

Segundos mensajeros

HILDA NORA JARAMILLO, DIANA P. DIAZ.

En esta revisión se describen, de manera esquemática, los mecanismos de acción empleados por los *SEGUNDOS MENSAJEROS* comenzando por el estímulo del receptor y continuando con las reacciones en cadena que conducen finalmente a una respuesta celular.

PALABRAS CLAVES
SEGUNDOS MENSAJEROS
MEDIADORES QUIMICOS
AMPc
GMPc
CALCIO
FOSFATIDILINOSITOLES

INTRODUCCION

Para que un organismo pluricelular pueda sobrevivir y funcionar en forma eficaz, es necesario que sus células componentes actúen de modo coordinado. Dicha coordinación requiere la transferencia de información entre células que pueden estar adyacentes o encontrarse separadas por distancias relativamente grandes. En la mayoría de los animales superiores existen esencialmente dos vías de coordinación de la comunicación intercelular: son ellas los sistemas nervioso y endocrino.

El sistema endocrino está constituido, de una manera esquemática, por células epiteliales secretoras cuyo producto ingresa al torrente sanguíneo para ser transportado a diferentes sitios del organismo. En condiciones normales sólo ciertos tejidos responden a una determinada sustancia hormonal; ellos reciben el nombre de tejidos blanco o células diana y se caracterizan por responder siempre de una manera específica.

Por su parte, el sistema nervioso está constituido por una red de células que poseen prolongaciones finas mediante las cuales establecen comunicación con otras células, utilizando la secreción de sustancias denominadas neurotransmisores. El producto de la secreción neuronal atraviesa la hendidura sináptica y modifica la actividad eléctrica de una segunda célula.

De la exposición anterior es fácil colegir que en ambos sistemas está implicada la acción de moléculas que transmiten un mensaje de una célula a otra; de ahí su nombre: *MENSAJEROS QUIMICOS O PRIMEROS MENSAJEROS (PM)*. Ellos son liberados por una célula, *Receptora*, se desplazan una cierta distancia y entran luego en contacto con la su-

DRA. HILDA NORA JARAMILLO, Profesora, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
SRTA. DIANA P. DIAZ, Estudiante del VI nivel, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

perficie de otra célula, *Efectora*, cuya actividad queda modificada.

Surge en consecuencia un primer interrogante: ¿Cómo el mensaje recibido en el exterior, puede alterar la maquinaria intracelular?

Al parecer, la entrega de un mensaje al interior de la célula se puede realizar de dos maneras: la primera de ellas está dada por los mensajeros que por su naturaleza química y su estructura molecular poseen altas solubilidad y difusibilidad en la membrana citoplasmática; ellos penetran fácilmente al interior de la célula y afectan directamente los procesos bioquímicos que allí se dan. En la segunda participan los mensajeros que por su naturaleza química y estructura molecular tienen baja solubilidad y difusibilidad en la membrana por lo cual requieren la presencia de moléculas especializadas, específicas, situadas en la superficie exterior de las células, que los reconocen e interactúan con ellos y les permitan de esta manera modificar los procesos celulares: esas moléculas son los llamados *Receptores*.

Los receptores de la célula blanco son sitios específicos de unión al mensajero, que lo reconocen y

se unen a él. Son proteínas constitutivas de la membrana celular capaces de transmitir, mediante cambios conformacionales, el impacto que la señal biológica produce al unirse a ellos. Pueden ser monoméricos o poliméricos, hallarse asociados a canales iónicos (*Receptor Ionóforo*) o a enzimas (*Receptor tipo Segundo Mensajero*).

Una vez que el primer mensajero se ha unido al receptor, aparece un segundo interrogante. ¿Cómo se trasmite su código? o ¿Cómo logra alterar la maquinaria intracelular?

Hoy se acepta que la activación de las vías metabólicas celulares, requiere la formación inicial en las células de moléculas intermediarias encargadas de transmitir la información desde la superficie hasta el interior; dichas moléculas reciben el nombre de *SEGUNDOS MENSAJEROS*. Aunque muchas sustancias han sido postuladas como tales sólo para algunas hay pruebas experimentales que lo sustenten (Figura Nº 1).

En esta revisión se aludirá someramente a los compuestos: AMPc, Ca⁺⁺, Fosfatidilinositoles y GMPc.

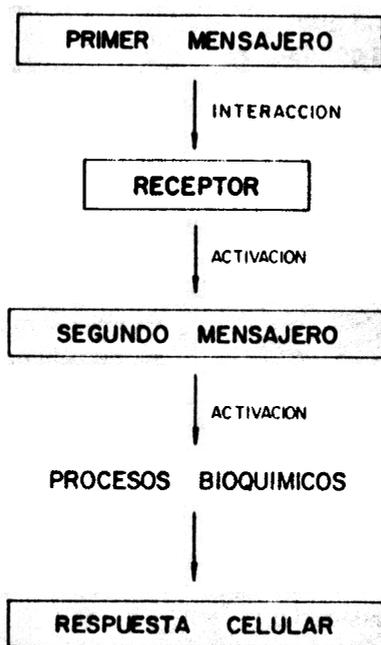


FIGURA Nº 1

Representación esquemática de los diferentes eventos implicados en la transmisión de señales.

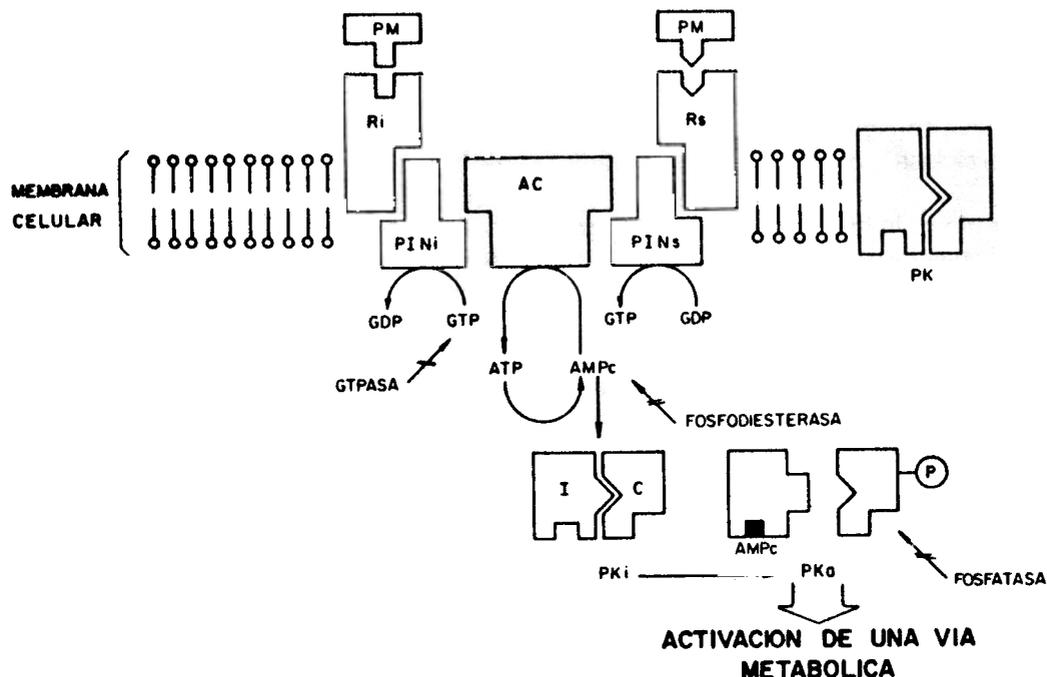


FIGURA N° 2
 Detalles de la ruta de transmisión, cuando el AMPc interviene como Segundo Mensajero.

1. AMPc COMO SEGUNDO MENSAJERO

Al estudiar la regulación hormonal de la degradación del glucógeno Sutherland y Rall (1958) descubrieron el nucleótido 3'5' monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Investigaciones posteriores han demostrado que el AMPc y las enzimas que participan en su formación y destrucción se encuentran presentes en casi todas las células nucleadas de los mamíferos.

Son varios los componentes involucrados en la formación, activación e inactivación del AMPc. Algunos se encuentran localizados en la membrana citoplasmática y otros en el interior de la célula. En la primera, formando un complejo asociado, se localizan el receptor (R), la proteína intermedia (Pi) y la adenilciclase (AC).

El receptor (ya sea estimulante o inhibidor) tiene características similares al receptor β adrenérgico, tanto en sus acciones β1 como en las β2. La proteína intermedia o proteína sensible al guanósín trifosfato (GTP) se encuentra en íntima proximidad al receptor. Posee dos porciones: la Ns o estimulante y la Ni

o inhibidora. Es un heterotrímero cuyas unidades β y γ son idénticas; la unidad α es variable y en ella se encuentra el sitio de unión al GTP.

La adenilciclase es una enzima de una sola cadena polipeptídica, asociada al receptor y a la proteína intermedia. Su sustrato es el adenosín trifosfato (ATP) y el producto de la reacción es el AMPc.

Otros componentes de este sistema se encuentran en el citoplasma, aunque no exclusivamente en él; son ellos: la fosfodiesterasa, enzima responsable de la inactivación del AMPc y las *proteínquinasas* (PK), enzimas que fosforilan sustratos proteicos. Las PK solubles (esto es localizadas en el citoplasma) y las insolubles (localizadas en la membrana celular) están conformadas por 2 subunidades: una inhibidora o reguladora que fija el AMPc y una catalítica que se encarga de la transferencia de un grupo fosfato a una proteína.

La interacción entre el primer mensajero y un receptor Rs (estimulante) produce la activación de éste. Tan pronto el receptor ha sido activado interactúa a su vez con la porción Ns de la proteína intermedia y se produce simultáneamente un cambio

conformacional, que le permite a la unidad α fijar GTP (*reacción de apertura*), y la disociación del heterotrímero. Todo lo anterior permite que la cadena α adopte una nueva configuración espacial y pueda unirse a la adenilciclase y de esta manera activarla (Figura N° 2).

El paso siguiente es la hidrólisis del ATP y la formación del AMPc que se encarga de activar a la PK. Se cree que el AMPc activa a la PK uniéndose a su subunidad inhibidora y provocando un cambio conformacional que facilita la disociación de la subunidad catalítica la cual transfiere el grupo fosfato a una proteína enzimática cuya actividad queda modificada. Por lo tanto, la PK actúa como lazo de unión entre el AMPc generado y la activación de una vía bioquímica que explica finalmente los efectos metabólicos de un mediador químico.

Hasta el presente se han identificado 3 proteinquinasas dependientes de AMPc (activadas por él): la *proteína I* localizada en la membrana celular; la *proteína nuclear reguladora del ADN*, que se localiza en el núcleo y la *proteína asociada a los microtúbulos*, de localización citoplasmática.

Los efectos de las proteinquinasas se invierten por acción de las *fosfatasa*s, que eliminan el fosfato por hidrólisis y restablecen la actividad de la proteína. A su vez, el AMPc es destruido por la *fosfodiesterasa*.

El GTP es convertido en GDP por la GTP asa (*reacción de cierre*).

Ahora bien, cuando el primer mensajero interactúa con un receptor inhibitor (Ri) es la porción Ni de la proteína intermedia la involucrada. La liberación del GTP no ocurre y la adenilciclase no es activada.

Los neurotransmisores adrenalina, (tanto en sus acciones $\beta 1$ como $\beta 2$), dopamina, serotonina, histamina (en sus acciones H2) y octopamina, incrementan los niveles citoplasmáticos de AMPc y en consecuencia sus efectos son mediados por él; algunas neurohormonas como la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y la hormona antidiurética (HAD) también incrementan los niveles de AMPc, al igual que las hormonas proteicas (a excepción de la insulina) y la mayoría de las hormonas polipeptídicas.

Por lo enunciado hasta ahora es claro que numerosos procesos bioquímicos de naturaleza compleja están mediados por el AMPc. Los acontecimientos en los que interviene son de una duración relativamente larga (desde 10^{-1} segundos hasta 30 años). Según los conocimientos disponibles parece posible que, a excepción de los acontecimientos más breves, todos los procesos regulatorios dependan en alguna forma de mecanismos relacionados con el AMPc. (Tabla N° 1)

TABLA N° 1

Respuestas celulares en las cuales el AMPc interviene como Segundo Mensajero.

MEDIADOR QUIMICO	ORGANO BLANCO	RESPUESTA CELULAR
Adrenalina β	Músculo esquelético Células adiposas Corazón Intestino Músculo liso	Glucogenolisis Lipolisis Inotropismo y cronotropismo (+) Secreción Relajación
Serotonina	Glándula salivar	Secreción
Prostaglandina I1	Plaquetas	Inhibidor de la agregación y la secreción
HAD	Riñón	Reabsorción de agua
TSH	Glándula tiroides	Secreción de tiroxina
ACTH	Corteza suprarrenal	Secreción de cortisol
HFS	Gónadas	Secreción de factor inhibitorio de Muller, inhibina, PFA
HL	Gónadas	Secreción de testosterona y progesterona
Glucagón	Hígado	Glucogenolisis

2. CALCIO (Ca⁺⁺) COMO SEGUNDO MENSAJERO

En la actualidad hay evidencia experimental según la cual el Ca⁺⁺ actúa como segundo mensajero de los siguientes neurotransmisores: norepinefrina en sus acciones α_1 ; acetilcolina en sus acciones nicotínicas y, posiblemente, histamina en sus acciones H1. La acción de la neurohormona TRH, cuando interviene en la secreción de prolactina, parece también estar mediada por Ca⁺⁺ (Tabla N° 2)

TABLA N° 2

Mediadores químicos que utilizan el Ca⁺⁺ como segundo mensajero.

Neurotransmisores	Neurohormonas
Norepinefrina (α_1) Acetilcolina (N) Histamina (H1)	TRH (prolactina)

Al igual que con el AMPc se requieren varios componentes para incrementar la concentración intracelular del Ca⁺⁺ y permitir que active una vía metabólica desencadenante de un evento fisiológico.

Se necesita un receptor que capte la señal del exterior y por lo tanto reconozca al primer mensajero. Pertenecen a este grupo, el receptor α_1 de la norepinefrina y el nicotínico de la acetilcolina, que son receptores ionóforos operados por ligandos. Para explicar el concepto de receptor ionóforo, el ejemplo más representativo es el de las acciones nicotínicas de la acetilcolina. Se trata de un pentámero con las subunidades α_1 , α_2 , β , γ y δ acopladas de tal modo que en su centro forman un conducto iónico, cuya actividad y sentido del flujo dependen de los cambios conformacionales inducidos por la presencia o no del primer mensajero. Los puntos de enlace para la acetilcolina se encuentran en la subunidad α y para la nicotina en la subunidad γ .

Cuando se requiere el Ca⁺⁺ como segundo mensajero debe estar presente un grupo nuevo de receptores: los citoplasmáticos que se unen, no al primer mensajero sino al calcio. Hasta el presente se han identificado dos proteínas fijadoras del calcio (receptores citoplasmáticos del calcio) *la troponina C y la calmodulina*.

La troponina C se encuentra presente en las células musculares estriadas asociada a la tropomiosina. Por su parte la calmodulina se halla principalmente en las células musculares lisas. Es una proteína enzimática con alta afinidad por el Ca⁺⁺; posee 4 sitios de unión a él y en su forma activa se encuentra como complejos calmodulina-Ca⁺⁺.

Se requiere igualmente de las PK que se denominan *PK dependientes de calmodulina activada por el calcio*. Hasta el presente se ha identificado como tal a la *quinasa de la cadena liviana de la miosina (PKCLM)*.

En las células excitables los canales del calcio están normalmente cerrados y son sensibles a los cambios de potencial de membrana (*canales de calcio dependientes del voltaje*); comienzan a abrirse cuando éste aumenta a -30 mv; cuando el potencial de membrana está cercano a los +30 mv cerca del 70% de los canales se encuentran abiertos y permanecen así por espacio de un milisegundo; lo anterior permite el ingreso de 3000 iones de Ca⁺⁺. Cuando el potencial retorna a -90 mv el aflujo de Ca⁺⁺ cesa.

Así, pues, el incremento en la concentración citoplasmática del Ca⁺⁺ puede ser dado principalmente por el aumento del aflujo para este ion, determinado por la apertura de los canales de calcio voltaje dependientes de la membrana citoplasmática; también por la movilización del calcio del retículo sarcoplásmico o endoplásmico hacia el citoplasma dada por canales de calcio similares a los anteriores, pero localizados en el túbulo trasverso y en la membrana del retículo.

Cuando el Ca⁺⁺ actúa como segundo mensajero interviene una serie de eventos complejos que pueden ser esbozados de la siguiente manera: cuando el primer mensajero interactúa con el receptor ionóforo éste permite el paso de iones principalmente de sodio que progresivamente modifican el potencial de reposo de la membrana, lo cual determina la apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje; como consecuencia ocurre un aumento de la concentración citoplasmática del Ca⁺⁺. Si el aumento está dado principalmente por las reservas intracelulares, como ocurre básicamente en el músculo esquelético, lo detecta la troponina C. Su unión con el calcio produce en ella un cambio conformacional que permite el desplazamiento de la actina sobre la miosina y la obtención de una respuesta contráctil (Figura N° 3).

Cuando el aumento citoplasmático del Ca^{++} está dado principalmente por el incremento en el *aflujo*, lo que sucede principalmente en el músculo liso y en el tejido nervioso, es la calmodulina la que se une a él y se activa. El complejo calmodulina Ca^{++} activa a su vez una PK, la cual adquiere la capacidad de fosforilar un sustrato proteico. En el caso del músculo liso la PK activada es la PKCLM; ella fosforila la proteína que lleva su nombre y se desencadena una respuesta contráctil.

Lo expuesto nos permite identificar con claridad que cuando el calcio actúa como segundo mensajero en los tejidos excitables, la respuesta fisiológica se presenta rápidamente y es de duración breve; el ejemplo típico es la contracción muscular tanto esquelética como lisa.

3. FOSFATIDILINOSITOL (PI) COMO SEGUNDOS MENSAJEROS

En los últimos años la investigación experimental ha acumulado numerosos datos, los cuales permiten

postular que los lípidos de la membrana citoplasmática actúan como intermediarios que transmiten señales desde el exterior hacia el interior de la célula.

El receptor funcional de este sistema es la fosfolipasa C (FLC) la cual cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol (PI), fosfolípido de la membrana, generando numerosos productos entre los cuales se destacan el inositol trifosfato (IP3) y el diacilglicerol (DAG). Ellos, al parecer, actúan como segundos mensajeros de numerosas sustancias tales como la insulina, la angiotensina II, la trombina, las prostaglandinas, los factores de crecimiento, la glucosa (en la secreción de insulina), la inmunoglobulina E, etc.

La interacción del primer mensajero con la fosfolipasa C, es seguida de la hidrólisis del PI y la formación subsiguiente del DAG y el IP3. (Figura N° 4)

El IP3, hidrosoluble, induce la liberación de 10.000 a 20.000 n mol/L de Ca^{++} procedentes del retículo endoplásmico. Este aumento transitorio en la concentración citoplasmática del Ca^{++} , es suficiente para activar la calmodulina y de esta manera las PK

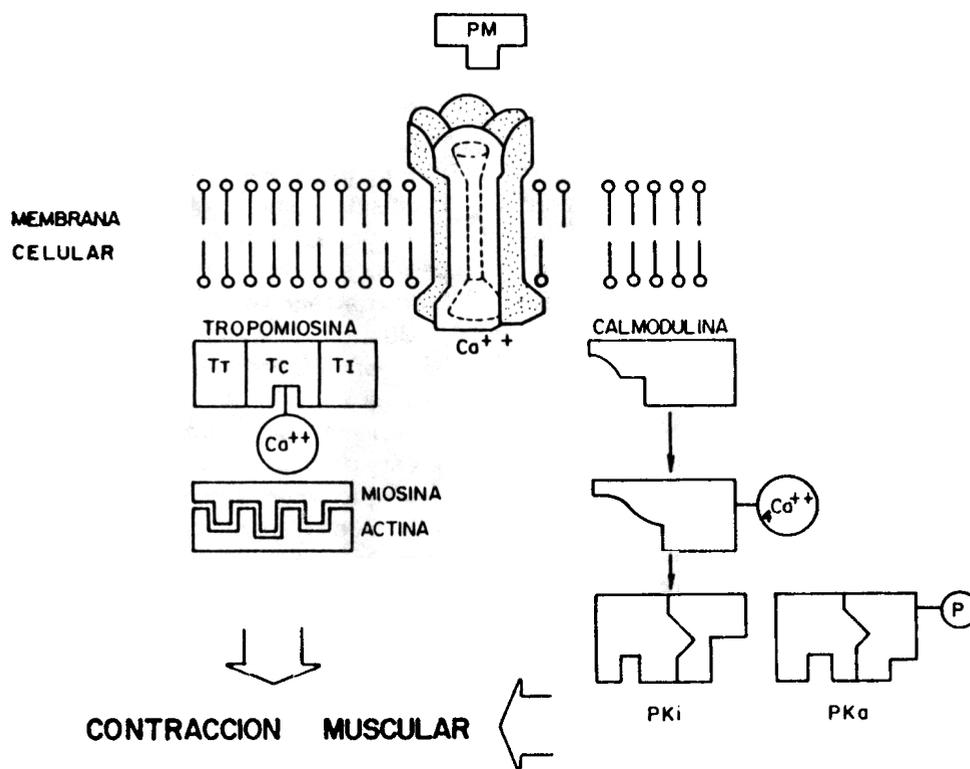


FIGURA N° 3
Detalles de la ruta de transmisión, cuando el Ca^{++} actúa como segundo mensajero en los tejidos excitables.

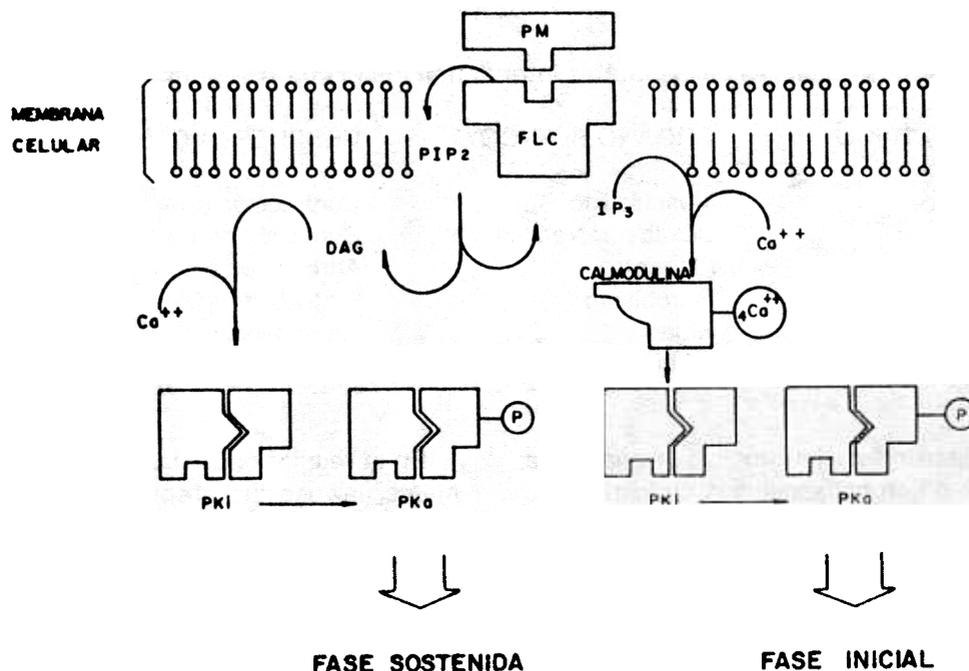


FIGURA N° 4

Detalles de la ruta de transmisión, cuando los PI actúan como segundos mensajeros.

dependientes de calmodulina calcio activadas por fosfolípidos, que se encargan de fosforilar un sustrato proteico. Hasta el presente se ha identificado como tal a la *fosforilasa quinasa b* y posiblemente la *fosfodiesterasa* es también una de ellas.

Esta vía, conocida como la rama de la calmodulina, es responsable de la fase inicial de la respuesta.

Concomitantemente con el aumento transitorio del Ca⁺⁺, secundario al incremento del IP₃, ocurre el del DAG. Se requieren el calcio y el DAG para activar una PK, en esta oportunidad una que es *dependiente de calcio activada por fosfolípidos*, la cual fosforila una proteína responsable del efecto fisiológico. Dicha PK ha sido denominada *quinasa C*. La activación de esta rama de la quinasa C, es la responsable de la fase sostenida de la respuesta (Figura N° 4).

La secreción de insulina inducida por la glucosa, la de serotonina, la de aldosterona por la angiotensina II, la liberación de histamina por el mastocito y la de catecolaminas, requieren la activación de ambas ramas.

Al parecer la rama de la calmodulina es activada cuando la quimiotaxis es inducida y la de la quinasa

C es activada para la producción del peróxido. (Tabla N° 3).

Existen múltiples interrelaciones entre IP₃, DAG y el Ca⁺⁺. Es válido el interrogante de si ellos son o no verdaderos segundos mensajeros o sólo sustancias intermediarias y el único segundo mensajero (responsable de la activación de la vía metabólica) es el Ca⁺⁺.

4. GMP COMO SEGUNDO MENSAJERO

Actualmente se estudia el papel como segundo mensajero del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) que en muchos aspectos es análogo al AMPc; a pesar de los avances logrados existen aún vacíos grandes de conocimiento al respecto.

El GMPc parece actuar como segundo mensajero de la acetilcolina en sus acciones muscarínicas; también cabe la posibilidad de que actúe como mediador de la norepinefrina en sus acciones α₂ y de la histamina en sus acciones H₁.

La interacción del Primer Mensajero con el receptor, aún no identificado plenamente, produce la activación de la guanilciclase (GC) que es la enzima

TABLA Nº 3

Respuestas celulares en las cuales intervienen los PI como segundos mensajeros.

MEDIADOR QUIMICO	ORGANO BLANCO	RESPUESTA CELULAR
Acetilcolina	Músculo liso	Contracción (fuerza)
	Célula pancreática	Secreción de insulina y amilasa
Trombina	Plaquetas	Agregación plaquetaria
Factores de crecimiento	Fibroblasto	Síntesis de ADN
	Hígado	Glucogenolisis
Angiotensina II	Células glomerulosas	Aldosterona

encargada de la hidrólisis del trifosfato de guanosa (GTP); se obtiene en consecuencia un incremento en los niveles citoplasmáticos del GMPc; éste activa una PK encargada de fosforilar una proteína responsable del efecto fisiológico. Los pasos de la ruta de transmisión aún no han sido esclarecidos.

Hasta el presente se ha identificado como PK dependiente del GMPc a la rodopsina quinasa la cual fosforila a la rodopsina (presente en los bastones) en un proceso dependiente de la luz.

5. INTERRELACIONES DE LOS SEGUNDOS MENSAJEROS

Se ha hecho referencia a cada uno de los segundos mensajeros de manera aislada y aparentemente independiente, identificando los diferentes tipos celulares en los cuales actúan y tratando de señalar los aspectos específicos de la respuesta celular que regulan. Este fraccionamiento y compartimentalización de la información se ha hecho con miras a fijar algunos aspectos y principios de cada sistema mensajero para, posteriormente, intentar globalizarlos dado que los segundos mensajeros participan conjuntamente en la regulación de la respuesta celular.

Así, por ejemplo, en el caso del músculo liso bronquial o vascular la fosforilación de la cadena liviana de la miosina (PK dependiente de calmodulina-calcio), es la responsable de la fase inicial de la contracción. La fuerza de dicha contracción durante la fase sostenida está dada por la actividad de la quinasa C (PK dependiente de calcio y DAG). Por su parte la activación de la PK dependiente de AMPc permite una rápida y completa relajación.

En la regulación de la glucogenolisis hay, igualmente, una asociación entre las PK dependientes del AMPc y las dependientes de calmodulina Ca⁺⁺. La fosforilasa quinasa puede existir en 2 formas: no fosforilada (forma b o inactivada) y fosforilada (forma a o activada). Cuando aumenta en el hepatocito la concentración intracelular del calcio se forma el complejo calmodulina-calcio, que incrementa la actividad de la fosforilasa quinasa b; ella se fosforila y se convierte en fosforilasa quinasa a; secundario a ello otras dos proteínas son fosforiladas: la fosforilasa b que se activa y la glucógeno sintetasa, que al fosforilarse se inactiva. El resultado es un incremento en la destrucción del glucógeno y una disminución en su síntesis.

SUMMARY SECOND MESSENGERS

This review schematically describes the different mechanisms of action that *Second Messengers* employ to stimulate receptors and then initiate a chain of reactions that finally lead to appropriate cellular responses.

BIBLIOGRAFIA

1. BERRIDGE MJ. Inositol triphosphate and diacylglycerol: Two interacting second messengers. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 159-193.
2. BERRIDGE MJ. Base molecular de la comunicación intercelular. *Invest Cienc* 1985; 55: 112-122.
3. CAMBIER JC, JUSTEMENT LB, NEWELL MK, et al. Transmembrane signals and intracellular "Second Mes-

senger" for the regulation of quiescent B lymphocyte activation. *Inmunol Rev* 1987; 95: 37-57.

4. CARAFOLI F, PENNISTON JT. The calcium signal. *Scient Amer* 1985; 253: 50-58.

5. FARRAR WL, CLEVELAND JL, BECKNER SK, BONVINI E, EVANS SW. Biochemical and molecular events associated with Interleukin 2 regulation of lymphocyte proliferation. *Inmunol Rev* 1986; 92: 49-65.

6. MAYOR F, GIMENEZ C. Receptopatías. *Invest Cienc* 1987; 126: 11-19.

7. MARX JL. Polyphosphoinositide research updated. *Science* 1987; 235: 974-976.

8. NATHANSON JA, GREENGARD P. Segundos Mensajeros en el cerebro. *Invest Cienc* 1977; 13: 82-95.

9. RASMUSSEN H. The calcium messenger system (first of two parts). *N Engl J Med* 1986; 1314: 1094-1100.

10. RASMUSSEN H. The calcium messenger system (second of two parts). *N Engl J Med* 1986; 1314: 1164-1170.

11. RASMUSSEN H. Calcium metabolism. *Ann Int Med* 1983; 98: 809-816.

12. UNANVE ER. Antigen presenting function of the macrophage. *Ann Rev Immunol* 1984; 2: 395-428.