERQUE P FARMACOLOGÍA ODONTOLÓGICA EDITORIAL MUNDI p23
- <sup>12</sup> TRESGUERRES FISIOLÓGIA HUMANA 4<sup>ta</sup> EDICIÓN MCGRAW HILL MÉXICO 2010; p 849.-
- <sup>13</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010. p 96.-
- <sup>14</sup> SILVERTHORN FISIOLÓGIA HUMANA UN ENFOQUE INTEGRADO 6<sup>ta</sup> EDICIÓN PANAMERICANA MÉXICO 2014. p 51.-
- <sup>15</sup> PURVES Y OTROS VIDA. LA CIENCIA DE LA BIOLOGÍA. 8<sup>va</sup> EDICIÓN PANAMERICANA BUENOS AIRES 2009; p 281.
- <sup>16</sup> SILVERTHORN FISIOLÓGIA HUMANA UN ENFOQUE INTEGRADO 6<sup>ta</sup> EDICIÓN PANAMERICANA MÉXICO 2014. p 190.-
- <sup>17</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010. p 97.-
- <sup>18</sup> VELAZQUEZ FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA 18<sup>va</sup> ED PANAMERICANA ESPAÑA 2015; p61.-
- <sup>19</sup> VELAZQUEZ FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA 18<sup>va</sup> ED PANAMERICANA ESPAÑA 2015; p78.-
- <sup>20</sup> LODISH Y OTROS BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR 7<sup>ma</sup> EDICIÓN BUENOS AIRES PANAMERICANA 2016; p 674.-
- <sup>21</sup> SILVERTHORN FISIOLÓGIA HUMANA UN ENFOQUE INTEGRADO 6<sup>ta</sup> EDICIÓN PANAMERICANA MÉXICO 2014. p 180.-
- <sup>22</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p544.-
- <sup>23</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p 541.-
- <sup>24</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p542.-
- <sup>25</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p73.-
- <sup>26</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010. p 98.-
- <sup>27</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010. p 99.-
- <sup>28</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p534.-
- <sup>29</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p540.-
- <sup>30</sup> BORON FISIOLÓGIA MÉDICA 3<sup>ra</sup> EDICIÓN ELSEVIER ESPAÑA 2017; p48-50.-
- <sup>31</sup> BORON FISIOLÓGIA MÉDICA 3<sup>ra</sup> EDICIÓN ELSEVIER ESPAÑA 2017; p49.-
- <sup>32</sup> GOODMAN & GILMAN LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA 12<sup>da</sup> ED MC GRAW HILL MÉXICO 2012; p52.
- <sup>33</sup> BORON FISIOLÓGIA MÉDICA 3<sup>ra</sup> EDICIÓN ELSEVIER ESPAÑA 2017; p50.-
- <sup>34</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p536.-

BLANCO A Y OTRO 10<sup>ma</sup> EDICIÓN QUÍMICA BIOLÓGICA EDITORIAL EL ATENEO 2016.-

<sup>35</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p 417.-

<sup>36</sup> CINGOLANI H HOUSSAY A Y OTROS FISIOLÓGIA HUMANA DE HOUSSAY 7<sup>ma</sup> EDICIÓN EDITORIAL EL ATENEO 2008; p 760-761.-

<sup>37</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p 408.-

<sup>38</sup> CINGOLANI H HOUSSAY A Y OTROS FISIOLÓGIA HUMANA DE HOUSSAY 7<sup>ma</sup> EDICIÓN EDITORIAL EL ATENEO 2008

<sup>39</sup> GUYTON Y HALL TRATADO DE FISIOLÓGIA MÉDICA 13<sup>ra</sup> EDICIÓN ELSEVIER ESPAÑA 2016; p90.-

<sup>40</sup> GUYTON Y HALL TRATADO DE FISIOLÓGIA MÉDICA 13<sup>ra</sup> EDICIÓN ELSEVIER ESPAÑA 2016; p91.-

<sup>41</sup> GOODMAN & GILMAN LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA 12<sup>da</sup> ED MC GRAW HILL MÉXICO 2012; p 378.-

<sup>42</sup> TRESGUERRES FISIOLÓGIA HUMANA 4<sup>ta</sup> EDICIÓN MCGRAW HILL MEXICO 2010; p 855.-

<sup>43</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p 555.-

<sup>44</sup> LODISH Y OTROS BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR 7<sup>ma</sup> EDICIÓN BUENOS AIRES PANAMERICANA 2016; p 723.-

<sup>45</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010. p 99.-

<sup>46</sup> GOODMAN & GILMAN LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA 12<sup>da</sup> ED MC GRAW HILL MÉXICO 2012; p 63.-

<sup>47</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p 555.-

<sup>48</sup> GOODMAN & GILMAN LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA 12<sup>da</sup> ED MC GRAW HILL MÉXICO 2012; p 61.-

<sup>49</sup> VELAZQUEZ FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA 18<sup>va</sup> ED PANAMERICANA ESPAÑA 2015; p87.-

<sup>50</sup> LODISH Y OTROS BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR 7<sup>ma</sup> EDICIÓN BUENOS AIRES PANAMERICANA 2016; p 735.-

<sup>51</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p 559.-

<sup>52</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010. p 100.-

<sup>53</sup> SILVERTHORN FISIOLÓGIA HUMANA UN ENFOQUE INTEGRADO 6<sup>ta</sup> EDICIÓN PANAMERICANA MÉXICO 2014. P 183.-

<sup>54</sup> LODISH Y OTROS BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR 7<sup>ma</sup> EDICIÓN BUENOS AIRES PANAMERICANA 2016; p 729.-

<sup>55</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p 544.-

<sup>56</sup> LODISH Y OTROS BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR 7<sup>ma</sup> EDICIÓN BUENOS AIRES PANAMERICANA 2016; p 687.-

<sup>57</sup> SILVERTHORN FISIOLÓGIA HUMANA UN ENFOQUE INTEGRADO 6<sup>ta</sup> EDICIÓN PANAMERICANA MÉXICO 2014. P 183.-

<sup>58</sup> BORON FISIOLÓGIA MÉDICA 3<sup>ra</sup> EDICIÓN ELSEVIER ESPAÑA 2017; p52.-

<sup>59</sup> LODISH Y OTROS BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR 7<sup>ma</sup> EDICIÓN BUENOS AIRES PANAMERICANA 2016; p 692.-

<sup>60</sup> ALBERTS Y OTROS INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA CELULAR 3<sup>ra</sup> EDICIÓN MÉXICO PANAMERICANA 2011; p 545.-

<sup>61</sup> BORON FISIOLÓGIA MÉDICA 3<sup>ra</sup> EDICIÓN ELSEVIER ESPAÑA 2017; p53.-

<sup>62</sup> BORON FISIOLÓGIA MÉDICA 3<sup>ra</sup> EDICIÓN ELSEVIER ESPAÑA 2017; p56.-

<sup>63</sup> BEST & TAYLOR BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA 14<sup>ta</sup> ED EN ESPAÑOL BUENOS AIRES 2010. p 103.-

ISBN 978-987-42-8144-9



ISBN 978-987-42-8144-9