

# **INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGÍA POLICLINICO DOCENTE GÜINES SUR**

## **MECANISMOS DE ACCIÓN HORMONAL A TRAVÉS DE RECEPTORES UBICADOS EN LA MEMBRANA CELULAR.**

Dra. Judith Pérez Avila <sup>1</sup>, Dr. José Luis Valenciaga Rodríguez <sup>2</sup>, Dra Alina Acosta <sup>3</sup>, *Dr. Orlando Nicolau Mena* <sup>3</sup>, *Dr. Silvia Elena Turcios Tristá* <sup>4</sup>., *Dr. Francisco Navaroli Fernández* <sup>5</sup>.

1. Especialista de I grado en Endocrinología. Facultad de Ciencias Médicas de las Tunas.
2. Especialista de II grado en MGI y Endocrinología. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. Policlínico Docente Güines Sur
3. Residente de 3er año de Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología.
4. Especialista de I en MGI y Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología.
5. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica, Profesor Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología.

### **RESUMEN.**

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de exponer y analizar los mecanismos de acción hormonal a través de los receptores hormonales ubicados en la membrana celular, su estructura, la interacción Hormona – Receptor (H-R), los eventos que ocurren a partir de este momento, la participación de segundos mensajero, regulación de las transcripciones de la señal H-R dentro de la célula, su internalización y eventos finales del mecanismo de acción hormonal.

Descriptores DeCS: **HORMONAS; MEMBRANA CELULAR**

### **INTRODUCCIÓN.**

En los últimos años se ha producido un incremento extraordinario de la información referida a los mecanismos de acción hormonal y a las interacciones existentes entre los distintos eventos que median dicha acción, sin embargo a pesar de las aparentes diferencias entre ellos, los mecanismos de acción de las hormonas clasificadas como liposolubles e hidrosolubles y sus aparente diferencias en sus mecanismos de acción, resulta que comparten cambios intracelulares y tienen eventos comunes a nivel de la regulación de su expresión genética. <sup>1-6</sup>

Los eventos moleculares involucrados en la transducción de señales hormonales han permitido conocer la etiología de muchas entidades nosológicas que hasta el momento carecían de una

interpretación adecuada.

Las hormonas actúan a través de su unión con receptores específicos, esta unión de hormona (H) con el receptor (R) desencadena cambios conformacionales del R, se origina el complejo H-R, este lleva información a través de elementos específicos de la célula. El R puede encontrarse en la membrana celular o dentro de la célula.<sup>1-8</sup>

En el presente trabajo expondremos sobre aquellos que están situados a nivel de la membrana celular.

La formación del complejo H-R constituye la señal para la aparición de segundos mensajeros con los cuales se desencadenan cascadas de sucesos intracelulares que llevan a la respuesta de la célula al estímulo hormonal inicial. La presencia de receptores constituye el primer determinante de las posibilidades de respuesta a las hormonas y un segundo determinante son las moléculas que participan en los sucesos posreceptor y que proporcionan la especificidad de la respuesta.<sup>2</sup>

En este trabajo se exponen y analizan los mecanismos de acción hormonal de los receptores ubicados en la membrana celular.

## **INTERACCIÓN HORMONA-RECEPTOR**

Las hormonas llegan a la superficie celular a través de su circulación en el plasma sanguíneo, de forma libre o unida a proteínas transportadoras, de las que pueden disociarse en dependencia de su afinidad y su especificidad a las mismas. En cuanto a la unión de las hormonas a sus receptores puede decirse que estas se unen de forma reversible al receptor y no covalente, gracias a la participación de tres tipos de fuerzas: <sup>1,5,6,8-11</sup>

1. Las superficies hidrofóbicas de hormonas y receptores interactúan una con otra con preferencia a su interacción con el agua.
2. Grupos complementarios cargados con la hormona y el receptor facilitan la interacción
3. Fuerzas de Van Der Waals

La formación del complejo H-R es directamente proporcional a la concentración de ambos. (Concentración de H + Concentración de R. Para la mayoría de las hormonas esta interacción es rápida y reversible lo que permite un inicio y un fin rápido de la acción hormonal., el R juega dos papeles fundamentales <sup>1,5,6,8-11</sup>

1. Unirse a la molécula hormonal o la señal extracelular que estará presente solo brevemente y en muy pequeñas cantidades en la superficie celular, con determinada especificidad y afinidad.
2. Transmitir la información creada por esta unión H-R a sitios específicos dentro de la célula efectora

Es característico de la acción hormonal que solo es necesario la presencia de la hormona en cantidades muy pequeñas para iniciar sus efectos en la célula efectora. La respuesta celular

estará dada por su diferenciación funcional y capacidad de respuesta al estímulo hormonal que le es específico.

## **ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES HORMONALES DE LA MEMBRANA CELULAR.**

Como todos los componentes celulares, los receptores de membrana están en constante estado de movimiento y recambio. La síntesis da comienzo en el retículo endoplásmico rugoso (RER) donde las proteínas destinadas a la membrana plasmática se sintetizan y son derivadas de otras proteínas, por la presencia de su secuencia de señal y otras determinantes conformacionales.

Los R inmaduros pasan al complejo de Golgi donde sufren algún tipo de modificación como glicosilación, acilación de ácidos grasos, formación de puentes disulfuro y en algunos casos escindidos en subunidades. El R probablemente sufre la fusión de vesículas en su trayecto desde el complejo de Golgi a la membrana plasmática, para luego ser incorporado a la membrana plasmática, quedando ya posibilitado de unirse a un ligando y transducir señales bajo circunstancias fisiológicas en que se produce la estimulación hormonal de las células.

El tiempo de síntesis del R estará en dependencia de su degradación, por tanto se mantiene un pool constante de R (síntesis-degradación), y las alteraciones en la síntesis resultan en el cambio de su número y alteración de su función biológica. Lo más común de esta situación es la capacidad de muchas hormonas peptídicas para degradar sus propios R, iniciando una regulación descendente de su número.

Estos R pueden tener una o varias subunidades distintas y pueden dividirse en dominio extracelular, transmembranal e intracelular o citoplasmática. 1,4,5,9-14

*Dimensión extracelular:* es la porción que se une a la hormona, puede separarse totalmente de la membrana o fijarse a ella, estos tienen que variar para garantizar la unión debido a que las hormonas difieren mucho en su tamaño molecular

*Dimensión Transmembranal:* Los cambios en la configuración del R debido a su unión con la hormona se transmiten a través del dominio transmembranal, son sumamente hidrofóbicos, para acomodar su asociación con la membrana plasmática

*Dominio intracelular:* Las porciones internas de los R contienen las funciones efectivas que transmiten la información e inducen señales para acontecimientos postreceptor, la señal producida por la unión H-R, tiene múltiples vías efectoras que incluyen el AMPc, GMPc, ácido araquidónico, trifosfato de inositol, calcio y otros iones, como segundo mensajero y son producidos por enzimas como adenilato y guanilato ciclasa y fosfolipasa A<sub>2</sub>, C y canales iónicos, en algunas cosas el complejo H-R no interactúa directamente con estos efectores, pero utilizan un modulador intermediario como las proteínas G. 1,4,5,9,11-18

La estructura de muchos receptores de membrana han podido ser dilucidados, utilizando técnicas bioquímicas modernas, las cuales han demostrado la existencia de cuatro tipos de receptores de

membrana: 1,4,5,9-20

1. Siete tramos de membrana unidos a las proteínas G.
2. Receptores que son del tipo de canales iónicos .
3. 1 solo tramo de membrana con actividad catalítica intrínseca.
4. Receptor transmembrana que actúan con otras proteínas celulares que tienen actividad enzimática.

## **ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES DE SIETE TRAMOS DE MEMBRANA UNIDOS A LAS PROTEÍNAS G.**

Constituyen la gran mayoría de los receptores de membrana , la proteína G se une a distintos efectores intracelulares específicos como ciclasa de adenilato y fosfotidil inositol, sus miembros incluyen receptores para alfa y beta adrenergicos , dopaminergicos, serotoninergicos, colinergicos muscarinicos y peptidergicos y receptores extracelulares de los canales de calcio, estos receptores tienen 7 tramos de membrana , dos asas citoplasmáticas cortas y una de tramo moderado , así como una cola citoplasmática del carboxilo terminal , tienen uno o más sitios de glicosilación extracelular .

Cada dominio transmembrana consiste en 20–30 aminoácidos con residuos hidrofóbicos con una estructura alfa helicoidal y un ancho suficiente (30 nm) como para expandir la membrana , los siete tramos de membrana están unidos por 3 asas hidrofílicas extracelulares y 3 intracelulares , muchas poseen una cola citoplasmática que contiene sitios potenciales de fosforilación de serina que son vitales en la regulación de la actividad del receptor usualmente tienen un extremo NH<sub>2</sub> terminal que participa en el sitio de unión a la hormona , las asas hidrofílicas determinan la especificidad de interacción con un tipo particular de proteína G. 1,4,5,9-22

## **ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS G**

Las proteínas G están constituidas por un heterotrímero formado por una subunidad alfa y un complejo beta-gamma , la subunidad alfa posee actividad de GTP asa. En su forma inactiva la subunidad alfa tiene GDP unido y forma parte del trímero alfa-beta- gamma . La unión de la hormona a su receptor promueve la interacción y activación de las proteínas G a través de la liberación de GDP y su reemplazo por una molécula de GTP, como consecuencia de este intercambio se altera la configuración de la subunidad alfa y se produce la disociación del complejo beta–delta libre que pueden ahora interactuar con distintas proteínas efectoras produciendo según el caso su activación o inactivación.

Las proteínas G tienen un mecanismo de control de tiempo que determina un periodo durante el cual permanecerán activadas, la conversión de GTP a GDP produce un retorno a la configuración crucial de la subunidad y su disociación al complejo beta – delta con lo cual se cierra el ciclo de activación.

Estudios recientes han modificado la visión clásica sobre el dímero beta–delta en su función en el mecanismo de transducción de señales y se sabe ahora que juega un papel activo pues se han descrito efectos sobre la fosfolipasa C, adenilato ciclase y los canales de potasio; además este

complejo contribuirá a otorgar especificidad al acoplamiento de las proteínas G a distintos receptores. 1,4,5,9,11-22

## **ESTIMULACIÓN DE ENZIMAS PARA SEGUNDO MENSAJERO**

### **1- Estimulación de Adenilatociclasa**

Los R están acoplados a través de las proteínas G a la adenilato ciclasa presentes en las membranas de las células efectoras, y como consecuencia de la unión al ligando, se produce un aumento del AMPc intracelular. El AMPc activa una proteína quinasa de serina / treonina denominada proteína quinasa A (PKA), a través de la unión a las subunidades regulatorias (sR) y liberación de la subunidad catalítica (sC) estas ultimas inician una cascada de fosforilaciones, tanto a nivel del citoplasma donde se traslocan una vez activadas. El incremento del AMPc es transitorio pues se inactiva rápidamente por una fosfodiesterasa. Un ejemplo de hormonas que actúan por esta vía son las hormonas adrecorticotropa ( ACTH), luteinizante (LH), folículoestimulante (FSH), la hormona tirotrópica (TSH) y el glucagón. 1,9,11-14,17-23

### **2- Estimulación de Fosfolipasa C**

Estos receptores actúan por el camino denominado del fosfatidil inositol, (PI) las proteínas G acoplan a los receptores con una enzima, la fosfolipasa C, hidroliza un fosfolípido de membrana, el PI el cual origina dos productos: el trifosfato de inositol (IP3) y diacil glicerol (DG) que a su vez actúa como segundo mensajero en la membrana activando a una proteína quinasa de serina / treonina denominada proteína rivasas, que inicia una cascada de fosforilaciones que involucran al Mitogen Activated Kinases (MAPK) vistas en el mecanismo de acción de la insulina, la cual conduce a la activación de factores de transcripción en el núcleo. Paralelamente el IP3 se une a receptores en el RER, que son canales de calcio y su unión provoca su apertura, con aumento del calcio intracelular, activa las quinasas calcio dependiente, además activa igualmente otros procesos como secreción y apertura de ciertos canales iónicos, ejemplos de estos tipos de receptores son los de la LHRH y de la TRH. 1,9,11-14,17-23

## **SEGUNDOS MENSAJEROS INTRACELULARES.**

Las hormonas cuyos receptores están localizados en la superficie celular transmiten su información a través de segundos mensajeros en general, estos mecanismos abarcan activación de adenilciclasa, guanidilciclasa, fosfolipasa A2, tirosin quinasa, canales de calcio y otros. 1,9,11-14,17-23

## **II-ESTRUCTURA DE RECEPTORES DE MEMBRANA MEDIADOS POR CANALES IONICOS:**

Existen dos subtipos (9,11-14,17-24) :

1. Los que tienen 4 dominios transmembrana que incluyen receptores para nicotina, acetilcolina, ácido alfa amino butírico, glicina y otros

2. Los que tienen receptores específicos para Na, K y Ca y están compuestos por múltiples subunidades, cada uno contiene 6 dominios transmembrana en forma de homomultímeros o heteromultímeros. Estos conductores específicos pueden ser segundo mensajero o proteínas G.

### **III- ESTRUCTURA DE RECEPTORES DE MEMBRANA CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA INTRINSECA.**

La tercera clase de receptores contiene actividad de efector ó sea el receptor es una enzima como kinasa de tirosina; kinasa de serina / treonina o guanilato ciclase , cada uno de estos receptores de membrana contiene un dominio extracelular, un solo dominio transmembrana y un dominio intracelular de kinasa , algunos como insulina y IGF están unidos por puentes bisulfuro formando dímeros. 1,9,11-14,17-25

#### **ACTIVACIÓN DE LA TIROSIN KINASA.**

Los cambios de configuración inducidos por la interacción H-R en estos receptores desencadenan la acción de tirosin kinasa, en muchos casos el receptor se autofosforila y esto amplifica la actividad de la Tirosin Kinasa, una vez activada también esta enzima puede activar otros sustratos. El dominio citoplasmático de estos receptores posee varios residuos de Tirosina y una actividad kinasa capaz de fosforilar específicamente este residuo, de hecho no existe para estos ligandos un segundo mensajero soluble, la aparición de tirosinas fosforiladas en receptor permite la unión de proteínas citoplasmáticas que poseen un dominio especial llamado SH2 por (Src Homology 2), esta proteína reconoce el receptor fosforilado en tirosina o proteínas que han sido fosforiladas en tirosinas por la actividad de tirosin kinasa del receptor. 1,9,11-14,17-25

#### **ACTIVACION DE KINASA DE TIROSINA/ TREONINA .**

El mecanismo general involucra dos tipos de receptores en la membrana plasmática; el receptor tipo II reconoce al ligando y como consecuencia de dicha unión forma un complejo con el receptor tipo I. Este último actúa como sustrato de la actividad kinasa de serina / treonina presente en el receptor tipo II. Esta fosforilación desencadena una serie de eventos que involucran una serie de proteínas intracelulares denominadas MAD, cuya fosforilación permitiría la transducción de esta señal al núcleo donde se modulará la transcripción de genes blanco. 9,11-14,17-26

#### **ACTIVACIÓN DE LA GUANILATO CICLASA.**

Estos receptores presentes en los tubulos colectores del riñón para el factor atrial natriuretico secretado por el atrio cardiaco incrementando los niveles de GMPc intracelular, este factor produce aumento de la excreción de sodio , esta guanilato ciclase asociada al receptor de factor atrial natriuretico es diferente de la enzima soluble la cual responde a un ligando totalmente diferente el (NO) óxido nítrico,, formado a partir de la enzima por la sintetasa de óxido nítrico. 1,9,11-14,17-28

### **IV- ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES DE MEMBRANA QUE INTERACTUAN**

## **CON OTRAS PROTEÍNAS CELULARES QUE TIENEN ACTIVIDAD ENZIMÁTICA**

Los receptores de membrana para la GH, prolactina, citoquinas, factor estimulante de granulocitos macrófagos son similares en estructura a los receptores de quinasas y contienen un solo dominio transmembranal, además no tienen actividad enzimática intrínseca, ellos actúan interactuando con otras proteínas de membrana o proteínas citoplasmáticas que poseen actividad de tirosin quinasa, la mejor caracterizada de ellos es la Janus quinasa, estas proteínas activadas fosforilan a factores de transcripción citoplasmática denominados STAT, dado que los STAT poseen además un dominio SH2 la fosforilación de tirosina produce su dimerización, esto resulta en translocación al núcleo y activación de las transcripciones. 1,9,11-14,17-29

## **REGULACION DE LAS TRANSCRIPCIONES MEDIANTE HORMONAS QUE FUNCIONAN A TRAVÉS DE SEGUNDOS MENSAJEROS.**

Las hormonas que funcionan a través de segundos mensajeros tienen mucha influencia en la transcripción; estas acciones ocurren a través de modificaciones de los factores de la transcripción o de otras proteínas que alteran secundariamente dichos factores. El AMP regula la tasa de transcripción de cierta cantidad de genes, todas estas acciones están mediadas por un factor de transcripción de proteínas fijadoras de elementos de respuesta de AMPc Response Elements–Binding Protein (CREB). Esta proteína se fosforila en respuesta al AMP<sub>c</sub>, la fosforilación activa la propiedad reguladora transcripcional de la CREB; Esta se une a secuencias específicas de ADN y constituye un factor frecuente de transcripción. Existen además otras proteínas como AP, NFIC-G y otras. 1,9,13,14,17,19-35

## **ORGANIZACIÓN DE RECEPTORES E INTERNALIZACIÓN**

En estado normal la mayoría de los receptores de membrana están distribuidos en la membrana celular, y luego de unirse a su ligando hormonal, comienzan a agregarse en algún sitio de la membrana celular; primeramente esta agregación es limitada, formando dímeros y esto quizás sea importante en la señalización inicial; luego el estado de agregación se intensifica, surgen agregaciones mayores y finalmente se produce el fenómeno de la internalización del complejo hormona-receptor-membrana, para la mayoría de los receptores la internalización ocurre a través de regiones especializadas de la membrana llamadas pozos recubiertos que están situados en la membrana intracelular; recubiertos por clatrina. Se produce una desaparición de los receptores de la membrana de las células efectoras con una consecuente desensibilización a nuevos estímulos hormonales, al menos por un periodo de tiempo determinado, esto es el llamado periodo refractario.

Los pozos recubiertos se invaginan y forman vesículas endosómicas las cuales están recubiertas por vesículas endosomales o receptomas, son acidificados y fusionados con lisosomas, en medio ácido, el ligando se desvía del receptor y ocurre la degradación y el receptor reciclado va hacia la membrana celular y lo hace con la capacidad de unirse al ligando. Un receptor puede hacer más de 50 ciclos y regresar a la membrana celular luego de su degradación mientras que la degradación de la hormona dura solo minutos la del receptor puede durar horas o días. Para algunas hormonas la degradación del receptor constituye el proceso de señalización; el grado de internalización del receptor parece estar regulado por factores intrínsecos o extrínsecos del

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Fagin JA. Genetic basis of endocrine disease 3: molecular defects in thyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1398-400.
2. Hinkle PM. Introduction to cell signaling: introduction to molecular and cellular research. San Diego, California: The Endocrine Society; 1997.
3. Naruse M, Naruse K, Nishikawa T, Yoshihara I, Ohsumi K, Suzuki N, et al. Endothelin-3 immunoreactivity in gonadotrophy of the human anterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:968-972.
4. Mendez P, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Estrogen receptor alpha forms estrogen-dependent multimolecular complexes with insulin-like growth factor receptor and phosphatidylinositol 3-kinase in the adult rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 112(1-2):170-6.
5. Buckbinder L, Robinson RP. The glucocorticoid receptor: molecular mechanism and new therapeutic opportunities. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1(2):127-36.
6. Boyan BD, Dean DD, Sylvia VL, Schwartz Z. Steroid hormone action in musculoskeletal cells involves membrane receptor and nuclear receptor mechanisms. *Connect Tissue Res* 2003;44 Suppl 1:130-5.
7. Acconcia F, Marino M. Synergism between genomic and non genomic estrogen action mechanisms. *IUBMB Life* 2003; 55(3):145-50.
8. Ulloa-Aguirre A, Timossi C. Biochemical and functional aspects of gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Reprod Biomed Online* 2000;1(2):48-62.
9. Buckbinder L, Robinson RP. The glucocorticoid receptor: molecular mechanism and new therapeutic opportunities. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1(2):127-36.
10. Escriva Garcia H, Laudet V, Robinson-Rechavi M. Nuclear receptors are markers of animal genome evolution. *J Struct Funct Genomics* 2003;3(1-4):177-84.
11. Forsyth IA, Wallis M. Growth hormone and prolactin-molecular and functional evolution. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7(3):291-312.
12. Chakraborty G, Reddy R, Drivas A, Ledeen RW. Interleukin-2 receptors and interleukin-2-mediated signaling in myelin: activation of diacylglycerol kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Neuroscience*. 2003; 122(4):967-73.
13. Tamrazi A, Katzenellenbogen JA. Site-specific fluorescent labeling of estrogen receptors and structure-activity relationships of ligands in terms of receptor dimer stability. *Methods Enzymol* 2003; 364:37-53.
14. Maglich JM, Sluder AE, Willson TM, Moore JT. Beyond the human genome: examples of nuclear receptor analysis in model organisms and potential for drug discovery. *Am J Pharmacogenomics* 2003; 3(5):345-53.
15. Joseph EK, Levine JD. Sexual dimorphism in the contribution of protein kinase C isoforms to nociception in the streptozotocin diabetic rat. *Neuroscience*. 2003; 120(4):907-13.
16. Grun F, Blumberg B. Identification of novel nuclear hormone receptor ligands by activity-guided purification. *Methods Enzymol* 2003; 364:3-24.
17. Doughman RL, Firestone AJ, Wojtasiak ML, Bunce MW, Anderson RA. Membrane ruffling requires coordination between type I $\alpha$  phosphatidylinositol phosphate kinase and rac signaling. *J Biol Chem* 2003; 278(25):23036-45.
18. Ben-Chaim Y, Tour O, Dascal N, Parnas I, Parnas H. The M2 muscarinic G-protein-coupled receptor is voltage-sensitive. *J Biol Chem* 2003; 278(25):22482-91.



19. Matre V, Hovring PI, Fjeldheim AK, Helgeland L, Orvain C, Andersson KB, Gautvik KM, Gabrielsen OS. The human neuroendocrine thyrotropin-releasing hormone receptor promoter is activated by the haematopoietic transcription factor c-myb. *Biochem J* 2003; 372 (Pt 3):851-9.
20. Rhie DJ, Sung JH, Ha US, Kim HJ, Min DS, Hahn SJ, et al. Endogenous somatostatin receptors mobilize calcium from inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive stores in NG108-15 cells. *Brain Res* 2003; 975(1-2):120-8.
21. Vroemen SF, Van der Horst DJ, Van Marrewijk WJ. New insights into adipokinetic hormone signaling. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 141(1-2):7-12.
22. Quondamatteo F. Assembly, stability and integrity of basement membranes in vivo. *Histochem J* 2002; 34(8-9):369-81.
23. Giannella RA, Mann EA. Escherichia coli heat-stable enterotoxin and guanylyl cyclase C: new functions and unsuspected actions. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2003;114:67-85.
24. Alzamora R, Marusic ET, Gonzalez M, Michea L. Nongenomic effect of aldosterone on Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase in arterial vessels. *Endocrinology*. 2003; 144(4):1266-72.
25. Ritchie JW, Shi YB, Hayashi Y, Baird FE, Mucchekehu RW, Christie GR, et al. A role for thyroid hormone transporters in transcriptional regulation by thyroid hormone receptors. *Mol Endocrinol* 2003; 17(4):653-61.
26. Ko L, Chin WW. Nuclear receptor coactivator thyroid hormone receptor-binding protein (TRBP) interacts with and stimulates its associated DNA-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 2003; 278(13):11471-9.
27. Secondo A, Sirabella R, Formisano L, D'Alessio A, Castaldo P, Amoroso S, et al. Involvement of PI3'-K, mitogen-activated protein kinase and protein kinase B in the up-regulation of the expression of nNOSalpha and nNOSbeta splicing variants induced by PRL-receptor activation in GH3 cells. *J Neurochem* 2003; 84(6):1367-77.
28. Vasilaki A, Georgoussi Z, Thermos K. Somatostatin receptors (sst2) are coupled to Go and modulate GTPase activity in the rabbit retina. *J Neurochem* 2000; 84(4):625-32.
29. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28(2):139-68.
30. Shah BH, Soh JW, Catt KJ. Dependence of gonadotropin-releasing hormone-induced neuronal MAPK signaling on epidermal growth factor receptor transactivation. *J Biol Chem* 2003; 278(5):2866-75.
31. Pedram A, Razandi M, Aitkenhead M, Hughes CC, Levin ER. Integration of the non-genomic and genomic actions of estrogen: membrane-initiated signaling by steroid to transcription and cell biology. *J Biol Chem* 2002;277(52):50768-75.
32. Guo YS, Cheng JZ, Jin GF, Gutkind JS, Hellmich MR, Townsend CM. Gastrin stimulates cyclooxygenase-2 expression in intestinal epithelial cells through multiple signaling pathways: evidence for involvement of ERK5 kinase and transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2002; 277(50):48755-63.
33. Baumann G. Growth hormone binding protein: the soluble growth hormone receptor. *Minerva Endocrinol* 2002; 27(4):265-76.
34. Peluso JJ, Fernandez G, Pappalardo A, White BA. Membrane-initiated events account for progesterone's ability to regulate intracellular free calcium levels and inhibit rat granulosa cell mitosis. *Biol Reprod* 2002; 67(2):379-85.
35. Segars JH, Driggers PH. Estrogen action and cytoplasmic signaling cascades: part I: membrane-associated signaling complexes. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(8):349-54.
36. Levin ER. Cellular functions of plasma membrane estrogen receptors. *Steroids*. 2002; 67 (6):471-5.

37. Kock CP de, Wierda KD, Bosman LW, Min R, Koksma JJ, Mansvelder HD, et al. Somatodendritic secretion in oxytocin neurons is upregulated during the female reproductive cycle. *J Neurosci* 2003; 23(7):2726-34.
38. Losel R, Feuring M, Wehling M. Non-genomic aldosterone action: from the cell membrane to human physiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83(1-5):167-71.
39. Papaconstantinou AD, Umbreit TH, Goering PL, Brown KM. Effects of 17 alpha-methyltestosterone on uterine morphology and heat shock protein expression are mediated through estrogen and androgen receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 82(4-5):305-14.
40. Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Endocr Rev* 2002; 23(5):665-86.
41. Heinlein CA, Chang CF. The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions. *Mol Endocrinol* 2002;16(10):2181-7.

## **SUMMARY**

A bibliographic revision with the objective to expose and analyze the mechanisms of hormonal action by means of the located hormonal receptors in the cellular membrane the interaction Hormone-Receptor (HR), the events that happen from this moment, the participation of second messengers, regulation of second messengers, regulation of transcriptions of the H-R signal inside the cell, its internalization and final events of the mechanisms of hormonal action was done.

Subject headings: **HORMONES; CELL MEMBRANE**