



## LA COMUNICACIÓN CELULAR

Dr. D. Benjamín FERNÁNDEZ RUIZ.

*Académico de Número y Presidente de la Sección de Ciencias Experimentales de la Real Academia de Doctores de España.*

Una de las características principales del mundo animal es la capacidad de comunicación entre los individuos. En el hombre esta capacidad se manifiesta mediante el lenguaje oral, escrito o gestual. Comparando la capacidad de comunicación entre los seres humanos y el resto de animales, la nuestra es mucho más amplia y variada.

En el reino animal las señales de comunicación pueden ser de naturaleza física, química, visual o táctil. Para que se establezca una comunicación se requiere: un emisor de señal, un transportador del mensaje y un receptor del mismo. El mensaje puede ser transportado a través del medio aéreo o del medio acuático. El medio ambiente es fundamental para la transmisión. La ciencia que estudia los procedimientos de comunicación entre los animales recibe el nombre de **zoosemiótica**. Desde el punto de vista de la organografía, los animales (incluido el hombre) han desarrollado los llamados órganos de los sentidos (vista, olfato, oído, gusto y tacto) que son estudiados mediante la **estesiología**. Estos órganos están especializados en emitir o recibir mensajes luminosos, olorosos, sonoros, gustativos y táctiles.

Cada especie tiene su propio medio de comunicación y en ocasiones manifiesta su estado su estado emocional: agresión, sumisión, celo, alegría, tristeza... En el inmenso mundo animal hay sentidos que resultan prácticamente desconocidos para los humanos. Sin embargo, cada vez se conocen más datos de la comunicación ultrasónica existente en murciélagos, ballenas o elefantes.

Al aparecer la multicelularidad en la evolución se necesitan unos mecanismos de comunicación entre células más complejos. Además en algunos organismos pluricelulares entre las células emisoras de señales y las receptoras

pueden existir grandes distancias. El conocido mecanismo de la regulación hormonal es un claro ejemplo de cómo se establece en estos casos la comunicación intercelular.

Lo antedicho no es sino la culminación evolutiva de lo que acontece en el ser vivo más primitivo, y que constituye la unidad anatómica y fisiológica de los seres vivos, es decir la célula. La **célula** se comunica con otras células, con el medio e incluso consigo misma. La pérdida o alteración de esta comunicación es una de las características básicas de las células tumorales. La comunicación celular se puede estructurar en dos grandes áreas: *comunicación intercelular* y *comunicación intracelular*. La primera, no es otra cosa que el mecanismo por el que una célula, o conjunto de células, emiten una señal a otras células o conjunto de células. La segunda hace referencia a los mecanismos que se activan en la célula que recibe la señal para elaborar una respuesta. La molécula que recibe la señal es el receptor, y el conjunto de mecanismos que se activan no son otra cosa que el sistema de transducción, al que está acoplado el receptor; al sistema de transducción también se le llama vía de señalización.

Los dos reconocimientos son parte de un mismo proceso, pues la activación del receptor es el punto final de un proceso (comunicación intercelular) y el punto inicial de la activación de otro (comunicación intracelular).

En conjunto, un proceso de comunicación celular comprende cuatro fases bien definidas: 1. Emisión de señal, 2. Unión de señal al receptor, 3. Transducción intracelular y 4. Respuesta de la célula diana. Las moléculas implicadas en este proceso se agrupan en las siguientes categorías: ligandos, receptores, y moléculas intracelulares de señalización.

Los mecanismos generales de la comunicación celular pueden seguir cualquiera de las siguientes pautas:

1.- *Comunicación por moléculas secretadas*. A su vez existen tres tipos:

A) *Endocrino*: la célula blanca suele estar lejos de la productora de la señal, por lo que la molécula señal suele viajar, a grandes distancias a veces, por la sangre o la hemolinfa. La molécula señal recibe el nombre de hormona.

B) *Paracrino*: la molécula señal alcanza las

## COMUNICACIONES Y RELACIONES

células contiguas; característico de las células del SED (sistema endocrino difuso). En vez de hormonas se les suele llamar mediadores locales; sin embargo, algunos de estos mediadores pueden tener idéntica naturaleza molecular que las hormonas.

C) *Autocrino*: la molécula señal actúa sobre la célula que la secreta. Es bastante usual que el mecanismo autocrino y paracrino ocurran simultáneamente. Este proceder es utilizado por las células implicadas en la respuesta inmune.

2.- *Comunicación por contacto*. Ocurre a través de moléculas ancladas a la membrana plasmática de la célula señalizadora (no se liberan), que se unen a los receptores de otra célula. Este mecanismo recibe el nombre de yuxtacrino. Se dice que existe estimulación yuxtacrina cuando determinados factores de crecimiento se dan como formas ancladas a membrana, pudiendo unir y activar receptores de membrana de células adyacentes.

3.- *Sinapsis eléctrica o contacto vía uniones comunicantes*. Las moléculas han de ser de pequeño tamaño y difundir de una célula a otra a través de la unión.

4.- *Plasmodesmos*: comunicaciones específicas de las células vegetales. En este caso los citoplasma de ambas células se comunican.

5.- *Sinapsis química*: las moléculas implicadas en este proceso reciben el nombre de *neurotransmisores o neuromoduladores*, según su función. Propio de las células nerviosas o neuronas. Las moléculas señal recorren un pequeño espacio denominado espacio intersináptico.

Es necesario tener en cuenta que un mismo tipo de molécula puede usar diferentes sistemas de señalización; por ejemplo, la adrenalina puede funcionar de modo endocrino y paracrino. Es también frecuente que algunas hormonas o mediadores locales actúen como neurotransmisores o neuromoduladores. En algunos casos, esta pluralidad funcional es más sorprendente, puesto que las funciones desempeñadas no guardan relación alguna; por ejemplo, la glicina, el aspártico o el glutámico pueden actuar como aminoácidos constituyentes de proteínas, o como neurotransmisores; el ATP también actúa como

molécula transportadora de energía química y como neurotransmisor.

Las uniones comunicantes, también llamadas *uniones en hendidura o uniones "gap"*, usando la terminología anglosajona, son uniones del tipo fascia adherente. Las fascias están formadas por la agrupación de cientos o miles de unidades de una estructura básica, que es el conexón. El conexón está formado por la asociación de seis proteínas, las conexinas, que delimitan un poro central de 1,5 nm. Cuando el conexón de una célula entra en contacto con el conexón de la célula vecina permite el paso de moléculas a su través. Las moléculas que pueden pasar son pequeñas, no mayores de 1000 daltons de Pm; esto hace que puedan pasar iones, vitaminas, aminoácidos, nucleótidos, mono y disacáridos..., e imposibilita el paso de macromoléculas (ácidos nucleicos, proteínas y polisacáridos).

Como se ha mencionado, se denomina receptor a la molécula encargada de unirse a la molécula señal o *ligando*. Algunos receptores se pueden ubicar en la membrana, por lo que se les denomina *receptores de membrana*; otros receptores son *intracelulares*, por lo que deben penetrar fácilmente en las células, y se llaman receptores intracelulares. Como resultado de la interacción entre ligando y receptor se activa una cascada de moléculas mensajeras que termina en la producción de un efecto biológico concreto. Esta cascada de moléculas mensajeras forman una ruta o vía de señalización intracelular.

Los receptores de membrana son de distinta naturaleza; pueden formar parte de canales iónicos, ser enzimas, o proteínas de otro tipo. Algunos receptores, por ejemplo, activan la llamada *proteína G*, que tiene la propiedad de transmitir el mensaje al eslabón siguiente.

Los canales iónicos que actúan como receptores se localizan en la membrana celular, y se activan cuando se les une un ligando, como un neurotransmisor, y permiten el intercambio de iones entre el interior y el exterior. Este tipo de comunicación es propio de los neurotransmisores y actúan en la transferencia de información neuronal y en la contracción muscular.

Los receptores de membrana enzimáticos y



asociados con enzimas, en la mayor parte de los casos, la actividad enzimática se corresponde a la proteinkinasa. Este tipo de receptores participan en las conocidas como cascadas de señalización que intervienen en diferentes procesos, tales como la regulación de la proliferación, la diferenciación, la producción de matriz extracelular y la regulación inmunitaria.

Algunos receptores de membrana están acoplados a la proteína G, que juega un papel intermediario entre los receptores y otras proteínas de membrana. La cantidad de ligandos diferentes, que se unen a este tipo de receptor, es enorme (tales como el glucagón, la adrenalina, angiotensina 11, adenocorticotrofina, luteinizante y foliculoestimulante). Este tipo de receptor consiste en un polipéptido que atraviesa la membrana plasmática siete veces. Una señal interactúa con el receptor que se activa y cambia de forma. La proteína G inactiva se une al receptor y se activa. Luego activa a otras proteínas de membrana que se encuentran en estado inactivo. Al unirse a esta proteína, se desencadena una cascada de señales.

Entonces se da la cascada de sucesos que implica la producción de segundos mensajeros, y la fosforilación de otras moléculas por proteinkinasa.

Los segundos mensajeros son moléculas pequeñas que se generan en gran cantidad y rápidamente en respuesta a la activación de un receptor. Transportan la señal a otras partes de la célula, y la amplifican mediante la activación de kinasas y otras enzimas. Son ejemplo de segundos mensajeros: los nucleótidos cíclicos, el ión  $Ca^{2+}$  y ciertos lípidos.

Existe una alta relación entre la desregulación de estos procesos de señalización y la *aparición de tumores*. Como vimos anteriormente, las moléculas implicadas en señalización se pueden agrupar en cuatro clases o niveles: ligandos, receptores, transductores y factores de transcripción. En cualquiera de estos niveles, la mutación de una molécula, que conlleve la imposibilidad de la regulación de la ruta, podría provocar la continua activación de la célula, su proliferación celular incontrolada y la posible transformación en célula tumoral.

También se han descrito enfermedades provocadas por funcionamientos deficientes

en los sistemas de transducción de algunas señales. La acumulación de la proteína  $\beta/A_4$  amiloide parece contribuir a la degeneración neuronal en la *enfermedad de Alzheimer*. Esta proteína deriva de la proteína precursora amiloide (APP) por proteólisis; sin embargo, en condiciones normales los fragmentos no se asocian ni se acumulan. Se ha visto que PKC, regula el proceso proteolítico de APP, y que alteraciones en PKC modifican la proteólisis de APP, rindiendo fragmentos amiloigénicos.

En los últimos años, determinadas enfermedades hereditarias se han vinculado con defectos en los sistemas de señalización. Por ejemplo, la *pubertad precoz mixta o el síndrome de McCune-Albright* se han relacionado con defectos en la proteína  $G_{\alpha}$ . En otros casos han sido vinculadas con defectos en receptores. La *diabetes insípida neurógena* se debe a la incapacidad de responder a vasopresina de las células renales; el receptor reconoce a la hormona pero no se une a la proteína G.

En procesos de transducción, parece ser, que podrían actuar algunos proteoglicanos. Los *sindecanos*, que son la mayoría de los proteoglicanos transmembrana, parecen tener una gran influencia en comportamientos celulares, como proliferación y cambio de forma.

En definitiva, la respuesta biológica que se genera por efecto de la activación, de una o diferentes vías de transducción, puede ser bastante variada. Puede suponer cambios drásticos, como alteraciones del ciclo celular, que conduzcan a la célula a proliferar, a morir (apoptosis), o a diferenciarse; pero también puede suponer cambios menos drásticos que conduzcan a la regulación, o modificación de algunas vías metabólicas, cambios de citoesqueleto, modificación del potencial de membrana, o de la adhesividad de la célula.

Tal y como se expuso al principio: la comunicación celular es un proceso absolutamente esencial entre los organismos pluricelulares y, sin menoscabo de otras funciones, la principal misión de este proceso es la coordinación entre todas las células que corresponden al individuo.

Agradecimiento: a la Dra. Marta Torroba Cabeza de Vaca, por su inestimable ayuda en la elaboración de este informe.