

MECANISMO DE LA RESPUESTA CELULAR A LAS SEÑALES EXTRACELULARES MEDIADA POR CANALES IONICOS Y RECEPTORES INTRACELULARES

Guido Ulate*; Cyra Hun**

RESUMEN

En este artículo, se revisa el mecanismo de respuesta celular para mensajeros que actúan por medio de receptores de membrana con canal jónico incorporado o de receptores intracelulares, también conocidos como esteroideos.

Los principales ligandos para los receptores con canal jónico son neurotransmisores que al cambiar la conductancia de la membrana celular a iones como el sodio, potasio, calcio y cloruro modifican la excitabilidad de las células blanco.

Los receptores esteroideos se localizan intracelularmente, en el citosol o en el núcleo. Las hormonas que actúan a través de este tipo de receptor después de penetrar la membrana celular forman un complejo con el receptor que regula la transcripción genética. (Rev. Cost. de Ciencias Médicas. 1996.17-3:49-58).

INTRODUCCION

La comunicación inter e intracelular se lleva a cabo por señales químicas y eléctricas, constituyendo sistemas que requieren de características especiales para asegurar precisión y eficiencia, pero a la vez permiten a cada célula mantener su privacidad(1). La división del trabajo entre las células de un organismo multicelular, requiere que cada

población de células pueda producir servicios a ciertas células y responder a los requerimientos de otras. Para conseguir este fin, se necesita una excelente comunicación entre todas ellas.

La mayoría de las señales son canalizadas por medio de componentes de una vía en particular que se encuentran localizados unos junto a otros. No obstante, en algunos casos, es necesaria la intercomunicación de varias vías, lo que permite la integración de múltiples señales que llegan simultáneamente a la célula. Dispersas en la superficie externa de las células o en su interior, se encuentran las antenas moleculares conocidas como *receptores* que detectan las señales o mensajes que llegan a cada célula y activan un cascada de eventos que terminan en la producción de respuestas tan variadas como: secreción de sustancias, contracción (movimientos), proliferación, crecimiento o muerte celular programada (Apoptosis). Estas respuestas se producen por la modificación de la permeabilidad iónica de la membrana, la regulación de la actividad enzimática o de la expresión de ciertos genes.

Cada vez es más evidente que diferentes sistemas de transducción de señales utilizan la misma estrategia para asegurar que el mensaje llegue al blanco deseado. Dentro de la gran cantidad de moléculas que actúan como mensajeros o señales en los organismos tenemos: péptidos, aminoácidos, nucleótidos, esteroides, retinoides, compuestos derivados de ácidos grasos e incluso gases como óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono

* Dpto. Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. Responsable para correspondencia.

** Dpto. de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

(CO). Son moléculas diferentes en tamaño y solubilidad. Normalmente, son secretadas por las células pero en ocasiones se mantienen fuertemente unidas a la superficie celular y modifican el comportamiento de otras células por contacto directo.

Independiente de la naturaleza de la señal, las células blanco responden por medio de *receptores*. Estos son proteínas que se unen específicamente y con gran afinidad a la señal molecular (ligando) e inicia la respuesta celular. En la mayoría de los casos los receptores son proteínas transmembrana que al unirse al ligando activan una *cascada* de eventos que alteran el comportamiento celular, la respuesta se presenta en milésimas de segundo a minutos. En otros casos el receptor específico se encuentra localizado intracelularmente, y se activa por señales hidrofóbicas capaces de entrar a la célula y que al unirse al receptor desencadenan una respuesta más tardía ya que actúan a nivel de los cromosomas regulando la expresión genética. Los receptores localizados en la membrana celular (proteínas transmembrana) se agrupan en tres clases (2):

- I. Receptores con canal iónico
- II. Receptores ligados a proteínas G
- III. Receptores con actividad enzimática intrínseca o ligados a enzimas

En este artículo, se presenta una revisión de los mecanismos de respuesta celular para los ligandos que actúan por medio de los receptores de membrana con canal iónico o de los receptores intracelulares.

RECEPTORES CON CANAL IONICO

Este tipo de receptores se presentan sobre todo a nivel de las sinapsis químicas

entre dos células eléctricamente excitables(2), ya sea entre dos neuronas o entre una neurona y una célula muscular. El ligando o mensajero químico que se une a estos receptores es un neurotransmisor que se libera en la neurona presináptica.

Deben enfatizarse la existencia de varios tipos de receptores para un determinado ligando. En ocasiones, algunos de esos receptores poseen un canal iónico incorporado, pero en otras no. En este último caso, la señalización intracelular generalmente ocurre por medio de las proteínas G. Hasta este momento, se sabe que los siguientes mensajeros químicos se pueden unir a un receptor que posee un canal iónico: acetilcolina actuando sobre un receptor nicotínico; glutamato y aspartato, actuando sobre sus receptores ionotrópicos; glicina; ácido gama-amino-butírico, actuando sobre receptores GABAA; serotonina, actuando sobre receptores 5HT3 y ATP a través de receptores P2T, P2X y P2Z (3). En todos los casos anteriores, la unión del mensajero químico con su receptor provoca, en las células blanco, la apertura del canal iónico presente dentro del receptor y la subsecuente entrada o salida de iones como sodio, potasio, calcio y cloruro, lo que producirá un cambio en la concentración intracelular de estos iones y en el potencial de membrana (4). Recordemos que, en su interior, las células presentan una diferencia de potencial o voltaje con respecto al medio que las rodea, a la cual se le llama potencial de membrana (E_m). En todas las células del organismo, cuando ellas están en reposo, el E_m es negativo (interior celular negativo con respecto al exterior) y oscila entre 50 y 95 mV (5). El E_m es el resultado de varios factores: los gradientes eléctrico y de concentración que existen para iones como el sodio, el potasio y el

cloruro, la permeabilidad de la membrana celular a estos iones y, en menor grado la bomba Na⁺-K⁺ ATPasa (6).

Por convención, se acepta que, siempre que un ion positivo (catión) entra en una célula, se produce una «corriente de entrada» que despolariza a esa célula (reduce el potencial de membrana) y, siempre que sale un ion positivo, se produce una «corriente de salida» que hiperpolariza la célula (aumenta el potencial de membrana). La entrada de un ion negativo (anión) se considera igual que la salida de un catión y se señala como una «corriente de salida».

Conociendo las concentraciones de los iones dentro de la célula y fuera de ella, así como el Em, al abrirse un canal para determinado ion, puede deducirse si este ion penetrará o saldrá de la célula causando cambios en las concentraciones iónicas internas y el Em celular. Por ejemplo, la apertura de un canal para sodio provocará una corriente de entrada que despolarizará a la célula; en este caso, el sodio, que es un catión, ingresa en la célula gracias al gradiente de concentración (sodio más concentrado en el exterior) y al gradiente eléctrico (interior celular negativo); se dice, entonces, que el sodio penetró a favor de su gradiente electroquímico (ambos gradientes).

En aquellas células que, clásicamente, han sido conocidas como «excitables» (neuronas y fibras musculares), un cambio en su Em modifica su excitabilidad, de tal forma que, si este disminuye (despolarización), las células se tornan más excitables, pero, si éste aumenta (hiperpolarización), las células son menos excitables. En este caso, entendemos por excitabilidad la facilidad con que un nervio o célula muscular puede generar un potencial de acción (RA.) (6), este último definido como una despolarización de la membrana del tipo «todo o nada»

que se propaga a lo largo de las fibras nerviosas y musculares sin decremento en su amplitud (6). Para que se genere un potencial de acción, la membrana debe presentar un nivel mínimo de despolarización («umbral»).

Después de revisar estos conceptos, el paradigma general que debemos manejar para los receptores con canal iónico es el siguiente: en la membrana existen proteínas integrales (receptores) a las que se les puede unir un ligando (neurotransmisor). La unión del ligando con el receptor produce un cambio de conformación en este último que implica la apertura de un canal iónico intrínseco por el cual entran o salen determinados iones. Esta movilización de iones conduce a una despolarización o repolarización de la membrana, acercándose o alejándose el Em del umbral. Si se da un acercamiento, aumenta la excitabilidad de la célula, mientras que, si ocurre un alejamiento, disminuye. El cambio en la excitabilidad se traduce en una mayor o menor facilidad para transmitir un fenómeno eléctrico (potencial de acción).

Receptor nicotínico

Uno de los principales neurotransmisores en el sistema nervioso es la acetilcolina, la cual puede unirse a dos tipos diferentes de receptores: nicotínicos o muscarínicos. Los nicotínicos son receptores con canal iónico y los muscarínicos son receptores ligados a proteínas G. El interés de este trabajo es describir el mecanismo de señalización de los receptores nicotínicos. Hay receptores nicotínicos en el sistema nervioso, tanto central como periférico, ya nivel de la placa mioneural.

En la Figura 1 se muestran dos receptores nicotínicos, uno completo y otro

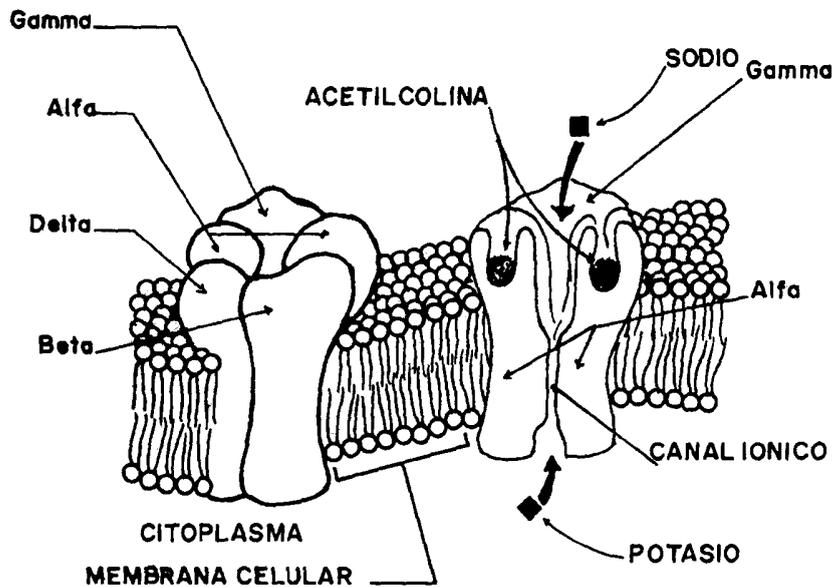


FIGURA 1. Receptor nicotínico. Se presentan dos receptores nicotínicos, el de la derecha se muestra seccionado a nivel del canal. Las subunidades que forman el receptor se nombran con letras del alfabeto griego. La unión de dos moléculas de acetilcolina a las subunidades alfa del receptor produce la apertura del canal iónico, lo que permite la entrada de sodio y la salida de potasio de la célula.

seccionado a nivel del canal. Puede observarse que este tipo de receptor está formado por cinco subunidades proteicas: dos alfa, una beta, una gamma y una delta (7,8). En las personas adultas, la subunidad gamma es sustituida por una subunidad épsilon (8). Las cinco subunidades se disponen a manera de los pétalos de una flor, en cuyo centro está el canal iónico. El receptor nicotínico funciona de la siguiente manera: cuando, a nivel presináptico, se libera la acetilcolina, esta difunde a través de la hendidura sináptica para terminar ligándose a las subunidades alfa de los receptores nicotínicos. Cuando ambas subunidades alfa han ligado una molécula de acetilcolina, se produce la apertura del canal iónico. Este canal es se-

lectivo para cationes, como el sodio y el potasio, principalmente, y en mucho menor grado para el calcio (7).

De acuerdo con sus gradientes electroquímicos, el sodio ingresará en las células y el potasio saldrá de estas. Sin embargo, inicialmente, la fuerza electromotriz que moviliza al sodio es varias veces mayor que la que moviliza al potasio, lo que produce que sea mayor el número de átomos de sodio que ingresa que el número de átomos de potasio que sale. Como resultado neto se obtiene una despolarización de la membrana, que le permitirá a la célula post-sináptica la posibilidad de alcanzar el umbral y generar un potencial de acción (9). La magnitud de la despolarización inicial depende directamente del número de receptores

que interaccionaron con acetilcolina y se conoce como potencial postsináptico excitatorio (PPSE) y, a nivel de la placa mioneural, específicamente como potencial de la placa terminal (PPT) (8).

Receptores para aminoácidos excitadores

Los aminoácidos glutamato; aspartato y, quizás, algunos de sus análogos se liberan como neurotransmisores en la mayoría de las sinapsis excitadoras cerebrales (10). Estos neurotransmisores se encuentran en vías neurales que median procesos normales, como el aprendizaje, la memoria, el desarrollo normal de las sinapsis, y algunos procesos patológicos, como la epilepsia y las lesiones cerebrales isquémicas (10,11).

Los receptores para estos neurotransmisores pueden ser de dos clases: 1. ionotrópicos: con canal iónico intrínseco y 2. metabotrópicos: unidos a proteínas G. Nos interesan ahora los de la primera clase.

Los receptores ionotrópicos se subdividen en tres tipos: 1. Receptores NMDA, 2. Receptores AMPA y 3. Receptores kainato (12). Esta clasificación se hizo de acuerdo con la activación e inactivación de estos por agonistas y antagonistas selectivos. En todos los receptores ionotrópicos, el canal iónico que se abre cuando el glutamato o el aspartato se liga a ellos es un canal selectivo para cationes. Los tipos NMDA dejan pasar sodio, calcio y potasio. Los tipos AMPA y kainato dejan pasar sodio, potasio y en mucho menor cantidad, calcio (3). El hecho de que los receptores NMDA presenten mayor permeabilidad para el calcio que los otros, hace que sean ellos los directamente involucrados en la plasticidad sináptica y, por lo tanto, en algunas formas de memoria y aprendizaje;

además, una activación excesiva de estos receptores puede producir muerte neuronal debido a la gran cantidad de calcio que ingresa a las neuronas (11). La actividad de estos receptores es modulada por varios factores como: 1- Nivel de despolarización de la membrana (10). 2- El aminoácido glicina, como coagonista del glutamato para los receptores NMDA (12). 3 En reposo, el magnesio bloquea el canal de los receptores NMDA y este bloqueo se remueve cuando se da la despolarización celular (10). 4- El tipo de subunidades que constituyen el receptor, incluyendo cambios en la secuencia de aminoácidos de estas subunidades que confieren a los canales diferentes cinéticas(12).

Receptor para el ácido gamma-aminobutírico (GABA)

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio liberado en el sistema nervioso central de los mamíferos (10) y puede actuar sobre dos tipos diferentes de receptores llamados GABAA y GABAB. Los del primer tipo poseen un canal intrínseco y, por ello, son presentados en esta sección.

En su interior, los receptores GABAA poseen un canal que, al abrirse, permite el paso del ion cloruro, lo que produce como resultado una hiperpolarización de la membrana y una reducción de la excitabilidad neuronal (13). Estos receptores pertenecen a la misma familia de los receptores nicotínicos y las evidencias científicas acumuladas apuntan hacia una estructura que también está formada por cinco subunidades (14). Cada subunidad posee cuatro dominios transmembrana y al igual que en el receptor nicotínico, los segundos dominios (TM2) de cada subunidad son los que permiten la formación del canal (14).

Debe recalcar que los receptores GABAA, además de ligar el GABA, también son el blanco de una serie de medicamentos como benzodiazepinas, barbitúricos, esteroides, anestésicos generales y, posiblemente, el alcohol. Todas estas sustancias se unen a sitios del receptor diferentes al sitio de unión para el GABA y, al hacerlo, modifican el comportamiento del canal de cloruro (14) y, por consiguiente la excitabilidad celular.

Otros receptores con canal iónico incorporado

Los receptores para la glicina, los receptores tipo 5HT3 para la serotonina y los receptores tipo P2X, P2T y P2Z para el ATP poseen, dentro de su estructura, un canal iónico (3) que se abre cuando ocurre la interacción ligando-receptor. En el caso de los receptores para glicina, el canal que se abre permite el paso del ion cloruro (10), los receptores tipo 5HT3 permiten el paso de sodio y potasio (15) y los tipo P2X permiten el paso de calcio (10). De acuerdo con lo explicado en esta sección, en los tres casos se producirá una hiperpolarización o despolarización de la membrana celular, dependiendo del tipo de ion que se moviliza y la dirección del movimiento. Puede aclararse este punto reconociendo que los receptores para la glicina se comportarán de manera semejante a los GABAA, los 5HT3 a los nicotínicos y los P2X a los NMDA.

RECEPTORES INTRACELULARES

Clásicamente, se han considerado como receptores intracelulares aquellos que ligan mensajeros químicos liposolubles y, después de esa unión, regulan la expresión genética, por lo que pueden ubicarse en el citosol o en el núcleo celular.

Sin embargo, ahora se sabe que también existen receptores intracelulares en las membranas de las organelas que almacenan calcio, como son los receptores para el trifosfato de inositol (IP3) y los receptores para rianodina, los cuales poseen un canal selectivo para el calcio, que permite un aumento de la concentración de este ion en el citosol (16,17). En esta sección, nos dedicaremos solamente a los receptores intracelulares clásicos y los llamaremos receptores esteroideos a pesar de que no sólo las hormonas esteroideas funcionan como ligandos para ellos (ver Cuadro 1).

Para una mejor comprensión del mecanismo de acción de estos receptores, se hace necesaria una revisión general de la regulación de la expresión genética. La síntesis de una proteína a partir de un gen dado puede ser regulada a dos niveles:

1. Regulación de la transcripción: consiste en determinar cuáles genes en el núcleo se copian a ARNm y cuáles se mantienen en estado inactivo.
2. Regulación de la traducción: se controla la tasa a la cual los ARNm son usados por los ribosomas para la síntesis proteica.

Entre estos dos niveles de regulación, pueden realizarse modificaciones al mensaje, gracias al control postranscripcional y, después del segundo nivel, pueden ocurrir cambios debido a la modificación postraducción.

Una célula eucariota posee en su genoma alrededor de 30.000 genes; no obstante, en un momento determinado, sólo una fracción de todos estos genes (5.000) están activos (18).

La iniciación de la transcripción de genes que codifican para proteínas es

CUADRO 1

MENSAJEROS QUÍMICOS QUE INTERACTÚAN CON LOS RECEPTORES ESTEROIDEOS

- Hormonas tiroideas (T3 y T4)
- Glucocorticoides
- Mineralocorticoides
- Estrógenos
- Andrógenos
- Progesterona
- 1,25 dihidroxicolecalciferol (Vit. D)
- Retinoides

uno de los mecanismos cruciales de control que operan en células eucariotas diferenciadas o en desarrollo (19).

Los receptores esteroideos, después de ser activados por su respectivo ligando, influyen sobre la transcripción, controlando la iniciación de esta por la enzima ARN polimerasa II, que es la encargada de sintetizar el ARN a partir del «molde» de ADN, el ARNm que se forma es transportado fuera del núcleo y utilizado en los ribosomas para la formación de proteínas. Las proteínas recién formadas serán las encargadas de producir la respuesta, cumpliendo dentro de las células blanco con actividades tan diversas como: la enzimática, la estructural, de canal iónico o reguladora de los mecanismos de respuesta a diferentes mensajeros químicos incluyendo la misma transcripción genética.

Los mensajeros químicos que actúan uniéndose a receptores esteroideos aparecen en el Cuadro 1. Todas estas sustancias son pequeñas moléculas liposolubles que difunden a través de la membrana plasmática e ingresan en la célula, donde encuentran el receptor al cual se unen (20).

Los receptores esteroideos forman una superfamilia que poseen características comunes. Todos ellos son proteínas intracelulares, localizados en el citosol o en el núcleo y en los cuales se pueden distinguir tres regiones, Figura 2.

La región carboxilo terminal corresponde al sitio de unión para cualquiera de las hormonas liposolubles citadas en el Cuadro 1. En esta misma región algunos receptores ligan un complejo proteico que se remueve cuando la hormona se une al receptor. Ese complejo está formado por tres proteínas que se conocen como proteínas de choque calórico (hsp): hsp 90, hsp 70 y hsp 56 (21). Estas proteínas favorecen el plegamiento del receptor y su traslado hasta el núcleo. Por esta razón también se conocen como «chaperonas». Además, la región carboxilo terminal también es necesaria para la activación de la transcripción genética, permitiendo que dos moléculas del receptor se unan y formen un dímero, condición necesaria para dicha activación (22).

La región amino terminal es una región que varía mucho entre los diferentes receptores, al contrario de la región carboxilo terminal. Se considera que esta región modula la transcripción (23).

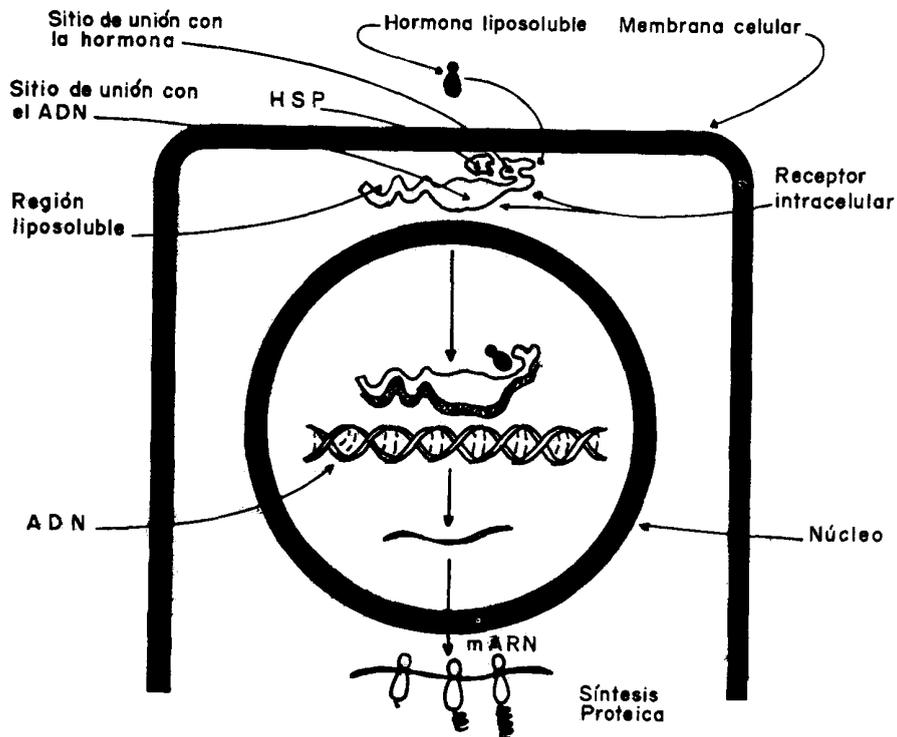


FIGURA 2. Mecanismo de acción de los receptores esteroides. La hormona liposoluble se une al receptor intracelular después de atravesar la membrana plasmática. La unión provoca un cambio de conformación del receptor que favorece la separación del complejo formado por las proteínas de choque calórico (HSP), la dimerización del receptor y la unión a una región específica del ADN que regula la transcripción genética y producción de ARNm.

Entre las dos regiones anteriores se encuentra una región muy conservada, de aproximadamente sesenta y seis aminoácidos y que corresponde al sitio de unión al ADN. Debe destacarse dentro de esta región la presencia de cisteínas que forman un par de estructuras conocidos como «dedos de zinc», cada una formada por 4 cisteínas con una molécula de Zn^{++} en el centro. Este sitio reconoce específicamente ciertas regiones del ADN que se conocen como elementos de respuesta hormonal (HRE) y que generalmente se localizan aguas arriba

(terminal 5') del gen que está siendo regulado («gen blanco»). El primer dedo posee la información primaria específica para que se de la unión, el segundo dedo estabiliza esa unión (23). Clínicamente, la importancia de esta región se demostró en el raquitismo resistente a la vitamina D. En esta enfermedad se hereda una mutación que altera el extremo de los dedos de Zn^{++} del receptor para la vitamina D, impidiéndose una adecuada interacción con su HRE (24), lo que provoca una respuesta deficiente por parte de las células blanco al 1,25 dihidroxi-

colecalfiferol (Vitamina D). Esta región intermedia también contribuye a la dimerización del receptor (22).

A pesar de que actualmente se conocen todas estas características de los receptores esteroideos, el mecanismo preciso por el cual ellos regulan la expresión genética se desconoce. Sin embargo, el paradigma que se maneja se resume en la Figura 2: una hormona liposoluble atraviesa la membrana plasmática de sus células blanco, una vez en el interior, se une a un receptor proteico que puede localizarse en el citosol o en el núcleo. El complejo hormona-receptor se une a una determinada región del ADN (HRE) a través de los dedos de Zn⁺⁺ y se da la regulación de la transcripción de un gen específico, estimulándose la síntesis de la proteína para la cual codifica ese gen y que en última instancia será la responsable de producir la respuesta específica por parte de esa célula blanco a esa determinada hormona. Se ha dicho que el complejo hormona-receptor favorece el ensamblaje de un complejo mayor formado por varios factores de transcripción (TF) entre los que se encuentran: TF-IIID, TF-IIA, TF-1IB y TF-IIE/F (22,25). Este gran complejo probablemente estabiliza la iniciación de la transcripción por la polimerasa del ARN (24). En algunas ocasiones los receptores esteroideos también pueden estabilizar factores reguladores inhibidores (negativos) y así reprimir la transcripción de ciertos genes (22). Además de regular la transcripción, también se ha reportado que las hormonas esteroideas pueden afectar la estabilidad del ARNm y la eficiencia de la traducción (26).

Existen varias preguntas pendientes de contestar. El conocimiento de la interacción entre los diferentes mecanismos de respuesta celular a los mensajeros quí-

micos debe profundizarse. Al respecto, se está investigando la influencia de la fosforilación del receptor esteroideo sobre la interacción con el ligando y la activación o represión de la transcripción genética, incluyendo el hecho de que la fosforilación por sí sola y sin necesidad del ligando específico pueda funcionar como activador, situación que refleja la importancia del entorno celular en la variabilidad de respuestas que las células blanco pueden generar ante un mismo mensajero químico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Roy LB. Signal and communication. *Science* 1995; 268:183.
2. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K & Watson JD. *Molecular biology of the cell*, 3 ed., New York: Garland Publishing, Inc., 1994:507-549.
3. Watson S & Girdlestone D. *TIPS receptor and ion channel nomenclature supplement* 1995, 6 ed., Tarrytown: Elsevier Trends Journals, 1995: 1-69.
4. Ganong WF. *Review of medical physiology*, 17 ed., Norwalk: Apleton & Lange, 1993:20-29.
5. Kutchai HC. Ionic equilibria and resting membrane potentials. En: Berne RM & Levy MN. *Physiology*. 3 ed., St Louis: Mosby Year Book, 1993:27-35.
6. Schauf CL, Moffett DF & Moffett SB. *Human Physiology. Foundations & Frontiers*. St Louis: Times Mirror/Mosby College Publishing, 1990:138-154.
7. Changeux JP. Chemical signaling in the brain. *Sci Am* 1993; 269:30-37.
8. Marten AR. Principles of neuromuscular transmission. *Hosp Pract* 1992; 27:147-158.

9. Suszkiw JB & Sperlakis N Neuromuscular junction of skeletal muscle. En: Sperlakis N, Banks RO. *Physiology*. Boston: Little, Brown Co, 1993:123-138.
10. Siegel GJ. *Basic neurochemistry*. 5 ed., New York: Rayen Press, 1994:367-416.
11. Seeburg PH. The mdecualr biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 297-303.
12. Sommer B & Seeburg PH. Glutamate receptor channels: novel properties and new clones. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:291-296.
13. Sieghart W. GABAA receptors: ligandgated Cl- ion channels modulated by multiple drug-binding sites. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:446-450
14. Simth GB & Olsen RW. Funtional domains of GABAA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16:162-168.
15. The 8th brain research association meeting. Complexity of 5-HT pharmacology compounded by electrophysiological data. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11:265-266.
16. Anónimo. Inositol 1,2,5-trisphosphate receptor. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 86-89.
17. Sorrentino V & Volpe P. Ryanodine receptors: how many, where and why? *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14:98-103.
18. Wolfe SL. *Molecular and cellular biology*, Belmont: Wadsworth Publishing Co, 1993: 694-726.
19. Chambon R Gene structure and control of transcription. En: Baulien EE & Kelly PA. *Hormones*. Paris: Hermann Publishers, 1990:375-379.
20. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K & Watson JD. *Molecular biology of the cell*, 3 ed., New York: Garland Publishing Inc., 1994:401-479.
21. Smith DF & Toft DO. Steroid receptors and their associated proteins. *Mol Endocrinol*1993; 7:4-11.
22. O'Malley B. The steroid receptor superfamily: more excitement predicted for the future. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 363-369.
23. Rower RF, Conneely OM & O'Malley BW. New insights into activation of the steroid hormone receptor superfamily. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:318- 323.
24. Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG, *et al*. Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hipocalcemic rickets. *Science* 1988; 242: 1702-1705.
25. Weinberger C & Bradley DJ. Gene regulation by receptors binding lipid-soluble substances. *Annu Rey Physiol* 1990; 52: 823-840.
26. Tsai MJ & O'Malley BW. Molecular mechanims of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rey Biochem* 1994; 63:451-486.

ABSTRACT

The cellular response mechanisms to messengers that bind to membrane receptors with an ionic channel or to intracellular receptors (steroid receptors) are reviewed in this article. The main ligands for the ionic channel receptors are neurotransmitters that modify the excitability of the target cells, by changing the cellular membrane conductance to sodium, potassium, calcium and chloride. The steroid receptors are located in the citosol or in the nucleus. The hormones that bind to them form a complex that regulates the transcription of specific genes.