

## RECEPTORES

Alberto Folch y Pi\*

El tema de receptores está íntimamente entremezclado con el de transmisores y el de estimuladores.

Clásicamente se señalaba que, por ejemplo, las terminaciones nerviosas que liberaban acetilcolina estimulaban el órgano terminal o blanco porque en él había una estructura con un extremo catiónico, otro aniónico, etc. Se decía que el yodo circulante se acumulaba en el tiroides, y no en otros órganos, porque allí había una afinidad, aunque no se hablara de receptores. El corazón y la membrana basal de los glomérulos renales tenían una afinidad especial por la toxina estreptocócica, es decir, sin hablar de receptores, se pensaba, en forma más o menos explícita, que cada órgano tenía su propia personalidad, por así decirlo. Pero esto era una explicación *a posteriori*, básicamente teórica. No se había aislado ni identificado la naturaleza de ningún receptor.

Desde hace unos años, bioquímicos y fisiólogos trabajan con isótopos, que permiten seguir las moléculas. Y la demostración del camino emprendido por cada fármaco, cada hormona, etc., puramente cualitativo, pronto fue seguida de diversos perfeccionamientos técnicos que lograban una determinación cuantitativa. Me refiero a la radioinmunovaloración, la radioinmunofluorescencia, la autorradiografía de cortes de tejidos.

Ahora los receptores ya se veían y se valoraba la cantidad que circulaba de moléculas fisiológica y farmacológicamente activas, y la que se fijaba en los órganos blanco. La endocrinología, un poco novelesca, pasó a ser ya

un conjunto de estudios cada vez más cuantitativos y definidos. Ya se trabajó con estructuras químicas que circulaban en concentraciones de  $1 \times 10$  elevado a menos 9, 10 ó 12. Puede verse en una proyección una célula de Leydig rodeada de gonadotropina. Es indudable la existencia de lo que con propiedad se llamará un *receptor*. Y, como ha dicho un autor, ahora podrán hacerse estos estudios en serio.

Puede verse un macrófago junto a un linfocito: el primero capta diversas moléculas marcadas, el segundo no capta ni una. Esta es la demostración de la existencia de receptores en una célula y ausencia de los mismos en otra.

En 1956 Sutherland señala la acción de la adrenalina, unida a la adenilciclase, produciéndose el segundo mensajero que todos conocen, el AMP cíclico... Esto abrió el camino a la búsqueda de receptores de hormonas, aunque todavía no se sabía en detalle el modo de acción. Lo cierto es que había receptores para la adrenalina en hígado, en fibra muscular lisa de los vasos, en otras localizaciones.

Sin intentar detallar los pasos seguidos por este tipo de investigación, pasemos a la década de los 70s, en la cual se han hecho tantos y tan sensacionales descubrimientos en este campo.

En 1973 Snyder descubre la existencia en el SNC de receptores específicos para los opiáceos, mezclando papilla de cerebro con levorfan. El producto levógiro es fijado intensamente, el dextrógiro no lo es. Hay, pues, una afinidad química específica.

En 1975 Goldstein, trabajando también con papilla de cerebro y levorfan radiactivo comprueba la captación selectiva del compuesto levógiro; pero va más allá, y demuestra

\* Conferencia sustentada en la Sección de Graduados de la Escuela Superior de Medicina, Departamento de Farmacología.

que no va a parar al núcleo, ni el protoplasma, sino que es captado por la membrana. Es decir, la membrana de la neurona tiene receptores. Separando por centrifugaciones diferenciales, obtiene papillas de membrana. Ratifica lo ya visto. Estas membranas no captaban ni acetilcolina ni noradrenalina, serotonina, dopamina, etc. Son, pues, receptores específicos. Además, *in vitro* se comprobaba el fenómeno del desplazamiento del opiáceo por el compuesto nor (recordemos el tratamiento de la intoxicación morfinica por la normorfina). La papilla de membrana captaba mucho opiáceo (en este caso se trabajaba con naloxona). Unida ya la naloxona a la membrana, si se añadía gran cantidad de nor, desplazaba la naloxona fijada. Finalmente, se estableció la “reacción” cuantitativa: en la rata, los restos de cerebro fijan 30 picomoles por gramo. El número de receptores es de  $2 \times 10^{13}$  en su cerebro de 1.6 g.

Estos receptores se encuentran en todos los vertebrados —en ningún invertebrado. El cerebelo tiene muy pocos. Pero hay muchos en el *locus caeruleus*; la corteza tiene pocos receptores; tálamo e hipotálamo, muchos; en la médula, hay muchos más en la sustancia gris que en la blanca. Hecho de gran importancia práctica: hay receptores en el plexo mesentérico del cobayo y en el conducto deferente del ratón. Paralelamente a su acción analgésica, los opiáceos disminuyen la contracción de la fibra lisa provocada eléctricamente. Snyder intenta explicar algunas observaciones difíciles de comprender admitiendo que algunos receptores podrían estar en “forma activa” o “inactiva”, y rápidamente se pasaría de una a otra. Veremos que estos hechos ya se explican de manera diferente.

En 1974, ante la absurdidad de que existan receptores para algo tan extraño al hombre como el opio, se inician intensos estudios suponiendo que ha de existir algún estimulador fisiológico para tales receptores. En 1975, se descubre que el hipotálamo, además de los péptidos conocidos de gran actividad fisiológica (por ejemplo oxitocina, hormonas liberadoras, etc.), produce una serie de otros péptidos de acción intensa sobre el dolor. Concretamente, de los muchos que se van descubriendo, hay dos netamente caracterizados, com-

puestos de pocos aminoácidos: la *metionina encefalina* (por provenir del encéfalo, en la sustancia gris pericisternal), de fórmula triglic-glic-fenilalanin-metionina, y la *leucina encefalina*, de fórmula idéntica a la anterior, pero terminada por leucina en lugar de metionina. El primer aminoácido, la tirosina, resultaba imprescindible para la acción.

Estos dos pentapéptidos se encuentran distribuidos en el encéfalo igual que los receptores para el opio. Son de potencia mayor que la de la morfina (a igualdad de número de moléculas). Introducidos en los ventrículos laterales suprimen el dolor causado por quemar la cola del animal. Si se rompen estos pentapéptidos (conservando la mitad que contiene la tirosina) no desaparece totalmente la acción; se reduce en 50% aproximadamente. (Esto recuerda lo logrado por Li con las hormonas peptídicas.) Las modificaciones de la fórmula de estos penta o tetrapéptidos proporcionan cuerpos que tienen potencias intermedias (recuérdese lo que ocurre por ejemplo con las modificaciones químicas a las que se han sometido los glucocorticoides fisiológicos).

Prosiguiendo la búsqueda de polipéptidos con intensas acciones fisiológicas, se han aislado en gran número. Las primeras *encefalinas* han ido seguidas de las *endorfinas* (ya Guillemin y colaboradores piensan en “morfina endógena”). La primera obtenida tiene 91 aminoácidos; en la larga cadena, del número 61 al 65 resulta que la secuencia es precisamente la de las encefalinas. Esta gran cadena que aisló Li recibió el nombre de beta-lipoproteína. De esta lipoproteína (que se conocía desde 1965, a la que Li no quiso seguir estudiando, pues no era una “hormona” como las que él buscaba) se han obtenido una serie de fragmentos, todos de acciones intensas y todos —esto es importante— actúan sobre el ileon de cobayo y el conducto deferente del ratón. Si pensamos en hormonas es difícil asimilar todos estos conocimientos: si pensamos en compuestos, grupos y radicales químicos, la cosa se aclara.

Guillemin y colaboradores extraen del hipotálamo la alfa-andorfina que tiene 16 aminoácidos, con el mismo orden que un fragmento de la betalipoproteína de Li. El fragmento C es 30 veces más activo que la metionina-encefali-

na, y 200 veces más analgésico que la morfina. Recientemente se descubre un fragmento terminal de la lipoproteína que es analgésico, con una secuencia de aminoácidos algo diferente: lis-lis-glic-glutamina. Vemos que ya no tiene tirosina. En una palabra: de la misma manera que con 26 letras se han escrito todos los libros del mundo, con un número parecido de aminoácidos se están descubriendo estructuras de intensa acción fisiológica. Recordemos que la insulina nace de una proinsulina, o sea de una cadena muchísimo más larga. Goldstein escribe que la betalipoproteína es el precursor de todas las endorfinas.

Hasta aquí hemos visto el descubrimiento de receptores de opiáceos, seguido del descubrimiento de polipéptidos de intensa acción fisiológica estimulante. Resumamos algunos datos sobre número y dinámica de estos receptores y estimuladores.

*Naturaleza, número y dinámica de los receptores.* Hasta aquí se han conocido, y en varios casos aislado, gran número de receptores. Pero parece obligado, y lógico, que haya muchísimos más que los conocidos hasta aquí, muchos más en cantidad y en naturaleza. Hay receptores para productos que circulan en la sangre en concentraciones elevadas: por ejemplo la glucosa; que circulan en muy pequeña cantidad, como los esteroides ( $1 \times 10^{-9}$  de su p. m.); o en cantidades mínimas (encefalinas, endorfinas). Recientemente se han descrito receptores para diazepam, para muchas hormonas, etc.: todo ello hace pensar que habrá receptores específicos para todas las *estructuras químicas* (drogas, hormonas, enzimas, etc.), que desempeñan algún papel en la dinámica de la vida.

El número de receptores es —para las medidas que estamos acostumbrados a manejar— enorme: una célula sensible tiene 80 000 receptores adrenérgicos; un linfocito tiene 4 000 receptores para somatotrofina; una célula granulosa tiene 10 000 receptores para gonadotrofina, etc. Estos son sólo unos pocos ejemplos. Captaremos la situación si empezamos a acostumbrarnos a pensar en estructuras químicas mejor que en “hormonas”, “enzimas” y similares. Los monocitos fijan la insulina; escrito así, parece una cosa incomprensible. Pero algún

día se habrá conocido la “fórmula” del receptor que en la membrana del monocito se une a la “fórmula” de la insulina. No olvidemos que hay muchas insulinas diferentes, según las especies y según la manera de fragmentar la proinsulina.

El número de receptores, como su naturaleza, no tiene fijeza. Con la edad, con las modificaciones que sufre el medio en el que están viviendo, las células disminuyen, aumentan o cambian los receptores. Recordemos, en paralelismo, como *Escherichia coli* sólo produce galactosidasa cuando en el medio había glucosa y galactosa pero se consumió la primera; al terminarse ésta, se sintetizan o actúan los genes adecuados para producir la “enzima” galactosidasa. Es una enzima no “constitutiva” o “estructural”, sino una enzima “adaptativa” —empleando los términos de Jacob y Monod. Pues bien, probablemente ocurra lo mismo con los receptores. Su número no es fijo, depende de lo que llamaríamos las “necesidades” o las “circunstancias” como diría el filósofo. Los receptores son proteína, según la expresión clásica; son “estructuras químicas” según la manera como probablemente tendremos que irnos expresando en el futuro. Los receptores son móviles, cambian de número; están casi siempre en la membrana, pero los hay en algunas células en el protoplasma, como intermedios de membrana a núcleo, en ambas direcciones. Y, siguiendo con este modo de pensar, cuando en genética se introduce una plásmide, un episoma, en el DNA, ¿no hay precisamente una zona de la cadena de nucleótidos donde *específicamente* se va a introducir la cadenita intrusa? ¿Por qué no sería esta parte del DNA un “receptor” de la plásmide?

Si, como está demostrado, hay un número mucho más elevado de receptores que el mínimo necesario para desencadenar la acción fisiológica o farmacológica (diríamos “química” de la reacción), ¿qué proporción de receptores debe ser estimulado para desencadenar la respuesta correspondiente? En el caso de las células de Leydig (recepción de gonadotrofinas para producir testosterona) la unión con 1 a 5 por 100 de los receptores es suficiente. Pero el proceso dura una serie de horas, pues la gonadotrofina ha de “estimular” el DNA para que

produzca los genes que originarán la síntesis del esteroide. Esta acción, como todas, dura sólo cierto tiempo. La semidesintegración (llamada a nuestro juicio impropriamente *media vida*) para la gonadotropina LH, por ejemplo, sería de unas 24 horas. Quizá podríamos decir que hay una reserva enorme de receptores sin ocupar.

Volviendo a los receptores para “opiáceos”, y los estimulantes fisiológicos correspondientes (encefalinas y endorfinas), y pensando en los miles de receptores, principalmente en la membrana celular; recordemos que la sensibilidad de las neuronas va cambiando constantemente, las neuronas del feto no responden como las del neonato; las del recién nacido no responden igual a los dos días, las dos semanas o los dos meses de vida. La fisiología demasiado “estática”, que solemos estudiar, es la del adulto más o menos “estabilizado” en su dinámica. Por eso ha dicho con frase feliz un autor, al considerar que las neuronas son el punto de partida de todas las estructuras químicas de acción intensa en todas las funciones orgánicas, “las neuronas no celebran su aniversario todas el mismo día” significando que nacieron (o se desarrollaron) seriadamente. Pero si en el vertebrado extrauterino, los tejidos óseo, muscular, conjuntivo, epitelial, se reproducen, las neuronas —al parecer— no se reproducen. Si van desapareciendo con la edad, pero no se ha demostrado que se reproduzcan. Lo que cambia, en el ser independiente que vive la vida extrauterina, es el número y calidad de las pro-

longaciones dendríticas o axónicas, pero no el número de células.

Así pues, el número y la dinámica de los receptores cambia constantemente. Las endorfinas y encefalinas, por una parte, y los receptores correspondientes, en equilibrio inestable, modulan constantemente la respuesta final de los sistemas. Las neuronas —origen de todo ello— cambian su fisiología, es decir, su dinámica, su “química”. Durante el desarrollo, desde las primeras segmentaciones, ¿cuándo unas se hacen simpatomiméticas, y cuándo otras parasimpatomiméticas? ¿Cuándo empiezan a segregar —y percibir— péptidos?

Hay que empezar a determinar los “receptores” para cada estructura química de importancia fisiológica; por ejemplo, las del corazón para digitálicos, del riñón para diuréticos, en una palabra, de todos los “fármacos”. Están descritos, aislados y reconocidos, los de muchas acciones endocrino-nerviosas (simpato-lí-ticos, parasimpato-lí-ticos, analgésicos, de placa terminal, etc.). Pero hay que rehacer y enriquecer toda la farmacología. Estos “receptores” tan variables, ¿estaban reprimidos, según la terminología de Jacob-Monod? ¿Son de nueva creación?

Huelga decir la extraordinaria importancia que el concepto de receptor tiene en fisiología y, en particular, en farmacología. Por algo en el discurso de recepción del premio Nobel 1977 para Yalou, Guillemin y Schally, se dijo que “se inicia la era de los péptidos; la era de los péptidos substituirá la de los esteroides”.