

# ***La comunicación celular, fundamento de la vida***

*Adolfo Toledano\**, *María Isabel Álvarez\** y *Adolfo Toledano-Díaz\*\**

\* Instituto Cajal, CSIC, Madrid. \*\* Museo de Ciencias Naturales, CSIC, Madrid

## **1. COMUNICACIÓN CELULAR: CONCEPTO**

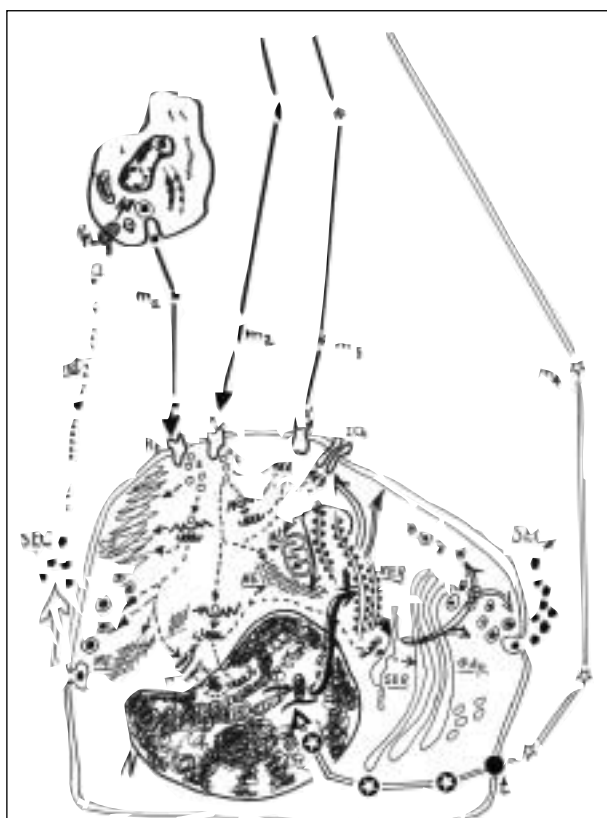
Durante años, todos los libros de texto de biología y biomedicina, cualquiera que fuera su nivel o especialización, comenzaban presentando a la célula como la unidad anatómica y funcional de los tejidos y los seres vivos. Cualquier característica, propiedad o función de los seres o sus tejidos, en última instancia, la vida, tenía su fundamento en los tipos y rasgos funcionales de las células componentes. Si bien todo esto es cierto y sigue siendo válido para explicar la fisiología y la patología de los seres vivos, existía un importante matiz que no se contemplaba. La vida es, en gran medida, una continua respuesta y adaptación tanto al medio externo como al medio interno. Las células tienen que percibir señales de la situación exterior y de la situación de otras células del ser para que sus respuestas sean acordes a las circunstancias. Una célula de respuesta monomorfa y automática sería absolutamente inviable en un ambiente cambiante.

La supervivencia de los seres superiores depende de que sus células actúen sincrónicamente en los tejidos y que éstos cumplan las funciones específicas encomendadas. Los órganos y los sistemas deben funcionar de manera organizada para que la vida del ser se sitúe

dentro de los niveles de normalidad. Tanto si se trata de las células que primeramente rigen las funciones vitales (neuronas, células endocrinas) como si se trata de las células que realizan dichas funciones (células secretoras, musculares, inmunitarias, etc.), todas ellas deben reconocer específicamente ciertas informaciones que les son imprescindibles para elaborar respuestas adaptadas para el bien común.

En este contexto es fácilmente entendible el concepto de comunicación celular. La comunicación celular (CC) es un proceso por el cual las células transmiten información a distancias más o menos largas para promover o modificar respuestas celulares en otras células (Fig. 1). Las respuestas pueden ser excitadoras, inhibitoras o moduladoras. En los dos primeros casos las respuestas se expresan pronto tras el proceso de comunicación (p.e., la contracción muscular, la respuesta inflamatoria, etc.), mientras que en el último caso las respuestas pueden tardar o expresarse sólo en ulteriores respuestas a otros estímulos (p.e., las funciones de aprendizaje y memoria en el sistema nervioso).

La CC es, en consecuencia, un proceso fundamental para la vida.



El proceso de comunicación celular consta de una fase externa, que va desde la liberación de un mensajero (m) hasta que se reconoce por su receptor específico (R) y se transduce la señal al interior del citoplasma. La 2ª fase interna se inicia con la formación de un segundo mensajero (s) y comprende una "cascada" de acontecimientos en la que se activan/desactivan diferentes orgánulos; proteínas estructurales, proteínas reguladoras y enzimas de manera secuencial ("vía intracelular de un segundo mensajero") y que puede llegar a activar genes del núcleo iniciando la síntesis proteica. En la imagen se representa una célula glandular, la activación por distintos mensajeros para los que existen receptores específicos en la membrana (R) y en el núcleo (para la vía de m4) que dan lugar al aumento de la secreción (almacenada -SEC<sub>N</sub>- o sintetizada por efecto del mensajero -SEC<sub>N</sub>-). Los segundos mensajeros (s) se movilizan por el citoplasma y provocan distintos cambios funcionales estructurales (actuando sobre proteínas estructurales SP y mecanoenzimas ME), metabólicos (actuando sobre vías metabólicas y mitocondrias -mit) y de la respuesta a receptores (R') y canales de membrana (Ich) que mejoran y adaptan la respuesta secretora. Se marcan los efectos de las vías de los segundos mensajeros sobre vesículas secretoras ya formadas, sobre genes nucleares para la síntesis de la hormona (por la vía retículo endoplásmico -RER- y aparato de Golgi -GA-). La sustancia secretada puede dar lugar a una vía de comunicación celular de retroalimentación (ret).

Figura 1. Esquema sobre la comunicación celular.

## 2. FASES DE LA COMUNICACIÓN CELULAR

La CC se puede dividir en dos fases (Fig. 1). La primera fase o fase intercelular de la CC abarca desde la liberación de una sustancia portadora de un mensaje por parte de una célula efectora hasta que esta información (y no la sustancia mensajera) ha llegado al interior de la célula que va a responder al mensaje (célula receptora de la información o de respuesta del mensaje). En esta fase los elementos claves son el "mensajero" (primer mensajero o mensajero extracelular), sustancia móvil, y el "receptor" específico para este mensajero. En la mayoría de los casos, los receptores se encuentran en la membrana de las células receptoras, y sólo es la información la que llega al interior de las células. En algunos casos, el mensajero difunde a través de la membrana, o es transportado por algún componente celular, hasta llegar donde se encuentra el receptor (núcleo u otro organoide de la célula receptora). Las células que responden a un mensajero son todas aquellas que poseen el receptor específico para el mismo. La segunda fase, o fase intracelular de la CC, abarca todos los procesos y las sustancias implicadas en la producción de la respuesta de la célula desde el momento en que la información ha llegado al citoplasma de la célula receptora: sustancias químicas móviles intracitoplasmáticas o "segundos mensajeros", enzimas, proteínas estructurales, genes, etc.

### 2.1. Primera fase de la comunicación celular

Los "primeros mensajeros" o "mensajeros extracelulares (intercelulares)" son de muy diferente tipo químico (aminoácidos, aminos biógenas, polipéptidos, proteínas, glucoconjugados, esteroides, etc), (Fig. 2) lo cual puede servir para clasificarlos en primera instancia. Sin embargo, puede ser más práctico agruparlos por su función genérica (hormonas sistémicas, factores de crecimiento, citoquinas u hormonas tisulares, neurotransmisores, etc), o su función concreta (aminoácidos excitadores, aminoácidos inhibidores, etc) (Fig. 2).

La mayoría de los mensajeros químicos pueden incluirse en diferentes grupos funcionales. Son infinitos los ejemplos que de ello se pueden hacer. La histamina, p.e., es una citoquina u hormona tisular que interviene en procesos de inmunidad celular, alergia, regulación de secreciones, dolor, etc. y, a nivel del SNC, es un neurotransmisor. En muchos terrenos de la fisiología y de la patología, la histamina es la mediadora de



• **Clasificación por TIPOS QUÍMICOS**

- Iones ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ , ...)
- **Aminoácidos** (glutamato, GABA, aspartato glicina, ...)
- **Aminas biógenas** (adrenalina, dopamina, histamina, ...)
- **Acetilcolina, Esteroides** (andrógenos, estrógenos, ...)
- **Polipéptidos/proteínas** (péptidos gastrointestinales como secretina, VIP o gastrina; factores de crecimiento como BDNF o NGF; factores de necrosis como TNF; bradiquinina; bombesina; ...)
- **Glucoconjugados** (gangliósidos, ...)
- .....

• **Clasificación por TIPOS FUNCIONALES**

- **Hormonas sistémicas** (insulina, oxitocina, vasopresina, somatostatina, ...)
- **Hormonas tisulares** (histamina, bradiquinina, interleucinas, TNF, ...)
- **Factores de crecimiento** (NGF, FGF, BDNF, ...)
- **Factores de envejecimiento** (TNF, ...)
- **Neurotransmisores** (acetilcolina; aminas biógenas; neurotransmisores peptidérgicos como oxitocina, VIP, bombesina, ...)
- **Mediadores de inmunidad** (interleucinas, ...)
- .....

*Figura 2. Mensajeros intercelulares (o primeros mensajeros)*

efectos normales o patológicos actuando sobre las mismas células con mayor o menor intensidad o persistencia. Las hormonas polipeptídicas digestivas secretina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y gastrina eran conocidas desde hace mucho tiempo, pero sólo en los últimos años se ha demostrado que son neurotransmisores a nivel del SNC. En muchos casos, la misma sustancia producida por la misma célula puede tener un doble valor funcional, como la oxitocina, que es un polipéptido sintetizado por las neuronas neurosecretoras de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo cerebral. Esta sustancia, liberada por los terminales nerviosos a los capilares sanguíneos en la neurohipófisis, como hormona sistémica, actúa en todo el organismo sobre las células que poseen receptores para oxitocina, como son las células musculares lisas del útero, de la mama, de los vasos sanguíneos, etc. Pero también, esta sustancia es liberada por colaterales de estos axones principales en terminales que hacen sinapsis sobre otras neuronas del cerebro que están relacionadas con procesos de aprendizaje y memoria (que también tienen los mismos receptores). Aquí se comportan como un neurotransmisor. En el primer caso la distancia entre las células que se comunican es

muy grande (desde el cerebro hasta diversos órganos del ser), la vida media del mensajero es grande (horas) y la amplitud de la diana abarca millones de células (todas las células del organismo que posean receptores específicos). En el segundo caso, como neurotransmisor, la distancia de la comunicación es mínima (de una neurona a otra en una sinapsis, teniendo en cuenta que la hendidura sináptica se mide en nanómetros), la vida media del neurotransmisor es corta (de milisegundos a segundos) y la amplitud del conjunto de células diana es reducidísima (algunos cientos de neuronas específicas dentro del cerebro).

Se ha demostrado que se podían liberar diferentes sustancias de efectos agónicos o antagónicos en muchas células. Por ejemplo, las plaquetas liberan simultáneamente aminas biógenas (histamina, serotonina), citoquinas (bradiquinina), iones ( $\text{Ca}^{2+}$ ), segundos mensajeros (prostaglandinas), etc., con funciones diversas sobre los vasos sanguíneos y el tejido conjuntivo, produciendo distintas funciones fisiológicas, o patológicas en determinados casos, de hemostasia e inflamación/anti-inflamación. La dopamina y la colecistoquinina se liberan conjuntamente en los terminales de la vía nigroestriatal del cerebro, y los diferentes alteraciones de cada uno de estos elementos son el substrato del desarrollo de diferentes tipos de la enfermedad de Parkinson.

El segundo elemento clave de la fase intercelular es el *receptor*; macromolécula específica para cada mensajero intercelular. En la mayoría de los casos cada mensajero posee una familia de receptores específicos de tal manera que una sustancia dada puede dar lugar a diferentes respuestas, incluso algunas antagónicas. La acetilcolina produce dos tipos de respuestas farmacológicas, un tipo similar a la inducida por la nicotina, y otro tipo similar al efecto de la muscarina, dando lugar a que los receptores se clasifiquen en dos clases nicotínicos y muscarínicos. La nor-adrenalina y la adrenalina son capaces de producir efectos excitatorios e inhibitorios dependiendo de que en las células receptoras existan receptores tipo  $\alpha$  o tipo  $\beta$  adrenérgicos. Las modernas técnicas farmacológicas, bioquímicas y genéticas han descubierto muchos subtipos de receptores (Fig. 3). En algunos casos se pueden correlacionar fácilmente todos los subtipos definidos en cada campo científico, en otros es difícil hacerlo.

La mayor parte de los receptores son macromoléculas complejas que se sitúan en la membrana de las células, pero el retinol, algunas hormonas (como las tiroideas, androgénicas y estrogénicas, corticoideas) y otras



• **Receptores para acetilcolina**

- **Receptores muscarínicos** (receptores asociados a proteínas G: M1 y M2 (unidad catalítica GMP ciclasa); M3 (unidad catalítica fosfolipasa); M4 y M5 (no diferenciados farmacológicamente))
- **Receptores nicotínicos** (poros iónicos complejos - ver fig. 4): varios subtipos formados por diferentes agrupaciones de dos componentes (7 subtipos genéticos), uno (4 subtipos genéticos), uno y uno

• **Receptores para glutamato**

- **Receptores ionotrópicos** (poros iónicos complejos - ver fig. 4) que forman canales para el paso de Na<sup>+</sup>, formados por macromoléculas sintetizadas por los genes glu-1, glu-2, glu-3, glu-4, glu-5, glu-6, ka-1, ka-2 (existen subtipos al haber diferencias entre algunas subunidades del complejo y mayor o menor afinidad por el glutamato)
- **Receptores ionotrópicos tipo NMDA**: nmda-1, nmda-2A-D
- **Receptores metabotrópicos** (receptores asociados a proteínas G):
  - \* Con efector adenilciclasa (mglu-2, mglu-3, mglu-4)
  - \* Con efector fosfolipasa (mglu-1, mglu-5)

Figura 3. TIPOS [definidos por su acción farmacológica principal y el gen productor] DE RECEPTORES PARA ACETILCOLINA Y GLUTAMATO

substancias conocidas o desconocidas por el momento (factores, o presuntos factores, de crecimiento y de envejecimiento), tendrían receptores nucleares. Se denominan “huérfanos” a los receptores descubiertos que no corresponden a ningún mensajero conocido.

En un sentido teórico, los receptores tienen tres funciones: a) reconocimiento específico del mensajero intercelular; b) transducción a la célula efectora de la información que porta el mensajero intercelular y c) puesta en marcha de la respuesta celular. Estas tres funciones pueden ser realizadas por unidades aisladas (o complejos macromoleculares del receptor) o bien por la misma proteína. Se puede señalar la existencia de tres modelos básicos de receptor (Fig. 4). El primero sería el de aquellos cuyo/s componente/s cumple/n las tres funciones. Ejemplo típico es el receptor - poro iónico nicotínico, compuesto por 5 proteínas transmembranas (2 alfa, 1 gamma, 1 beta, 1 delta) que configuran un canal a través de la membrana. La acetilcolina se une al sitio de reconocimiento del receptor en las subunidades alfa y de esta manera se abre el canal de sodio, penetra este ión en el citoplasma de las neuronas o de las células musculares y se despolariza la neurona o se contrae la célula muscular. El canal es el transductor y el efector simultáneamente. Existen dife-

1) **Modelo de receptor-poro iónico** (receptor nicotínico) formado por varias macromoléculas transmembranas ensambladas que forman un canal para el paso de los iones. Cada subunidad está sintetizada por un gen y de ellos existen varias isoformas. En el canal confluyen las unidades funcionales de transducción y efectora (más la receptora en la subunidad a).

2) **Modelo de receptor con efector poro iónico para cloro** (tipo receptor GABA-érgico similar a los ionotrópicos por glutamato). Posee una macromolécula de reconocimiento (Rg) para el GABA (g) y una unidad transductora/efectora, el poro para cloro (K). También existen proteínas reguladoras asociadas como la que se une a los benzodiazepinas (Z) prolongando la unión activa Rg/K para lograr un mayor efecto inhibitor. Probablemente el sitio de unión a la benzodiazepina sea el punto de unión a una proteína fisiológica reguladora interna todavía desconocida.

3) **Modelo de receptores adrenérgicos** (alfa y beta) con las unidades receptoras (Rs y Ri), transductora (proteínas G, Gs y Gi) y efectora (adenilciclasa, C) claramente diferenciadas.

La unión transitoria de la adrenalina a cada tipo de unidad receptora desencadena una respuesta excitadora (e) o inhibitora (i). La información se transporta por uniones secuenciales (p.e. e+Rs = complejo eRs activo; eRs activo + Gs = e + complejo RsGs activo; RsGs activo + C = Rs + GsC (ciclasa) activa; GsC activa = AMPcíclico + Gs + C).

4) **Modelo de receptor tirosin-quinasa** (receptor para insulina) en el que la unidad de reconocimiento es una macromolécula aislada (m) mientras existe otra macromolécula (n) que lleva la unidad transductora y la unidad efectora (tirosin-quinasa).

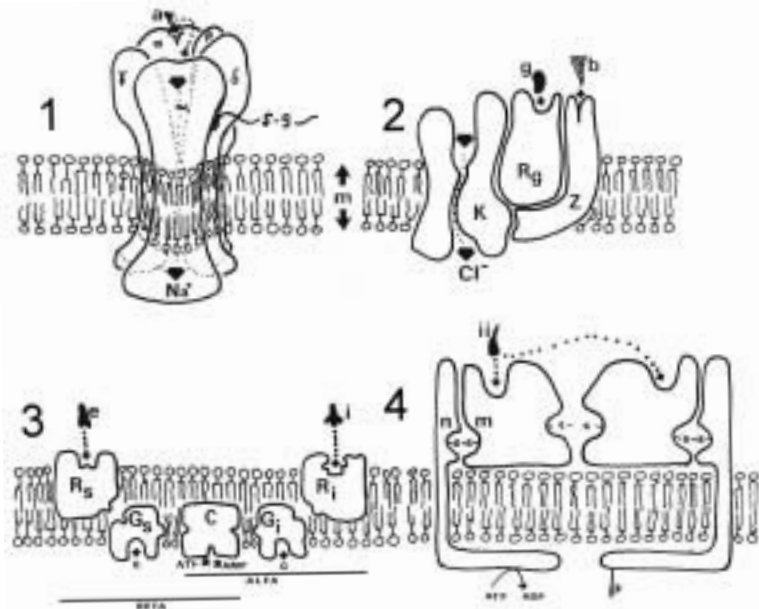


Figura 4. Modelos de receptores.



rentes subtipos de canales formados por proteínas homómeras o heterómeras (iguales o diferentes) para glutamato (receptores ionotrópicos) y GABA. Otro segundo tipo sería el de los receptores para la insulina y otros factores de crecimiento. El receptor completo consta de dos subunidades, una proteína que se exterioriza y lleva el sitio de reconocimiento para el mensajero, y otra proteína transmembranosa que funciona como transductor y que posee un dominio con actividad quinasa en el espacio citoplásmico que es la unidad catalítica o efectora. El tercer tipo es donde mejor se aprecian las tres unidades funcionales de un receptor porque están restringidas a elementos macromoleculares aislados en la membrana. Ejemplos típicos son los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, muy bien descritos y estudiados. Se puede aislar la subunidad que lleva el sitio receptor específico, la unidad transductora o proteína G (“proteínas asociadas a guanin-nucleótidos”) (que, a su vez, está formada por un trímero  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) y la unidad catalítica (que puede ser la adenilciclase, la guanidilciclase, la fosfolipasa C, diversos canales para iones, etc.).

En el caso de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, las proteínas G se denominaron, respectivamente,  $G_i$  (inhibidora) y  $G_s$  (estimuladora), siendo la unidad catalítica la adenilciclase que es activada por la proteína  $G_s$  (del receptor  $\beta$ -adrenérgico) e inhibida por la proteína  $G_i$  (del receptor  $\alpha$ 1-adrenérgico).

Los receptores intracelulares citoplasmáticos son proteínas catalíticas que dan lugar a segundos mensajeros o que realizan una función enzimática al unirse ligando-receptor. Los más interesantes receptores intracelulares son los receptores nucleares, actualmente bajo intenso estudio. Comprenden varias familias que tienen también unidades de reconocimiento, unidades de transducción de la información y unidades de unión a ADN. Estas son las “unidades catalíticas” que provocan la respuesta celular mediante la expresión de genes y que son fundamentales en procesos fisiológicos (crecimiento, diferenciación celular, secreción hormonal, etc.) o patológicos (génesis tumoral, necrosis celular, etc.).

## 2.2. La segunda fase de la comunicación celular

En la fase intracelular, los elementos claves son los “segundos mensajeros” y sus “vías intracelulares”. Sólo en algunos casos el complejo “mensajero externo-

receptor” tiene la suficiente movilidad para llegar a la diana final intracelular. Para disparar la respuesta global final de la célula en estructuras alejadas al punto de estimulación del receptor se emplean moléculas móviles intracitoplasmáticas (segundos mensajeros) y se ponen en funcionamiento determinados procesos y/o estructuras intracitoplasmáticas de la célula (enzimas, orgánulos citoplasmáticos, proteínas esqueléticas, etc.), de una manera secuencial hasta producir la respuesta celular final (secreción, contracción, conducción de estímulos, hiperpolarización, almacenamiento de datos, etc.) (Fig. 1). Todo este “camino” intracelular recorrido por las moléculas móviles, los mecanismos y las estructuras celulares se conoce con el nombre de “vía intracelular de un segundo mensajero”. Cada segundo mensajero producido por un receptor da inicio a una vía (o a vías paralelas, según se verá más adelante) y como pueden existir diferentes tipos de receptores para un mensajero se pueden iniciar varias vías simultáneamente. Las moléculas producidas por el receptor son muchas en número y actúan intracelularmente durante cierto tiempo hasta que son destruidas por enzimas específicas o desaparecen de los compartimentos intracelulares donde son activas (como en el caso del  $Ca^{2+}$ ). Como los procesos celulares se van disparando de manera secuencial se habla de que existe “una cascada” de acontecimientos intracelulares cuando se pone en mar-

- **Iones** ( $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , ...)
- **Nucleótidos cíclicos** (AMP cíclico, GMP cíclico)
- **Proteínas**
  - **proteínas asociadas a 2<sup>os</sup> mensajeros** (calmodulina, calretinina y calbindina que se unen al calcio; ...)
  - **Enzimas reguladoras celulares** (proteín quinastas, proteín fosfatasas, fosfolipasas,...)
  - **Proteínas estructurales celulares con cambios dinámicos** (proteínas de túbulos y filamentos; ...) [Todas estas proteínas pueden estar presentes en el citoplasma de la célula o tener su origen en la expresión de genes inmediatos/tempranos inducidos por los mismos u otros mensajeros]
- **Inositoles y diacilglicerol (Ip3, Ip4, Ip5, DG)**
- **Derivados del ácido araquidónico (eicosanoides)**
  - **prostaglandinas** (pg; de los tipos: e, f, g, ...; y los subtipos: 1, 2,...)
  - **Tromboxanos** (tb, de los tipos: a, b, ...)
  - **Prostaciclina** (varios tipos)
  - **leucotrienos** (lk; tipos: a, b, c,...; subtipos: 1, 2,...)
- **Oxido nítrico (NO)**

Figura 5. Tipos de segundos mensajeros.

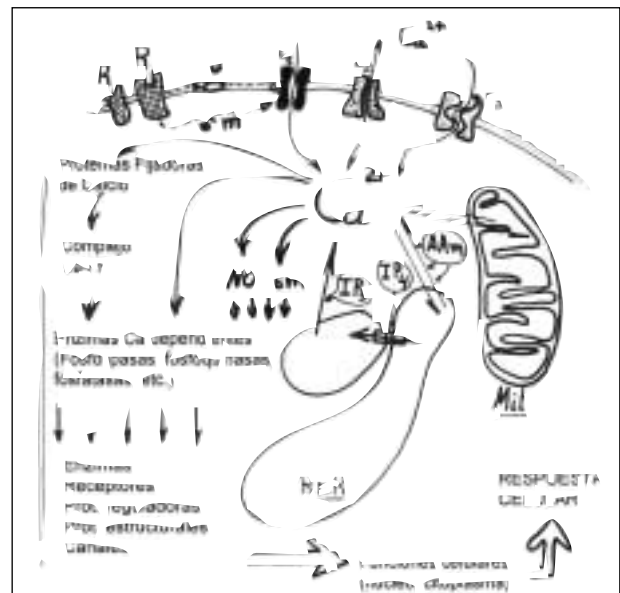
cha una vía de segundos mensajeros. En ellos se van produciendo también sustancias móviles terciarias, cuaternarias, etc., pero todas ellas son agrupadas bajo el nombre genérico de segundos mensajeros.

Los tipos de segundos mensajeros intracelulares que se conocen se mencionan en la figura 5. En primer lugar podríamos situar los iones monovalentes y divalentes. Se sabe que uno de los principales elementos de la acción final de los receptores y base de los mecanismos de respuesta de muchas células son los canales o poros iónicos. Los cambios de concentración en los iones del citosol provocan cambios en la polaridad de la membrana, en la actividad de las enzimas, en la secreción, en los cambios en la configuración de proteínas, etc. El  $Ca^{2+}$  (fig. 6) está tan ligado a los procesos fisiológicos y patológicos de las células (neuronas, células cardiacas, etc.) que su regulación supone el principal objetivo en el tratamiento de muchas enfermedades. En el SNC, al calcio se le denomina tanto “escultor” como “destructor” de las neuronas.

Otros importantes grupos de mensajeros serían los nucleótidos cíclicos, los inositoles y el diacilglicerol (que se producen simultáneamente cuando se activa la unidad catalítica fosfolipasa D de algunos tipos de receptores, dando lugar a dos vías paralelas de segundos mensajeros que, a veces, sirven para reforzar la respuesta y otras veces una vía dispara la respuesta y la otra la detiene al cabo del un cierto tiempo), los derivados del ácido araquidónico y proteínas. Todos ellos activan o desactivan específicamente toda una serie de enzimas catalíticas que ponen en marcha o detienen procesos celulares, los cuales finalizan haciendo que la célula se comporte de una u otra manera dentro de la gama de posibilidades que posee tras su diferenciación.

El óxido nítrico (NO) es un nuevo segundo mensajero descubierto hace poco tiempo que se produce por la enzima óxido-nítrico sintasa (NOS), a partir del aminoácido arginina, cuando se activa esta enzima por diversos segundos mensajeros ( $Ca^{2+}$ , prostaglandinas). Su vida media es tan corta (milisegundos) que prácticamente se detecta sólo por métodos indirectos. Su efecto se produce en la misma célula o en otras tras la difusión hacia células adyacentes (neuronas, células de los vasos sanguíneos, etc.). Su interés en patología es actualmente enorme.

El papel de los segundos mensajeros y de sus vías intracelulares es tan trascendente que no se puede explicar ningún proceso celular sin ellos. Sus alteraciones conducen a la patología o muerte celular. La célula no puede responder al medio ambiente sin ellos.



Muchos receptores (R) activan directamente a través de proteínas G canales para  $Ca^{2+}$  (es decir, tienen por efector un canal de  $Ca^{2+}$ , o indirectamente a través de un segundo mensajero (s). Estos receptores, unidos al efecto de los cambios de potencial de membrana que activan otros canales, hacen aumentar el  $Ca^{2+}$  intracelular que solo o asociado a proteínas fijadoras de calcio activa o desactiva a enzimas específicas calcio dependientes, que a su vez activan o desactivan enzimas, receptores, proteínas reguladoras, proteínas estructurales, etc. Esto produce cambios en las funciones celulares, en el metabolismo, en las funciones nucleares, etc y dar lugar a la respuesta celular. El  $Ca^{2+}$  también aumenta o disminuye en el citoplasma entrando y saliendo de reservorios celulares (mitocondrias, retículo endoplásmico -RER-) por efecto de elementos de otras vías de segundos mensajeros (AA= derivados del ácido araquidónico; IP3/4= inositol fosfatos) y puede producir otros segundos mensajeros como el óxido nítrico (NO) que tiene otros efectos fisiológicos o patológicos.

Figura 6. El calcio ( $Ca^{2+}$ ) como segundo mensajero.

### 3. PROPIEDADES DE CONJUNTO DE LA COMUNICACIÓN CELULAR

Cada tipo de célula, al diferenciarse durante el desarrollo embriológico, conserva toda una serie de genes operativos, o susceptibles de ser activados, con lo que fabrica la maquinaria para ser precisamente el tipo de célula que es (neurona, plaqueta, glándula endocrina, etc.) y el subtipo específico (neurona



colinérgica, neurona adrenérgica, etc.). Una parte muy importante de esta maquinaria es el conjunto de elementos del sistema de comunicación (determinados tipos y subtipos de receptores, de elementos de las vías de segundos mensajeros, de elementos de producción de mensajeros extracelulares, etc.), por lo que cada célula está preparada para emitir señales específicas, para recibir específicamente ciertas señales y para responder de diferente forma a estas señales.

La alta especificidad del engarce entre los elementos de la cadena de comunicación celular en un proceso fisiológico o patológico dan lugar a que se produzca una respuesta específica (especificidad de acción), pero que en ningún modo quiere decir que para un mensajero extracelular o un receptor se pueda generalizar que existe una respuesta concreta en todas las células diana, ni siquiera en un tipo de célula, porque prácticamente a cada nivel de la secuencia de acontecimientos existe también una regulación moduladora. De esta manera, aunque se empleen elementos idénticos en la comunicación entre diferentes células o siempre sean los mismos elementos los que se ponen en juego en los mismos tipos de células, la cadena de comunicación celular que se establece en cada caso es específica de cada célula, en primer lugar, y de su situación en ese momento, en segundo lugar. Ello se debe principalmente a que:

- el primer mensajero es específico de la célula efectora, pero puede existir más de un mensajero liberado por cada célula efectora, lo que desencadena efectos diversos, agonistas o antagonistas en la misma célula diana o en diferentes células receptoras del organismo;
- el receptor es específico de cada célula diana o receptora, pero puede tener distintos tipos de receptores para un mismo mensajero;
- la unión mensajero-receptor es específica, pero la transducción de la información o el efecto de la unidad catalítica del complejo formado puede modificarse por cambios en el receptor inducidos generalmente por otros receptores;
- la respuesta de la célula diana es específica de la unión mensajero-receptor, pero puede ser modificada por otros procesos de respuesta de comunicación celular, especialmente porque las vías de segundos mensajeros interconexiónan continuamente dentro de cada célula a todos los niveles, desde la recepción de la información a la

función nuclear. Los sistemas de comunicación que emplean segundos mensajeros amplifican en espacio y tiempo la interacción del receptor con el mensajero externo, es decir, el mensaje recibido en milisegundos puede tener repercusiones durante plazos larguísimos y puede afectar a muy diferentes estructuras y funciones celulares, desde el nivel local alrededor del receptor, hasta el nivel jerárquicamente más superior de la expresión de los genes nucleares.

Observada la comunicación celular en su conjunto se observa que existen sólo unos pocos mensajeros extracelulares (unos 300 sustancias proteicas –aunque probablemente haya más–, y 50 no proteicas –que son quizás las más importantes y difundidas en la naturaleza). La variedad de respuesta proviene en mayor grado de los tipos y subtipos de receptores que existen para cada transmisor. Además, algunos de ellos (como los canales iónicos), constituidos por varias subunidades proteicas, conducen en la práctica a numerosas subclases por combinaciones diferentes de subunidades mínimamente diferentes producidas por distintos genes pero que confieren una característica especial al conjunto formado. La moderna farmacología intenta descubrir estas diferencias y los medicamentos que específicamente activan o desactivan estos receptores para tratar de manera puntual las células que los poseen. Por ejemplo, diferentes agonistas de la nicotina que están en estudio pudieran pasar a la terapéutica del Alzheimer, de algunas otras alteraciones mentales o de enfermedades vasculares al actuar solamente sobre subclases de receptores nicotínicos localizados en células muy concretas y no sobre el resto de los receptores nicotínicos del cerebro y vísceras, obviando así los gravísimos efectos secundarios que se observan cuando se consume la nicotina y el tabaco.

Estos receptores tan diversos multiplican la acción del reducido número de mensajeros extracelulares, pero ponen en marcha vías de segundos mensajeros con un número bastante más reducido de sustancias. Sin embargo, las proteínas específicas y las enzimas dependientes de los mensajeros incluidas en las vías de segundos mensajeros, hacen que se regulen los diferentes procesos de cada célula de manera lo suficientemente amplia y diversa como para que exista una amplia gama de posibilidades que cubra todos los procesos de adaptación de la célula para responder adecuadamente y sobrevivir a los cambios del medio interno y externo.



## 4. LA COMUNICACIÓN CELULAR EN EL SISTEMA NERVIOSO: EL EJEMPLO MÁS SOFISTICADO

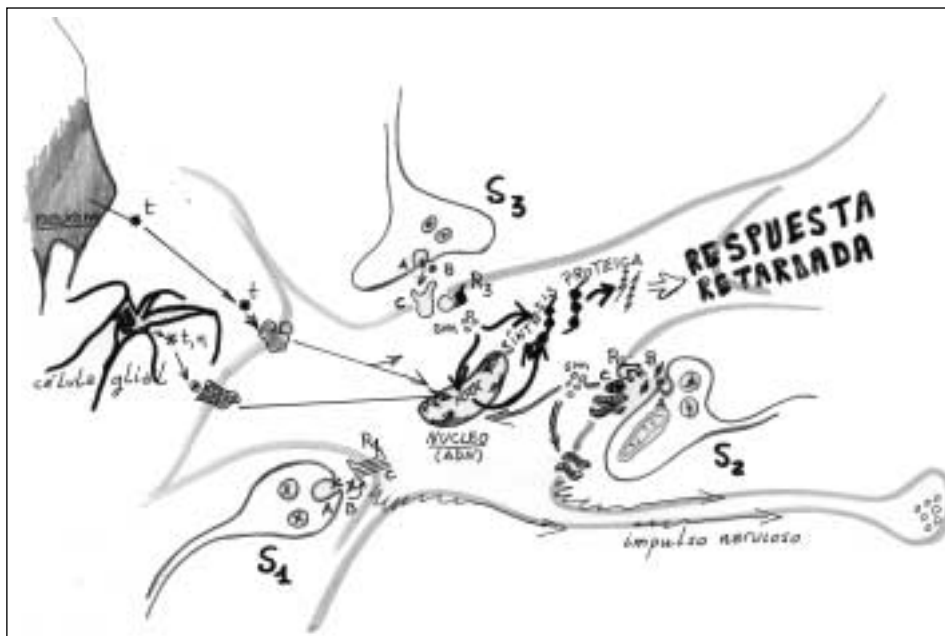
Si bien la comunicación celular es un proceso básico para la vida de toda célula, en la neurona la comunicación es su razón de ser. La neurona no responde automáticamente a los estímulos sino que sus respuestas celulares se adaptan a las variaciones del medio externo e interno del ser, a otros mensajes que recibe y a la experiencia que ha adquirido. Además, debe responder de forma sincronizada y organizada con el resto de las neuronas.

Los fenómenos de comunicación celular están detrás de todos los procesos del Sistema Nervioso (SN), desde la sencilla conducción de impulsos por una cadena neuronal (donde el ejemplo más sencillo es el reflejo monosináptico medular que provoca la contracción refleja de un músculo cuando se percibe un estímulo lesivo cutáneo) hasta los sofisticados cambios, todavía no conocidos en su mayor parte, que dan lugar al conocimiento, al aprendizaje y a la memoria. La neurona tiene que ser considerada como la célula diferenciada más apropiada y versátil para desarrollar todas las posibilidades teóricas de la comunicación

celular. Cuando se integra, tanto teórica como prácticamente, el concepto de CC en el SN no se rompe con los conceptos antiguos sino que se amplían y se explican mejor los hallazgos sobre su estructura y función.

Aunque el más importante fenómeno de comunicación celular en el SN es la neurotransmisión, cuyas posibilidades teóricas pueden explicar la gran mayoría de los complejos fenómenos ocurridos en el cumplimiento de las funciones moleculares y subcelulares más complicadas como son las cognoscitivas (aprendizaje, memoria, entendimiento, juicio), no se pueden marginar otra serie de fenómenos sin cuya cooperación no tendrían lugar estas funciones superiores. Estos fenómenos que son los derivados de las interrelaciones entre las neuronas, las células gliales y las endoteliales (mediatizadas por factores tróficos o factores de envejecimiento), así como las relaciones neuronales no sinápticas (tanto mediante mensajeros intercelulares como por difusión de mensajeros intracelulares), son también fenómenos de CC. Los procesos de regulación de las neuronas, la glía y los vasos por los factores de crecimiento/adaptación y la regulación de la neurotransmisión son tan importantes como la neurotransmisión misma para el correcto funcionamiento del SNC.

La neurotransmisión (Fig. 7) posee las fases y los procesos de la CC. La fase intercelular comprende todos



La neurotransmisión es el fenómeno característico de CC en el sistema nervioso. Tiene lugar en la sinapsis (S1-S3). La liberación del neurotransmisor (A), su paso por la hendidura sináptica (B) y la activación del receptor -R- (C) configuran la primera fase de CC. La segunda fase comprende el resto de acontecimientos hasta producir la respuesta neuronal. Existen tres formas principales de respuesta: a) por cambios iónicos, al actuar sobre poros iónicos, que excitan o inhiben la neurona (S1); b) por cambios iónicos alargados en el tiempo, al actuar sobre receptores con proteínas G y segundos mensajeros (sm), acompañados de otros cambios metabólicos (S2); y c) por cambios en sistemas citoplasmáticos y nucleares producidos

por vías de segundos mensajeros, sin cambios iónicos, que darán respuestas neuronales modificadas y retardadas (S3). Este último tipo de respuesta es la base de los fenómenos cognoscitivos (aprendizaje, memoria, etc.). A la neurotransmisión se unen otros fenómenos de CC entre otras neuronas y células gliales, mediatizadas por factores tróficos (t), de necrosis (n), etc. que modifican las respuestas neuronales (ver texto).

Figura 7. Sinapsis, neurotransmisión y otros mecanismos de comunicación celular en el SN.





los fenómenos desde la liberación del neurotransmisor por el terminal axónico presináptico hasta la llegada de la señal a la cara citoplasmática de la región postsináptica de la neurona receptora. La segunda fase, se inicia en este momento y acaba cuando se ha producido la respuesta de la neurona. Se pueden considerar tres modelos funcionales generales de respuesta. En el primero existe una neurotransmisión rápida sin empleo de segundos mensajeros, con una respuesta puntual en los receptores - poros iónicos que provoca un cambio de polaridad en la membrana (despolarización o hiperpolarización) que dura entre diez y cincuenta milisegundos hasta que se recupera el equilibrio iónico intra-extracelular que existía anteriormente. Este modelo de neurotransmisión es típico de sinapsis colinérgicas con receptores nicotínicos, sinapsis GABA-érgicas y sinapsis aminoacidérgicas con receptores ionotrópicos tipo AMPA. El segundo modelo de neurotransmisión posee receptores acoplados a proteínas G y a canales iónicos, produciendo respuestas que duran desde cientos de milisegundos a varios segundos. La respuesta es la producción de cambios de polaridad en regiones más amplias de la membrana, y durante más tiempo, que en el primer caso. En ambos tipos de modelos de neurotransmisión existe sumación espacial y temporal de las despolarizaciones e hiperpolarizaciones. El conjunto de este mosaico de cambios de membrana dará lugar, o no, a una propagación de un impulso nervioso que se dirigirá a los terminales axónicos de la neurona diana. El tercer modelo de neurotransmisión posee receptores que trabajan con proteínas G y dan lugar a la producción de segundos mensajeros que, a su vez, inician una cascada de cambios intraneuronales que finalizan en una o varias respuestas que duran más de cincuenta segundos. En esta último caso, las respuestas pueden ser muy diversas: a) producción de cambios de polaridad en la membrana al actuar sobre canales iónicos, de manera similar a los anteriores pero con mayor amplitud de acción; b) modificaciones en la respuesta de otros receptores (de cualquiera de los tipos descritos) potenciando o inhibiendo las respuestas normales; c) modificando el metabolismo y las funciones neuronales hasta la expresión de los genes del núcleo, lo que condicionará modificaciones en las futuras respuestas. Estas dos últimas formas de respuesta son la base de las más sofisticadas formas de respuesta de las neuronas y con cuyos términos se puede explicar todo lo que se sabe hasta el momento de las funciones superiores del SNC (memoria, razonamiento, etc.).

Sobre este modelo básico de comunicación neuronal se superponen otros sistemas de comunicación de

informaciones neuronales y gliales de crecimiento/adaptación/trofismo o involución neuronal mediatizadas por factores de crecimiento (neurotrofinas como NGF, BDNF, NT3/4; factores gliales como FGF, EGF; citoquinas; NO; prostaglandinas; etc), con vías específicas de actuación, y que están revolucionando nuestros conocimientos y posibilidades de actuación sobre el SN. Por ejemplo, se sabe que las neurotrofinas no sólo son imprescindibles para el buen funcionamiento de células reguladoras de las funciones cognitivas, previniendo la aparición de trastornos mentales como el Alzheimer, sino que también modulan la neurotransmisión en algunas neuronas. En esta enfermedad nombrada, la neurodegeneración en gran parte es debida a una "guerra" entre citoquinas y factores tróficos inductores o preventivos de la neurodegeneración, respectivamente, lo que nos abre una vía terapéutica.

## **5. IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN CELULAR EN LA FISIOLÓGÍA, LA PATOLOGÍA Y LA TERAPÉUTICA**

Aunque el resultado más evidente de la comunicación celular es la aceleración, detención o modulación de la propiedad más característica o llamativa de cada célula en concreto, muchas otras vías están funcionando y produciendo respuestas que solo a veces son apreciadas por su repercusión fisiológica o patológica. Por ejemplo, una célula de una glándula endocrina que produce una hormona, sintetiza y segrega esta sustancia a un ritmo marcado por señales externas e internas (nerviosas, endocrinas, celulares). Pero también están simultáneamente adecuando, por estas mismas y por otras señales, su metabolismo energético, su ciclo vital si tiene que dividirse, la renovación de sus proteínas activas así como muchos otros procesos vitales.

También existen receptores que van a poner en marcha respuestas de crecimiento celular o de muerte celular programada, propiedades fisiológicas para renovar las células y mantener los tejidos en condiciones óptimas pero dentro de sus márgenes de tamaño y función, evitando que las células "viejas" o dañadas perjudiquen al resto del organismo. Algunos sistemas de comunicación celular cumplen varias funciones simultáneamente gracias a las vías de segundos mensajeros. Ciertas señales que llegan a células musculares, endocrinas, etc, no sólo aumentan la respuesta normal



(contracción, secreción, etc) sino que activan el metabolismo, la respiración y la síntesis proteica, e inducen el crecimiento, la división celular o la muerte según las circunstancias. En otros casos, existen muchas vías con una mayor o menor especificidad para cada función, aunque siempre exista una gran interconexión o utilización de elementos comunes. El hecho de que existan vías operativas (en gran parte con elementos activos, aunque reprimidos, presentes en la célula sin necesidad de que se sinteticen) para el crecimiento, la división o el suicidio celular en células que en su vida normal no realizan estas funciones, nos muestra la complejidad de las funciones vitales celulares, las capacidades de adaptación y respuesta que poseen ante distintas circunstancias, y el problema que supone el intento de manipularlas farmacológicamente. En condiciones patológicas, se pueden activar anómalamente estos mecanismos (por exceso de señales, por alteraciones de receptores, por alteraciones de los mecanismos de respuesta, etc) produciendo un crecimiento aberrante (tumorigénesis) o una destrucción excesiva (degeneración).

En el campo de la terapéutica hay que resaltar que más del 75% de los fármacos dedicados al tratamiento de las enfermedades (salvo las infecciones) tienen como primera diana un receptor determinado de un tipo de célula cuya alteración es la causa de la enfermedad. Del resto, la mayoría tratan de regular enzimas o procesos de las vías intracelulares de comunicación celular.

## 6. CONCLUSIÓN

La comunicación celular es un proceso biológico fundamental para la vida. Sin ella sería imposible la supervivencia de los seres, unicelulares o pluricelulares, o la coordinación de las células que componen un individuo. Hoy en día no es posible comprender ni la fisio-

logía ni la patología de los seres sin recurrir a este proceso. La terapéutica farmacológica en una gran medida se base en actuaciones sobre los elementos de la comunicación celular.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

O'Donohue, Th.L.; Millintong, W.R.; Handelman, G.E.; Contreras, P.; Chronwall, B.M. (1985) On the 50<sup>th</sup> anniversary of Dale's law: multiple neurotransmitter neurons. *Trend. Pharmacol. Sci.* 6:305-308.

Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. (1981). *Principles of neural science*. E. Aznal. Londres.

Toledano, A.; Díaz, M.G. (1988) Receptores y comunicación celular. *Citología*, 10:195-214.

Toledano, A.; Díaz, M.G. (1991). Los segundos mensajeros y la fase intracelular de la comunicación celular. I. Tipos de segundos mensajeros. *Citología*. 12:9-21.

Toledano, A.; Díaz, M.G. (1991). Los segundos mensajeros y la fase intracelular de la comunicación celular. II. Función de los segundos mensajeros. *Citología*. 12:23-24.

Toledano A, Diaz MG, Álvarez MI. (1997). Nuevos conceptos sobre la comunicación neuronal en el Sistema Nervioso Central. *An. Real Acad. Farm.* LXIII:119-171 (1997).

Toledano A. (1997). Los factores de crecimiento y los factores de envejecimiento en la senilidad fisiológica y en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 25:1592-1602

Berridge, M. (1986). Second messenger dualism in neuromodulation and memory. *Nature*, 323:294-294.