

adenilato ciclasa – adenylate cyclase

Authored by
memjavad

October 19, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *adenilato ciclasa – adenylate cyclase*. Spanish Psychological Databases.
Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=878>

Adenilato Ciclasa

Campo Disciplinario Primario(s): Bioquímica, Biología Celular, Farmacología

1. Definición Central y Función Bioquímica

La adenilato ciclasa (AC), también conocida como adenilil ciclasa, es una enzima fundamental clasificada como liasa que desempeña un papel central en la transducción de señales celulares. Su función bioquímica esencial consiste en catalizar la conversión del **adenosín trifosfato (ATP)** en **adenosín monofosfato cíclico (AMPc)** y pirofosfato inorgánico (PPi). Esta reacción es crítica porque el AMPc actúa como un segundo mensajero universal, transmitiendo señales desde los receptores de la superficie celular hacia el interior de la célula, lo que permite respuestas rápidas y amplificadas a estímulos extracelulares.

La AC se posiciona típicamente en la membrana plasmática, sirviendo como un efector clave aguas abajo de los [receptores acoplados a proteínas G \(GPCRs\)](#). Cuando un ligando (como una hormona o un neurotransmisor) se une a un GPCR, este activa una proteína G heterotrimérica. En el caso de la activación de la AC, la subunidad alfa de la proteína G estimuladora ($G_{\alpha s}$) se disocia y se une a la AC, estimulando potentemente su actividad catalítica. Este mecanismo asegura que las señales externas, que de otro modo no podrían cruzar la bicapa lipídica, sean transformadas en cambios bioquímicos intracelulares.

Es importante destacar que la actividad de la adenilato ciclasa es el punto de convergencia de múltiples vías de señalización. No solo responde a la activación por $G_{\alpha s}$, sino que también es susceptible a la inhibición por la subunidad alfa de la proteína G inhibidora ($G_{\alpha i}$), creando un equilibrio dinámico que modula finamente los niveles intracelulares de AMPc. La velocidad y la duración de la producción de AMPc son, por lo tanto, indicadores directos de la intensidad y el tipo de estímulo que recibe la célula, lo que subraya la importancia regulatoria de esta enzima en la homeostasis celular.

2. Estructura Molecular y Clasificación

Las adenilato ciclasas en mamíferos pertenecen a la Clase III de las ACs y son proteínas grandes que poseen una estructura modular conservada. Típicamente, estas enzimas consisten en una porción N-terminal reguladora, un dominio transmembrana que atraviesa la membrana celular hasta doce veces, y dos dominios citoplasmáticos grandes que contienen el sitio catalítico: C1 (N-terminal) y C2 (C-terminal). Es la interacción de estos dominios citoplasmáticos la que forma el bolsillo activo donde el ATP se cicla para formar AMPc, un proceso que requiere la presencia de iones de magnesio o manganeso como cofactores.

La topología de las ACs de Clase III es crucial para su función. Los doce segmentos

transmembrana (seis en el primer dominio transmembrana y seis en el segundo) anclan la enzima firmemente a la membrana, mientras que los dominios catalíticos C1 y C2 se extienden hacia el citosol. Aunque ambos dominios C poseen secuencias que contribuyen al sitio activo, solo cuando se asocian físicamente, generalmente inducidos por la unión de la subunidad $G\alpha_s$, se forma un sitio activo funcional y altamente eficiente. Esta dependencia de la asociación de los dominios C1 y C2 proporciona un punto de control alostérico fundamental para la activación enzimática.

Dentro de la Clase III, se han identificado al menos nueve isoformas diferentes (AC1 a AC9) en mamíferos, además de una forma soluble (sAC). Aunque todas estas isoformas realizan la misma reacción catalítica básica, difieren significativamente en su distribución tisular, su regulación y sus propiedades bioquímicas. Las diferencias en la región N-terminal y en los bucles citoplasmáticos permiten que cada isoforma sea regulada de manera única por otros segundos mensajeros, como el calcio y las quinasas. Esta diversidad estructural permite que la misma señal extracelular (por ejemplo, la noradrenalina) pueda generar respuestas celulares distintas dependiendo de la isoforma de AC expresada en un tejido particular.

3. Mecanismo de Acción y Regulación Alostérica

El mecanismo de activación canónico de la adenilato ciclasa comienza con la activación de una proteína Gs. Cuando un agonista se une al GPCR, se promueve el intercambio de GDP por GTP en la subunidad $G\alpha_s$. La $G\alpha_s$ -GTP resultante se disocia del complejo beta-gamma y migra para interactuar directamente con los dominios citoplasmáticos C1 y C2 de la AC. La unión de $G\alpha_s$ -GTP estabiliza la conformación activa de la AC, facilitando la catálisis del ATP. Este proceso representa un ejemplo clásico de amplificación de señal, ya que una única molécula de receptor activado puede activar múltiples proteínas Gs, que a su vez activan múltiples moléculas de AC, generando una oleada de AMPc.

La inhibición es igualmente importante y es mediada principalmente por la subunidad $G\alpha_i$. Cuando un ligando se une a un receptor acoplado a G_i , la $G\alpha_i$ -GTP se une a la AC e interfiere con la activación mediada por $G\alpha_s$, reduciendo así la producción de AMPc. Este sistema dual (activación por Gs e inhibición por G_i) proporciona un mecanismo de control de alta precisión. Además, la subunidad beta-gamma ($G\beta\gamma$), liberada tanto de complejos Gs como G_i , también puede modular la actividad de ciertas isoformas de AC, añadiendo otra capa de complejidad regulatoria.

Más allá de la regulación por proteínas G, muchas isoformas de AC son reguladas por iones de **calcio (Ca^{2+})**. Por ejemplo, las isoformas AC1 y AC8, prevalentes en el sistema nervioso central, son estimuladas por concentraciones elevadas de Ca^{2+} en un mecanismo dependiente de la [calmodulina](#). Por el contrario, las isoformas AC5 y AC6, comunes en el tejido cardíaco, son inhibidas por altas concentraciones de Ca^{2+} . Esta regulación cruzada entre las vías de señalización de Ca^{2+} y AMPc es vital para procesos como la plasticidad sináptica y la

contractilidad muscular, permitiendo que la respuesta celular integre información de múltiples estímulos simultáneamente.

4. El Rol del AMPc como Segundo Mensajero

El producto clave de la adenilato ciclasa, el AMPc, es quizás el segundo mensajero más estudiado. Una vez sintetizado, el aumento de la concentración de AMPc en el citosol desencadena una cascada de fosforilación que altera el estado funcional de la célula. El principal receptor intracelular del AMPc es la **proteína quinasa A (PKA)**, también conocida como quinasa dependiente de AMPc. La PKA es un tetrámero inactivo que consta de dos subunidades reguladoras y dos subunidades catalíticas. La unión de cuatro moléculas de AMPc a las subunidades reguladoras provoca la disociación y activación de las subunidades catalíticas.

Las subunidades catalíticas de la PKA activadas migran a diferentes compartimentos celulares, incluyendo el núcleo, donde fosforilan residuos específicos de serina o treonina en diversas proteínas diana. Estas dianas incluyen enzimas metabólicas (como la glucógeno fosforilasa), canales iónicos (como los canales de calcio o potasio), y factores de transcripción. Por ejemplo, en el núcleo, la PKA fosforila el factor de transcripción **CREB (cAMP response element-binding protein)**, activando la expresión de genes que contienen el elemento de respuesta a AMPc (CRE). De esta manera, una señal transitoria en la membrana puede resultar en cambios duraderos en el patrón de expresión génica.

La señalización mediada por AMPc debe ser rigurosamente controlada para evitar la sobreestimulación. La terminación de la señalización de la AC se logra mediante dos mecanismos principales: la hidrólisis del GTP unido a $G_{\alpha s}$ (inactivando la proteína G) y la degradación del propio AMPc. Las enzimas encargadas de degradar el AMPc son las **fosfodiesterasas (PDEs)**, que hidrolizan el AMPc a 5'-AMP inactivo. La actividad coordinada de la AC y las PDEs determina la magnitud y la duración precisas de la señal de AMPc, lo cual es esencial para procesos temporizados como el ritmo cardíaco y la memoria a largo plazo.

5. Distribución Tisular e Isoformas Específicas

La expresión diferencial de las nueve isoformas de AC en los tejidos es lo que permite la especificidad de las respuestas celulares. Aunque todas las isoformas responden a $G_{\alpha s}$, sus mecanismos de regulación secundaria permiten que la célula integre otras señales. Por ejemplo, la AC5 y AC6 son las isoformas dominantes en el corazón. La AC5 es particularmente sensible a la inhibición por Ca^{2+} , lo que proporciona un mecanismo de retroalimentación negativa que protege al corazón de la hiperestimulación simpática prolongada. La disfunción de AC5 se ha asociado con cardiomiopatías y fallos cardíacos.

En el sistema nervioso central (SNC), AC1 y AC8 son cruciales. Ambas isoformas son estimuladas

por la calmodulina y el Ca^{2+} , lo que las convierte en importantes sensores de la actividad sináptica. La entrada de Ca^{2+} a través de receptores NMDA o canales de calcio voltaje-dependientes puede activar estas ACs, conduciendo a la producción local de AMPc. Este aumento localizado de AMPc es un evento bioquímico clave en la inducción de la **potenciación a largo plazo (LTP)**, el sustrato molecular postulado para el aprendizaje y la memoria.

Además de las isoformas unidas a la membrana, existe una forma soluble de adenilato ciclasa (sAC), que se encuentra en el citosol y en orgánulos como el aparato de Golgi y las mitocondrias. A diferencia de las formas transmembrana, la sAC no es regulada por las proteínas G, sino que es sensible a los niveles de bicarbonato (HCO_3^-) y, en cierta medida, al Ca^{2+} . La sAC desempeña roles especializados, particularmente en la fisiología del esperma, donde su activación por bicarbonato es esencial para la maduración y la motilidad, y en la regulación del pH intracelular en varios tejidos.

6. Relevancia Fisiológica y Patológica

La ubicuidad de la señalización de AMPc significa que la adenilato ciclasa está implicada en una vasta gama de procesos fisiológicos. En el sistema endocrino, la AC media los efectos de muchas hormonas peptídicas, incluyendo la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la hormona luteinizante (LH). En el metabolismo, la AC es esencial para la acción del glucagón y la adrenalina en el hígado, promoviendo la glucogenólisis y la lipólisis a través de la activación de la PKA.

Desde una perspectiva patológica, la disfunción de la adenilato ciclasa es la base de varias enfermedades. El ejemplo más conocido es el efecto de la **toxina del cólera** producida por *Vibrio cholerae*. Esta toxina entra en las células intestinales y cataliza la ADP-ribosilación de la subunidad $G_{\alpha s}$. Esta modificación previene que $G_{\alpha s}$ hidrolice el GTP a GDP, dejándola permanentemente activa. La activación constitutiva de la AC conduce a niveles crónicamente elevados de AMPc, que a su vez activa la PKA, resultando en la secreción masiva de iones y agua hacia el lumen intestinal, causando la diarrea severa característica del cólera.

Además, la modulación farmacológica de la AC y las vías de AMPc es un objetivo terapéutico importante. Fármacos que inhiben las fosfodiesterasas (aumentando indirectamente los niveles de AMPc) se utilizan para tratar el asma (relajación del músculo liso bronquial) y la disfunción eréctil. Por otro lado, la regulación de la AC en el cerebro es crucial para el tratamiento potencial de trastornos neuropsiquiátricos, ya que la modulación de las isoformas sensibles al Ca^{2+} (AC1 y AC8) podría influir en la adicción y los trastornos de ansiedad al afectar la plasticidad sináptica.

7. Desarrollo Histórico y Descubrimiento

El descubrimiento de la adenilato ciclasa está intrínsecamente ligado al concepto de segundos mensajeros, una revolución en la biología celular. El trabajo pionero fue realizado por el Dr. Earl

W. Sutherland Jr. y sus colaboradores en la Universidad Case Western Reserve durante la década de 1950 y principios de 1960. Sutherland estaba investigando cómo la epinefrina y el glucagón estimulaban la degradación del glucógeno en el hígado.

En 1957, Sutherland y Rall identificaron una sustancia termoestable de bajo peso molecular que mediaba la acción hormonal dentro de las células, a la que denominaron [AMP cíclico \(AMPc\)](#). Posteriormente, buscaron la enzima responsable de su síntesis. En 1962, lograron aislar y caracterizar la enzima que catalizaba la conversión de ATP en AMPc, nombrando a esta enzima adenilato ciclasa. Este descubrimiento fue un hito, ya que proporcionó la primera evidencia concreta de un mecanismo universal de señalización intracelular.

El trabajo de Sutherland sobre la AC y el AMPc fue fundamental para establecer el paradigma de la señalización celular, demostrando que las hormonas (el primer mensajero) no actúan directamente en el interior de la célula, sino que activan enzimas de membrana que generan un segundo mensajero para ejecutar la respuesta celular. Por este trabajo seminal, Earl W. Sutherland Jr. fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1971. La posterior comprensión de cómo las proteínas G regulaban la AC, elucidada por Alfred G. Gilman y Martin Rodbell (Nobel 1994), completó la imagen del sistema de señalización más prevalente en la biología eucariota.

Lecturas Adicionales

[Adenilato ciclasa \(Wikipedia en español\)](#)

[Molecular biology of adenylate cyclases in the nervous system](#)

[Adenylate Cyclase: Structure, Function, and Regulation \(ScienceDirect\)](#)

[Receptores acoplados a proteína G](#)