

## INTRODUCCIÓN

Las señales generadas por las hormonas esteroidales permiten la comunicación intercelular y regulan una amplia variedad de funciones celulares, las cuales son esenciales para el desarrollo y la homeostasis de los organismos. Sus efectos son mediados por interacción con receptores intracelulares altamente específicos, de alta afinidad por la hormona correspondiente y capacidad de discriminar entre ligandos estrechamente relacionados (Beato y cols., 1996). Estos receptores, pertenecen a la gran familia de receptores nucleares, los cuales se caracterizan por ser factores de transcripción, y que regulan la expresión de genes a través del reconocimiento de elementos de respuesta a hormonas (HRE), presentes en el ADN de sus genes blancos. Después de la unión del ligando, el receptor experimenta un cambio conformacional que permite su dimerización y posterior formación de un complejo hormona-receptor que luego se une al ADN del gen cuya expresión va a modular. Se han identificado varias proteínas co-reguladoras que se unen al complejo hormona-receptor, y regulan la actividad del receptor. Estas incluyen co-activadores que regulan positivamente los efectos transcripcionales de receptores nucleares después de unión del ligando y co-represores que modulan en forma negativa la acción del receptor. Clásicamente, se ha descrito que dos complejos hormona-receptor se unen al DNA blanco a través de HRE que son palindrómicos, actuando como factores de transcripción dependientes de ligando, y regulando de esta forma, la expresión del gen blanco. Sin embargo, los receptores nucleares pertenecientes a la clase II, heterodimerizan con receptores del ácido retinoico X y se unen a repeticiones directas de HRE, mientras que los receptores huérfanos actúan de manera independiente del ligando como monómeros usando la mitad de un HRE (Wierman, 2007) (**Figura 1**).

Después del clonamiento de los receptores de hormonas esteroidales se estableció que ellos son proteínas modulares y que presentan diferentes dominios funcionales. En la región amino terminal poseen la función de activación 1 (AF-1), la cual es una región de activación transcripcional, independiente de la unión del ligando. La región central de la molécula posee el dominio de unión a DNA (DBD), seguido por la región bisagra, y el extremo carboxilo representa el dominio de unión a ligando (LBD). La interfase de

dimerización se localiza entre la región central y C-terminal de la proteína. Dentro del LBD se encuentra la función de activación 2 (AF-2), que es otra región de activación transcripcional, pero en este caso, dependiente de la unión del ligando.

Las funciones de activación (AFs) pueden regular el proceso de transcripción directamente por contacto con elementos de la maquinaria transcripcional basal, o indirectamente por unión de proteínas co-reguladoras. Este último mecanismo parece ser el más importante, y un gran número de co-activadores y co-represores han sido descritos. Los co-activadores se unen al LBD de los receptores esteroidales a través de sus cajas NR (nuclear receptor), las cuales poseen el motivo consenso LXXLL (donde X es cualquier aminoácido y L es leucina) (Needham y cols., 2000).

Aproximaciones bioquímicas han permitido obtener información relacionada con la estructura/función de los receptores esteroidales, la que fue confirmada cuando se obtuvo las estructuras cristalinas de varios dominios con y sin ligandos (Brzozowski y cols., 1997; Tanenbaum y cols., 1998). Cada receptor es dinámicamente modulado por interacciones con agonistas y antagonistas esteroidales, permitiendo activar o reprimir la transcripción de un determinado gen, respectivamente.

En los primeros estudios sobre el mecanismo de acción de las hormonas esteroidales se logró identificar en la región 5' UTR de los genes blancos, secuencias palindrómicas, a las cuales se unen los complejos hormona-receptor. Estas secuencias se conocen como HRE y están en los promotores de los genes regulados por hormonas esteroidales. **(Figura 1)**.

Las hormonas esteroidales una vez que son secretadas al torrente sanguíneo, difunden al interior de la célula, interaccionan con su receptor específico en el núcleo o citoplasma, y provocan un cambio conformacional. El receptor unido al ligando reconoce el HRE en el promotor de genes blancos, uniéndose de forma directa al DNA como un factor de transcripción y finalmente aumentando la expresión del gen blanco. Sin embargo, también se han identificado genes regulados por hormonas esteroidales que no presentan HRE en su región 5'UTR, sino que esta secuencia se encuentra presente en la región 3'UTR ó a una mayor distancia de la región codificante (Wierman, 2007). **(Figura 2)**.

Se ha identificado un segundo mecanismo de acción de los receptores esteroidales, el cual no involucra una interacción directa del receptor con el ADN, sino principalmente