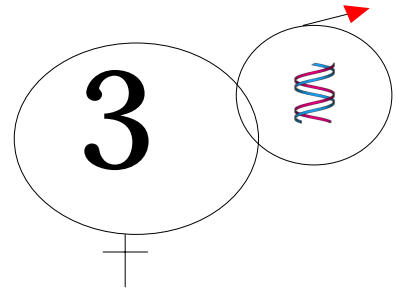


LA EXPRESIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

Rolando Hernández Fernández



La función única de la molécula de ADN es la de conservar la información genética. Pero con eso no es suficiente para la formación de un organismo que necesita estructuras que realicen las funciones que les son inherentes. Para que ese organismo funcional aparezca es necesario que la información se exprese. Las moléculas encargadas esencialmente de realizar esas funciones son las proteínas, por lo tanto el proceso de expresión de la información genética consiste en la formación de toda la dotación de proteínas que posee un organismo y cuyas estructuras están codificadas en la información conservada en el ADN. Este proceso consta básicamente de dos etapas; en la primera, la transcripción, la información del ADN es copiada en una molécula de ARNm y en la segunda, la traducción, la molécula del ARNm dirige la síntesis de las proteínas. Estos procesos están separados físicamente pues mientras la transcripción se realiza en el núcleo la traducción se lleva a cabo en los ribosomas que están en el citoplasma.

LA TRANSCRIPCIÓN

La síntesis del ARNm lo realiza la ARN polimerasa II, una enzima compleja formada por 8 a 12 subunidades y que además requiere el concurso de un grupo considerable de otras proteínas, llamadas factores de transcripción para realizar el proceso. Los factores de transcripción pueden ser generales si son necesarios para la transcripción de cualquier gen, mientras que se denominan génicos específicos los que hacen falta para un número reducido de genes. Las señales para el inicio de la transcripción se encuentran en el promotor, segmento de ADN hacia el extremo 5' del gen que está formado por pequeños módulos de seis a ocho nucleótidos y entre los cuales existen determinadas distancias que son importantes para el proceso. El elemento básico del promotor de la ARN polimerasa II es la secuencia TATA localizada a unos 30 pares de bases hacia el extremo 5' del gen. Un grupo de factores generales de transcripción se une a esta secuencia y permiten la entrada de la ARN polimerasa que aún requiere otros factores generales para poder comenzar la transcripción (Figura 3.1).

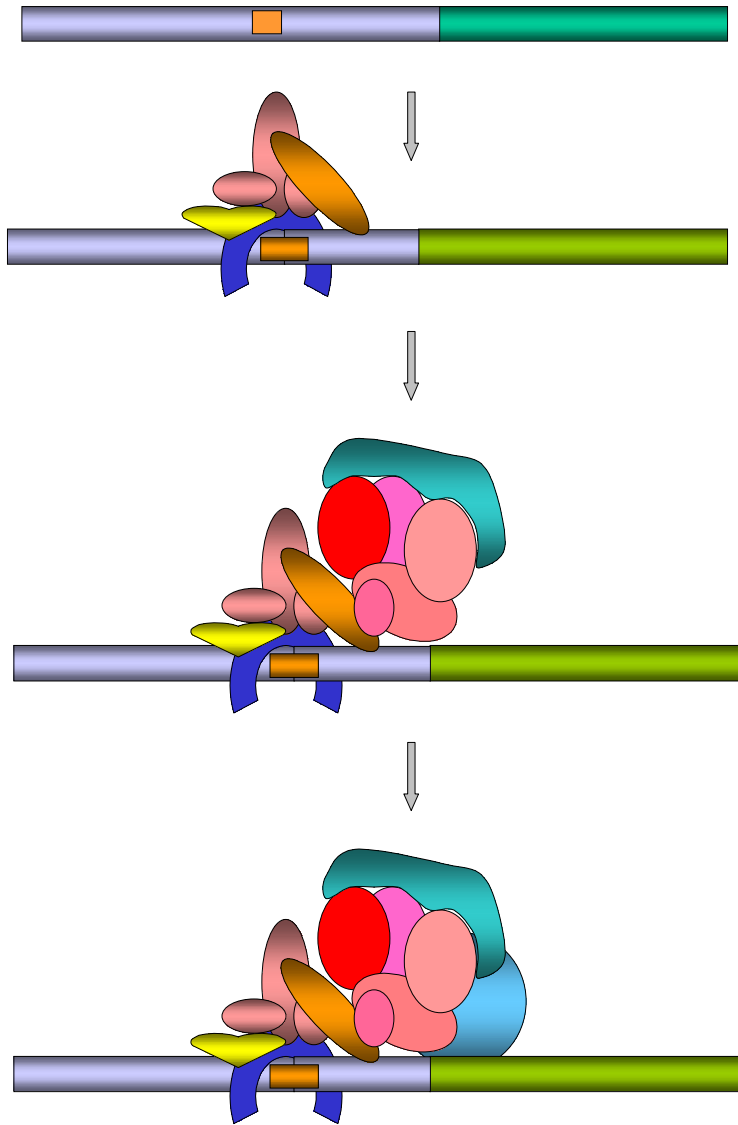


Figura 3.1. En la secuencia TATA del promotor se ensambla en complejo multiproteínico formado por los factores de transcripción D, A y B. A este complejo se une la ARN polimerasa II acompañada del factor de transcripción E. Posteriormente se incorpora el factor de transcripción F. Otras proteínas (no representadas) se incorporan posteriormente.

Una vez que este complejo multiproteínico está formado comienza la transcripción que se detiene rápidamente a menos que la ARN polimerasa sea fosforilada en varios sitios del dominio carboxilo terminal de la subunidad mayor. La transcripción no ocurre a una velocidad constante, existen pausas que la enzima puede superar y paros o detenciones que requieren de proteínas adicionales llamadas factores de elongación para continuar. Las mutaciones en uno de esos factores de elongación da lugar a la enfermedad de von Hippel Lindau. Una señal aún desconocida indica el sitio donde la transcripción debe terminar (Figura 3.2).

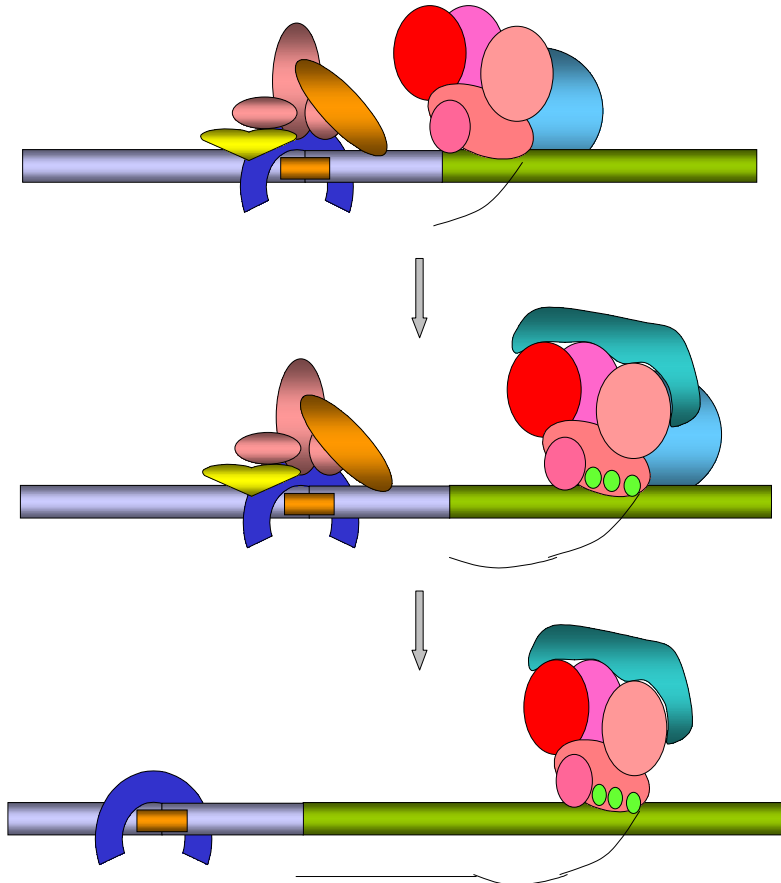


Figura 3.2. La ARN polimerasa II comienza la transcripción formando un polinucleótido de 15 a 20 unidades y se detiene. Es necesario que sea fosforilada en varios sitios del dominio carboxilo terminal de la subunidad mayor para que pueda continuar hasta el final la síntesis del ARN.

Una vez terminada la síntesis del ARNm se producen modificaciones en la molécula en un proceso conocido como maduración. Un nucleótido de guanina metilada es añadido al extremo 5' mediante un enlace pirofosfato. Esta estructura conocida como casquete protege al ARNm de la acción de exonucleasas y además es importante para la incorporación a los ribosomas. También el extremo 3' es modificado por la adición de nucleótidos de adenina hasta un número de 250. Esta estructura, conocida como cola de poli(A) también protege al ARNm de la acción de exonucleasas y sirve para la unión de proteínas específicas en el citoplasma que al parecer juegan un papel importante en la traducción. Por último son eliminados los intrones en un proceso complejo que requiere el concurso de varios ARN pequeños nucleares y un número considerable de proteínas. Los intrones son eliminados uno a uno desde el extremo 5' hacia el 3'. Una vez concluido el proceso de maduración el ARNm es transportado hacia el citoplasma a través del complejo del poro nuclear. Una vez en el citoplasma es conservado unido a proteínas hasta el momento de la traducción.

LA TRADUCCIÓN

La traducción genética es en términos bioquímicos el proceso de síntesis de proteínas. La información genética que tanto en el ADN como en el ARNm está en forma de secuencia de bases nitrogenadas pasa ahora al lenguaje de la secuencia de aminoácidos y por eso es el nombre del proceso. Para poder realizar la traducción es necesario la existencia de un código que permita establecer la equivalencia entre la secuencia de bases del ARNm y la secuencia de aminoácidos de las proteínas, ese es el llamado código genético. El código genético está formado por trío de bases nitrogenadas (llamados codones) que cada uno de ellos codifica para un aminoácido específico. Cuando varios codones significan el mismo aminoácido se dice que son sinónimos. La existencia de codones sinónimos es un mecanismo que permite atenuar la existencia de mutaciones. Existen un codón de iniciación (que es el AUG) y tres codones para la terminación (que son el UGA; UAG y UGG). Si en el ADN el gen es discontinuo debido a la presencia de los intrones, en el ARNm los codones se encuentran uno a continuación del otro sin ninguna interrupción desde el codon de iniciación hasta el de terminación.

La traducción tiene lugar en los ribosomas que como ya fue mencionado presentan dos subunidades de tamaño desigual. Para la traducción se requiere además el concurso de proteínas no ribosomales que se conocen con el nombre de factores de iniciación, de elongación y de terminación.

Los ribosomas se encuentran en un estado de equilibrio dinámico entre la forma asociada y la disociada. Un factor de iniciación se une a la subunidad menor y otro a la mayor provocando el desplazamiento del equilibrio hacia la forma disociada. El metionil-ARNt que funciona como iniciador se une a la subunidad menor acompañado de otro factor de iniciación. Entonces se produce la unión entre el ARNm y la subunidad menor gracias a otro factor de iniciación que está asociado al casquete. La subunidad menor recorre el ARNm hasta que el codon de iniciación queda apareado con el anticodon del metionil-ARNt. La iniciación se completa con la incorporación de la subunidad mayor quedando constituido el ribosomal funcional. Se produce entonces la incorporación de un aminoacil-ARNt acompañado de un factor de elongación, la formación del enlace peptídico entre la metionina y el aminoácido entrante, el ribosoma se mueve un codon sobre el ARNm gracias al concurso de otro factor de elongación. Este proceso se repite tantas veces como aminoácidos tengan que ser incorporados a la proteína. La aparición en el ARNm de un codon de terminación produce la detención del ribosoma pues no existe ningún ARNt capaz de leer ese codon. Entonces se produce la incorporación de una proteína conocida como factor de liberación que interactúa directamente con el codón de terminación y produce la liberación de la cadena polipeptídica (Figura 3.3).

En muchas ocasiones las cadenas polipeptídicas así formadas no son todavía funcionales y requieren de modificaciones postraduccionales para alcanzar su total funcionalidad. Entre estas modificaciones se encuentran: eliminación de aminoácidos de cualquiera de los dos extremos o de los dos, eliminación de péptidos internos, modificación de aminoácidos, formación de puentes disulfuro, incorporación de grupos prostéticos, etc.

Muchas proteínas contienen secuencias específicas de aminoácidos que actúan como señales que sirven para dirigirlas hacia el lugar donde van a realizar sus funciones, digamos, el núcleo, las mitocondrias, la membrana plasmática, o para ser segregadas al exterior. En todos los casos esas señales son reconocidas por otras proteínas que actúan como sistema transportador que las lleva a su destino (Figura 3.4).

Las proteínas realizan funciones múltiples en el organismo; sirven como soporte o sostén a muchas estructuras, soportan fuerzas de tensión o estiramiento, participan en los mecanismos de contracción y relajación que dan lugar al movimiento, catalizan las reacciones químicas del metabolismo, actúan como receptores que reciben señales internas o externas, funcionan como señales que contribuyen a la regulación de muchos procesos, participan en mecanismos de defensa contra agresores externos, etc. Es por eso que cuando se forman las proteínas y éstas realizan sus funciones se está expresando la información que originalmente estaba codificada en la secuencia de bases del ADN.

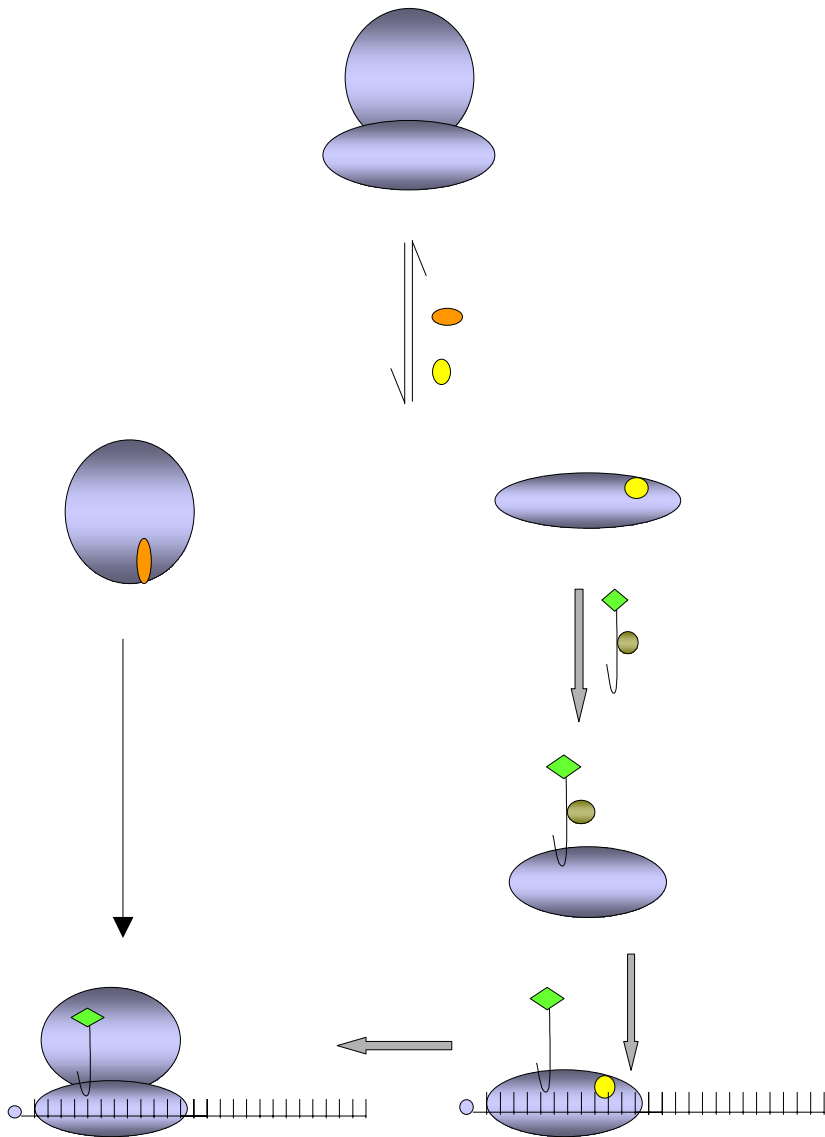


Figura 3.3. El comienzo de la traducción se produce por la separación de las dos subunidades del ribosoma debido a la acción de factores de traducción. Después a la subunidad menor se une el aminoacil-ARNt iniciador llevado por otro factor de iniciación. La subunidad menor se une al casquete del ARNm auxiliado por otro factor de transcripción y rastrea al mensajero hasta que el codón de iniciación se aparea correctamente con el anticodón del ARNt iniciador. Finalmente se incorpora la subunidad mayor y el ribosoma está listo para la síntesis de proteínas.

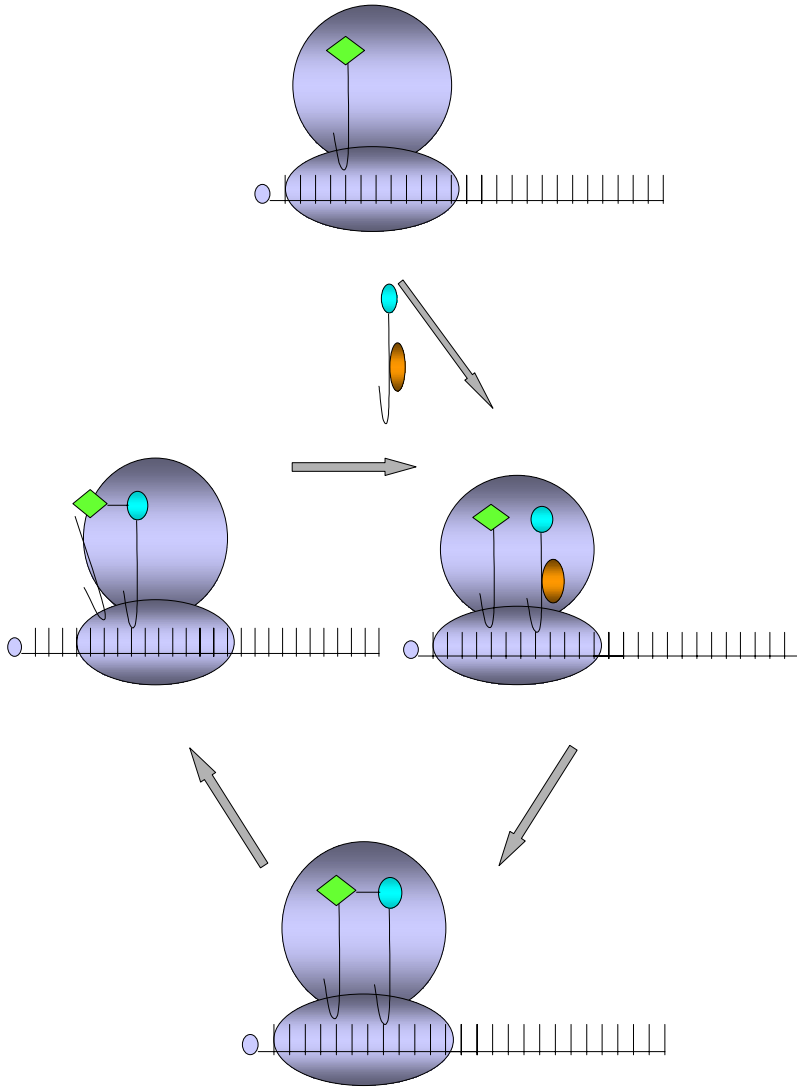


Figura 3.4. La etapa de la elongación es la más larga. Un aminoacil-ARNt se incorpora al ribosoma con el concurso de un factor de elongación. Seguidamente se forma el enlace peptídico entre los aminoácidos unidos a los ARNt. Se produce el movimiento del ribosoma un distancia equivalente a un codón. La incorporación del siguiente aminoacil-ARNt reinicia el ciclo que se prolonga tantas veces como aminoácidos tenga la proteína.

LA CONSERVACIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

La integridad de ninguna otra molécula es tan preciada para la célula como la del ADN. Dada esa importancia a lo largo de la evolución se han ido creando numerosos mecanismos para garantizar esa integridad. En primer lugar está la propia estructura del ADN. El hecho de que las bases nitrogenadas se encuentren hacia el interior de la molécula proporciona un primer nivel de protección. En todos los organismos el ADN está asociado con proteínas que lo rodean y constituyen un segundo nivel de protección. En los organismos eucariontes el ADN está confinado al núcleo celular separado del resto de la célula por la envoltura nuclear constituida por un doble membrana constituyen así un tercer nivel de protección. Pero por si esto fuera poco, cuando todos estos niveles fallan y se producen daños al ADN, todos los organismos cuentan con sistemas reparadores.

Las alteraciones más frecuentes que pueden ocurrir en el ADN son las modificaciones de las bases y las pérdidas de bases. En cualquiera de los dos casos pueden producirse de forma espontánea o debido a la acción de agentes externos. Los agentes externos pueden producir también la rotura de una de las hebras o de las dos. Estos últimos daños resultan muy difíciles de reparar y el mecanismo no está todavía totalmente conocido.

Aunque existen numerosos mecanismos para la reparación de las alteraciones o pérdidas de bases, parece ser que los eucariontes superiores emplean un mecanismo general que es el denominado reparación por escisión de nucleótidos. Este mecanismo consta de las siguientes etapas. El producto del gen XP-A reconoce la zona que ha sido dañada y produce el reclutamiento hacia ese sitio del factor de transcripción TFIIF del cual forman parte entre otros los productos de los genes XP-B, XP-C, XP-D y XP-G. El XP-G que tiene actividad de endonucleasa corta la hebra dañada unos cinco nucleótidos hacia el extremo 3' de la lesión, mientras que XP-F hace lo mismo unos veinte y cuatro nucleótidos hacia el extremo 5'. Participan entonces los productos de los genes XP-B y XP-D que tienen actividad de helicasa y facilitan la eliminación del segmento entre los dos cortes que es precisamente donde está la lesión. La brecha de veinte y nueve nucleótidos que así se ha creado es rellenada por acción de la ADN polimerasa δ unida al PCNA y posteriormente es sellada por una ADN ligasa.

El nombre de estos genes deriva del hecho de que fueron identificados en pacientes con Xeroderma pigmentosum, una enfermedad hereditaria que afecta la piel y el sistema nervioso y con una alta predisposición al desarrollo de cáncer del piel.

Un fenómeno interesante es que todas las lesiones del ADN no son reparadas con igual rapidez. Existe un sistema de prioridades. Así las zonas de transcripción activa son reparadas con más rapidez que las inactivas y, además, en las zonas activas la hebra molde es reparada más rápido que la codificante. El estudio de pacientes con el síndrome

de Cockaine y de la Tricotiodistrofia, llevó a la identificación de algunos genes que están implicados en estos mecanismos y que fueron designados como CS-A y CS-B los afectados en el síndrome de Cockaine y TTD-A y TTD-B los mutados en la tricotiodistrofia.

Otro mecanismo que contribuye a conservar la información genética original de un organismo es el sistema de modificación restricción. Una vez que el ADN ha sido replicado es metilado en bases específicas que forman parte de secuencias específicas. Este patrón de metilación es característico de cada organismo y viene a constituir algo así como la marca de identificación del ADN propio. En esto consiste la modificación. Cuando un ADN de otro organismo penetra en una célula se buscan las secuencias específicas que deben estar metiladas y si no lo están el ADN foráneo es hidrolizado. En esto consiste la restricción, de ahí que a las enzimas que hidrolizan el ADN de esta forma se les llame enzimas de restricción. Así, la célula puede distinguir entre el ADN propio y el ajeno.

Las enzimas de restricción que hidrolizan el ADN en secuencias específicas han sido un instrumento invaluable para el desarrollo de la moderna tecnología del ADN recombinante y su aplicación práctica la Ingeniería Genética.

LAS MUTACIONES

Cuando cualquier daño al ADN no es reparado correctamente aparecen las mutaciones. Las mutaciones son alteraciones permanentes que se producen en el ADN y que son transmitidas de generación en generación. Pueden ser espontáneas si surgen como consecuencias de errores en los procesos relacionados con el ADN o inducidas si son productos de agentes externos. Los agentes externos más frecuentes son: los análogos de bases, los mutágenos químicos y las radiaciones.

Los análogos de bases son sustancias similares a las bases nitrogenadas capaces de formar nucleótidos y que son incorporados al ADN durante el proceso de replicación. Estos análogos tienen formas tautoméricas que en una de ellas se aparean con una base y en la otra se aparean con otra. Un ejemplo típico es el bromouracilo que es un análogo de la timina y por lo tanto se aparean con la adenina en su forma ceto pero en su forma enol lo hace con la guanina, por lo que en el siguiente ciclo replicativo aparecerá un par GC donde había un par AT.

Un mutágeno químico es una sustancia que reacciona con cualquiera de las bases del ADN y la modifica de forma tal que cambia su patrón de apareamiento. Entre ellos se encuentra el ácido nitroso que transforma los grupos aminos en cetónicos convirtiendo la citosina (que forma par con la guanina) en uracilo (que forma par con la adenina). Otro agente de este tipo es el sulfonato de etilmetano que produce la alquilación de la guanina

con la labilización del enlace N-glicosídico, que al romperse forma un sitio apurínico que de no repararse en el próximo ciclo replicativo puede dar lugar a la incorporación de cualquiera de las cuatro bases.

La luz ultravioleta, los rayos gamma y los rayos X son poderosos agentes mutagénicos que pueden producir tanto alteraciones de las bases nitrogenadas como las ruptura de una o las dos hebras del ADN. Un efecto similar a las radiaciones tienen las llamadas especies reactivas del oxígeno.

Consecuencias de las mutaciones

Como acabamos de ver las consecuencias de las mutaciones sobre la estructura del ADN dependen en gran medida del agente causal. Sin embargo, el efecto de esas mutaciones se miden más bien por las alteraciones que pueden provocar en el producto génico primario, es decir, en las proteínas.

Por su extensión las mutaciones se clasifican en cromosómicas y génicas. Las primeras afectan grandes sectores del ADN y se hacen visibles al microscopio óptico. Entre ellas están las deleciones, las inserciones, las translocaciones, etc. que serán estudiadas con más detenimiento en el capítulo 7 de citogenética.

Las mutaciones génicas afectan pequeños sectores del gen y pueden producirse por cambios, adiciones o sustracciones de bases. El efecto de estas mutaciones sobre el producto génico está en dependencia del tipo y de su localización. Así por ejemplo si las mutaciones se producen en la zona de regulación del gen (el promotor) se altera la cantidad de proteínas que se producen, aumentando o disminuyendo aunque este último caso es el más frecuente. Si se produce en la zona de codificación del gen se altera la actividad de la proteína, siendo la disminución lo más frecuente.

Los cambios de bases no siempre producen cambios en los aminoácidos de las proteínas debido al carácter redundante del código genético (mutaciones silentes) y en ocasiones se producen mutaciones neutras pues se cambia un aminoácido por otro del mismo tipo. Cuando se cambia un aminoácido por otro diferente en polaridad o tamaño puede afectarse la actividad de la proteína, como es el caso de la sickleemia que surge como consecuencia del cambio de glutámico (aminoácido polar iónico) por valina (aminoácido apolar) en la posición 6 de la cadena b de la hemoglobina.

La adición o sustracción de bases provocan grandes cambios en la proteína pues como fue señalado anteriormente los codones del ARNm se encuentran uno a continuación del otro y por lo tanto la adición (o sustracción) de una base modifica todo el marco de lectura a partir de ese punto.

Un tipo particular de mutaciones por cambio de una base es el que ocurre en lo codones de terminación. Pueden darse dos situaciones. Si un codon de lectura se transforma en un codon de terminación la cadena polipeptídica termina abruptamente. Por el contrario si un codon de terminación se convierte en un codon de lectura la proteína tendrá un exceso de aminoácidos como ocurre con la hemoglobina de Constant Spring.

Cuando las mutaciones se producen en las zonas críticas de los intrones pueden dar lugar a proteínas totalmente diferentes e inservibles que la célula degrada rápidamente dando lugar a una deficiencia cuantitativa.

REORDENAMIENTO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

Todos los sistemas informáticos en algún momento deben ser reordenados para facilitar el funcionamiento del sistema. Esto sucede igualmente con la información genética. El fundamento molecular de ese reordenamiento es el proceso de recombinación genética que consiste en el intercambio de grandes segmentos de ADN entre dos moléculas. Los mecanismos moleculares de este proceso en las células eucariontes no está totalmente aclarado pero su existencia no se discute.

La observación de la recombinación genética al nivel del microscopio óptico se ha realizado durante los estudios de la meiosis. La meiosis es un proceso que ocurre durante la maduración de las células germinales en los organismos superiores. El proceso consta de dos divisiones celulares sucesivas sin que medie entre ellas la replicación del ADN. Durante la profase de la primera división los cromosomas homólogos (el de origen materno y el de origen paterno) se aparean (sinapsis) y se establecen entre ellos vínculos visibles al microscopio que se denominan entrecruzamientos (crossing over). Durante esa etapa se produce el intercambio de segmentos grandes de las moléculas de ADN que forman cada una de las cromátidas de los cromosomas homólogos. En la metafase los cromosomas se colocan en la placa ecuatorial pero en la anafase se produce la migración hacia los polos de cromosomas enteros y no de las cromátidas como ocurría en la mitosis. En la telofase las células son reconstruidas al igual que en la mitosis. La segunda división ocurre de inmediato sin producirse la replicación del ADN y transcurre de forma similar a la mitosis. Los cromosomas (que ahora son la mitad del número original) se disponen en la placa ecuatorial y en la anafase las cromátidas se separan y una por cada cromosoma se dirige a los polos celulares que en la telofase servirán para la organización de las células hijas. De esta forma, la información genética que estaba cuadruplicada al inicio de la primera división ha sido dividida en cuatro células, cada una de las cuales contiene

solamente una copia de la información genética de la especie. Cuando en la fecundación se unen el gameto masculino y el femenino se restituye el carácter duplicado de la información que caracteriza a todas las células somáticas superiores. (Ver Capítulo 4).

Estos son los procesos básicos de tratamiento de la información genética en los organismos. Es el único tipo de información que se transmite equitativamente entre los antecesores y los sucesores. Sin embargo en los organismos pluricelulares es necesario coordinar las acciones de billones de células de manera que el organismo funcione como un todo único y armónico. En esos organismos se crean flujos de información molecular que permiten su coordinación y que en última instancia tienen su origen en la información genética.

LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Los organismos pluricelulares están dotados de mecanismos que les permiten coordinar las acciones de todas sus células de forma tal que el organismo funcione como un todo único y armónico. El fundamento de todo ese mecanismo es el fenómeno de la comunicación intercelular, es decir, el flujo de información que existe entre las diferentes células y tejidos. En última instancia toda esa información está contenida como posibilidad en el material genético pero se torna realidad al expresarse esa información y dirigir la síntesis de moléculas específicas que funcionan en esos mecanismos. Una vez expresada la información genética se establecen entre las células flujos de información molecular cuya función fundamental es la de coordinar las funciones de todas las células para conseguir el funcionamiento armónico del organismo.

Los flujos de información molecular presentan las siguientes características generales:

Están determinados genéticamente, por lo tanto las principales moléculas implicadas en ellos son las proteínas, aunque pueden existir componentes no proteínicos.

La mayor parte de los componentes son enzimas, aunque pueden existir proteínas no enzimáticas.

Las principales enzimas son las kinasas y las fosfatasa pues el principal mecanismo de regulación del flujo es la fosforilación y desfosforilación de proteínas.

La fuerza que impulsa el flujo de información es por lo general la diferencia de potencial químico por lo tanto se trata de un fenómeno de transducción.

Los flujos de información suelen ser redundantes, es decir, que varios flujos pueden tener los mismos efectos.

Los flujos de información poseen mecanismos internos para desconectarse rápidamente y evitar la permanencia de los efectos por tiempos prolongados.

Básicamente la comunicación intercelular consista de tres componentes esenciales: una célula que emite una señal, el medio de propagación de la señal y otra célula que capta la señal y elabora una respuesta. Para que el ciclo de comunicación quede totalmente establecido la respuesta debe modificar la señal y volver todo al estado anterior. En este campo la señal es el portador material de información. En la información molecular las señales son moléculas, independientemente de su naturaleza química. Así, son señales las hormonas, los neurotransmisores, las citoquinas, las prostaglandinas, etc. Como consecuencia de cambios en el entorno o debido a su propia actividad, las células emiten estas señales hacia el espacio extracelular. Algunas de ellas actúan localmente mientras que otras alcanzan el torrente sanguíneo y pueden actuar a larga distancia. Pudiera intentarse una clasificación de los sistemas de señales teniendo en cuenta su radio de acción en tres grupos principales:

Sistemas de señales generales, son aquellas que actúan prácticamente en todo el organismo y estarían representadas por las señales del sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmune.

Sistemas de señales particulares, son las que tienen un radio de acción más limitado y por lo general coordinan la actividad de órganos y sistemas particulares, como las señales del sistema cardiovascular, el digestivo, etc.

Sistemas de señales locales, son las que controlan la actividad de células que por lo general están cercanas y que para alcanzarlas no necesitan llegar a la sangre, como son las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos.

La emisión de cada una de estas señales tiene un carácter específico pues cada célula tiene que emitir la señal que se corresponda con el estímulo recibido de manera que esas moléculas sean verdaderas portadoras de información.

La captación de esas señales también tiene un carácter específico. Todas las células poseen proteínas que actúan como receptores de señales. Pero cada tipo celular solamente posee una dotación de receptores lo cual le permite responder a unas señales pero a otras no. Los receptores pueden estar localizados en la membrana plasmática o en el interior de la célula. En este último caso pueden localizarse en el citosol, en los organitos citoplasmáticos o en el núcleo. La localización del receptor se corresponde con las propiedades de la señal. Cuando por su naturaleza química la señal no puede penetrar a la célula el receptor se encuentra en la membrana mientras que las que pueden entrar libremente encuentran su receptor en el interior.

Los receptores de la membrana constan al menos de tres dominios. Un dominio extracelular que es el que posee el sitio de reconocimiento para la señal, un dominio transmembranal que conecta la parte externa con la interna y un dominio intracelular cuya función es comunicar al interior de la célula la presencia de la señal. En cada tipo de

receptor estos dominios tienen estructuras diferentes y funciones diferentes en el dominio intracelular.

De acuerdo con el mecanismo por el cual se produce la transducción de la señal hacia el interior de la célula los receptores pueden clasificarse en:

Receptores que son canales iónicos: En la misma estructura se encuentra la zona receptora y el canal iónico y la unión de la señal modifica el estado del canal (abierto o cerrado) modificando el flujo de iones a través de la membrana lo cual tiene una gran importancia para el funcionamiento celular especialmente en los mecanismos de excitación y secreción.

Receptores que producen la endocitosis de la señal: En este caso la señal pasa hacia el interior de la célula a realizar sus funciones pero para ello requiere del concurso de un receptor específico en la membrana celular.

Receptores acoplados a proteínas G: Las proteínas G reciben ese nombre porque se unen a nucleótidos de guanina. Cuando están unidas al GDP no transmiten información, lo que sí hacen cuando están unidas al GTP. En estado no excitado estas proteínas están unidas al GDP. Cuando la señal se une al receptor, éste actúa sobre la proteína G y provoca el cambio de GDP por GTP con lo cual produce su activación. La proteína G activada actúa sobre proteínas celulares y modifica su actividad transmitiendo así la información recibida por el receptor.

Receptores con actividad enzimática en el dominio intracelular: Como su nombre lo indica estos receptores tienen alguna actividad enzimática específica en su dominio intracelular. Cuando la señal se une al receptor se produce una activación de la parte enzimática que cataliza determinada reacción. Se han descrito receptores con actividad de tirosil protein kinasa (transfieren un grupo fosforilo del ATP hacia residuos de tirosina que forman parte de proteínas), con actividad de seril (o treonil) protein kinasas (éstas transfieren el fosforilo hacia residuos de serina o treonina), con actividad de guanilato ciclasa (convierten en GTP en GMP cíclico), con actividad de fosfotirosil protein fosfatasa (hidrolizan la fosfotirosina de algunas proteínas). En todos los casos se producen modificaciones de la actividad de proteínas intracelulares en consonancia con la información recibida por el receptor.

Receptores asociados a enzimas: A diferencia de los anteriores estos receptores no poseen una actividad enzimática intrínseca sino que la unión de la señal produce el reclutamiento de determinadas enzimas hacia el receptor. Esta unión provoca la activación de la enzima que a su vez modifica la actividad de otras proteínas intracelulares.

Receptores intracelulares: Por su parte los receptores intracelulares pueden localizarse en distintos compartimentos. Los que se encuentran en el retículo endoplásmico son por lo general canales iónicos especialmente para el calcio. Los que están en el

citoplasmático o en el núcleo suelen ser factores de transcripción génicos específicos que una vez unida la señal actúan sobre el ADN modificando el estado de transcripción de los genes. La unión de la señal al receptor promueve un proceso de transducción de la señal que puede provocar entre otros los siguientes efectos:

1. Se modifica la intensidad del paso de iones y nutrientes a través de la membrana plasmática.
2. Se modifica la actividad de enzimas específicas que a su vez modifican la intensidad de las vías metabólicas donde ellas participan.
3. Se produce la remodelación del citoesqueleto.
4. Se modifica el estado de transcripción de genes específicos.

Para lograr esos efectos es necesario el concurso de numerosas proteínas, muchas de ellas enzimas, capaces de propagar la información recibida por el receptor hacia el efector final.

Procesos tan vitales como la proliferación y diferenciación celulares, el control de la glicemia, el control del crecimiento y desarrollo del organismo, el desarrollo sexual y la respuesta inmune entre otros, pueden funcionar eficientemente gracias a la comunicación intercelular que permite coordinar las acciones de numerosas células para elaborar la respuesta adecuada y oportuna al estímulo recibido. Por otra parte numerosas son las enfermedades que tienen su origen en trastornos en la comunicación intercelular, bien por la ausencia de la señal, bien por deficiencias en el receptor, bien por alteraciones en las proteínas transductoras que propagan la señal hacia el efector final. La diabetes mellitus, la hipercolesterolemia familiar y el cáncer son ejemplos de cada una de estas categorías.