

**Portada**

# SENTIR O NO SENTIR ESE ES EL DILEMA

Víctor Meza Carmen y  
Marco Iván Valle Maldonado



## ¿Quién no ha experimentado miedo al pasar solo por un callejón oscuro?

**E**n ese preciso instante nuestro cuerpo reacciona preparándose para huir o enfrentarse a un posible combate (Figura 1). Para esto, la hipófisis (una glándula endocrina ubicada en la base del cerebro) libera unos mensajeros químicos, llamados hormonas, incluyendo a la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que es transportada a través del torrente sanguíneo, teniendo como blanco a las glándulas suprarrenales que están ubicadas sobre los riñones. Estas glándulas por estimulación de la hormona ACTH secretan a su vez otras hormonas como el cortisol (hormona del estrés), la adrenalina y la noradrenalina, que inducen diversas señales en el cuerpo para prepararlo para huir o pelear.



*Figura 1. La respuesta al peligro nos prepara para huir o luchar para sobrevivir.*



*Sentir miedo en la noche*

Sentir o no sentir ese es el dilema



En respuesta a estas señales, algunas células del cuerpo responden inmediatamente (en un tiempo menor a un segundo) conduciendo entre otras cosas a un aumento en la liberación de azúcar y grasa al torrente sanguíneo, lo cual aporta mayor energía a las células del cuerpo, los bronquios se expanden y aumenta la frecuencia cardiaca, lo cual aumenta la velocidad y fuerza para correr o pelear, ampliando las probabilidades de sobrevivir.

Sin embargo, comprender como en un sistema biológico tan complejo como lo es el cuerpo humano, en el cual se ha estimado que existe más de un centenar de distintos tipos celulares con funciones diversas (neuronas, hepatocitos, nefronas, fibroblastos, cardiocitos, entre otras), éstas deben generar una respuesta casi inmediata y coordinada en función a un estímulo determinado. Lo cual es algo fascinante y motivo de investigación por diferentes grupos a nivel mundial.

### **Mecanismos de comunicación celular**

Las células del cuerpo, utilizan diversos mecanismos de comunicación celular para regular diversas funciones biológicas. Algunos están basados en impulsos eléctricos como el utilizado por células del sistema nervioso, mientras que otros sistemas involucran a mensajeros químicos, en el que las células se comunican entre sí o con otros tipos de células secretando moléculas químicas. Para lograr tal hazaña, las células cuentan con una infinidad de receptores, que por analogía son como las antenas de nuestras casas que monitorean de forma permanente señales de radio o televisión.

En las células, la función de dichos receptores es detectar ciertas moléculas en el medio ambiente desde un fotón de luz, moléculas que modulan la conducta de organismos superiores como dopamina (una molécula que transmite información de una neurona a otra), hormonas y feromonas. La consecuencia de la detección de ciertas señales tiene un impacto directo en el destino de dicha célula. Por ejemplo, en ciertos organismos la detección adecuada de feromonas los prepara para llevar a cabo reproducción de tipo sexual, o en el caso de nuestras células del páncreas, la unión de la adrenalina a ciertos receptores adrenérgicos, conduce a la inhibición de la secreción de insulina en este órgano.

Han sido reportados una gran variedad de receptores en organismos tan “sencillos” en su complejidad como las bacterias hasta animales tan grandes como la ballena. Es decir, la percepción de

señales del medio ambiente por un organismo es un proceso indispensable para la sobrevivencia de los mismos, ya que éstos deben ser capaces de detectar de forma oportuna y adecuada un estímulo específico.

Por ejemplo, el humano es capaz de percibir sabores a partir de los alimentos, lo cual ayuda a evitar el consumo de alimentos descompuestos que en consecuencia podrían enfermarnos. De igual manera, el no poder percibir olores, puede ser una desventaja en ciertas condiciones, como el no detectar el olor de un incendio cercano. Imaginemos por un instante que fuéramos incapaces de percibir el dolor y por lo tanto el tener una cortada o una quemadura extrema fuera irrelevante; la consecuencia sería desastrosa, pues se podría generar la pérdida de la integridad de la piel por el trauma ocasionado, esto ocasionaría que microorganismos patógenos pudieran infectar o incluso generar la muerte del individuo. Por lo tanto, contar con receptores que detectan presión, temperatura, olor, sabor, dolor, etc., nos permite interactuar con nuestro entorno y montar una respuesta adecuada para nuestra supervivencia.



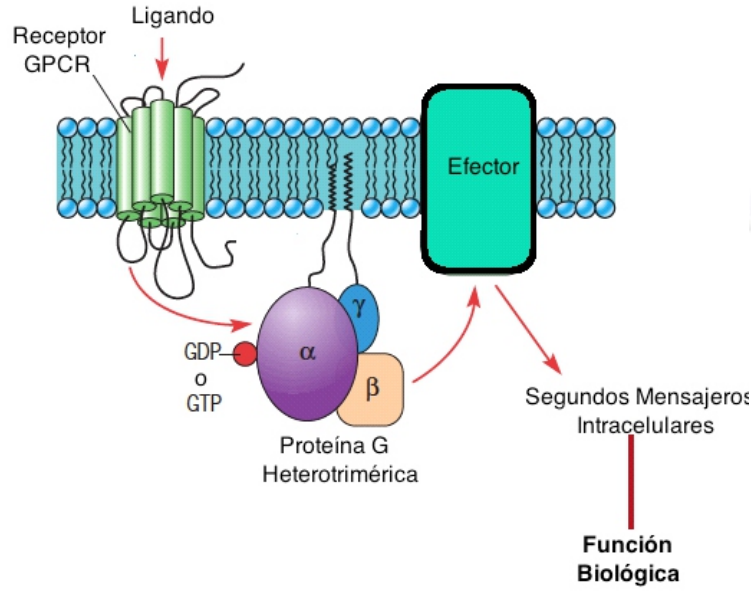
### Receptores de señales extracelulares

En el caso particular de nosotros, los seres humanos, existe una amplia gama de receptores de los cuales el grupo principal, debido al número de los mismos, se denominan receptores acoplados a proteínas G que por sus siglas tomadas del Inglés se abrevian como GPCR (Figura 2). La información generada a partir de la secuencia de nuestro genoma (es decir la información de todos nuestros genes) revela que existen casi 1,000 genes que tienen la información para la síntesis de receptores de tipo GPCR, ¿este número significa mucho o poco?, poniéndolo en perspectiva nuestro genoma codifica para 30,000 proteínas en total, el número de 1,000 resulta ser inmenso, es decir más del 3% de nuestro genoma está encargado de percibir señales extracelulares a través de este tipo de receptores GPCR.

De hecho, se ha estimado que el 12-15% de nuestro genoma codifica distintas proteínas cuya función es la de transmitir señales tanto del exterior como del interior de nuestros cuerpos, dentro de las cuales están incluidas diversos tipos de receptores no solamente lo GPCR. Es decir, los receptores GPCR representan el 25% del total de las proteínas que están encargadas transmitir señales en nuestro cuerpo.



Estos receptores GPCR tienen una gran importancia en el área médica, más del 30% de todas los medicamentos que se venden en una farmacia, tienen como blanco molecular los GPCR, por ejemplo: los medicamentos usados para controlar la presión sanguínea y algunos moduladores del comportamiento.



**Figura 2. Mecanismo de detección de la señal (ligando) mediado por receptores GPCR.** El ligando interactúa con su receptor de membrana, lo cual genera un cambio en la conformación del receptor y conduce a la activación de las proteínas G heterotriméricas, lo que a su vez activa a su efector específico, generando finalmente cambios a nivel fisiológicos de la célula blanco.







Robert J. Lefkowitz



Brian K. Kobilka

### Descubrimiento de los receptores GPCR

Es tal el interés de los investigadores de poder descifrar como es que estas múltiples señales son percibidas por medio de los GPCR, que en el año 2012 fue otorgado el premio Nobel en Química (el máximo premio académico a nivel mundial) a Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka, investigadores de nacionalidad Estadounidense, por su estudio sobre los receptores GPCR. En 1970, Lefkowitz describió el primer receptor GPCR, para lo cual usó un enfoque basado en marcar con radioactividad la hormona ACTH (descrita anteriormente) y de esta manera identificó al receptor que se une a esta hormona. En 1987, Lefkowitz siendo profesor investigador en la Universidad de Duke en Carolina del Norte y Kobilka publicaron la clonación y secuenciación del primer gen que codifica a un receptor GPCR, el receptor nombrado como beta-2 adrenérgico, el cual une adrenalina, investigaciones que los hizo merecedores del Nobel.

El conocer la forma en que se regula el proceso de percepción de señales, como las descritas anteriormente, ha generado el poder controlar diversos procesos biológicos, lo cual ha generado medicamentos que actúan específicamente en procesos como la regulación de la presión sanguínea, la modulación el estado de ánimo, entre otros.

Actualmente, en el laboratorio de Biotecnología Microbiana del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, nuestro grupo de investigación está trabajando en descifrar el papel de estos receptores GPCR y las proteínas G heterotriméricas (grupo de proteínas intracelulares que transducen señales en el interior del citoplasma) en el crecimiento y/o diferenciación de un hongo llamado *Mucor circinelloides*, el cual es capaz de crecer en distintas formas (morfologías) en condiciones definidas en el laboratorio. Aunque *Mucor* es un organismo más sencillo comparado con el ser humano, este hongo tiene procesos básicos de diferenciación celular en común con las células humanas. Por lo tanto, el conocimiento generado a partir del estudio de estas proteínas G de *Mucor* tiene el potencial de ser utilizado para comprender este tipo de proteínas en otros modelos biológicos más complejos como el ser humano. ■

El Dr. Víctor Meza Carmen es Profesor Investigador Tiempo Completo del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Marco Iván Valle Maldonado fue estudiante del programa de Maestría en Ciencias en Biología Experimental (Instituto de Investigaciones Químico Biológicas -UMSNH).