



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTADO DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“ Bioquímica del Cuerpo Humano ”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A N:

ANA MARÍA RÍOS CHÁVEZ

DIANA LUCIA CRUZ TOLENTINO

MARICELA DE LA CRUZ SÁNCHEZ

ASESORA:

Dra. María Esther Revuelta Miranda

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**



DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Bioquímica del Cuerpo Humano.

Que presenta la pasante: **Diana Lucia Cruz Tolentino**
Con número de cuenta: 310088185 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de Febrero de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ma. Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz	
SECRETARIO	M. en C. Tais Nopal Guerrero	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Azucena Lee Mendoza	
2do. SUPLENTE	Dra. Jazmín Flores Monroy	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/mmgm*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**



EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

Bioquímica del Cuerpo Humano.

Que presenta la pasante **Maricela De La Cruz Sánchez**

Con número de cuenta: **310088635** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de Febrero de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Dra. Ma. Esther Revuelta Miranda</u>	
VOCAL	<u>Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz</u>	
SECRETARIO	<u>M. en C. Tais Nopal Guerrero</u>	
1er. SUPLENTE	<u>Q.F.B. Azucena Lee Mendoza</u>	
2do. SUPLENTE	<u>Dra. Jazmín Flores Monroy</u>	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/mmgm*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ASUNTO: VOTO APROBATORIO
SUPERIORES CUAUTITLÁN



ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
DEPARTAMENTO de la FES Cuautitlán.
EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Bioquímica del Cuerpo Humano.

Que presenta la pasante: **Ana María Ríos Chávez**
Con número de cuenta: **310303417** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de Febrero de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ma. Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz	
SECRETARIO	M. en C. Tais Nopal Guerrero	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Azucena Lee Mendoza	
2do. SUPLENTE	Dra. Jazmín Flores Monroy	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/mmgm*

Inicialmente quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi asesora Dra. María Esther Revuelta Miranda al igual que a mis compañeras y amigas de carrera y tesis, Ana y Maricela, por hacerme parte de este proyecto, así mismo hacer posible la realización de este gran acontecimiento en mi vida.

Doy gracias a mis padres, ya que sin ellos no podría haber logrado llegar a donde estoy ahora, por todos los sacrificios que tuvieron para conmigo, asimismo, darme todo su apoyo incondicional con el cual he logrado todo lo que me he propuesto.

Gracias a mi familia; a mi hermana; a mi tía Josefa, que más que eso ha sido una segunda madre para mí; y a mi prima Laura, que gracias a su gran apoyo y sus palabras de aliento han sido de gran ayuda en momentos difíciles.

Gracias a aquellos maestros que compartieron conmigo sus conocimientos para convertirme en una profesionista, por su dedicación y su pasión para la actividad docente.

Gracias al personal que labora en el laboratorio del Hospital General “José Vicente Villada”, que me recibió con los brazos abiertos para la realización del servicio social y que además me otorgaron valiosos consejos no solo en lo laboral sino también en lo personal, y por lo que les estoy muy agradecida.

Por último, muchas gracias a mis amigos, aquellos que me acompañaron a lo largo de la carrera y por todos los buenos momentos que hemos compartido: Rosario, Claudia, Esther, Mariana, Oscar, Gabriela y Paula. Así pues, doy un cariñoso reconocimiento a esos amigos que me han brindado sus ánimos y consejos durante estas últimas duras semanas, siempre estaré muy agradecida por su solidaridad y su apoyo moral: Ana Karina, Janet, Laura, Martin y Daniel.

A todos, muchas gracias.

BQD. Diana Lucía Cruz Tolentino

“Las palabras nunca alcanzan cuando lo que hay que decir desborda el alma” - Julio Cortázar

Primeramente, gracias a Dios por permitirme llegar hasta este punto de mi vida, en el cual concluyo una de las etapas más importantes de mi vida profesional, por cada día en el que me permitió despertar con vida, gozar de salud y darme las fuerzas necesarias para continuar cada día.

Doy gracias a mis padres, Mario e Hilda, quienes han sido, son y serán el pilar más importante en mi vida, a quienes les debo todo y nunca terminaré de agradecerles los esfuerzos y sacrificios que tuvieron que hacer para darme lo mejor y permitirme terminar la licenciatura; sin su apoyo incondicional, este logro no hubiera rendido frutos. Gracias a mi hermana, Heidi Dafne, por estar siempre a mi lado, por apoyarme en lo más mínimo, por entenderme y enseñarme que pase lo que pase siempre debes seguir adelante.

Agradecida con mi esposo, Misael, por estar a mi lado, por apoyarme en todos los aspectos posibles para concluir mi licenciatura, por alentarme a ser mejor cada día, por su comprensión y sobre todo por todo su amor. Gracias a mi motor, mi ilusión y mi inspiración, mi hijo Axel Naim, quien ha sido la persona por la que me levanto todos los días, quien me impulsa a ser mejor y a llevar mi vida hacia el éxito; gracias por entender que mediante el proceso de elaboración de esta tesis, fue necesario realizar grandes sacrificios, como dejar pasar momentos importantes a tu lado y de otras situaciones que demandaban tiempo juntos. Sin embargo, sé que el día de mañana también comprenderás que mi esfuerzo y sacrificio valió la pena.

Gracias a mi asesora, Dra. María Esther Revuelta Miranda, por permitirme ser parte de este proyecto, por confiar en mí, por brindarme su amistad, sus consejos, su conocimiento, pero sobre todo por ser parte importante en mi vida profesional, porque este trabajo es mi base para obtener el título que me acredita como Licenciada en Bioquímica Diagnóstica y es gracias a usted.

Eternamente agradecida con mi *alma mater*, la Universidad Nacional Autónoma de México y en especial a mi orgullosa Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por haberme permitido formar parte de su alumnado y por formarme profesionalmente, dándome las bases necesarias para ejercer mi profesión; gracias a todos y cada uno de mis profesores porque fueron una pieza clave en mi formación académica, quienes directa o indirectamente fueron los responsables de aportar un granito de arena que el día de hoy se ve reflejado con la culminación de mi vida universitaria. Gracias a las integrantes de mi jurado, por la inversión de su tiempo en la revisión de este proyecto y por confiar en el mismo.

Finalmente, gracias a mis compañeras de tesis y amigas de toda la carrera, Ana María y Diana Lucía, por su apoyo y comprensión, por estar en los momentos difíciles que se atravesaron durante la redacción de este trabajo y por permitirme compartir el proyecto de titulación con ustedes.

Quiero que sientan que este logro no solo es mío, sino también de todos ustedes, porque el apoyo que me brindaron a lo largo de mi vida profesional, me ayudó a conseguirlo. Este es un momento muy especial que espero perdure en el tiempo, agradezco con todo mi ser.

B.Q.D. Maricela De La Cruz Sánchez.

Cada libro, cada tomo que ves, tiene alma. El alma de quien lo escribió, y el alma de quienes lo leyeron, vivieron y soñaron con él.

Carlos Ruiz Zafón, *La sombra del viento*

El amanecer de cada día es el inicio del resto de una vida, sin embargo, pocos son los grandes momentos en los que el resto de esa vida, se recibe con la alegría que en particular este día siento. A todos los que aquí son mencionados, quiero que sepan que este logro no solo es mío, es nuestro, porque ustedes también representan un pedacito de mí. Los agradecimientos de esta Tesis se dividen en cinco partes:

Para toda mi familia, pero en especial: mi papá, **Pablo**, si nunca te lo dije eres el mejor maestro que eh tenido, mi mami, **Rocío**, no hay cosa en el mundo imposible para ti, ustedes me enseñaron a no rendirme y no lo hare. A mis hermanas; **Rubí**, sabes que yo también te amo pero tienes que madurar jaja, **Chio** y **Aguis**, significan tanto para mí que no tengo palabras, pero principalmente, son la alegría en mi vida, ojala sepan que no hay cosa que no haría por ustedes tres porque las amo infinitamente. Y a mis abuelitos que espero, sean eternos: **Ángela**, **Conchita** y **Pepe**, por dejarme vivir a través de sus historias, eh adquirido de todas ellas la sabiduría necesaria para haber llegado a este punto de mi vida.

Para **Vale**, mi mejor amiga, ya sabes que se me da lo cursi así que: pequeña Gryffindor gracias por creer en mí y por haber crecido tanto conmigo a través de estos últimos 14 años, siempre has sido incondicional y de verdad no sabes cómo te quiero V.

Para mí querida **UNAM**, por todo lo que me has enseñado y por la infinidad de buenos momentos; gracias porque en toda mi trayectoria académica eh conocido también maravillosos seres humanos. Mis maestros, por los traumas, las tareas, los días sin dormir y los exámenes, que hoy finalmente dan fruto; en especial para la **Dra. Ma. Esther R. M.**, por su paciencia, asesoría, historias y consejos. Mis amigos y compañeros, que con mucho o poco también me han apoyado: **Max**, **Xóchitl**, **Brenda**, **Daniela**, **Danihui**, **Diana** y **Mari**, al final todos sufrimos, lloramos y aprendimos, pero también nos divertimos.

Para todos los que forman parte del equipo de Laboratorio Clínico en el **HOSGENAES** (Hospital General Naval de Alta Especialidad): **Capitán**, **Tenientes**, **Maestros**, y por supuesto mi amiga y compañera, **Brenda**; por la paciencia, por los conocimientos transmitidos, por confiar en mí y abrirme las puertas. La verdad es que no imagino mejor manera de aprender y enamorarse de la vida laboral, que con ustedes.

Y por último pero no menos importante, a **Dios**, por haberme incluido a tantas personas hermosas en esta aventura de la vida, por la fuerza, la alegría y la esperanza de todos los días, por hacer de mí una buena persona de la que hoy en día estoy completamente orgullosa, permíteme seguir dando siempre lo mejor de mí, pero a tu lado. Gracias, gracias y más gracias.

BQD. Ana María Ríos Chávez

Í N D I C E

ÍNDICE	1
ÍNDICE DE FIGURAS	8
ÍNDICE DE TABLAS	20
INTRODUCCIÓN	23
OBJETIVO	27
CAPÍTULO 1. SEÑALIZACIÓN CELULAR	29
1.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO	30
1.2. INTRODUCCIÓN	30
1.3. TIPOS DE COMUNICACIÓN CELULAR: LAS CÉLULAS EN EL CUERPO HUMANO	35
1.3.1.ENDÓCRINA	35
1.3.2.PARÁCRINA	35
1.3.3.NEURONAL	43
1.3.4.DEPENDIENTE DE CONTACTO O YUXTÁCRINA	45
1.4. MEMBRANA CELULAR Y RECEPTORES DE SUPERFICIE	50
1.4.1.ACOPLADOS A PROTEÍNAS G	54
1.4.1.1. Efector Adenilil ciclasa	56
1.4.1.2. Efector Fosfolipasa C	58
1.4.2.RECEPTORES CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA	59
1.4.2.1. Efector proteínas SH2 (RTK)	60
1.4.2.2. Efector Guanilil ciclasa	61
1.5. RECEPTORES NUCLEARES Y DEL CITOSOL	61
1.5.1.DEDOS DE ZINC	65
1.6. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO	68
CAPÍTULO 2. BIOQUÍMICA DE HORMONAS	69
2.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO	70
2.2. INTRODUCCIÓN	70
2.3. GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDÓCRINO	72
2.4. TIPOS MOLECULARES O CLASIFICACIÓN	75
2.4.1.PEPTÍDICAS	76
2.4.2.DERIVADAS DE AMINOÁCIDOS	79
2.4.3.DERIVADAS DE COLESTEROL	81
2.5. HORMONAS HIPOTALÁMICAS	92
2.5.1.PRODUCIDAS POR NEURONAS DE AXÓN CORTO	93
2.5.1.1. Hormonas hipotalámicas liberadoras de hormonas adenohipofisarias	93
2.5.1.2. Hormonas hipotalámicas inhibitorias de hormonas adenohipofisarias	97
2.5.2.PRODUCIDAS POR NEURONAS DE AXÓN LARGO	100
2.5.2.1. Oxitocina	100

2.5.2.1.1.	Efectos bioquímico metabólicos	101	
2.5.2.2.	Vasopresina	102	
2.5.2.2.1.	Efectos bioquímico metabólicos y regulación de agua excretada en riñón	103	
2.6.	HORMONAS HIPOFISARIAS	104	
2.6.1.	HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS	105	
2.6.1.1.	TSH	106	
2.6.1.1.1.	Efectos bioquímico metabólicos en tiroides	107	
2.6.1.1.2.	Mecanismo de acción en órgano blanco	108	
2.6.1.2.	ACTH	109	
2.6.1.2.1.	Efectos bioquímicos en la corteza suprarrenal	109	
2.6.1.2.2.	Mecanismo de acción en órgano blanco	109	
2.6.1.3.	FSH Y LH (ICSH)	110	
2.6.1.3.1.	Efectos bioquímicos en ovario	111	
2.6.1.3.2.	Efectos bioquímicos en testículo	111	
2.6.1.4.	GH	113	
2.6.1.4.1.	Efectos bioquímicos	115	
2.6.1.4.2.	Somatomedinas y mecanismo de acción	116	
2.6.1.5.	Prolactina	119	
2.6.1.5.1.	Efectos bioquímicos en glándula mamaria	120	
2.7.	HORMONAS TIROIDEAS	120	
2.7.1.	TRIYODOTIRONINA Y TETRAYODOTIRONINA	121	
2.7.1.1.	Estructura molecular	122	
2.7.1.2.	Biosíntesis	123	
2.7.1.2.1.	Endocitosis de Tiroglobulina con Triyodotironina y derivados	126	
2.7.1.2.2.	Liberación de Triyodotironina y Tetrayodotironina	126	
2.7.1.2.3.	Transporte de T3 y T4	127	
2.7.1.2.4.	Proteínas acarreadoras y afinidad	127	
2.7.1.3.	Mecanismo de acción molecular	128	
2.7.1.3.1.	Hipotiroidismo e Hipertiroidismo	129	
2.7.2.	CALCITONINA	132	
2.7.2.1.	Regulación	133	
2.7.2.2.	Mecanismo de acción como hipocalcémica	133	
2.8.	BIOQUÍMICA DE PARATIROIDES	134	
2.8.1.	PARATOHORMONA O PTH	134	
2.8.1.1.	Efecto hipocalcémico mecanismo de acción en túbulo renal	135	
2.8.1.2.	Hidroxilasa renal-1	137	
2.9.	HORMONA D3 (1, 25-DIHIIDROXICOLECALCIFEROL)	139	
2.9.1.	PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS	139	
2.9.2.	BIOSÍNTESIS EN PIEL, RIÑÓN E HÍGADO	140	
2.9.3.	MECANISMO DE ACCIÓN EN EL TÚBULO RENAL, INTESTINO Y CAPTACIÓN DE CALCIO	143	
2.9.3.1.	Acción intestinal	145	
2.9.3.2.	Acción renal	145	
2.9.3.3.	Acción ósea	145	
2.9.3.4.	Acción en las glándulas paratiroides	146	
2.10.	HORMONAS DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL	147	
2.10.1.	GENERALIDADES DE LA GLÁNDULA Y EFECTO DE ACTH	148	

2.10.2. HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL	149	
2.10.2.1. Clasificación	149	
2.10.2.2. Biosíntesis de hormonas esteroideas	149	
2.10.2.3. Glucocorticoides	149	
2.10.2.4. Mineralocorticoides	152	
2.10.3. HORMONAS DE MÉDULA SUPRARRENAL	153	
2.10.3.1. Clasificación-Catecolaminas	153	
2.10.3.2. Biosíntesis	154	
2.10.3.3. Mecanismos de acción	155	
2.10.3.4. Efectos bioquímicos	156	
2.11. HORMONAS OVÁRICAS	156	
2.11.1. CLASIFICACIÓN	157	
2.11.2. CICLO OVULATORIO	158	
2.11.2.1. Mecanismos de acción hormonal	161	
2.11.3. EMBARAZO	163	
2.11.3.1. Gonadotropina coriónica humana	164	
2.11.3.1.1. Efectos bioquímicos		165
2.12. HORMONAS TESTICULARES	165	
2.12.1. TESTOSTERONA	167	
2.12.1.1. Mecanismos de acción hormonal	168	
2.12.1.2. Efectos bioquímicos	169	
2.13. HORMONAS Y OBESIDAD	170	
2.13.1. GENERALIDADES DE HORMONAS EN OBESIDAD	170	
2.13.2. LEPTINA, MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS BIOQUÍMICOS		173
2.14. HORMONAS PANCREÁTICAS	177	
2.14.1. GENERALIDADES DEL ISLOTE DE LANGERHANS	178	
2.14.2. INSULINA	179	
2.14.2.1. Biosíntesis	179	
2.14.2.2. Activación y maduración en célula beta	181	
2.14.2.3. Liberación y estructura funcional	181	
2.14.2.4. Mecanismos de acción hipoglucemiante	184	
2.14.2.4.1. Receptor Tirosin cinasa para Insulina		184
2.14.2.4.2. Cascada de señalización inducida en células blanco		185
2.14.2.4.3. Glut, tipos y función		187
2.14.2.4.4. Captación de glucosa en células blanco		191
2.14.2.4.5. Rutas metabólicas que regula		192
2.14.3. GLUCAGÓN	194	
2.14.3.1. Biosíntesis	195	
2.14.3.2. Activación y maduración en célula alfa	197	
2.14.3.3. Mecanismo de acción hipoglucemiante	198	
2.14.3.3.1. Rutas metabólicas que regula: Gluconeogénesis		199
2.14.3.3.2. Receptor de superficie		201
2.14.4. SOMATOSTATINA	202	
2.14.4.1. Estructura bioquímica, función y acción	202	
2.14.5. GASTRINA	205	
2.14.5.1. Estructura bioquímica y tipos	205	
2.14.5.2. Función y mecanismo de acción bioquímico		206
2.14.6. POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO	208	

2.14.6.1.	Estructura bioquímica y mecanismo de acción	208
2.15.	CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO	210

CAPÍTULO 3. BIOQUÍMICA DE NEUROTRANSMISORES

211

3.1.	OBJETIVO DEL CAPÍTULO	212
3.2.	INTRODUCCIÓN	212
3.3.	DEFINICIÓN DE NEUROTRANSMISORES	213
3.3.1.	CLASIFICACIÓN	213
3.3.1.1.	Naturaleza química: Peptídicos, aminoácidos y derivados de aminoácidos	213
3.3.1.2.	Función: Inhibitorios y Excitatorios	214
3.3.2.	BIOSÍNTESIS Y CATABOLISMO DE:	214
3.3.2.1.	Acetilcolina	214
3.3.2.2.	Catecolaminas: dopamina, noradrenalina y adrenalina	218
3.3.2.3.	Endorfinas	223
3.3.2.4.	Sustancia P	224
3.3.2.5.	Histamina	226
3.3.2.6.	GABA	228
3.3.2.7.	Encefalinas	229
3.3.2.8.	Serotonina	230
3.3.2.9.	Otros	232
3.4.	CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO	233

CAPÍTULO 4. SANGRE 235

4.1.	OBJETIVO DEL CAPÍTULO	236
4.2.	INTRODUCCIÓN	236
4.3.	COMPOSICIÓN	237
4.3.1.	HEMOSTASIA	239
4.3.1.1.	Hemostasia primaria	240
4.3.1.2.	Hemostasia secundaria	242
4.3.2.	BIOQUÍMICA DEL PLASMA, COMPONENTES E IMPORTANCIA	247
4.3.3.	PAQUETE CELULAR SANGUÍNEO Y CÉLULAS QUE LO COMPONEN	250
4.3.3.1.	Eritrocito	258
4.3.3.1.1.	Hemoglobina, tipos y función	262
4.3.3.1.1.1.	Grupo Hemo, síntesis y función	265
4.3.3.2.	Metabolismo del eritrocito	268
4.3.3.3.	Bioquímica de la membrana del eritrocito	271
4.3.4.	RECEPTORES DE SUPERFICIE Y GRUPOS SANGUÍNEOS	275
4.3.4.1.	Sistema Rh	277
4.3.4.2.	Sistema Kell	278
4.3.4.3.	Sistema Kidd	278
4.3.4.4.	Sistema Duffy	278
4.3.4.5.	Sistema MNS	278
4.3.4.6.	Sistema P	278
4.3.4.7.	Sistema Lewis	278

4.3.4.8.	Sistema li	279	
4.3.4.9.	Sistema Lutheran	279	
4.4.	CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO	280	
 CAPÍTULO 5. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA MUSCULAR		281	
5.1.	OBJETIVO DEL CAPÍTULO	282	
5.2.	INTRODUCCIÓN	282	
5.3.	GENERALIDADES DE MUSCULO ESTRIADO, LISO Y CARDIACO	283	
5.4.	BIOQUÍMICA DE LA FIBRA MUSCULAR	285	
5.5.	ESTRUCTURA BIOQUÍMICA DEL SARCÓMERO	286	
5.5.1.	PROTEÍNAS CONTRÁCTILES	287	
5.5.1.1.	Miosina	287	
5.5.1.2.	Actina	290	
5.5.1.3.	Tropomiosina	291	
5.5.1.4.	Troponina	291	
5.5.1.5.	Alfa y Beta Actinina	292	
5.5.1.6.	Otras	292	
5.5.2.	BIOQUÍMICA DEL MECANISMO DE CONTRACCIÓN	293	
5.6.	METABOLISMO MUSCULAR	295	
5.7.	CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO	297	
 CAPÍTULO 6. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA DIGESTIVO		299	
6.1.	OBJETIVO DEL CAPÍTULO	300	
6.2.	INTRODUCCIÓN	300	
6.3.	GENERALIDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO	301	
6.4.	BIOQUÍMICA DE LA CAVIDAD ORAL	302	
6.4.1.	SALIVA, COMPOSICIÓN Y FUNCIÓN BIOQUÍMICA	302	
6.4.1.1.	Alfa amilasa	303	
6.4.1.2.	Lisozima	303	
6.4.1.3.	Iones salivales	304	
6.4.1.4.	Mucinas	304	
6.4.2.	SECRECIÓN GÁSTRICA O JUGO GÁSTRICO	305	
6.4.2.1.	Composición química	305	
6.4.2.1.1.	Ácido clorhídrico	306	
6.4.2.1.1.1.	Biosíntesis	306	
6.4.2.1.1.2.	Función	308	
6.4.2.1.2.	Pepsina	309	
6.4.2.1.3.	Gastrina	309	
6.4.2.1.4.	Histamina	310	
6.4.3.	MUCCUS ENTERICUS (SECRECIÓN DUODENAL)	310	
6.4.3.1.	Secretina	310	
6.4.3.2.	Colecistocinina	310	
6.4.3.3.	Disacaridasas	310	
6.4.3.3.1.	Sacarasa	310	
6.4.3.3.2.	Lactasa	311	
6.4.3.3.3.	Maltasa	311	

6.4.4.BILIS	312	
6.4.4.1. Ácidos biliares	313	
6.4.4.1.1. Síntesis y función bioquímica	313	
6.4.4.2. Bilirrubinas	316	
6.4.4.2.1. Bazo y catabolismo de grupo Hemo	316	
6.4.4.2.2. Síntesis de bilirrubina no conjugada	316	
6.4.4.2.3. Transporte	318	
6.4.4.2.4. Captación en hepatocito	318	
6.4.4.2.5. Síntesis de diglucuronido de bilirrubina	318	
6.4.4.2.6. Liberación	320	
6.4.4.2.7. Producción de urobilinógeno y coprobinógeno	320	
6.4.5.JUGO PANCREÁTICO	321	
6.4.5.1. Secreción exocrina y composición	321	
6.4.5.1.1. Proteasas, generalidades y clasificación	321	
6.4.5.1.1.1. Endopeptidasas	321	
6.4.5.1.1.1.1. Tripsina	322	
6.4.5.1.1.1.2. Quimotripsina	322	
6.4.5.1.1.2. Exopeptidasas, Amino y Carboxipeptidasas	323	
6.4.5.1.1.2.1. Carboxipeptidasas A	323	
6.4.5.1.2. Amilasa pancreática	323	
6.4.5.1.3. Lipasa pancreática	324	
6.4.5.1.4. Fosfolipasas	325	
6.4.5.1.4.1. Tipos (A, B, C, D)	325	
6.4.5.1.5. DNAsas, RNAsas, Nucleotidasas y Nucleosidasas	326	
6.5. MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE ABSORCIÓN DE NUTRIENTES EN INTESTINO DELGADO	327	
6.5.1.MONOSACÁRIDOS O CARBOHIDRATOS	327	
6.5.2.ÁCIDOS GRASOS, GLICEROL, FOSFATO Y DERIVADOS DE GRASAS	328	
6.5.3.AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS	329	
6.5.4.DERIVADOS DE ÁCIDOS NUCLEICOS	331	
6.5.5.OTROS (AGUA, VITAMINAS, IONES)	331	
6.6. BIOQUÍMICA DEL INTESTINO GRUESO	332	
6.7. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO	333	

CAPÍTULO 7. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

335

7.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO	336
7.2. INTRODUCCIÓN	336
7.3. FACTOR SURFACTANTE	338
7.3.1.COMPOSICIÓN BIOQUÍMICA	339
7.3.2.FUNCIÓN ALVEOLAR	341
7.3.3.DEFICIENCIA	343
7.4. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO	345

CAPÍTULO 8. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA RENAL

347

8.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO	348
-----------------------------------	------------

8.2. INTRODUCCIÓN	348
8.3. BIOQUÍMICA DE FORMACIÓN DE ORINA	350
8.3.1.FILTRACIÓN GLOMERULAR	350
8.3.2.REABSORCIÓN TUBULAR	352
8.3.2.1. Reabsorción en el túbulo contorneado proximal	355
8.3.2.2. Reabsorción en el asa de Henle	361
8.3.2.3. Reabsorción en la porción inicial del túbulo contorneado distal	363
8.3.2.4. Reabsorción y secreción en la porción final del túbulo contorneado distal y el túbulo colector	363
8.3.3.SECRECIÓN TUBULAR	365
8.3.3.1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona	366
8.3.4.DEPURACIÓN	367
8.4. COMPOSICIÓN BIOQUÍMICA Y QUÍMICA DE LA ORINA	369
8.5. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO	372
CAPÍTULO 9. REGULACIÓN DEL PH CORPORAL	373
9.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO	374
9.2. INTRODUCCIÓN	374
9.3. AMORTIGUADORES CORPORALES	374
9.3.1.TIPOS	375
9.3.2.FUNCIÓN Y REACCIONES EN QUE PARTICIPAN	376
9.3.2.1. Proteínas y aminoácidos	376
9.3.2.2. Hemoglobina	377
9.3.2.3. Fosfato	378
9.3.2.4. Bicarbonato	379
9.4. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO	381
RESPUESTAS A LOS CUESTIONARIOS DE CAPÍTULO	383
ABREVIATURAS	391
GLOSARIO	399
CONCLUSION	403
REFERENCIAS	405
GLOSARIO MOLECULAR	CD INCLUIDO

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Activación de los receptores asociados a proteínas G	29
Figura 1.1. Esquema de la célula hepática	31
Figura 1.2. Esquema de una célula neuronal	32
Figura 1.3. Esquema del operón LAC en ausencia de lactosa	33
Figura 1.4. Esquema del genoma con representación de genes inducidos y reprimidos	34
Figura 1.5. Señalización parácrina	35
Figura 1.6. Sistema endócrino	36
Figura 1.7. Hipófisis o glándula pituitaria	36
Figura 1.8. Células somatotropas	36
Figura 1.9. Producción de la hormona estimulante del crecimiento en células somatotropas	37
Figura 1.10. Sistema digestivo	38
Figura 1.11. Estómago	38
Figura 1.12. Célula parietal	38
Figura 1.13. Esquema de síntesis y secreción de ácido clorhídrico	39
Figura 1.14. Sistema renal	40
Figura 1.15. Riñón	40
Figura 1.16. Célula del túbulo contorneado proximal	40
Figura 1.17. Reabsorción de glucosa en célula del túbulo proximal	41
Figura 1.18. Sistema respiratorio	42
Figura 1.19. Pulmón	42
Figura 1.20. Estructura del alveolo con neumocitos tipo I y tipo II	42
Figura 1.21. Intercambio gaseoso	43
Figura 1.22. Sistema nervioso	44

Figura 1.23. Cerebro	44
Figura 1.24. Neurona	44
Figura 1.25. Biosíntesis y metabolismo de la serotonina	45
Figura 1.26. Sistema muscular	46
Figura 1.27. Musculo esquelético	46
Figura 1.28. Fibras musculares	46
Figura 1.29. Proceso de contracción muscular esquelética	47
Figura 1.30. Sistema circulatorio	48
Figura 1.31. Corazón	48
Figura 1.32. Cardiomiocito / Miocito / Célula miocárdica	48
Figura 1.33. Proceso de contracción en el miocardio	49
Figura 1.34. Membrana plasmática y sus partes	50
Figura 1.35. Esquema general de la comunicación celular y la transducción de señales	52
Figura 1.36. Principales tipos de receptores celulares	53
Figura 1.37. Estructura de los receptores acoplados a proteínas G	54
Figura 1.38. Activación y acción de receptores acoplados a proteínas G (GPCR's)	55
Figura 1.39. Mecanismo general de activación del efector adenilil ciclasa	57
Figura 1.40. Sistema de la fosfolipasa C	59
Figura 1.41. Estructura general de los receptores con actividad de cinasa de tirosina (RTK)	60
Figura 1.42. Receptores citosólicos o receptores tipo I	63
Figura 1.43. Receptores nucleares o receptores tipo II	63
Figura 1.44. Estructura de receptores nucleares / citosólicos	64
Figura 1.45. Receptor homodímero activado por hormona y co-activadores	65
Figura 1.46. Estructura de los dedos de zinc	66

Figura 1.47. Estructuras más comunes de los motivos de dedos de zinc	67
Figura 2. El sistema endócrino en el cuerpo humano	69
Figura 2.1. Breve cronología de las hormonas	71
Figura 2.2. Sistema endócrino	72
Figura 2.3. Clasificación de las hormonas de acuerdo a la distancia sobre la que actúan	75
Figura 2.4. Clasificación de las hormonas de acuerdo a su estructura	76
Figura 2.5. Síntesis y secreción general de las hormonas peptídicas	77
Figura 2.6. Síntesis, empaquetamiento y liberación de hormonas peptídicas	78
Figura 2.7. Hormonas amínicas derivadas de la tirosina	80
Figura 2.8. Estructura química del colesterol y algunas hormonas esteroideas	81
Figura 2.9. Acción de las hormonas esteroideas	82
Figura 2.10. Ubicación del hipotálamo en el cerebro	92
Figura 2.11. Tipos de neuronas en el hipotálamo	93
Figura 2.12. Adenohipófisis y hormonas adenohipofisiarias	96
Figura 2.13. Regulación de las hormonas adenohipofisiarias mediante el sistema porta-hipotálamo-hipofisiario	99
Figura 2.14. Sistema de control eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo	100
Figura 2.15. Sistema de control eje hipotálamo-hipófisis-gónadas	100
Figura 2.16. Secreción de oxitocina y vasopresina	101
Figura 2.17. Mecanismo de acción de la oxitocina en el músculo liso del útero grávido	102
Figura 2.18. Regulación del agua excretada en el riñón por la vasopresina	104
Figura 2.19. Glándula pituitaria o hipófisis	105
Figura 2.20. Síntesis de tirotropina en la adenohipófisis	107
Figura 2.21. Mecanismo de acción de TSH en la célula tiroidea	108
Figura 2.22. Esquema de señalización por fosfolipasa C	111

Figura 2.23. Regulación y transporte de hormonas androgénicas	112
Figura 2.24. Síntesis de GH	114
Figura 2.25. Control de la liberación de GH	115
Figura 2.26. Estructura de los IGFs	116
Figura 2.27. Retroalimentación negativa GH e IGF-I	118
Figura 2.28. Regulación de liberación de la prolactina	119
Figura 2.29. Efectos de la prolactina en la mama	120
Figura 2.30. Glándula tiroides	121
Figura 2.31. Estructura molecular de la triyodotironina (T3)	122
Figura 2.32. Estructura molecular de la tetrayodotironina (T4)	122
Figura 2.33. Reacción de activación de yoduro	124
Figura 2.34. Yodación de TG	125
Figura 2.35. Acoplamiento de DIT y MIT	126
Figura 2.36. Biosíntesis de hormonas tiroideas	127
Figura 2.37. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas	129
Figura 2.38. Clasificación de hipertiroidismo de acuerdo a sus causas	131
Figura 2.39. Clínica del hipotiroidismo	132
Figura 2.40. Localización de la glándula paratiroides	134
Figura 2.41. Mecanismo de acción de la PTH	136
Figura 2.42. Mecanismo de transporte del calcio en el riñón	137
Figura 2.43. Mecanismo de activación del receptor para hormona D	138
Figura 2.44. Estructura química del calcitriol o 1,25-dihidroxicolecalciferol	139
Figura 2.45. Estructuras químicas de la hormona D presentes en vegetales y seres humanos	140
Figura 2.46. Esquema general de síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol y su acción en los diferentes órganos	141

Figura 2.47. Vía metabólica de la síntesis de la hormona D3 y del 1,25-dihidroxicolecalciferol	142
Figura 2.48. Resumen de los principales mecanismo de acción del 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol)	144
Figura 2.49. Estructura de la glándula suprarrenal	148
Figura 2.50. Secreciones de la médula y de la corteza suprarrenal	149
Figura 2.51. Vía de síntesis de glucocorticoides	151
Figura 2.52. Vía de síntesis de mineralocorticoides	152
Figura 2.53. Biosíntesis de catecolaminas en el interior de la célula	155
Figura 2.54. Anatomía del útero y los ovarios	157
Figura 2.55. Ovogénesis	159
Figura 2.56. Ciclo ovulatorio	160
Figura 2.57. Mecanismo de acción de las hormonas esteroideas	162
Figura 2.58. Concentraciones hormonales plasmáticas en el embarazo	163
Figura 2.59. Fase proteohormonal del embarazo y fase hormonal esteroidea de la placenta	164
Figura 2.60. Control del eje hipotálamo-hipofiso-testicular	166
Figura 2.61. Efectos de las gonadotropinas en los tejidos efectores (células de Leydig y Sertoli)	167
Figura 2.62. Biosíntesis de la testosterona	168
Figura 2.63. Acción de la testosterona mediante sus diferentes receptores	169
Figura 2.64. Secreción de diferentes adipocinas en el adipocito	173
Figura 2.65. Acción general de la leptina en el hipotálamo	174
Figura 2.66. Representación esquemática de los receptores de leptina	175
Figura 2.67. Activación de diferentes vías por la unión leptina-receptor a JAK2	175
Figura 2.68. Mecanismo de acción de la leptina, haciendo hincapié en la activación de MAPKs	176
Figura 2.69. Acciones de la leptina en algunos núcleos del hipotálamo	177

Figura 2.70. Ubicación de páncreas en el cuerpo humano	178
Figura 2.71. Síntesis de la insulina	180
Figura 2.72. Estructura funcional de la insulina y su composición en aminoácidos de las cadenas A y B	182
Figura 2.73. Mecanismo de secreción de insulina por la célula beta del páncreas	183
Figura 2.74. Receptor de insulina	184
Figura 2.75. Activación de la vía de las MAPK por acción de la insulina	185
Figura 2.76. Regulación del transporte de glucosa por la insulina	187
Figura 2.77. Estructura general de los receptores GLUT	188
Figura 2.78. Esquema general de la captación de la glucosa en célula blanco mediante la insulina	192
Figura 2.79. Metabolismo de la insulina en tejidos blanco	193
Figura 2.80. Estructura molecular del glucagón	194
Figura 2.81. Síntesis de glucagón a partir del proglucagón en diferentes células del cuerpo	197
Figura 2.82. Vías metabólicas reguladas por el glucagón	200
Figura 2.83. Receptor de glucagón	201
Figura 2.84. Estructura de la somatostatina	202
Figura 2.85. Islote de Langerhans, inhibición y secreción de las células alfa y beta	204
Figura 2.86. Inhibición de la gastrina por la somatostatina	205
Figura 2.87. Estructura de la gastrina “pequeña” y “grande”	206
Figura 2.88. Actividad de la gastrina en la secreción de HCl	207
Figura 2.89. Mecanismo de acción directa de la gastrina en la célula parietal	208
Figura 2.90. Estructura de polipéptido pancreático	209
Figura 3. Sinapsis neuronal	211
Figura 3.1. Estructura de la neurona	212

Figura 3.2. Biosíntesis de acetilcolina	215
Figura 3.3. Biosíntesis y liberación de acetilcolina	216
Figura 3.4. Receptor muscarínico para acetilcolina	217
Figura 3.5. Síntesis de catecolaminas	219
Figura 3.6. Reacción de catabolismo de la dopamina	220
Figura 3.7. Catabolismo de las catecolaminas: adrenalina y noradrenalina	220
Figura 3.8. Esquema general de biosíntesis, almacenamiento, liberación e inactivación de las catecolaminas: dopamina y noradrenalina	221
Figura 3.9. Síntesis de endorfina tipo B, a partir del gen de la proopiomelanocortina (POMC)	223
Figura 3.10. Vía de señalización de sustancia P: fosfolipasa C	225
Figura 3.11. Vía de señalización de sustancia P: adenilatociclasa	225
Figura 3.12. Biosíntesis y catabolismo de histamina	227
Figura 3.13. Síntesis de GABA a partir de ácido glutámico	229
Figura 3.14. Estructura de las encefalinas	230
Figura 3.15. Síntesis de serotonina	231
Figura 3.16. Biosíntesis y metabolismo de la serotonina	231
Figura 4. Células sanguíneas en circulación periférica	235
Figura 4.1. Componentes de las fracciones de la sangre	238
Figura 4.2. Diferencia entre suero y plasma	239
Figura 4.3. Resumen de la hemostasia primaria	241
Figura 4.4. Fases de la respuesta plaquetaria posterior a la lesión vascular	242
Figura 4.5. Cascada de coagulación	243
Figura 4.6. Muestras de sangre humana obtenidas con Sistema Vacutainer	245
Figura 4.7. Esquema de la estructura tridimensional de la molécula del EDTA	246
Figura 4.8. Componentes del plasma	247
Figura 4.9. Glóbulos rojos, eritrocitos	250

Figura 4.10. Leucocito: monocito	251
Figura 4.11. Trombocitos, plaquetas	251
Figura 4.12. Proceso hematopoyético	253
Figura 4.13. Estructura de la médula ósea	254
Figura 4.14. Proceso de maduración del eritrocito: eritropoyesis	255
Figura 4.15. Proceso de síntesis de la serie mieloide y linfoide: leucopoyesis	257
Figura 4.16. Proceso de formación de las plaquetas: megacariopoyesis	258
Figura 4.17. Breve historia de los hallazgos del eritrocito	259
Figura 4.18. Eritrocito	260
Figura 4.19. Transporte de oxígeno por medio de los eritrocitos	261
Figura 4.20. Estructura de la hemoglobina A	262
Figura 4.21. Cadena polipeptídica de la globina beta	264
Figura 4.22. Molécula del grupo hemo	265
Figura 4.23. Ruta de biosíntesis del hemo	267
Figura 4.24. Síntesis del grupo hemo dentro de las células inmaduras eritroides	268
Figura 4.25. Vía anaerobia del metabolismo de la glucosa en el eritrocito	270
Figura 4.26. Metabolismo aerobio de la glucosa en el eritrocito por la vía de la hexosa monofosfato	271
Figura 4.27. Estructura de la membrana y el citoesqueleto eritrocitario	275
Figura 4.28. Estructura de la sustancia H, A y B	276
Figura 4.29. Grupos sanguíneos, sistema AB0	277
Figura 5. Estructura del músculo esquelético estriado	281
Figura 5.1. Sistema muscular del cuerpo humano	282
Figura 5.2. Músculo esquelético estriado	283
Figura 5.3. Músculo liso	284
Figura 5.4. Músculo cardiaco	284

Figura 5.5. Estructura de la fibra muscular	285
Figura 5.6. Estructura del sarcómero	287
Figura 5.7. Estructura de un filamento de miosina	288
Figura 5.8. Molécula de miosina	289
Figura 5.9. Disección de la miosina mediante proteasas	289
Figura 5.10. Estructura del fragmento S1 de la miosina	290
Figura 5.11. Estructura de los filamentos de actina	291
Figura 5.12. Estructura de α actinina	292
Figura 5.13. Proceso de contracción en el músculo esquelético estriado	294
Figura 6. La bioquímica del sistema digestivo	299
Figura 6.1. Sistema digestivo	302
Figura 6.2. Glándulas salivales	303
Figura 6.3. Reacción de hidrólisis de la lisozima	304
Figura 6.4. Acción de secretagogos e inhibición de la secreción de HCl	307
Figura 6.5. Secreción de HCl en la célula parietal	308
Figura 6.6. Reacción de HCl con las proteínas de la dieta (en la digestión)	309
Figura 6.7. Reacción de pepsina con proteínas	309
Figura 6.8. Reacción de sacarasa	311
Figura 6.9. Reacción de lactasa	311
Figura 6.10. Reacción de maltasa	312
Figura 6.11. Anatomía del hígado	313
Figura 6.12. Síntesis de ácidos biliares	314
Figura 6.13. Conjugación de ácidos biliares con taurina y glicina	315
Figura 6.14. Emulsión de grasas	316
Figura 6.15. Síntesis de bilirrubina no conjugada (o indirecta)	317

Figura 6.16. Reacción para la formación de bilirrubina conjugada y no conjugada	319
Figura 6.17. Metabolismo de bilirrubinas	320
Figura 6.18. Reacciones de las endopeptidasas	321
Figura 6.19. Reacción de tripsina	322
Figura 6.20. Reacción de quimotripsina	322
Figura 6.21. Reacción de las exopeptidasas	323
Figura 6.22. Reacción de amilasa pancreática	324
Figura 6.23. Reacción de lipasa pancreática	324
Figura 6.24. Reacción de fosfolipasa	325
Figura 6.25. Sitios hidrolizados por las fosfolipasas	326
Figura 6.26. Absorción intestinal de glucosa, galactosa y fructosa	327
Figura 6.27. Absorción de glicerol, ácidos grasos, colesterol y vitaminas liposolubles	328
Figura 6.28. Absorción intestinal de aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos por mecanismos de cotransporte	330
Figura 6.29. Cantidad de líquido ingerido, secretado, absorbido y excretado por el tubo digestivo	332
Figura 7. Esquema general de la anatomía del pulmón, desde un nivel macroscópico hasta el microscópico (neumocito tipo II)	335
Figura 7.1. Anatomía del sistema respiratorio	337
Figura 7.2. Neumocito tipo II	338
Figura 7.3. Ley de Laplace	339
Figura 7.4. Composición bioquímica del factor surfactante	340
Figura 7.5. Proteínas del factor surfactante	341
Figura 7.6. Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR)	343
Figura 8. Mecanismo de reabsorción en el túbulo contorneado proximal	347
Figura 8.1. Anatomía del sistema renal	348

Figura 8.2. Estructuras internas del riñón	349
Figura 8.3. Estructura de la nefrona, unidad funcional del riñón	350
Figura 8.4. Estructura del glomérulo renal	350
Figura 8.5. Proceso de formación de la orina	351
Figura 8.6. Vías de reabsorción: reabsorción paracelular y transcelular	353
Figura 8.7. Mecanismos celulares de reabsorción de sodio en la porción inicial del túbulo proximal	356
Figura 8.8. Reabsorción de glucosa por los cotransportadores de Na^+ - glucosa, en las células del túbulo contorneado proximal (TCP)	357
Figura 8.9. Acciones de los contratransportadores de Na^+/H^+ en las células del túbulo contorneado proximal	358
Figura 8.10. Acción de los contratransportadores de Na^+/H^+ en las células del túbulo contorneado proximal II	359
Figura 8.11. Mecanismos celulares de reabsorción de sodio en la porción terminal del túbulo proximal	360
Figura 8.12. Reabsorción pasiva de Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , urea y agua en la segunda mitad del túbulo contorneado proximal	360
Figura 8.13. Cotransportador de Na^+ - K^+ - 2Cl^- en la rama ascendente gruesa del asa de Henle	362
Figura 8.14. Reabsorción de Na^+ y secreción de K^+ por las células principales, en la última parte del túbulo contorneado distal y el túbulo colector	364
Figura 8.15. Sistema renina-angiotensina-aldosterona	367
Figura 8.16. Resumen de la filtración, la reabsorción y la secreción en la nefrona y el túbulo colector	368
Figura 9. Sistemas de regulación del pH en el cuerpo humano	373
Figura 9.1. Ecuación de Henderson - Hasselbalch	375
Figura 9.2. Tipos de amortiguadores fisiológicos según su naturaleza	375
Figura 9.3. Estructura general de los aminoácidos	376
Figura 9.4. Estructura del aminoácido arginina	376

Figura 9.5. Curvas de disociación de la hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina) y reducida (desoxihemoglobina)	377
Figura 9.6. Reacción de amortiguación en la hemoglobina	378
Figura 9.7. Reacción de amortiguación en buffer de fosfato	378
Figura 9.8. Ecuación Henderson - Hasselbalch para el buffer de fosfato	379
Figura 9.9. Reacción de amortiguación en buffer de bicarbonato	380
Figura 9.10. Ecuación Henderson - Hasselbalch para el buffer de bicarbonato	380

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1.1. Producción de GH en las células somatotropas - Señalización Endócrina	36
Tabla 1.2. Síntesis y secreción de ácido clorhídrico en la célula parietal - Señalización Parácrina	38
Tabla 1.3. Reabsorción de glucosa en células del túbulo proximal - Señalización Parácrina	40
Tabla 1.4. Intercambio gaseoso en el alvéolo - Señalización Parácrina	42
Tabla 1.5. Biosíntesis y metabolismo de la serotonina en la neurona - Señalización Neuronal	44
Tabla 1.6. Contracción del músculo esquelético - Señalización Neuronal	46
Tabla 1.7. Contracción del músculo cardíaco - Señalización Neuronal	48
Tabla 1.8. Receptores nucleares/citosólicos comunes y sus ligandos	62
Tabla 2.1. Sistema endócrino	73
Tabla 2.2. Receptores y vías de señalización de algunas catecolaminas	80
Tabla 2.3. Algunos ejemplos de hormonas humanas	83
Tabla 2.4. Comparación de hormonas peptídicas, esteroideas y amínicas (aminoácidos)	91
Tabla 2.5. Principales hormonas adenohipofisarias	95
Tabla 2.6. Hormonas hipofisiotrópicas	97
Tabla 2.7. Hormonas secretadas en la adenohipófisis	105
Tabla 2.8. Características de las hormonas tiroideas	123
Tabla 2.9. Requerimientos diarios de yodo	123
Tabla 2.10. Concentraciones plasmáticas de las hormonas durante el ciclo ovulatorio de la mujer, y en varones	160
Tabla 2.11. Células secretoras de hormonas pancreáticas en el islote de Langerhans	179
Tabla 2.12. Características de los transportes GLUT	188

Tabla 2.13. Acciones de la somatostatina en diferentes órganos	203
Tabla 3.1. Clasificación de los neurotransmisores	214
Tabla 3.2. Adrenoreceptores: subtipos, afinidad, segundos mensajeros y efectos	222
Tabla 3.3. Receptores de histamina	227
Tabla 3.4. Función, síntesis, receptores y catabolismo de algunos neurotransmisores	232
Tabla 4.1. Serie eritroblastica: nomenclatura de los precursores eritroides e información comparativa	255
Tabla 4.2. Proceso de maduración de los leucocitos: leucopoyesis	256
Tabla 4.3. Nomenclatura de las cadenas de globina	263
Tabla 4.4. Propiedades de GLUT1 en el eritrocito	269
Tabla 4.5. Principales proteínas de membrana del eritrocito	273
Tabla 4.6. Principales proteínas esqueléticas del eritrocito	274
Tabla 4.7. Principales sistemas sanguíneos	275
Tabla 5.1. Proteínas accesorias del sistema muscular	292
Tabla 5.2. Diferencias bioquímicas entre el músculo esquelético, cardiaco y liso	296
Tabla 6.1. Clasificación de las fosfolipasas	325
Tabla 6.2. Tipos de enzimas que digieren los ácidos nucleicos	326
Tabla 6.3. Transportadores de aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos presentes en la membrana luminal de los enterocitos	330
Tabla 8.1. Resumen de los procesos de reabsorción y secreción tubular	365
Tabla 8.2. Comparación de los contenidos moleculares en el plasma sanguíneo, el filtrado glomerular y la orina	370
Tabla 8.3. Composición molecular de la orina y sus concentraciones normales en adultos en orina recolectada en 24 horas	371

INTRODUCCIÓN

Escribir un libro que contenga las temáticas a tratar en un curso de Bioquímica del Cuerpo Humano, es un reto interesante en el que nos internamos en nuestro cuerpo y estudiamos los procesos bioquímicos que ocurren en los sistemas, órganos, tejidos y células de nuestro organismo. Un apasionante viaje a través de la lectura y escritura que ha permitido incursionar en los textos, como libros y artículos que contienen la información primaria y secundaria de los procesos metabólicos específicos en células de acuerdo al órgano en que se ubican, con las reacciones químicas específicas que constituyen la Bioquímica avanzada que no contempla los procesos metabólicos de la Bioquímica general, ya que se establecen en este texto aquellas reacciones específicas y características de nuestros órganos como organismos pluricelulares y que se dirigen a cursos de Bioquímica aplicada, dirigida a estudiar órganos y sistemas.

Este constituye un texto que describe los procesos bioquímicos de la señalización celular, enfatizando la importancia de los receptores celulares, los ligandos específicos en nuestro organismo, los mensajeros secundarios activados y sus funciones, para iniciar las respuestas celulares específicas y dirigidas de acuerdo a los mensajeros primarios que las estimulan, estos aspectos son fundamentales para que el lector conozca y reflexione en la especificidad biológica existente entre las señales moleculares que estimulan a las células y las respuestas metabólicas complejas que ocurren en nuestros órganos, temática importante para iniciar el estudio de la Bioquímica del Cuerpo Humano. Como ligandos celulares de interés en el libro tenemos a las hormonas y neurotransmisores, las primeras producidas en las glándulas endocrinas como hormonas que desencadenan estímulos en células blanco provocando cascadas de señalización que activan procesos celulares al ejercer funciones dentro de las que se distinguen procesos de activación transcripcional y traduccional para provocar la síntesis de ARNs y proteínas que funcionan como enzimas que implican que las células de órganos específicos respondan realizando procesos metabólicos específicos y característicos de los órganos - células blanco; y los segundos como moléculas producidas en las neuronas del sistema nervioso y que son quienes estimulan o inhiben la respuesta neuronal de un sistema fundamental para coordinar funciones corporales vitales. El discurso temático de las diferentes hormonas con sus estructuras moleculares y características fisicoquímicas de ellas, acción metabólica en sus células blanco con sus mecanismos de acción bioquímica conduce un panorama bioquímico de ellas, aspecto que se ha cuidado y mantenido en el texto para diferenciarlo de un documento de fisiología. Se estudia hipotálamo, hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas, suprarrenales y gónadas, además de tejido adiposo. Se ha enfatizado el aspecto Bioquímico de ellas y sus funciones.

La sangre es un tejido importante en el cuerpo humano y se describe su importancia Bioquímica en nuestro cuerpo, enfatizando los contenidos moleculares del plasma, las células que contiene y el papel que el eritrocito posee desde el punto de vista molecular al poseer la proteína hemoglobina con su tipos y función bioquímica además de la

importancia de las proteínas de membrana que esta célula posee para definir los tipos sanguíneos existentes en la especie humana y las características moleculares de ellos.

Como estructuras de soporte corporal se presenta la Bioquímica del músculo, destacando las biomoléculas que contiene la unidad funcional de este tejido que es el sarcomero, con sus filamentos gruesos y delgados, constituidos de proteínas contráctiles como miosina, actina, tropomiosina, troponina (C, T e I) y otras proteínas propias de este tejido; todas ellas moléculas con estructura característica y propiedades fisicoquímicas además de la función que poseen en la contracción muscular, una temática con el énfasis en los aspectos bioquímicos para fortalecer este conocimiento.

Se describe la importancia Bioquímica del sistema digestivo y los órganos que lo constituyen, así como sus secreciones y contenidos moleculares con el aspecto bioquímico metabólico que lo hace característico como: la digestión de las macromoléculas de la dieta que se ingieren y se procesan bioquímicamente para obtener de ellos los nutrimentos que contienen y que son las biomoléculas necesarias para que al absorberse sean distribuidos a los órganos que los utilizan como biomoléculas a partir de las cuales se realizan procesos metabólicos específicos que permiten la sobrevivencia de nuestros órganos y la especificidad en su función. Se establecen contenidos moleculares, características fisicoquímicas y las reacciones propias de cada tejido y órgano. Se hace énfasis en la Bioquímica de las diferentes secreciones en este sistema, como saliva, jugo gástrico, jugo pancreático, *mucus entericus*; evidenciando sus contenidos moleculares y las reacciones de síntesis y catabolismo de ellos y el efecto bioquímico que tienen en el proceso digestivo.

Para el sistema respiratorio se establece la importancia Bioquímica del factor surfactante al describir que es, su contenido molecular y su función alveolar, destacando que el transporte de gases en la respiración es un aspecto fisiológico que no es abordado.

Como parte fundamental para secretar los catabolitos corporales existe el sistema renal, con la formación de orina, aspecto que se ha descrito como Bioquímica de su formación en la nefrona, filtrando en el glomérulo el plasma sanguíneo y obteniendo el filtrado glomerular para que al ser distribuido al túbulo renal se reabsorban los solutos o moléculas aún importantes en nuestro cuerpo, obteniendo la orina enfatizando su formación y contenido molecular. Un sistema que produce hormonas y en el actúan otras de ellas, se destaca el sistema renina angiotensina aldosterona, enfatizando la bioquímica del mismo.

En nuestro cuerpo existe una variedad de sistemas amortiguadores o buffer que permiten mantener el pH corporal en las condiciones fisiológicas necesarias para su buen funcionamiento. Se establece los sistemas amortiguadores proteicos que posee el cuerpo humano, los amortiguadores como fosfatos, bicarbonatos con sus pares ácido-base para lograr el equilibrio en el pH corporal y establecemos el papel Bioquímico de los mismos.

Se elabora este libro como Tesis profesional de tipo de revisión bibliográfica, estableciendo que es una compilación de la información documental publicada de las temáticas tratadas, una vasta selección de información que ha implicado la búsqueda de la información, su lectura, selección de conceptos - datos y la redacción propia para dar el formato presentado,

citando referencialmente las fuentes de información de las que se obtienen los fundamentos y aspectos teóricos integrados por las autoras de este trabajo, destacando la originalidad en el formato de presentación y en la extensión del documento generado. El documento es apoyado por el CD anexo, en el que se ubican diferentes aspectos moleculares de los conceptos en los que se hace referencia a que el lector visualice el CD, ya que no se repite la información del texto, si no que constituye información adicional que es de utilidad al lector para enfatizar la Bioquímica de lo que se está tratando en los diferentes párrafos del texto. Lo invitamos a hacer uso de ambos constructos: el libro y su CD, diseñado para cubrir las expectativas Bioquímicas del Cuerpo Humano.

Es importante destacar que este libro es soporte a la enseñanza de la asignatura Bioquímica de Sistemas en las dos carreras que se imparten en la FES-C UNAM, Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica y Licenciatura en Farmacia; recalando que su contenido es mucho más amplio de lo que es el programa de la materia, razón por la que no ha sido construido para uso exclusivo de ella, si no que se visualiza como una fuente documental de apoyo al aprendizaje de la Bioquímica del Cuerpo Humano, y que puede ser utilizado por estudiantes y profesionistas del área de la salud a quienes les interese su contenido, como: Médico, Enfermería, Biólogo, Nutriólogo, entre otros.

La construcción de este material, cubre las expectativas de autoras y asesora de tesis, refleja nuestro interés en la temática y se presenta para el uso de quienes lo consideren un material importante en el que se compila la información más importante de la Bioquímica del Cuerpo Humano.

OBJETIVO

Elaborar un libro escrito de *Bioquímica del Cuerpo Humano*, a través de la recopilación de información documental, su lectura y selección para construir organizadores gráficos y estrategias de aprendizaje que nos ayuden a relacionar conceptos, estructuras, reacciones y metabolismo; asimismo realizar un material digital que contenga la información básica de diferentes moléculas que se encuentran en el libro, a través de la búsqueda de información en diferentes fuentes, principalmente bases de datos actualizadas, artículos y libros, su selección y empleo de organizadores gráficos; para que el lector pueda consultar estructuras e información adicional que le permitan comprender mejor el contenido de los capítulos en el libro, correlacionando la información adicional de las moléculas con su funcionalidad o participación en diversos procesos bioquímicos. De esa manera permitiendo visualizar el fundamento teórico de la bioquímica aplicada a órganos, sistemas, tejidos y células especializadas del cuerpo humano, contenido que va dirigido a los profesionales del área de la salud que requieran estos fundamentos, como los estudiantes de la Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM, para la cual se incluirán temas que integran el programa de la asignatura Bioquímica de Sistemas.

CAPÍTULO 1. SEÑALIZACIÓN CELULAR

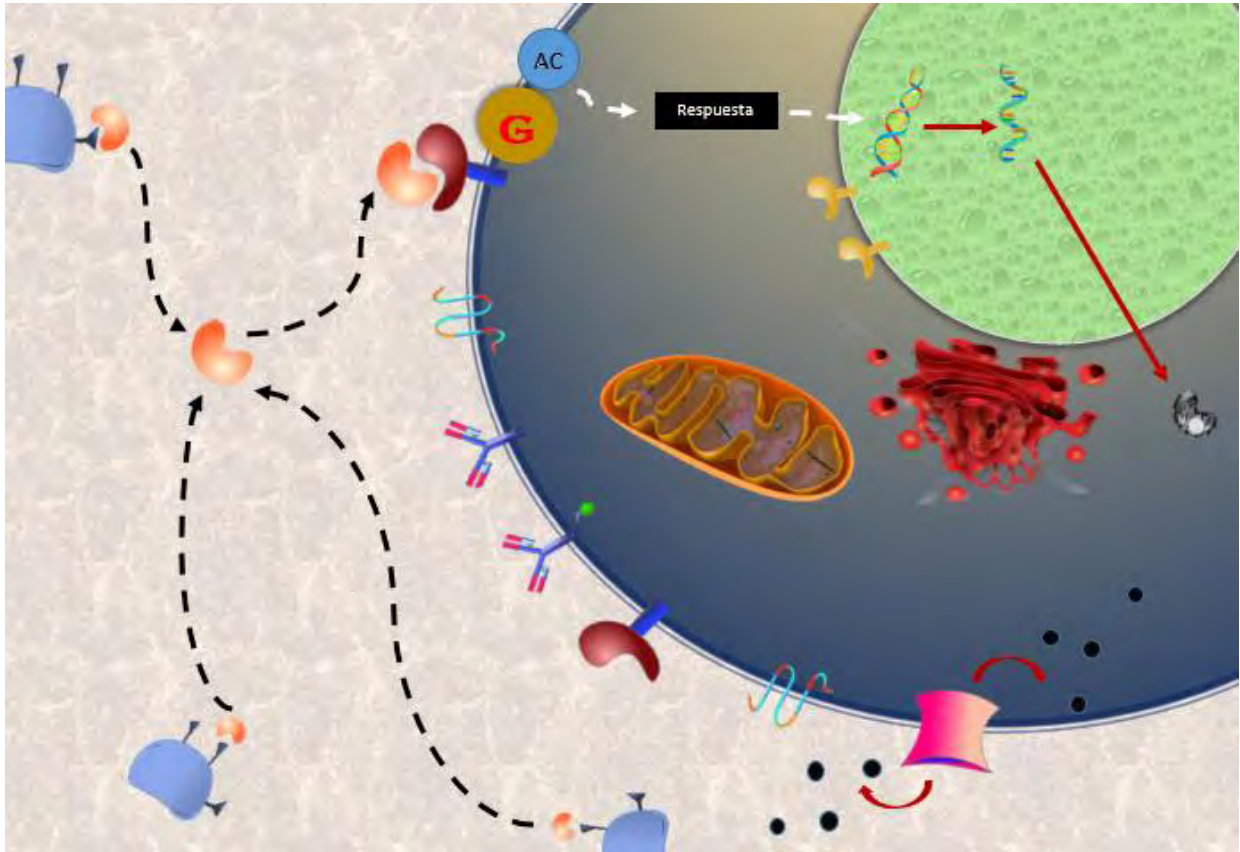


FIGURA 1.
ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES ASOCIADOS A PROTEÍNAS G

Se esquematiza el proceso general de activación de un receptor unido a proteína G; cuando el ligando se une a un receptor acoplado a proteína G, éste cambia su estructura para favorecer la formación de AMPc y éste segundo mensajero activa una cadena de respuestas celulares que culminan en la síntesis de una proteína funcional.

Imagen de elaboración propia.


1.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO

Las células del cuerpo humano se caracterizan por poseer mecanismos moleculares que permiten la comunicación entre ellas, generando respuestas metabólicas específicas y características de órganos y sistemas; como consecuencia se produce la necesidad de estudiar los procesos moleculares que ocurren entre las células de nuestro cuerpo, los cuales permiten el envío de señales moleculares en forma de ligandos que interactúan en células diana, mismas que poseen los receptores celulares que dan identidad y especificidad biológica a la célula y cuya respuesta química-metabólica debemos conocer y fundamentar bioquímicamente para establecer la importancia de los mensajeros secundarios celulares y las cascadas de señalización que en ellas se desencadenan, para que las células respondan con procesos metabólicos específicos de acuerdo al estímulo recibido, además de ubicar la importancia de las señales bioquímicas que activan procesos transcripcionales en las células para producir RNAm y proteínas, y por tanto la actividad celular metabólica de cada célula.


1.2. INTRODUCCIÓN

Para poder sobrevivir cada organismo realiza diferentes actividades, por ejemplo el metabolismo y la reproducción; los organismos unicelulares son capaces de realizar estas tareas por sí mismos, sin embargo, en los organismos pluricelulares como es el caso de los seres humanos, la situación se vuelve un poco más compleja ya que las tareas se reparten entre diversos sistemas, órganos, tejidos y células especializadas; de ese modo, la interacción entre los diferentes tipos de células y su entorno es primordial para llevar a cabo correctamente todas las funciones corporales.

Una de las características distintivas de los seres vivos es la capacidad para poder percibir señales del espacio exterior y responder a ellas (Gama, 2004: 59); la célula como unidad fundamental de la vida también cumple esa función; en ella la comunicación con el medio extracelular requiere de una gran variedad de mecanismos regulados y dirigidos por diversas moléculas responsables de la coordinación de funciones corporales. Así es como en este capítulo se logrará conocer cada uno de los elementos que intervienen en la señalización celular desde la membrana, los receptores y sus tipos, hasta las moléculas señalizadoras y sus efectos.

Es difícil imaginar cómo en una sola persona existen miles de células especializadas; cada una de forma y función única y que a su vez poseen todas un genoma idéntico compuesto de 46 cromosomas, es decir, son células diploides y que son características de los diferentes órganos que estructuran nuestro cuerpo. Además, poseemos células haploides: los gametos, que corresponden al óvulo y el espermatozoide, donde cada uno se caracteriza por poseer en el núcleo celular 23 cromosomas, esperando dar vida a un nuevo ser al fecundarse. (Cobián & Eguiarte, 2002: 1) Si la información genética de las células somáticas es idéntica, ¿Cómo logra cada célula especializarse? La respuesta se encuentra en la manera en la que cada uno de los genes que forman ese ADN [ver en  anexo] se expresan; es decir, en cada célula los genes pueden estar: suprimidos, y por

tanto no expresarse, o por lo contrario se expresan o se encuentran inducidos, transcribiéndose y traduciéndose para dar lugar a proteínas que participan en procesos metabólicos como enzimas características de rutas metabólicas específicas, de una célula, un tejido, órgano o sistema. Por ejemplo:

- a) La célula hepática dentro de las muchas funciones metabólicas que posee, es capaz de producir el diglucurónido de bilirrubina, también conocida como bilirrubina conjugada o directa [ver en  anexo], molécula que es enviada a canal biliar y almacenada en la vesícula biliar para formar parte de los componentes de la bilis. La enzima que sintetiza la bilirrubina conjugada es la diglucuroniltransferasa, una proteína funcional codificada en su genoma, por tanto en un gen que se transcribe (síntesis de RNAm y copia del gen) y que se traduce o se sintetiza en proteína. La expresión del gen es lo que permite que esta célula tenga la capacidad bioquímica de producir esa enzima y por tanto realizar la síntesis de bilirrubina conjugada. [Ver Figura 1.1.]

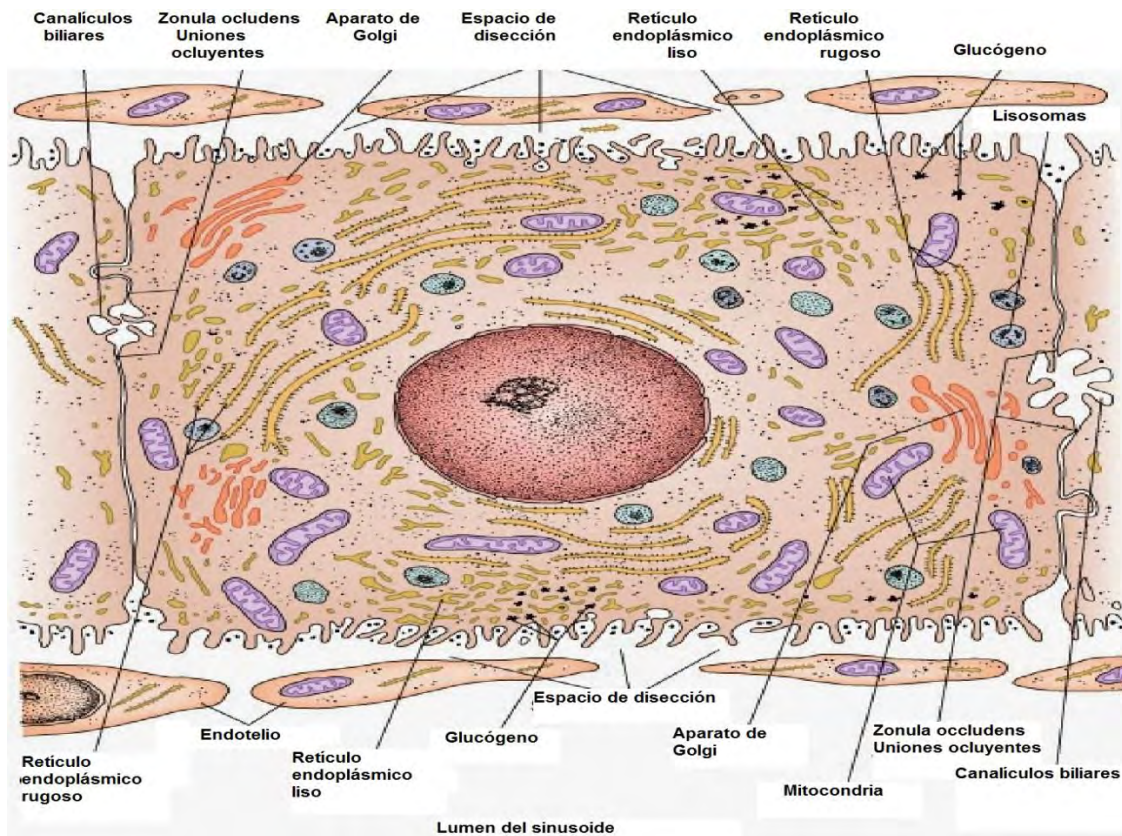




FIGURA 1.1.
ESQUEMA DE LA CÉLULA HEPÁTICA

Se muestra figura del hepatocito, en la que se distingue su morfología y organelos propios. Se destaca esta célula por su participación en la producción de bilirrubina conjugada, una función propia de este tipo celular que implica la expresión del gen codificador para la enzima diglucuronil transferasa.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ylvPMN>, Fecha de consulta 2 de septiembre de 2017.

- b) La neurona, como célula funcional del cerebro, es característica por su morfología y por sus funciones, dentro de las que destaca la producción de neurotransmisores y se cita acetilcolina [ver en  anexo], una molécula que se produce a partir de Acetil Coenzima A [ver en  anexo] más colina, reacción catalizada por la enzima acetil colin transferasa, una molécula proteíca que es codificada por un gen dentro del genoma y que al transcribirse da como producto un RNAm que se traduce y se sintetiza en proteína. Esta enzima permite la formación del enlace éster característico de acetilcolina, un neurotransmisor excitatorio propio de las neuronas acetil colinérgicas. [Ver Figura 1.2.]

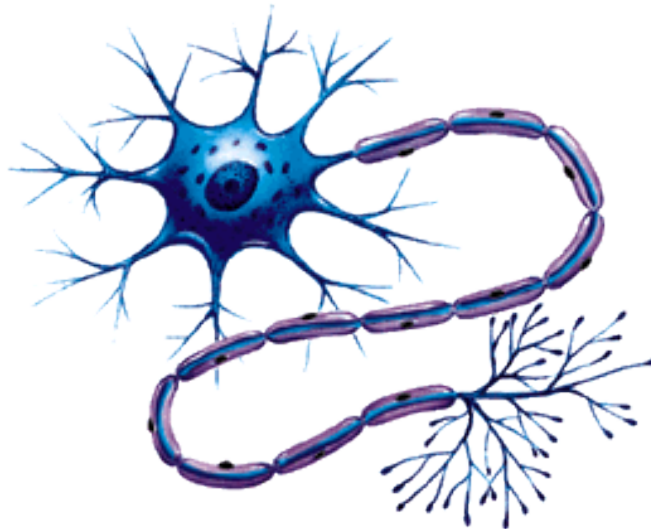


FIGURA 1.2.
ESQUEMA DE UNA CÉLULA NEURONAL

Se muestra figura de la neurona, en la que se distingue su morfología y organelos propios. La importancia de esta célula radica en la producción de neurotransmisores como la acetilcolina, una función propia de este tipo celular que implica la expresión del gen codificador para la enzima acetil colin tranferasa.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2gcCKxk>, Fecha de consulta 2 de septiembre del 2017.

De acuerdo a la expresión o inducción de genes y su opuesto, represión de la expresión de genes, debemos ubicar que todas las células de nuestro cuerpo poseen un genoma idéntico y el o los genes que tenga inducidos definirán las proteínas que la célula produzca, y por tanto su función corporal y bioquímica en nuestro cuerpo. [Ver Figura 1.3.]

La inducción y represión de genes es clave en las funciones corporales de nuestras células, aspecto que para nosotros es relevante. (Cobián & Eguiarte, 2002: 1) Un característico de la inducción y represión de genes es el operón LAC para procariotes que se observa en la Figura 1.4.

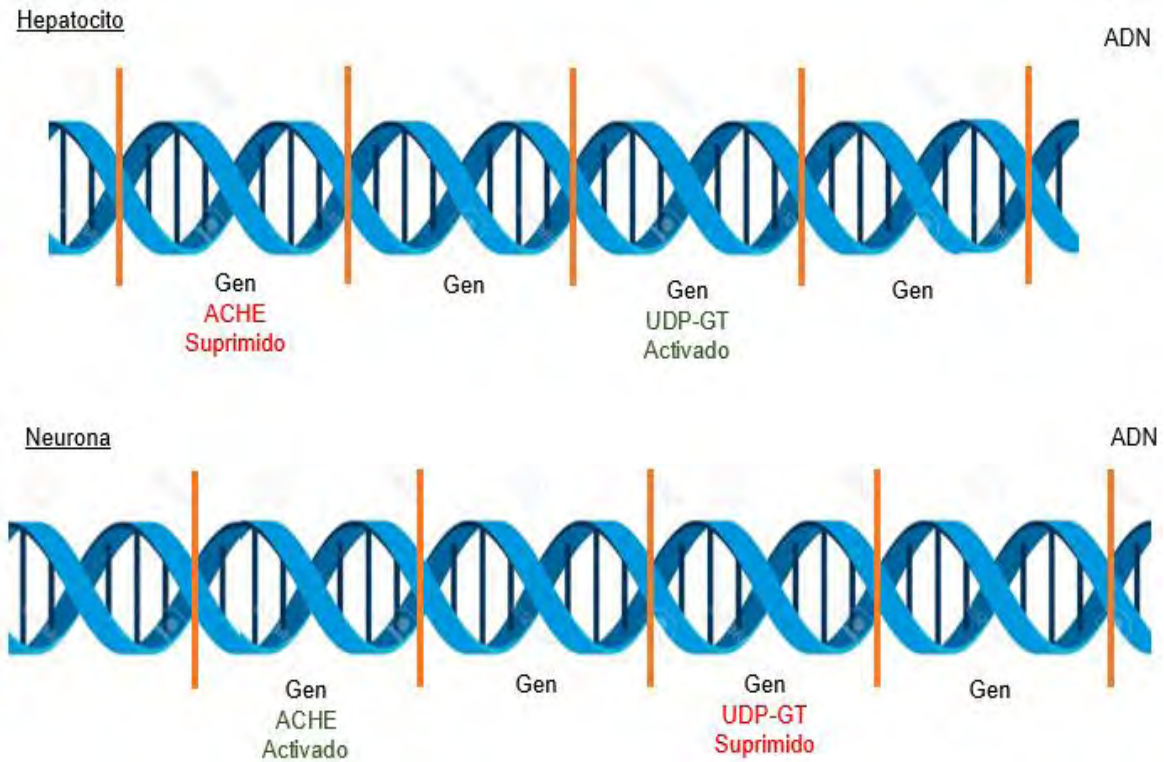


FIGURA 1.3.

ESQUEMA DEL GENOMA CON REPRESENTACIÓN DE GENES INDUCIDOS Y REPRIMIDOS

A pesar de tener el mismo genoma, cada célula es única y especializada; por ejemplo, en un hepatocito se expresa el gen que codifica para la enzima Uridindifosfato-glucuronil transferasa (UDP-GT), encargada de convertir la bilirrubina indirecta a bilirrubina directa, una forma en la que es fácilmente eliminada por la bilis, sin embargo, tiene suprimido el gen que codifica para la enzima acetilcolinesterasa (ACHE); por otro lado, una neurona con el mismo ADN tendría suprimido el gen UDP-GT y activo el gen ACHE, ayudándole a la hidrólisis de acetilcolina, un neurotransmisor.

Imagen de elaboración propia.

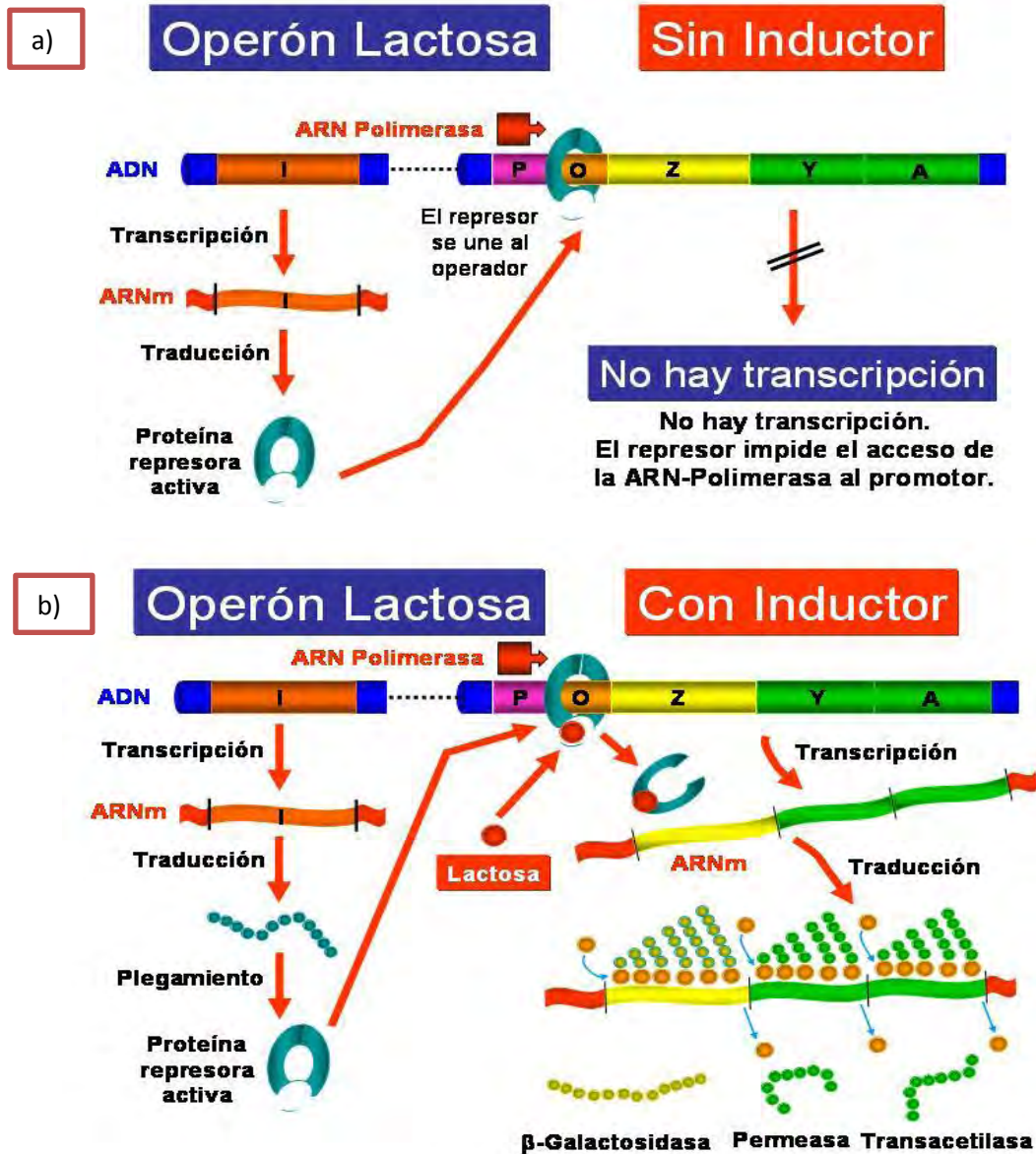


FIGURA 1.4.

ESQUEMA DEL OPERÓN LAC EN AUSENCIA DE LACTOSA

En la figura: I-Gen represor; P-Gen promotor; O-Gen operón; Z, Y y A- Genes estructurales. Se muestra figura del operón LAC para procariones, en la que se distingue la figura gráfica con la que se explican sus partes, nombres y funciones. a) La proteína represora interactúa en el gen operador "O" gracias a que sus genes reguladores se transcriben y traducen. Se destaca que el gen promotor es reconocido por la RNA polimerasa, enzima que copia o transcribe al gen estructural. Cuando la enzima reguladora está adherida al operador la enzima RNA polimerasa no transcribe el gen estructural y la síntesis de la proteína con actividad funcional o enzima no ocurre. El modelo es denominado reprimido. b) En presencia de lactosa (inductor), esta utiliza a la enzima reguladora y cambia su conformación soltando al operador y dejando libre acceso a la RNA polimerasa para unirse al promotor y haciendo que se transcriban los genes estructurales (Z, Y y A) y se expresen para metabolizar lactosa. El modelo es denominado inducido.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Ab55NO>, Fecha de consulta 2 de septiembre del 2017.

La capacidad para comunicarse es una característica distintiva de todos los seres vivos, hecho que también incluye a las células especializadas; en ellas la comunicación es distinta dependiendo de varios factores como es la ubicación de las células, sus receptores y las moléculas señalizadoras que se envían como mensajes, a estas moléculas se les denomina ligandos y pueden ser mensajeros primarios de diferente tipo molecular como: hormonas, neurotransmisores, fármacos, drogas, entre otros. Se entiende por señalización celular al proceso donde una señal molecular o estímulo del medio extracelular es convertido en una respuesta por una célula; por tanto, se pueden distinguir tres etapas: reconocimiento de la señal por el receptor, transducción o cambio del mensaje extracelular a uno intracelular, y efecto o cambio de la conducta celular. (Universidad de Santiago de Chile, 2017: 3)

1.3. TIPOS DE COMUNICACIÓN CELULAR: LAS CÉLULAS EN EL CUERPO HUMANO

En base a las señales por las cuales se comunican las células definiremos cuatro tipos de comunicación:

1.3.1. ENDÓCRINA

Cuando las moléculas señalizadoras son hormonas, la señal se envía a todo el cuerpo por medio de su secreción al torrente sanguíneo. Por ejemplo, la producción de somatotropina (GH) [ver en 🌐 anexo] en las células somatotropas. [Ver Figuras 1.6. a 1.9.]

1.3.2. PARÁCRINA

Las señales parácrinas son liberadas por un tipo de célula que actúa sobre otro tipo de célula cerca de ella, como se muestra en la Figura 1.5.; estas señales suelen ser captadas por la célula diana, o bien son degradadas con rapidez por la acción de enzimas. (Staton & Levy, 2009: 35) Por ejemplo, en los sistemas digestivo y renal, la señalización empleada para la secreción o reabsorción se da por señalización parácrina, por ejemplo, la gastrina [ver en 🌐 anexo] (secretada por las células G), que tiene sus receptores en la membrana basal de las células parietales del estómago obtiene el estímulo para la secreción del ácido clorhídrico. (Tortora, 2006: 987)

FIGURA 1.5. SEÑALIZACIÓN PARÁCRINA

Se observa la señal liberada por una célula cuya señal es percibida por células cercanas a ella. [Ver ejemplos en Figuras 1.10. a 1.13., 1.14. a 1.17., y 1.18. a 1.21.]

Imagen tomada de: Staton & Levy, 2009: 35

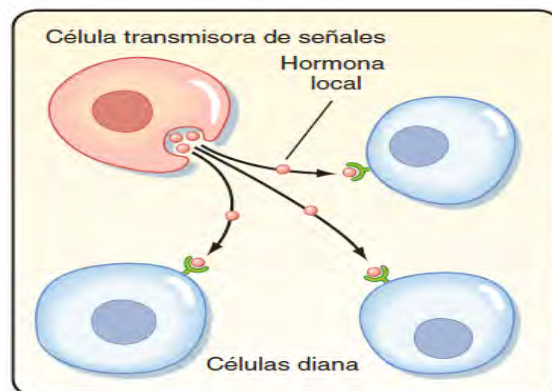
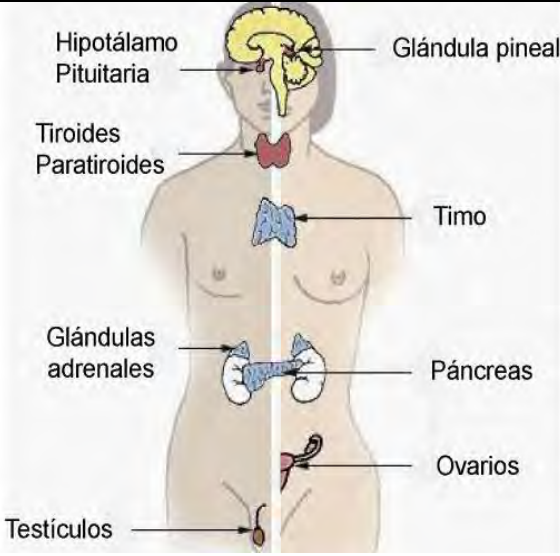
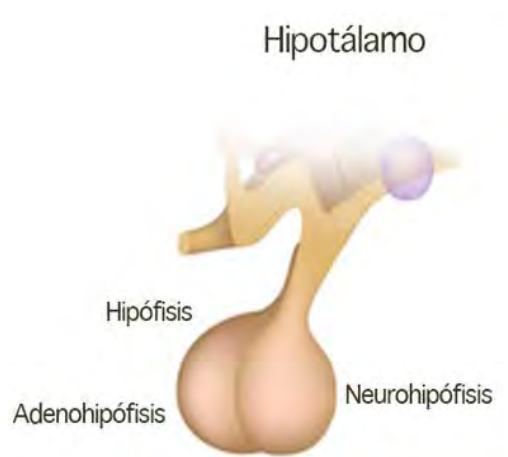




TABLA 1.1. PRODUCCIÓN DE GH EN LAS CÉLULAS SOMATÓTROPAS - SEÑALIZACIÓN ENDÓCRINA

SISTEMA	ÓRGANO (S) INVOLUCRADO (S)	CÉLULA DE IMPORTANCIA BIOQUÍMICA
 <p>FIGURA 1.6. SISTEMA ENDÓCRINO Imagen tomada de: http://bit.ly/2yMlg6p, Fecha de consulta 16 de octubre del 2017.</p>	 <p>FIGURA 1.7. HIPÓFISIS O GLÁNDULA PITUITARIA Imagen modificada de: http://bit.ly/2yocxUT, Fecha de consulta 16 de octubre del 2017.</p>	 <p>FIGURA 1.8. CÉLULAS SOMATÓTROPAS Imagen tomada de: http://bit.ly/2xIwSSQ, Fecha de consulta 16 de octubre de 2017.</p>
<p>Función. Síntesis y segregación de hormonas al torrente sanguíneo. (Koolman & Röhm, 2012: 380)</p>	<p>Función. La neurohipófisis segrega hormonas reguladoras de la homeostasis. (Koolman & Röhm, 2012: 380)</p>	<p>Función. Producción de la hormona estimulante del crecimiento (GH o somatotropina). [Ver en  anexo] (Koolman & Röhm, 2012: 380)</p>

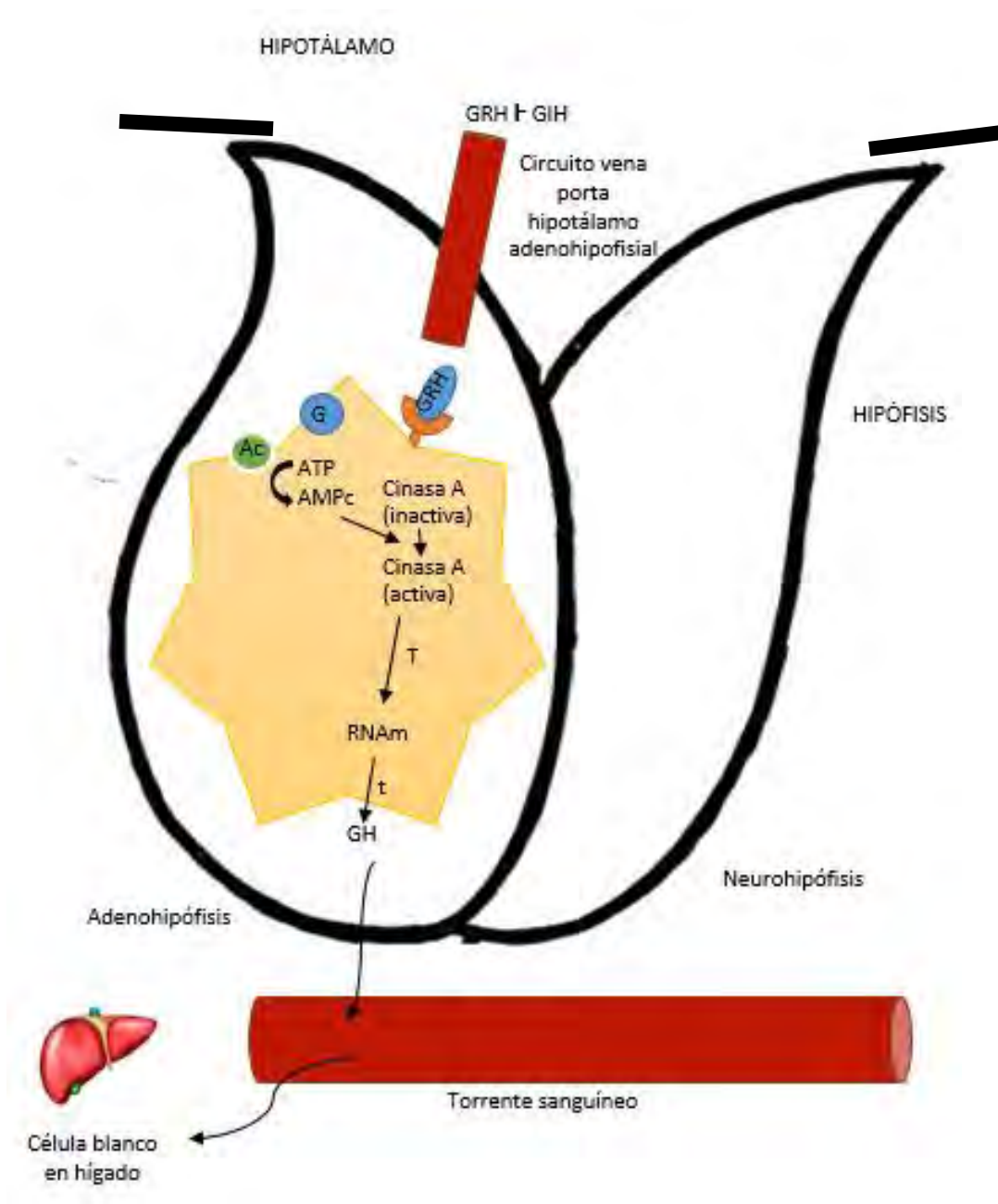
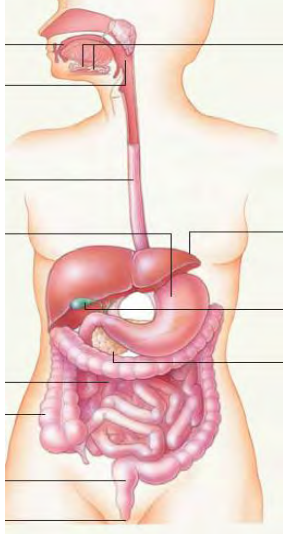
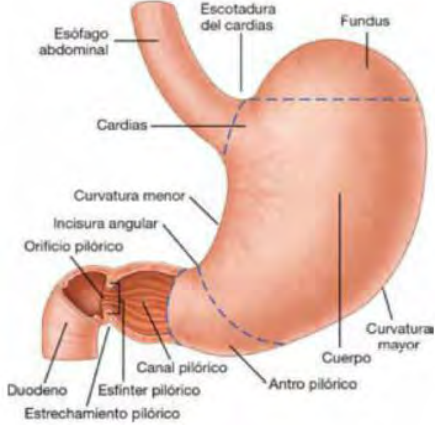



FIGURA 1.9.
PRODUCCIÓN DE LA HORMONA ESTIMULANTE DEL CRECIMIENTO EN CÉLULAS SOMATÓTROPAS

En el hipotálamo se libera la hormona hipotálamica estimuladora de la secreción de la hormona del crecimiento (GRH), la cual pasa mediante el circuito vena porta-hipotálamo-adenohipofisial a la adenohipofisis donde se ubica su receptor en la célula somatotropa; la unión ligando-receptor cambia la conformación de la proteína G [ver en anexo] y trae como consecuencia la formación de AMPc [ver en anexo], quien activa Cinasas A y trae como respuesta la expresión del gen que codifica para la GH. GH pasa al torrente sanguíneo para finalmente llegar a su célula blanco en el hígado. (Regalado, López & Juárez, 2012: 30)

Imagen de elaboración propia.

TABLA 1.2 SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO EN LA CÉLULA PARIETAL - SEÑALIZACIÓN PARÁCRINA

SISTEMA	ÓRGANO (S) INVOLUCRADO (S)	CÉLULA DE IMPORTANCIA BIOQUÍMICA
 <p>FIGURA 1.10. SISTEMA DIGESTIVO Imagen tomada de: Starr, Taggart, Evers & Starr, 2009: 704.</p>	 <p>FIGURA 1.11. ESTÓMAGO Imagen tomada de: Drake, Wayne, Volgl & Mitchell, 2013: 154.</p>	 <p>Célula oxíntica (parietal) Figura 1.12. CÉLULA PARIETAL Imagen tomada de: Gartner & Hiatt, 2008: 386.</p>
<p>Función. Degrada alimentos para ser absorbidos y utilizados por las células del cuerpo, además de absorber agua, vitaminas, minerales y eliminar desechos. (Tortora, 2006: 967)</p>	<p>Función. Produce secreción gástrica. Sirve como una cámara de mezclado y reservorio de los alimentos. También se descomponen y absorben algunos nutrientes. (Tortora, 2006: 982)</p>	<p>Función. Produce factor intrínseco (necesario para la absorción de la vitamina B12) y ácido clorhídrico. (Tortora, 2006: 985)</p>

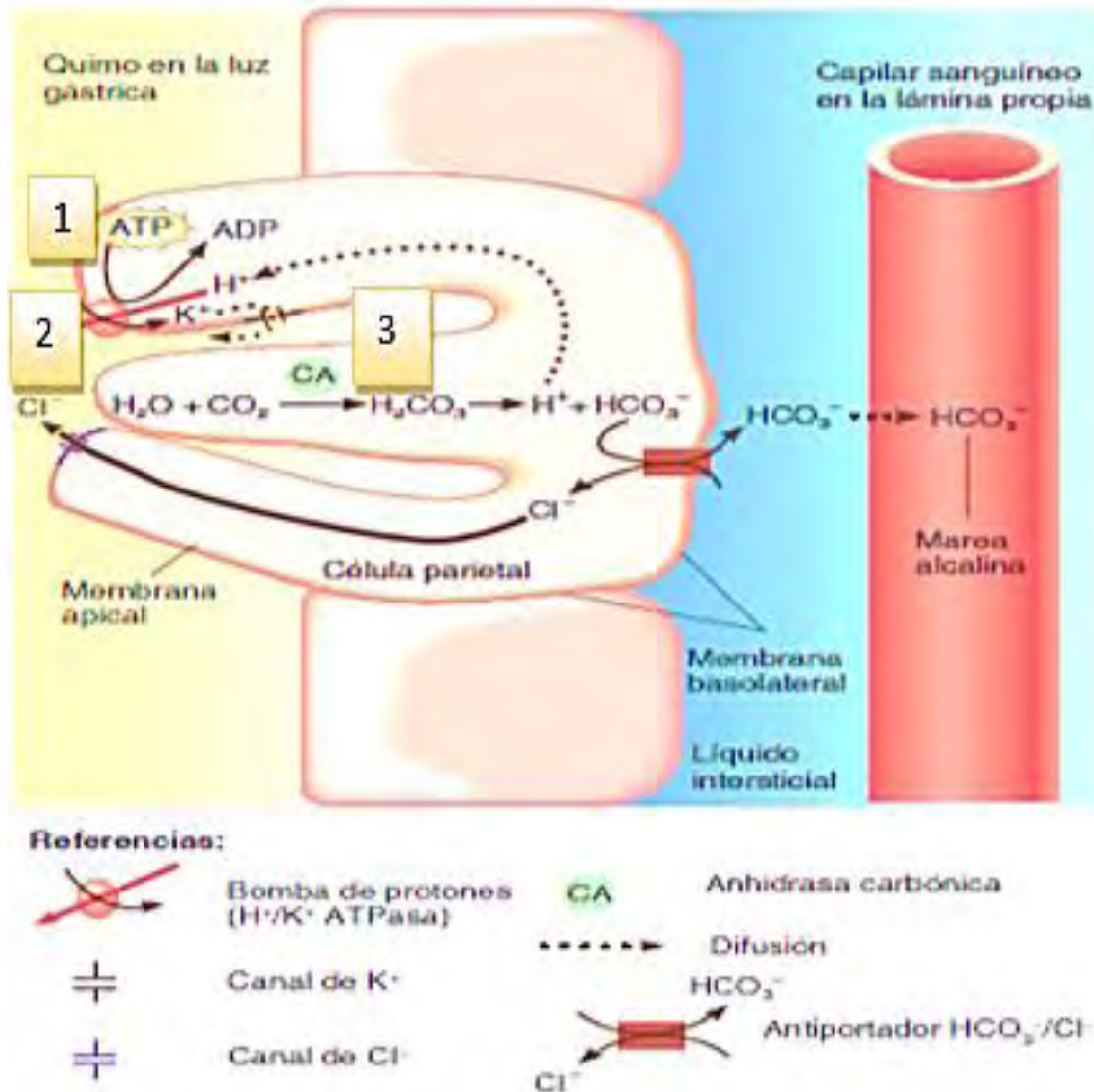
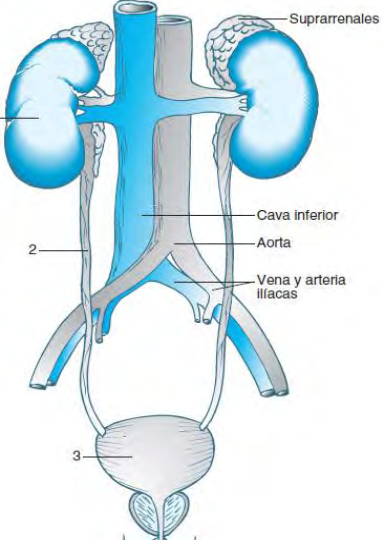
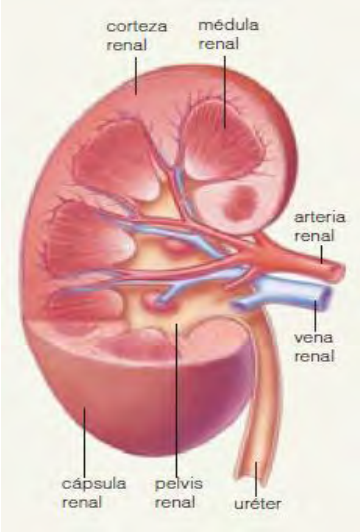



FIGURA 1.13.
ESQUEMA DE SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO

1. La bomba de protones motorizada por la H⁺/K⁺ ATPasa [ver en anexo] transporta activamente H⁺ hacia la luz y capta iones de potasio (K⁺) [ver en anexo] hacia la célula. 2. El Cl⁻ y K⁺ difunden hacia la luz por canales de Cl⁻ y K⁺ de la membrana apical. 3. La anhidrasa carbónica [ver en anexo] cataliza la formación de H₂CO₃, a partir de H₂O y CO₂. Esto genera una fuente de H⁺ y iones HCO₃⁻ que se acumula en citosol y sale de la célula en intercambio con Cl⁻ a través del transportador Cl⁻/HCO₃⁻ de la membrana basolateral. El Cl⁻ difunde por el polo apical para junto con los hidrogeniones formar el HCl. La secreción de HCl puede ser estimulada por: la liberación de acetilcolina (AC) por neuronas parasimpáticas, secreción de gastrina por las células G, e histamina [ver en anexo] liberada por mastocitos próximos a lamina propia. (Tortora, 2006: 986) Imagen modificada de: Tortora, 2006: 986.

TABLA 1.3 REABSORCIÓN DE GLUCOSA EN CÉLULAS DEL TÚBULO PROXIMAL - SEÑALIZACIÓN PARÁCRINA

SISTEMA	ÓRGANO (S) INVOLUCRADO (S)	CÉLULA DE IMPORTANCIA BIOQUÍMICA
 <p>FIGURA 1.14. SISTEMA RENAL Imagen tomada de: Escuredo, Sanchez & Borrás, 2002: 300.</p>	 <p>FIGURA 1.15. RIÑÓN Imagen tomada de: Starr, Taggart, Evers & Starr, 2009: 726.</p>	 <p>FIGURA 1.16. CÉLULA DEL TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL Imagen tomada de: Tortora, 2006: 1074.</p>
<p>Función. Contribuye a la homeostasis mediante la regulación de la composición de la sangre, el pH, el volumen y la presión, el mantenimiento de la osmolaridad de la sangre, la excreción de desechos y la producción de hormonas. (Tortora, 2006: 1065)</p>	<p>Función. Regula la composición iónica de la sangre, el pH sanguíneo, la volemia, la tensión arterial, la glucemia, mantiene la osmolaridad de la sangre, produce hormonas, y excreta desechos y sustancias extrañas como parte de la orina. (Tortora, 2006: 1067)</p>	<p>Función. Lleva a cabo la reabsorción y secreción de sustancias en los túbulos renales para producir orina. (Tortora, 2006: 1083)</p>

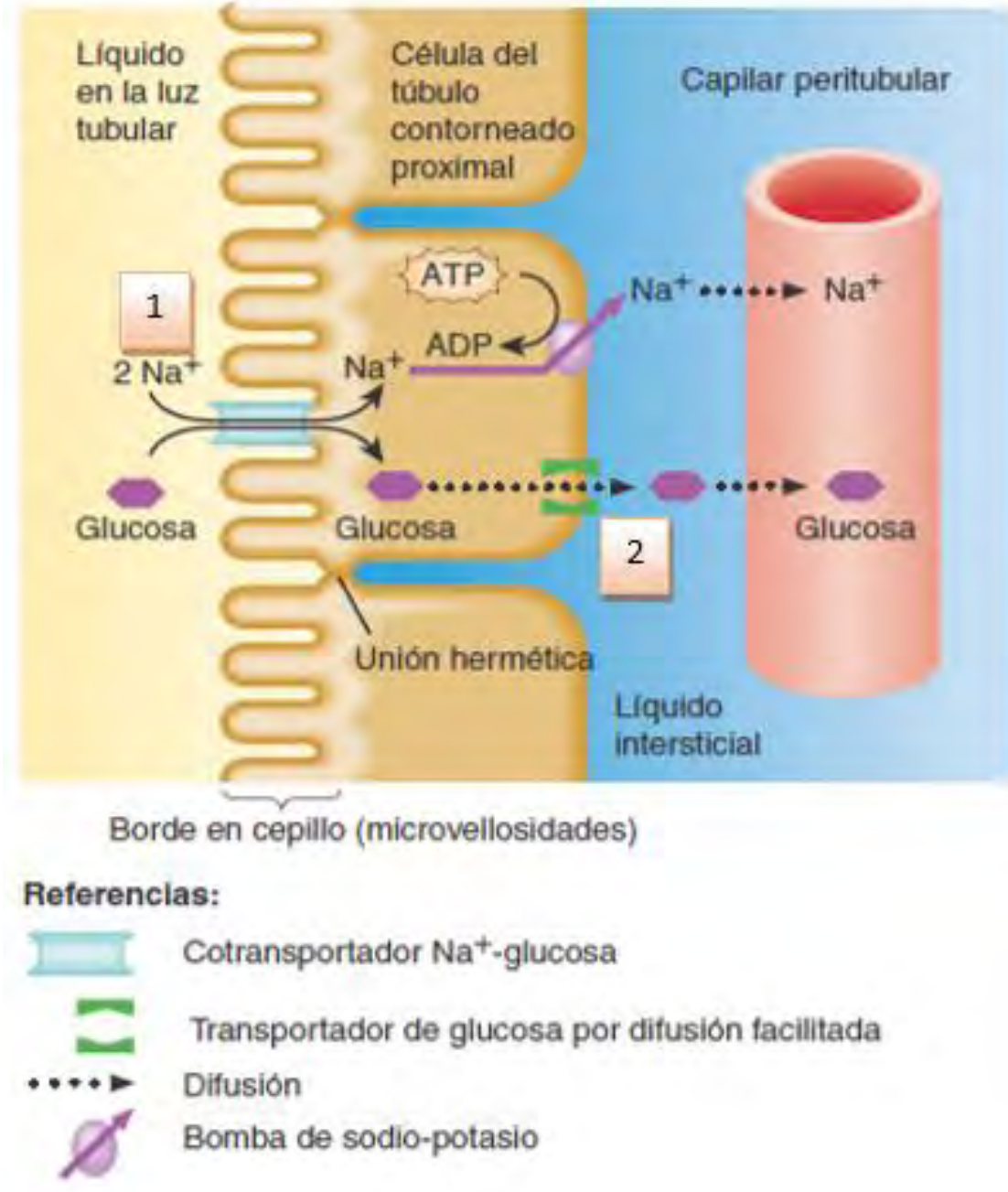


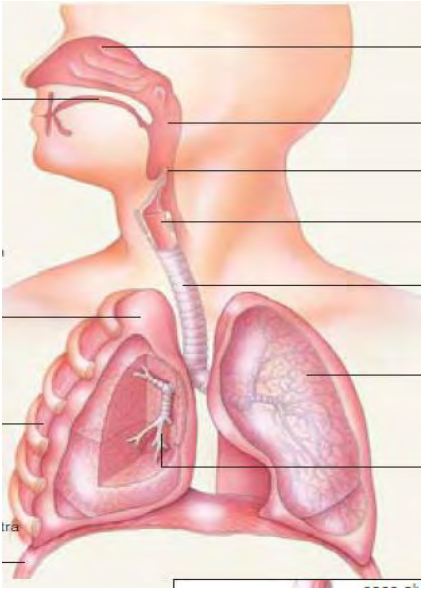

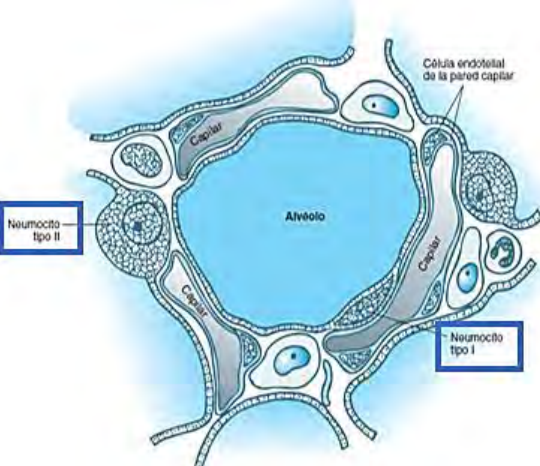
FIGURA 1.17.

REABSORCIÓN DE GLUCOSA EN CÉLULA DEL TÚBULO PROXIMAL

1. Dos moléculas de Na⁺ [ver en 🌐 anexo] y una de glucosa [ver en 🌐 anexo] se unen a una proteína cotransportadora, llevándolos desde el líquido tubular hacia la célula tubular. 2. Las moléculas de glucosa salen por la membrana basolateral por difusión facilitada y difunden en los capilares peritubulares. (Tortora, 2006: 1084)

Imagen modificada de: Tortora, 2006: 1084.

TABLA 1.4. INTERCAMBIO GASEOSO EN EL ALVÉOLO - SEÑALIZACIÓN PARÁCRINA

SISTEMA	ÓRGANO (S) INVOLUCRADO (S)	CÉLULA DE IMPORTANCIA BIOQUÍMICA
 <p>FIGURA 1.18. SISTEMA RESPIRATORIO Imagen tomada de: Starr, Taggart, Evers & Starr, 2009: 688.</p>	 <p>FIGURA 1.19. PULMÓN Imagen tomada de: Patton & Thibodeau, 2013: 800.</p>	 <p>FIGURA 1.20. ESTRUCTURA DEL ALVEOLO CON NEUMOCITOS TIPO I Y TIPO II Imagen modificada de: Escuredo, Sanchez & Borrás, 2002: 331.</p>
<p>Función. Se ocupa del intercambio de gaseoso entre el aire atmosférico, la sangre y las células de los tejidos. Contribuye al ajuste del pH de los líquidos corporales. (Tortora, 2006: 918)</p>	<p>Función. Intercambia todo el oxígeno y casi todo el dióxido de carbono con la atmósfera. (Tortora, 2006: 934)</p>	<p>Función. Los alveolos son el sitio principal donde ocurre el intercambio gaseoso. (Tortora, 2006: 932)</p>

El neumocito de tipo I ocupa el 96-98% del revestimiento de la superficie alveolar. Los alveolos constituyen el principal lugar para el intercambio de gases ya que poseen una pared y citoplasma delgados, además de estar rodeados de una red capilar, que facilita el intercambio gaseoso. (Staton & Levy, 2009: 420) (Sabbatino, 2017: 1) [Ver Figura 1.21.]

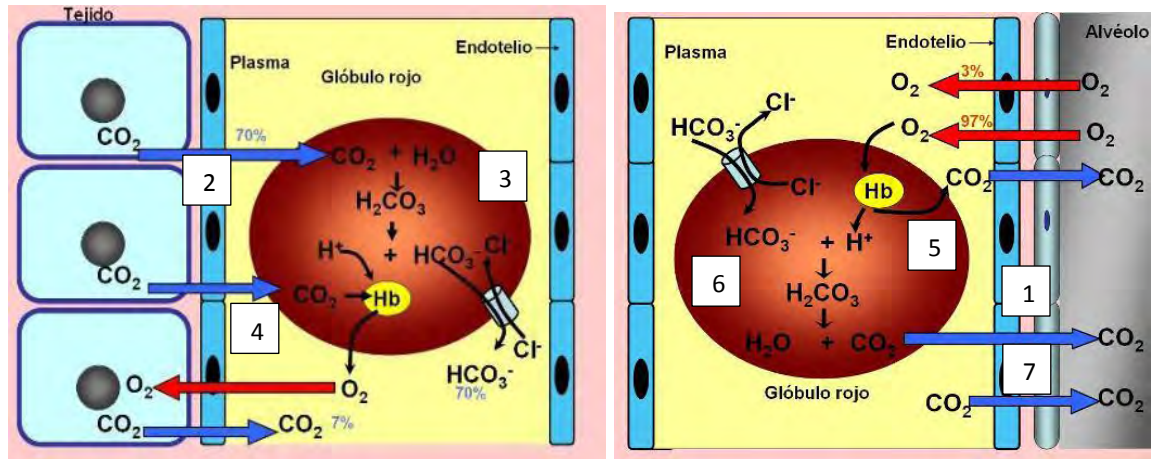


FIGURA 1.21.
INTERCAMBIO GASEOSO

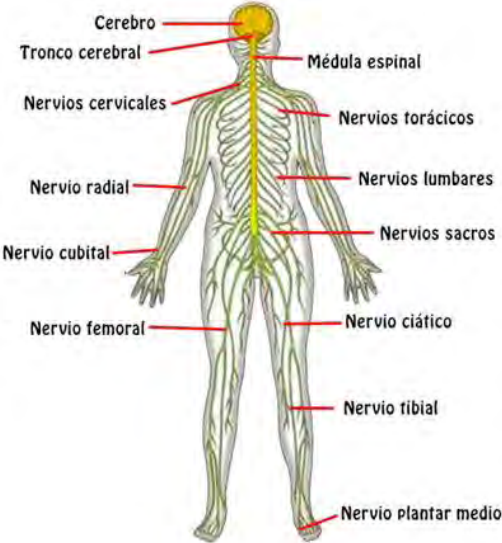

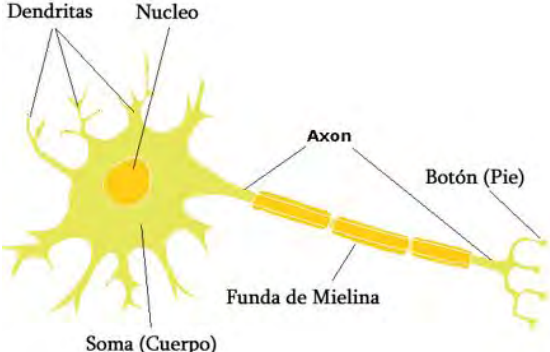
1. La barrera entre el gas de los alveolos y de los hematíes solo mide 1-2 μm , produciéndose la difusión pasiva del O_2 [ver en 🌐 anexo] y el CO_2 [ver en 🌐 anexo] a través de la barrera hacia el plasma y los hematíes. 2. La mayor parte del CO_2 liberado en los tejidos difunde a los glóbulos rojos. 3. En los glóbulos rojos la anhidrasa carbónica cataliza la combinación de CO_2 con agua para formar ácido carbónico (H_2CO_3), el cual se disocia para formar un protón y el anión bicarbonato (HCO_3^-) [ver en 🌐 anexo]; los protones son captados por la hemoglobina [ver en 🌐 anexo] cuando esta libera oxígeno y el bicarbonato sale en intercambio con el anión cloruro para mantener así la neutralidad eléctrica. Este último paso constituye el transporte más importante de CO_2 , pues equivale a un 70% del total de gas transportado. 4. El restante 30% del CO_2 se une al extremo amino terminal de las cadenas de globina para formar carbamatos. 5. Cuando la sangre carboxigenada llega hasta los pulmones, la hemoglobina desplaza a los protones y el dióxido de carbono, y se satura de oxígeno formando oxihemoglobina. 6. El bicarbonato entra en intercambio con cloruros y se combina con protones para formar ácido carbónico, que es descompuesto por la anhidrasa carbónica en dióxido de carbono y agua. 7. El dióxido de carbono difunde hacia el alveolo. (Staton & Levy, 2009: 420) (Sabbatino, 2017: 1)

Imagen modificada de: <http://bit.ly/23Dqd5v>, Fecha de consulta 20 de febrero de 2018.

1.3.3. NEURONAL

Los neurotransmisores se envían como mensajes de manera rápida y específica a células diana individuales a través de la sinapsis, un ejemplo de ello es la síntesis de serotonina [ver en 🌐 anexo] (un neurotransmisor) en la neurona como se muestra en las Figuras 1.22. a 1.25, o en otros casos el movimiento involuntario de los músculos del cuerpo, destacando el sistema muscular esquelético y el sistema muscular cardíaco. [Ver Figuras 1.26 a 1.29 y 1.30 a 1.33.]

TABLA 1.5. BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA SEROTONINA EN LA NEURONA - SEÑALIZACIÓN NEURONAL

SISTEMA	ÓRGANO (S) INVOLUCRADO (S)	CÉLULA DE IMPORTANCIA BIOQUÍMICA
 <p>FIGURA 1.22. SISTEMA NERVIOSO Imagen tomada de: http://bit.ly/2gKdpvt, Fecha de consulta 16 de octubre del 2017.</p>	 <p>FIGURA 1.23. CEREBRO Imagen modificada de: http://bit.ly/2x0boRD, Fecha de consulta 16 de octubre del 2017.</p>	 <p>FIGURA 1.24. NEURONA Imagen tomada de: http://bit.ly/2pZQQQV, Fecha de consulta 16 de octubre del 2017.</p>
<p>Función. Capta y procesa rápidamente todo tipo de señales. (CogniFit, 2017: 1)</p>	<p>Función. Coordina y controla los sentimientos, funciones corporales y comportamiento. (CogniFit, 2017; 1)</p>	<p>Función. Sintetiza y almacena serotonina. (Mohammad & Zadeh, 2008: 187)</p>

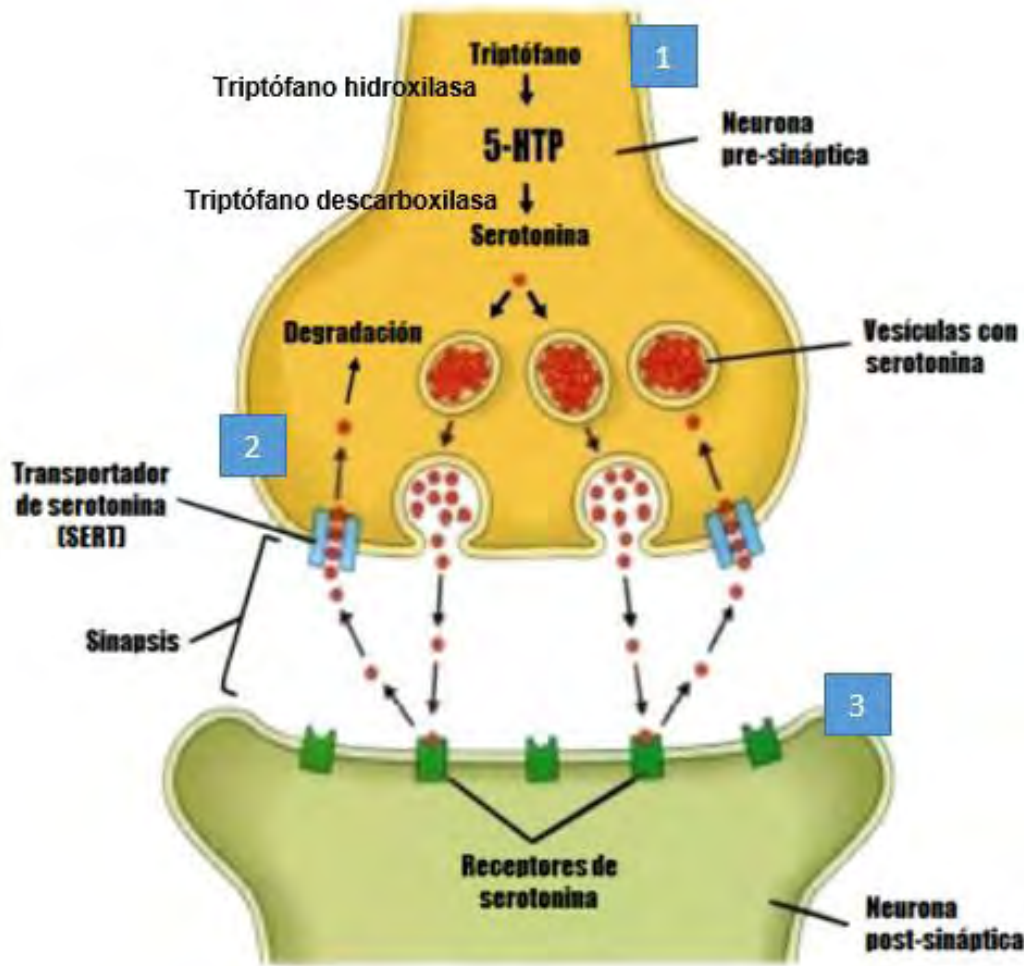


FIGURA 1.25.
BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA SEROTONINA


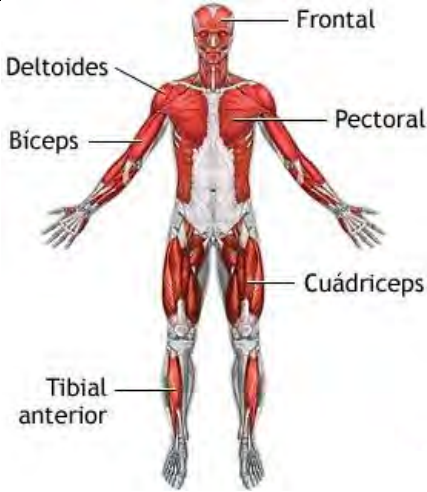
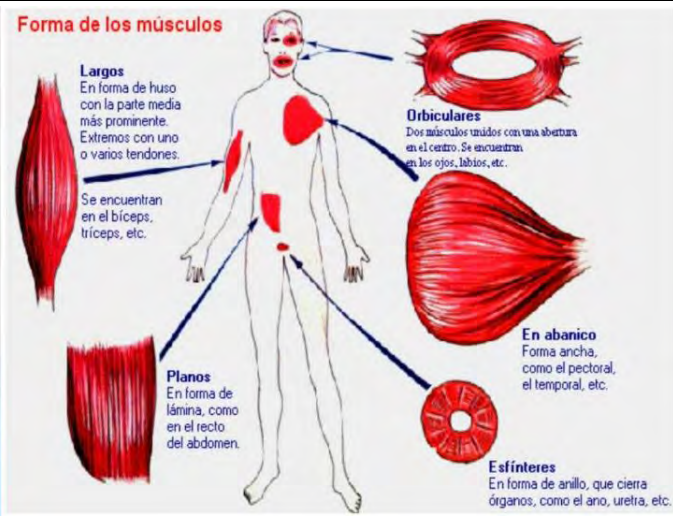
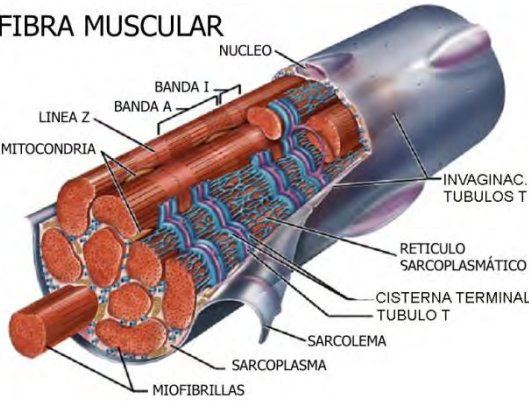
1. La serotonina (5-HT) se sintetiza automáticamente en presencia de triptófano [ver en  anexo];
2. El transportador de serotonina altamente selectivo (SERT), traslada al neurotransmisor durante la despolarización neuronal hasta la hendidura sináptica; 3. 5-HT puede ser recapturado tanto en neuronas presinápticas como en postsinápticas, durante la sinapsis neuronal por un receptor acoplado a proteína G que se inactiva y provoca una disminución en la concentración de AMPc. Cabe mencionar que entre los inhibidores de la recaptación de 5-HT se incluyen el éxtasis, drogas como la cocaína, el dextrometorfano (antitusígeno), antidepresivos tricíclicos (TCAs) e inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS, fármacos antidepresivos o para la ansiedad). (Mandal, 2014: 1)

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2yqVmC3>, Fecha de consulta 16 de octubre de 2017.

1.3.4. DEPENDIENTE DE CONTACTO O YUXTÁCRINA

En este caso la célula entra en contacto directo con otra a través de moléculas de adhesión celular alojadas en su membrana plasmática.

TABLA 1.6. CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO - SEÑALIZACIÓN NEURONAL

SISTEMA	ÓRGANO (S) INVOLUCRADO (S)	CÉLULAS DE IMPORTANCIA BIOQUÍMICA.
 <p>FIGURA 1.26. SISTEMA MUSCULAR Imagen tomada de: http://bit.ly/2iA5pNx, Fecha de consulta 5 de noviembre de 2017.</p>	 <p>FIGURA 1.27. MÚSCULO ESQUELÉTICO Imagen tomada de: http://bit.ly/2u6vwRL, Fecha de consulta 14 de junio de 2017.</p>	 <p>FIGURA 1.28. FIBRAS MUSCULARES Imagen modificada de: http://bit.ly/1SKoRnQ, Fecha de consulta 14 de junio de 2017.</p>
<p>Función Encargado de generar las fuerzas necesarias para desarrollar movimiento voluntario o involuntario. (Jiménez, 2007: 29) Sus propiedades esenciales son excitabilidad, conductibilidad, elasticidad y contractibilidad. (Oposinet, 2015: 1)</p>	<p>Función Se encarga del movimiento corporal que bajo la influencia de un estímulo nervioso (voluntario o no) son susceptibles y capaces de contraerse, relajándose a continuación. (Oposinet, 2015: 1)</p>	<p>Función Permiten llevar a cabo el proceso de contracción muscular gracias a su rápido movimiento. (Mejía, 2017: 1)</p>

Las células del músculo esquelético son responsables de prácticamente todos los movimientos que están bajo control voluntario. (Alberts, Johnson & Lewis, 2002: 1). Dichas células son multinucleadas, delimitadas por una membrana plasmática excitable eléctricamente; contienen miofibrillas paralelas y su unidad funcional es el sarcómero. Las estructuras subyacentes del sarcómero se revelan por secciones transversales de una miofibrilla, las cuales muestran la presencia de dos tipos de filamentos de proteína que interactúan entre sí: los filamentos gruesos (diámetro 15 nm) que consisten principalmente de miosina [ver en 🌐 anexo] y los filamentos finos (diámetro 9 nm) que contienen actina [ver en 🌐 anexo], así como tropomiosina [ver en 🌐 anexo] y el complejo de troponina [ver en 🌐 anexo]. (Berg, Tymoczko & Stryer, 2002: 1) Estas estructuras son importantes para que se lleve a cabo el proceso de la contracción muscular. [Ver Figura 1.29.]



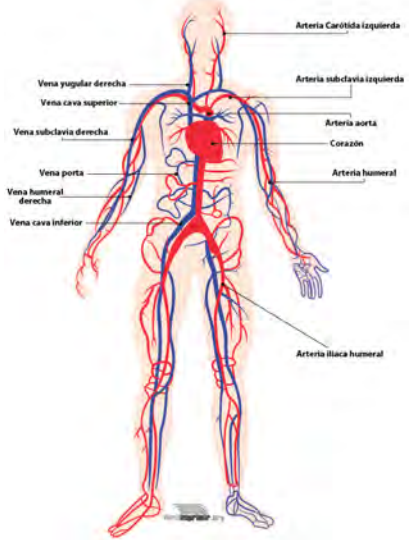
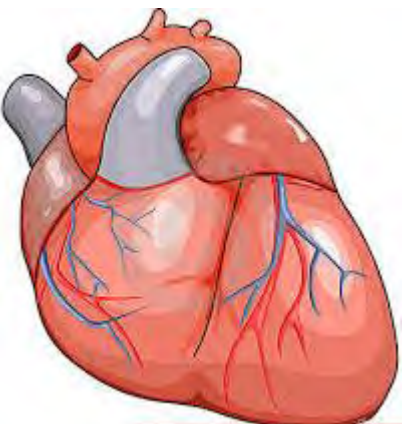
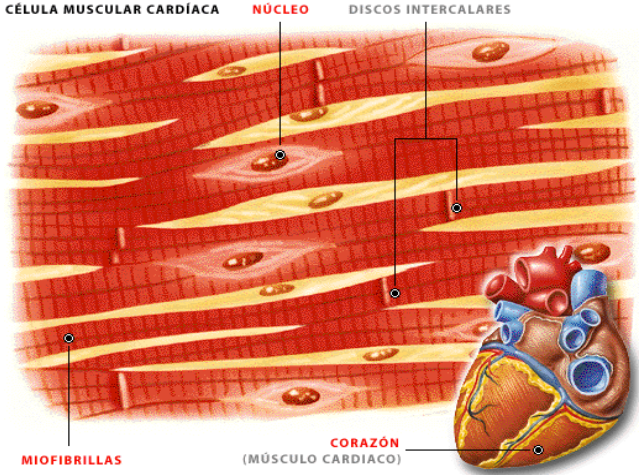
FIGURA 1.29.

PROCESO DE CONTRACCIÓN MUSCULAR ESQUELÉTICA

Bajo condiciones de descanso (imagen izquierda), la tropomiosina bloquea la interacción íntima entre la miosina y la actina. Por el contrario, la contracción muscular (imagen derecha) se logra a través del deslizamiento de los filamentos finos de actina a lo largo de la longitud de los filamentos gruesos de miosina, impulsados por la hidrólisis de ATP [ver en 🌐 anexo]. La tropomiosina y el complejo de troponina regulan este deslizamiento en respuesta a los impulsos nerviosos. Un impulso nervioso conduce a un aumento en la concentración de iones de calcio [ver en 🌐 anexo] dentro de la célula muscular, el cual es detectado por un componente del complejo de troponina y, en respuesta, elimina la inhibición de las interacciones miosina – actina por la tropomiosina. (Berg, Tymoczko & Stryer, 2002: 1)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2iz4dtF>, Fecha de consulta 14 de junio de 2017.

TABLA 1.7. CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO CARDÍACO - SEÑALIZACIÓN NEURONAL

SISTEMA	ÓRGANO (S) INVOLUCRADO (S)	CÉLULA DE IMPORTANCIA BIOQUÍMICA
 <p>FIGURA 1.30. SISTEMA CIRCULATORIO Imagen tomada de: http://bit.ly/2zyh6OR Fecha de consulta: 10 de noviembre de 2017.</p>	 <p>FIGURA 1.31. CORAZÓN Imagen tomada de: http://bit.ly/2lVjn1j, Fecha de consulta: 14 de junio de 2017.</p>	 <p>FIGURA 1.32. CARDIOMIOCITO / MIOCITO / CÉLULA MIOCÁRDICA Imagen tomada de: http://bit.ly/2lTLvSK, Fecha de consulta: 14 de junio de 2017.</p>
<p>Función Transporta nutrientes y oxígeno a las células y además recoge los desechos metabólicos para ser excretados del organismo. (Ruiz, 2016: 1)</p>	<p>Función Primordialmente se contrae de forma rítmica y ordenada para generar en las cavidades cardíacas la presión necesaria para enviar un volumen de sangre oxigenada adecuada a las necesidades metabólicas de los tejidos. (Tamargo & Delpón, 2016: 1)</p>	<p>Función Célula contráctil del corazón. Puede acortarse y producir fuerza, posibilitando la generación del trabajo necesario para que el corazón impulse sangre por todo el organismo. (Mattiazzi & Vila, 2016: 177)</p>

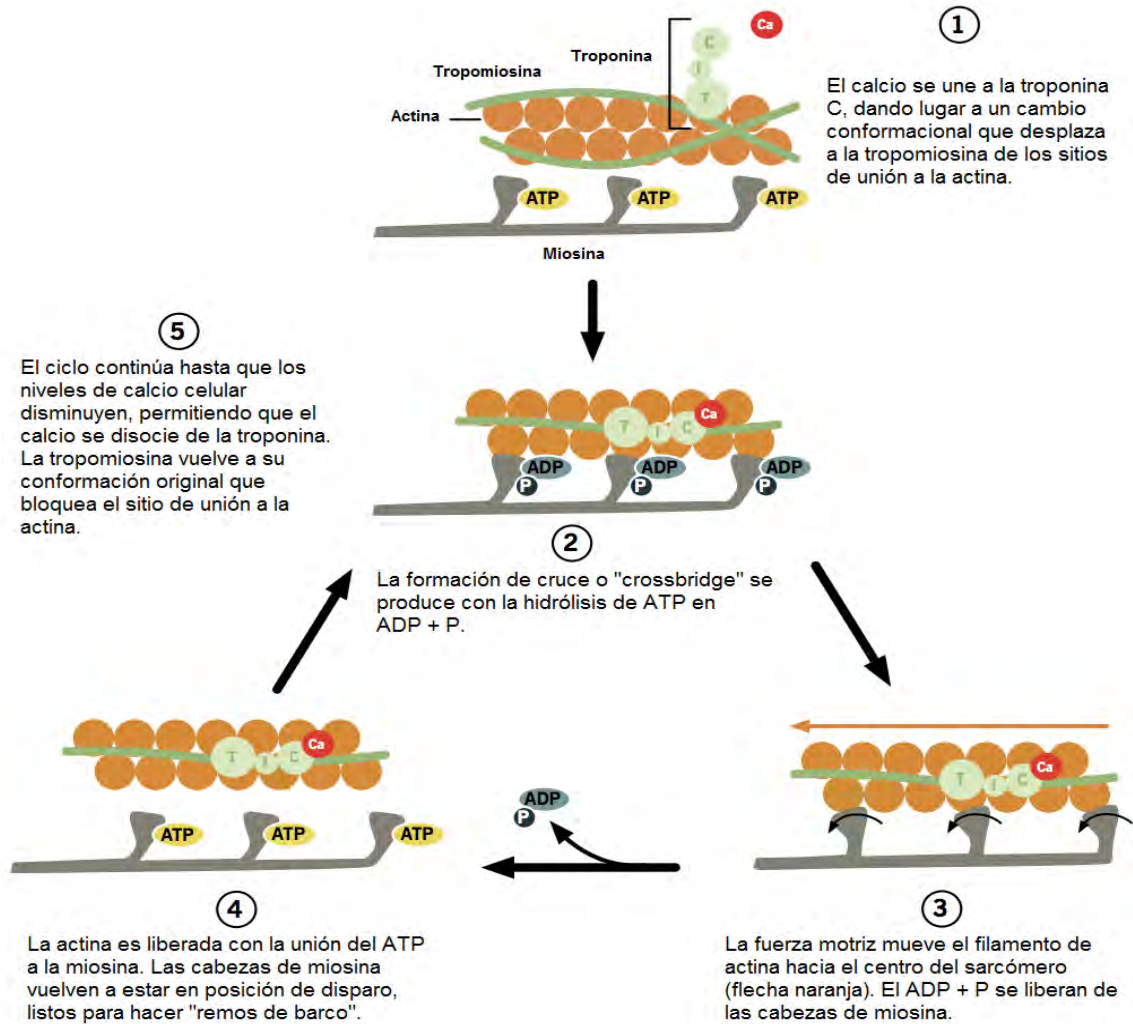


FIGURA 1.33.

PROCESO DE CONTRACCIÓN EN EL MIOCARDIO






1. El calcio se une a la troponina C (TnC) [ver en  anexo], la troponina I (TnI) [ver en  anexo] es inhibida y hay un cambio conformacional en la tropomiosina que expone el sitio activo entre la actina y la miosina. 2. Las cabezas de miosina interactúan con los sitios activos presentes en los filamentos de actina y se "flexionan" como "remos en un barco" para "remar" en la miosina a lo largo de la actina en una reacción dependiente de ATP, en donde la hidrólisis de ATP por la ATPasa sobre la miosina (ya no inhibida por TnI) induce la formación de cruce o "crossbridge formation" entre la cabeza de la miosina y el sitio activo en la actina. 3. La fuerza de contracción cardíaca es proporcional al número de puentes cruzados formados. La interacción entre la cabeza de la miosina y la actina desencadenan el "disparo" de la cabeza de la miosina, haciendo que se jale a sí mismo a lo largo del filamento de actina en un proceso conocido como "powerstroke" (fuerza motriz). Posteriormente el ADP se libera de la cabeza de miosina, que luego se une a un nuevo ATP, liberando el filamento de actina. 4. El ciclo puede repetirse, permitiendo que la miosina avance más a lo largo de las moléculas de actina y acorte progresivamente las fibras musculares, siempre y cuando suceda lo siguiente: a) la concentración de Ca^{2+} citosólica permanezca suficientemente alta para inhibir la acción de TnI y b) haya suficiente ATP para conducir a la formación cruce. (McMaster Physiopathology Review, 2016: 1)

Imagen tomada de: Ikonnikov & Wong, 2013: 1.

Las células musculares del corazón se asemejan a las fibras musculares esqueléticas en que sus filamentos de actina y miosina están alineados en arreglos muy ordenados para formar una serie de unidades contráctiles llamadas sarcómeros, teniendo un aspecto estriado (rayado). (Alberts, Johnson & Lewis, 2002: 1) El proceso de contracción del miocardio se detalla en la Figura 1.33.

1.4. MEMBRANA CELULAR Y RECEPTORES DE SUPERFICIE

Las membranas celulares están compuestas principalmente de lípidos [ver en  anexo] (como fosfolípidos [ver en  anexo] y colesterol [ver en  anexo]), proteínas y carbohidratos que existen en diferentes proporciones. Estas estructuras son las que definen y controlan la composición del espacio que delimitan. Además de la membrana externa que se traduce en la formación de una célula típica (membrana plasmática), las células contienen las membranas intracelulares que cumplen funciones distintas en la formación de los diversos organelos intracelulares, por ejemplo, el núcleo y las mitocondrias. (King, 2016: 1) Para fines prácticos, abordaremos la membrana celular por ser la estructura de importancia en este tema.

La membrana plasmática está formada por una bicapa fosfolipídica, con las cabezas hidrófilas de los fosfolípidos orientadas hacia el interior acuoso de la célula sobre uno de los lados de la membrana y hacia el medio extracelular por el otro. (Sadava & Purves, 2009: 97) [Ver Figura 1.34.]





FIGURA 1.34.


MEMBRANA PLASMÁTICA Y SUS PARTES

Se describen las principales estructuras que conforman a la membrana celular, la cual es una bicapa de fosfolípidos que le permiten tener permeabilidad y permitir el paso de diferentes moléculas al interior y al exterior de la célula. Contiene proteínas que son de dos tipos: integrales y periféricas; las primeras son las que, en su mayoría, funcionan como receptores de membrana.

Imagen modificada de: Biasini, 2017: 1.

Los carbohidratos de las membranas se unen a lípidos ya sea formando glicolípidos de diversas clases, o de proteínas que forman las glicoproteínas. Las composiciones de proteínas y lípidos de las membranas varían dependiendo el tipo de célula así como de los diversos compartimentos intracelulares; así, las concentraciones de proteínas pueden oscilar entre un 20% hasta un 70% de la masa total de una membrana celular. (King, 2016: 2)

Los lípidos que constituyen los componentes de las membranas son de tres clases principales que incluyen los glicerofosfolípidos [ver en  anexo], los esfingolípidos [ver en  anexo] y el colesterol, siendo los esfingolípidos y glicerofosfolípidos quienes constituyen el mayor porcentaje del peso en lípidos de las membranas celulares. (King, 2016: 2)

Las membranas celulares también contienen proteínas y lipoproteínas [ver en  anexo]. Las proteínas asociadas con las membranas son de dos tipos: integrales y periféricas. Las proteínas integrales de membrana (también conocidas como proteínas intrínsecas) están estrechamente vinculadas a la membrana a través de interacciones hidrofóbicas y se insertan o penetran en la bicapa lipídica. En contraste, las proteínas periféricas de membrana (también llamadas proteínas extrínsecas) sólo están asociadas con la membrana o bien a través de interacciones con los grupos de la cabeza polar de los lípidos o por medio de interacción con las proteínas integrales de membrana. Las proteínas periféricas se encuentran más a menudo en la cara citosólica de la membrana plasmática. (King, 2016: 3)

Dentro de las principales funciones de la membrana celular se encuentran las siguientes:

- a) Permite a la célula mantener un ambiente interno constante que mantiene la homeostasis.
- b) Actúa como barrera selectiva permeable, ya que evita que algunas sustancias la atraviesen, a la vez que permite que otras salgan de la célula.
- c) Como límite de la célula con el ambiente externo, la membrana plasmática es importante en la comunicación con células adyacentes y en la recepción de señales del ambiente; esta función es la que más nos interesa en este capítulo.
- d) Posee receptores de superficie: proteínas que sobresalen de la membrana, se encargan de la unión y adherencia a las células adyacentes.

(Sadava & Purves, 2009: 102)

La membrana plasmática juega un papel muy importante en la comunicación entre las células, ya que es en esta estructura donde se encuentran las moléculas que tienen el papel de receptores celulares para las diferentes señales que se reciben del medio exterior.

Las señales intercelulares se dan mediante los siguientes pasos: síntesis, liberación de la molécula señal por la célula productora, transporte de la molécula señal a la célula objetivo (diana), detección de la señal por una proteína receptora específica en la célula

diana, cambio en el metabolismo, función o desarrollo de la célula inducidos por el complejo receptor y por último la eliminación de la señal. (Curiel, Espinoza & Osio, 2017: 1)

Las complejas vías de señalización comienzan con un solo suceso clave: la unión de una molécula señalizadora (ligando) a la molécula que lo recibe (receptor de membrana proteico o glucoproteico) y lo activa. En general, el receptor solo reconoce uno o algunos ligandos específicos y un ligando se une a uno o algunos receptores diana. (Khan Academy, 2017: 1) [Ver Figura 1.35.]

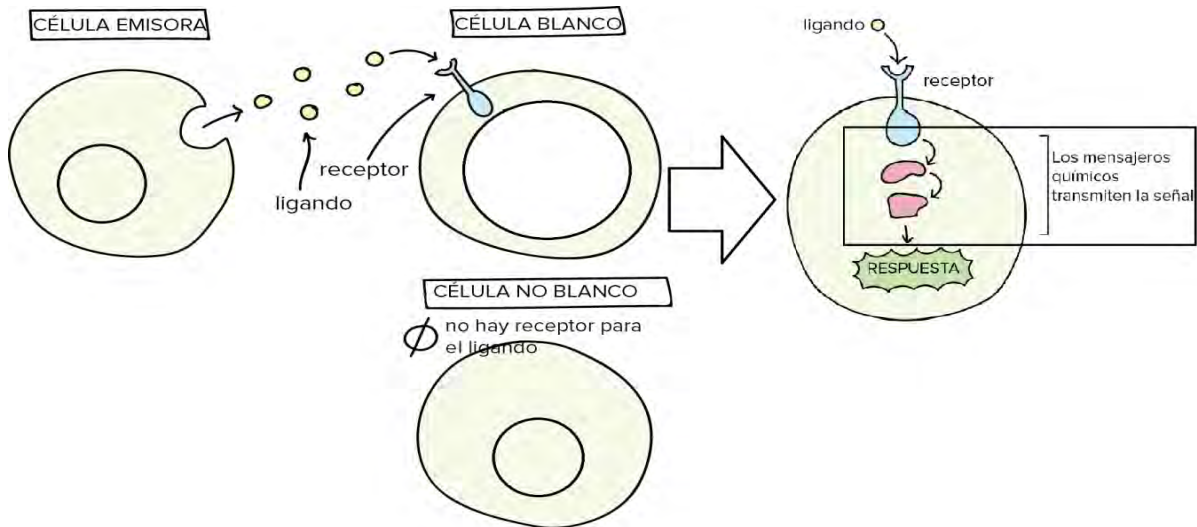


FIGURA 1.35.
ESQUEMA GENERAL DE LA COMUNICACIÓN CELULAR Y LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

En la figura se muestra una célula emisora de las moléculas señal o ligandos al medio exterior para poder ser reconocidos por una célula blanco, en la cual se encontrará expuesto un receptor para que se reconozca la señal. Cuando esto sucede, se desencadenan las reacciones de transducción de señal para generar una respuesta en la célula blanco. Por otro lado, las células no blanco no expresan un receptor en la membrana y de esta manera no pueden reconocer o “atrapar” al ligando.

Imagen modificada de: Silverthorn, 2009: 170.

Posteriormente el receptor de membrana activa a sus proteínas asociadas. Estas proteínas pueden: a) activar proteincinasas, que son enzimas que transfieren un grupo fosfato del ATP a una proteína; b) activar enzimas de amplificación que generan segundos mensajeros intracelulares. (Silverthorn, 2009: 170)

Las moléculas del segundo mensajero pueden:

- a) Alterar la abertura de canales de iones. La abertura o el cierre de estos, genera señales eléctricas modificando el potencial de la membrana celular;
- b) Incrementar el calcio intracelular. La unión del calcio a las proteínas modifica su función, generando una respuesta celular;
- c) Cambiar la actividad de enzimas, especialmente de las proteincinasas o proteinfosfatasas, enzimas que remueven un grupo fosfato. La fosforilación o

desfosforilación de una proteína puede cambiar su configuración y generar una respuesta. Algunos ejemplos de cambios que ocurren con la fosforilación son el aumento o el descenso de la actividad enzimática y la abertura o el cierre de canales iónicos.

(Silverthorn, 2009: 171)

Las moléculas señal, en base a su naturaleza química, pueden ser proteicos (péptidos, polipéptidos, glucopéptidos, aminoácidos, derivados de aminoácidos) o de estructura esteroidea y de acuerdo a sus propiedades y características fisicoquímicas pueden o no atravesar la membrana celular. Las moléculas hidrosolubles por ejemplo, no pueden atravesar la membrana, por lo que las células deben expresar receptores en la superficie celular para poder recibir la señal. Para las moléculas liposolubles que pueden atravesar la membrana de las células tienen que expresar los receptores que se encuentran dentro de la célula, es decir, intracelulares. (Curiel, Espinoza & Osio, 2017: 1) [Ver Figura 1.36]

Por los tipos de moléculas señal que existen, los receptores celulares se han clasificado en dos categorías principales [Ver Figura 1.36.]:

- a) Receptores intracelulares: localizados en el citoplasma y/o en el núcleo
- b) Receptores de la superficie celular: localizados en la membrana plasmática

(Khan Academy, 2017: 1)

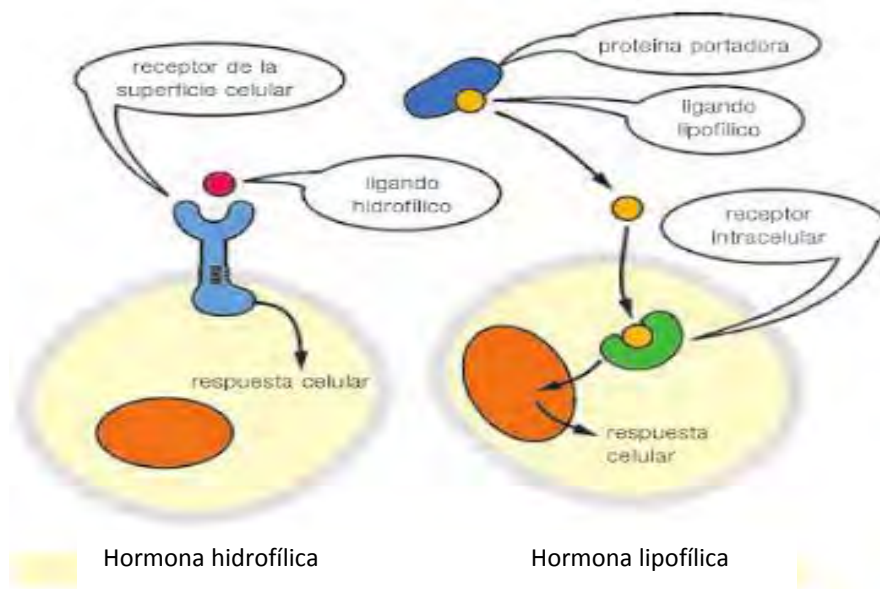



FIGURA 1.36.

PRINCIPALES TIPOS DE RECEPTORES CELULARES

Los receptores que se encuentran en membranas (izquierda) poseen habitualmente un dominio extracelular al que se ancla su ligando, un segmento transmembrana y un dominio citosólico, que produce el contacto con la ruta de señal celular. Los receptores intracelulares (derecha) están en general en el citosol de la célula; tras la unión a ligandos alcanzan el núcleo celular, donde realizan el control transcripcional. (Müller, 2008: 395)




Imagen tomada de: Müller, 2008: 395.

De acuerdo a su función, los receptores de superficie se pueden clasificar en cuatro tipos básicos:

- Receptores acoplados a proteínas G [ver en  anexo]
- Receptores asociados a canales iónicos
- Receptores ligados a tirosin cinasa
- Receptores con actividad enzimática intrínseca

(Curiel, Espinoza & Osio, 2017: 1)

1.4.1. ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Las proteínas G [ver en  anexo] forman una familia de proteínas de membrana, situadas en la cara citoplasmática, cuya actividad se encuentra regulada por nucleótidos de guanina (GTP [ver en  anexo] y GDP [ver en  anexo]), también poseen una actividad GTPasa intrínseca, de ahí la denominación que presentan. Según un reciente análisis del genoma se estima que hay más de 800 GPCRs (Receptores Acoplados a Proteínas G) que unen a una gran variedad de ligandos de muy diversa naturaleza y tamaño como por ejemplo hormonas, neurotransmisores, proteínas o iones. (Medicina molecular FIBAO, 2008: 1)

Los receptores unidos a proteínas G muestran una estructura común con 7 dominios transmembrana debido a su carácter hidrofóbico, con el extremo amino terminal en el exterior y el carboxilo en el interior de la célula [ver Figura 1.37.], siendo el extremo amino terminal el que se encarga del reconocimiento del ligando. (Medicina molecular FIBAO, 2008: 1)

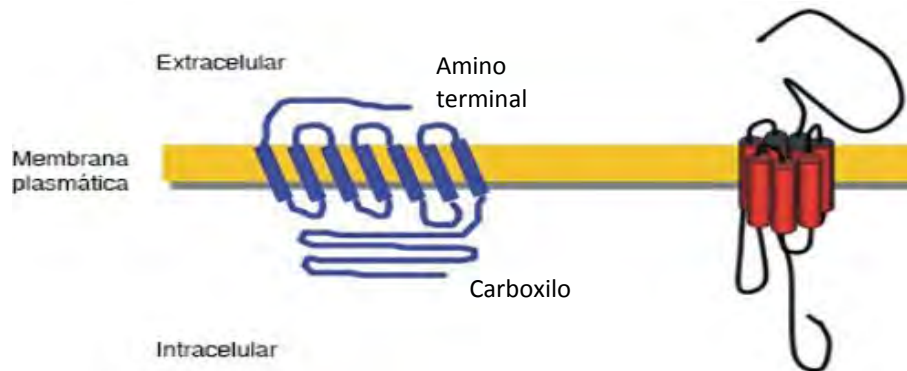


FIGURA 1.37.
ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

En la figura puede apreciarse que los receptores acoplados a proteínas G poseen 7 dominios transmembranales, en donde el grupo carboxilo terminal se encuentra en el interior de la célula, mientras que el grupo amino terminal se localiza en el exterior de la célula.



Imagen modificada de: García, 2011: 211.

Las proteínas G heterotriméricas se componen de tres subunidades distintas, que por lo general se clasifican de acuerdo a su peso molecular:

- a) La subunidad alta (G-alfa), de 45 a 47 kDa, ligada al nucleótido de guanina (GDP o GTP).
- b) La subunidad beta (G-beta), de 35 kDa aproximadamente, y una de menos tamaño.
- c) La subunidad gamma (G-gamma), de 7 a 9 kDa.

(Castro, 2004: 1)

Es importante destacar la estructura general de proteínas G, así como de los receptores acoplados a ellas porque esto ayudará a comprender el mecanismo de activación y acción de diversos ligandos.

El mecanismo de activación y acción comienza cuando el ligando se une mediante interacciones no covalentes (puentes de hidrógeno, puente salino, fuerzas de Van der Waals e interacción hidrofóbica) con el receptor acoplado a proteína G. Dicha unión lleva como consecuencia un cambio conformacional de algunos de los 7 dominios transmembranales del receptor acoplado a la proteína G, con el que ocurre un intercambio entre GDP (guanosín difosfato [ver en  anexo]), que posee la subunidad alfa, y GTP (Guanosín Trifosfato [ver en  anexo]), lo que da como resultado que el complejo beta-gamma se disocie de la subunidad alfa - que ahora contiene un GTP y se unirá a un efector. (Campos, 2012: 1) En la Figura 1.38. se visualiza la activación de GPCRs.

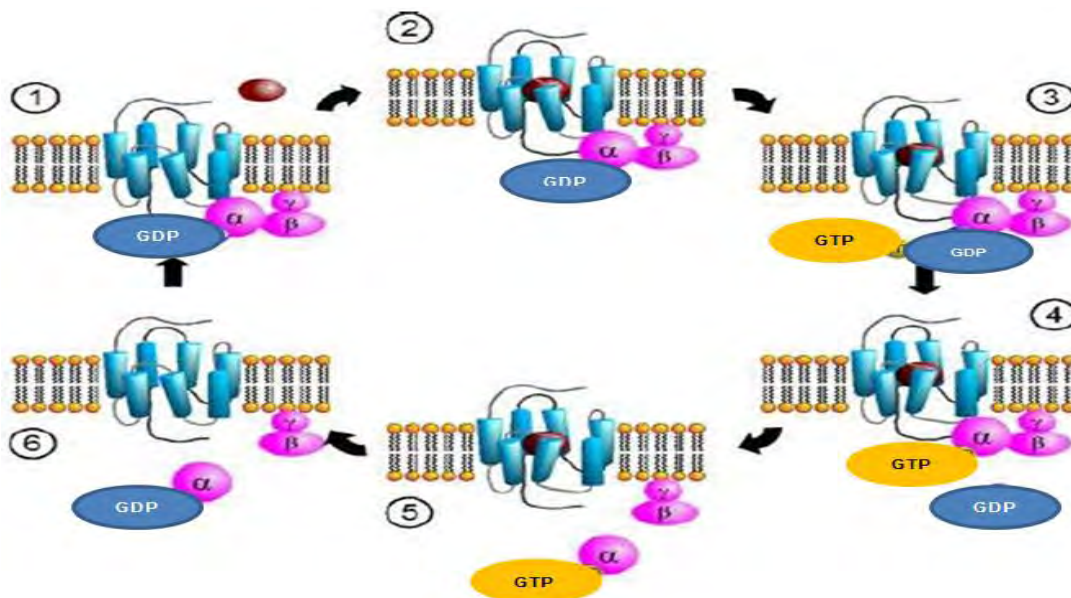


FIGURA 1.38.



ACTIVACIÓN Y ACCIÓN DE RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G (GPCR'S)

Se visualiza el proceso general de activación de receptores acoplados a proteínas G; 1. Unión del ligando al receptor, 2. Activación de la proteína G, 3. Unión de GTP a la subunidad alfa, 4.


Desacople de GDP de la subunidad alfa, 5. Separación de las fracciones activas (subunidad alfa unida a GTP y subunidades beta – gamma), y 6. Activación por cada una de estas subunidades de las vías de señalización intracelular. (Curiel, Espinoza & Osio, 2017: 5)

Imagen modificada de: Curiel, Espinoza & Osio, 2017: 5.


Los sistemas efectores son los encargados de modificar los niveles de segundos mensajeros en el interior de las células para lograr cambios en la actividad celular. Los principales sistemas efectores activados por las proteínas G son los siguientes:

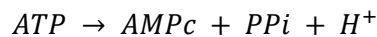
- a) Sistema de la adenilil ciclasa: 2º mensajero: AMPc
- b) Sistema de la fosfolipasa C: 2º mensajero: IP₃ [ver en  anexo] y DAG [ver en  anexo]
- c) Canales iónicos de membrana (canales de Ca⁺², canales de Na⁺, canales de Cl⁻, canales de K⁺)
- d) cGMP fosfodiesterasa

(Merino & Noriega, 2016: 3)

Se han identificado tres formas de proteína G: Gt, denominada transducina, que fue identificada como la proteína G que se une a la rodopsina para la regulación del funcionamiento de células fotorreceptoras; Gs y Gi que fueron identificados como las proteínas G que se unen a los receptores de membrana para la estimulación e inhibición respectivamente, de la adenilil ciclasa [ver en  anexo]. (Gómez, 2012: 1)


1.4.1.1. Efector Adenilil Ciclasa

La formación de AMPc se realiza por acción de una enzima liasa de membrana que es la adenililciclasa (o adenilatociclasa), la cual utiliza como sustrato el ATP para formar un enlace fosfodiéster entre el C 5' de la ribosa y el 3' formando un anillo. La reacción se resume en la siguiente ecuación, en donde a partir del ATP se obtiene el AMPc más fósforo inorgánico [ver en  anexo] libre y protones:



(Merino & Noriega, 2016: 4)

La adenililciclasa es una proteína integral de la membrana, con su centro activo orientado hacia la cara citoplasmática, y la proteína G alfa-GTP activa a la enzima que cataliza la anterior reacción. La presencia de varias proteínas G activas provoca a su vez la activación de varias moléculas de adenililciclasa y la aparición de múltiples moléculas de AMPc, colaborando en la amplificación, y justificando de esta forma las bajísimas concentraciones de señales extracelulares que se requieren para desarrollar una respuesta en las células diana. (Merino & Noriega, 2016: 4)

El AMPc, el segundo mensajero intracelular en este sistema, lleva a efecto las acciones mediante la modificación de la velocidad de alguna ruta metabólica, debido a que se une a una molécula heterotetramérica, que consta de dos subunidades catalíticas y dos subunidades reguladoras denominada proteína quinasa A [ver en  anexo] (PKA - proteína quinasa dependiente de AMPc). (Campos, 2012: 2) El AMPc se une a las dos subunidades reguladoras, por lo que el tetrámero se disocia, dejando así las subunidades catalíticas libres para que lleven a cabo sus reacciones de fosforilación. El AMPc estimula

la fosforilación de muchas proteínas a través de esta proteína. (Merino & Noriega, 2016: 4)

Bajo el efecto alostérico del AMPc aumenta la actividad de la PKA, catalizando una reacción de fosforilación sobre proteínas diana, es decir, se produce una ampliación de la señal y puede observarse de mejor manera en la Figura 1.39. Las proteínas fosforiladas tienen efectos fisiológicos diversos como: esteroidogénesis; secreción; transporte de iones; metabolismo de triacilgliceroles y carbohidratos; inducción de enzimas; regulación de genes; transmisión sináptica; crecimiento y replicación celular; entre muchos otros. (Campos, 2012: 2)

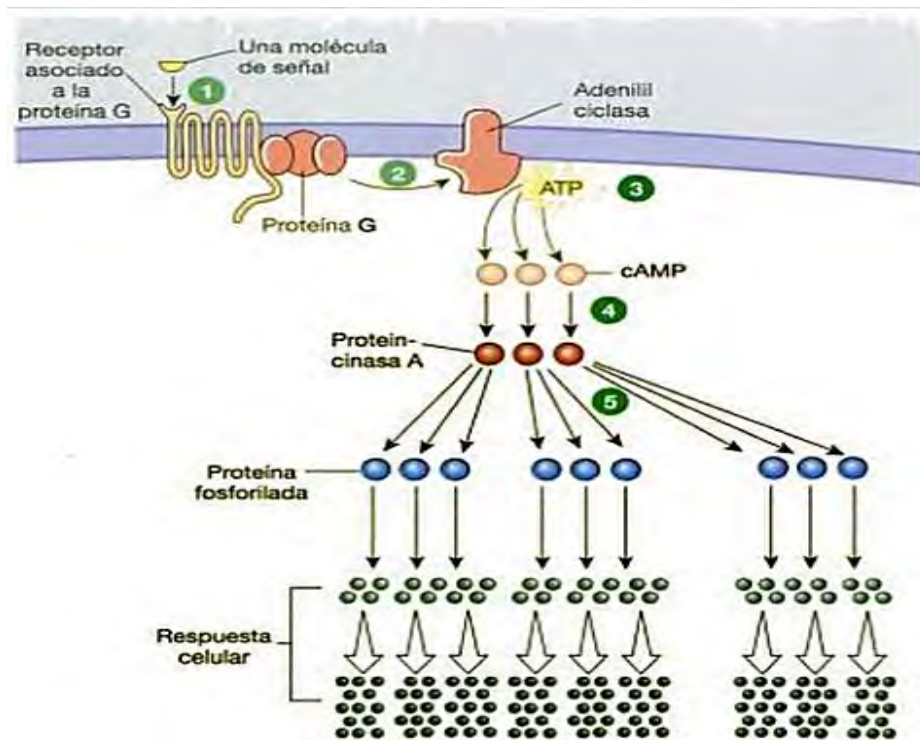


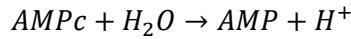
FIGURA 1.39.

MECANISMO GENERAL DE ACTIVACIÓN DEL EFECTOR ADENILIL CICLASA

Se muestra en la figura el mecanismo de activación del efector Adenilil ciclasa; 1. La molécula señal (ligando) se une al receptor acoplado a proteína G y la activa, 2. La subunidad alfa de la proteína G activa a la adenilil ciclasa (enzima amplificadora), 3. La adenilil ciclasa cataliza la reacción de transformación de ATP a AMP cíclico (cAMP o AMPc), 4. El AMPc activa a la proteína quinasa A (o proteína cinasa A), 5. La proteína quinasa A fosforila otras proteínas diana generando en último término la respuesta celular. (Silverthorn, 2009: 183)

Imagen tomada de: Silverthorn, 2009: 184.

Después de esta cascada de reacciones, estos procesos deben regularse apropiadamente para mantener la homeostasis del organismo. La eliminación de AMPc del interior celular se realiza por la actividad de la enzima fosfodiesterasa, que a su vez está regulada por hormonas, iones y metabolitos; la reacción que se desarrolla es la siguiente:





(Merino & Noriega, 2016: 4)




Las fosfodiesterasas, fosfoproteínas fosfatasas y las proteínas G inhibitorias son los principales sistemas de regulación de la acción del segundo mensajero AMPc, actuando de la siguiente manera:

- a) Las fosfodiesterasas catalizan la hidrólisis de AMPc hacia 5'-AMP, bajando así las concentraciones de AMPc. (Campos, 2012: 3)
- b) Las fosfoproteínas fosfatasas, actúan desfosforilando las proteínas que previamente fueron fosforiladas por la subunidad catalítica de la PKA, así estas proteínas quedan fisiológicamente desactivadas. (Campos, 2012: 3)
- c) Muchos receptores acoplados a proteína G regulan la concentración de AMPc intracelular indirectamente mediante la regulación de la actividad de la enzima efectora adenilato ciclasa con la ayuda de G-alfa, la subunidad alfa de la proteína G involucrada. Los receptores acoplados a proteína G pueden tener dos efectos contrarios: las subunidades alfa de las proteínas G estimuladoras (Proteínas Gs) activan la adenilato ciclasa y elevan con ello la concentración de AMPc, mientras que las subunidades alfa de las proteínas G inhibitorias (Proteínas Gi) inhiben la enzima y así disminuyen la concentración de AMPc intracelular. (Müller, 2008: 397) Las proteínas G inhibitorias siguen el mismo mecanismo que las proteínas G estimuladoras, solo que la unión de la subunidad alfa-GTP al efector, frena la acción catalítica del efector. (Campos, 2012: 3)

1.4.1.2. Efecto Fosfolipasa C

La unión de determinados mensajeros a sus receptores desencadena otra cascada enzimática en la que el segundo mensajero es un derivado lipídico. Un claro ejemplo de ello es cuando proteínas G activan la enzima fosfolipasa C [ver en  anexo], unida a las membranas celulares. (Merino & Noriega, 2016: 5)

Las fosfolipasas [ver en  anexo] son moléculas capaces de romper los fosfolípidos de membrana y se nombran dependiendo del punto en que cortan a ese fosfolípido. Las fosfolipasas de tipo C serán capaces de romper el grupo fosfato de los fosfolípidos (son las que más actúan en la transducción de la señal). (S/A, 2014: 1)

La enzima unida a la membrana, la fosfolipasa C-β hidroliza, tras la activación por proteína G-alfa, el sustrato fosfolipídico de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂ [ver en  anexo]) en la capa citosólica de la membrana plasmática, y con ello genera en seguida dos mensajeros: inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃ [ver en  anexo]) y diacilglicerol (DAG), ambos con funciones de 2º mensajero. El IP₃ es un producto hidrosoluble que difunde desde la membrana plasmática hacia la membrana del retículo endoplasmático, donde se une a receptores específicos y a través de proteínas G [ver en  anexo] produce la apertura masiva de canales de Ca²⁺ sensibles a IP₃, aumentando con ello de

golpe la concentración intracelular de Ca^{2+} debido a la salida al citoplasma del calcio almacenado en el interior del retículo endoplásmico. (Müller, 2008: 414) Los niveles de calcio citoplasmático aumentan unas cien veces, actuando este ión como mensajero (que en este esquema correspondería a un tercer mensajero), ver Figura 1.40. (Merino & Noriega, 2016: 5) El segundo mensajero IP_3 es, igual que los nucleótidos cíclicos, rápidamente degradado. Las fosfatasas desfosforilan en tres pasos IP_3 a inositol, que se reutiliza para la síntesis de PIP_2 . (Müller, 2008: 414)

El DAG permanece en la membrana y activa una proteína quinasa C (PKC [ver en anexo]), que fosforila restos de serina y treonina de sus proteínas efectoras, enzimas, receptores, canales iónicos, etc. (Merino & Noriega, 2016: 5) [Ver Figura 1.40.]

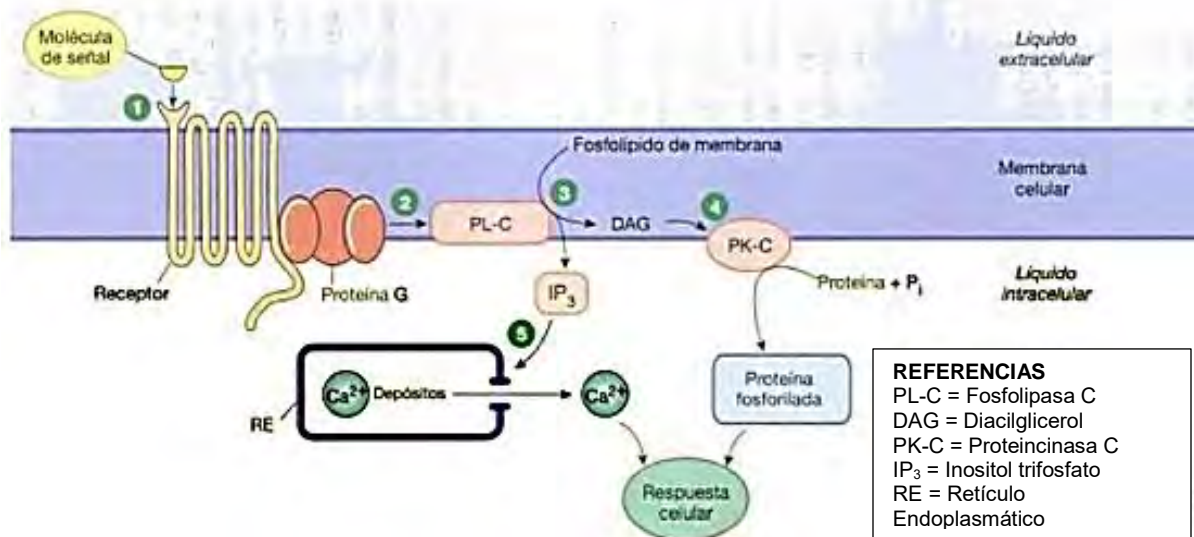


FIGURA 1.40.
SISTEMA DE LA FOSFOLIPASA C

Se visualiza en esta figura el mecanismo de activación del sistema fosfolipasa C; 1. El ligando (molécula señal) activa a su receptor y a la proteína G asociada, 2. La proteína G activa a fosfolipasa C, la cual amplifica esta señal, 3. La fosfolipasa C transforma los fosfolípidos de membrana en DAG (que se mantiene en la membrana) e IP_3 (que se difunde al citoplasma), 4. DAG activa a la proteína quinasa C (o proteína cinasa C) que fosforila a proteínas, 5. IP_3 causa la liberación de Ca^{2+} de los orgánulos favoreciendo la apertura de canales de Ca^{2+} y produciendo así a este tercer mensajero. (Silverthorn, 2009: 185)

Imagen tomada de: Silverthorn, 2009: 185.

1.4.2. RECEPTORES CON ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Otro tipo de receptores son los llamados receptores con actividad enzimática, los cuales generalmente se ubican en la superficie membranal. (Taleisnik, 2006: 63) Este tipo de receptores tiene la particularidad de presentar un dominio en la parte extracelular que se une a su respectivo ligando, y cuando esto sucede el receptor es modificado para que su porción intracelular actúe como una enzima hacia un sustrato específico. De esta manera podemos subclasificar en este grupo a los receptores de acuerdo a su efector en Guanilil Ciclasa [ver en anexo] y Tirosina Cinasa. (Flórez, 2014: 104)

1.4.2.1. Efector Proteínas SH2 (RTK)

Mejor conocidos como recetores con actividad de Cinasa de Tirosina (RTK) en su mayoría monómeros, son una familia numerosa de receptores cuya estructura está integrada por un dominio extracelular que reconoce el ligando, un dominio transmembranal y un tercer dominio intracelular con actividad tirosina quinasa. [Ver Figura 1.41.] Esta actividad les permite fosforilar a otras proteínas e inclusive autofosforilarse. (Flórez, 2014: 105) En presencia del ligando este receptor cambia su estructura volviéndose un dímero y activando el dominio catalítico, este utiliza como primer sustrato a residuos tirosina (Tyr) [ver en 🌐 anexo] de su mismo dominio citosólico y por lo tanto se autofosforila. (BioCancer, 2010: 1)

Como ya hemos visto las moléculas que actúan como **segundos mensajeros**, activan a proteínas cinasas, que a su vez fosforilan a otras proteínas modificando su actividad y logrando así la propagación intracelular de señales. Algunos de ellos son: AMPc, GMPc, Ca²⁺, calmodulina [ver en 🌐 anexo] y prostaglandinas [ver en 🌐 anexo].

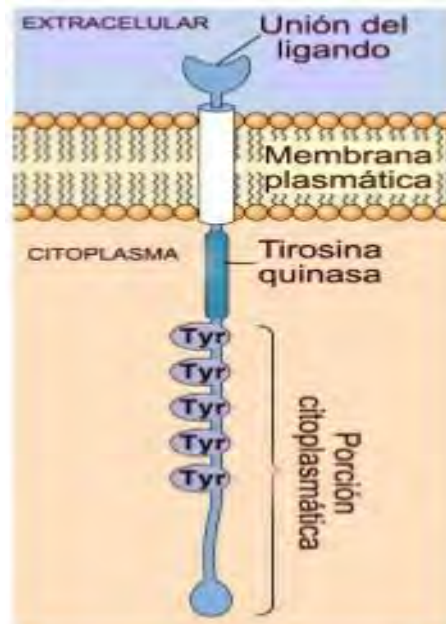


FIGURA 1.41. ESTRUCTURA GENERAL DE LOS RECEPTORES CON ACTIVIDAD DE CINASA DE TIROSINA (RTK)


Se esquematiza la estructura general de los receptores con actividad cinasa de tirosina (RTK); este tipo de receptores tienen un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembranal y finalmente un dominio intracelular que le confiere la actividad tirosina quinasa.


Imagen tomada de: <http://bit.ly/2yvJ4Kq>, Fecha de consulta 17 de octubre de 2017.

Este tipo de receptores funcionan como reguladores de la proliferación, metabolismo y diferenciación celular, al estar asociados con factores de crecimiento, algunas hormonas como la insulina y citoquinas. En particular estos receptores conservan un dominio SH2 (del inglés Src Homology 2), que identifica a residuos tirosina fosforilados durante la



transducción de señales y comenzando con una cascada de señalización que activa una respuesta celular particular. (BioCancer, 2010: 1)


1.4.2.2. Efector Guanilil ciclasa

La enzima Guanilil Ciclasa o Guanilato Ciclasa [ver en  anexo] cataliza la formación de Guanosín Monofosfato Cíclico (GMPc) desde el Guanosín Trifosfato (GTP), reacción similar a la catalizada por la Adenilil Ciclasa o Adenilato Ciclasa. El GMPc es un segundo mensajero que actúa sobre proteínas quinasas, canales iónicos y fosfodiesterasas; la principal función de estos receptores es regular el volumen o movimiento de fluidos como el líquido sinovial, líquido folicular, líquido cefalorraquídeo, fluido luminal de vías respiratorias, plasma seminal, entre otros y es por ello que se encuentran presentes en zonas donde la regulación de los fluidos es importante; secundariamente las formas heterodiméricas de esta enzima intervienen en la regulación de la concentración primaria del óxido nítrico a su vez modulado por una sintasa de óxido nítrico. (Wong & Garbers, 1992: 299)

Aunque se había mencionado que en este tipo de receptores por lo general la ubicación es membranal, en este caso se conocen dos tipos, uno membranal y otro mejor conocido como forma soluble de la enzima que se ubica en el citosol. La estructura de la Guanilil Ciclasa membranal posee tres dominios: en la porción extracelular N-terminal se ubica el dominio que actúa como receptor, en la intracelular un dominio proteína quinasa que fija ATP y cerca de la porción C-terminal el dominio que actúa como Guanilil Ciclasa. En su forma soluble es una proteína homodimérica unida a un grupo hem (en la porción nuclear de la enzima) y cuyas subunidades son alfa y beta; y que poseen en su región N-terminal la actividad Guanilil Ciclasa. Particularmente esta forma es activada por óxido nítrico (NO), cuya síntesis es promovida por diversos ligandos endógenos como la bradiquinina, histamina, acetilcolina y glutamato [ver en  anexo] o ligandos exógenos como los nitratos. (Flórez, 2014: 105) (Biopsicología, 2012: 1)

1.5. RECEPTORES NUCLEARES Y DEL CITOSOL



Los receptores pueden dividirse en dos grandes grupos: receptores de membrana y receptores intracelulares. Dentro de los receptores intracelulares, de acuerdo a su localización, se encuentran a los citosólicos y los nucleares (receptores nucleares: RN). Estos receptores llegan a actuar sobre el ADN ya que trabajan principalmente por la alteración en la expresión de genes siendo parte de la superfamilia de proteínas de unión a ADN. Los receptores citosólicos, como los que se unen al cortisol [ver en  anexo] y a la aldosterona [ver en  anexo], penetran en el núcleo después de unirse a la hormona, mientras que, los receptores nucleares, como el de la hormona tiroidea, se ligan al ADN del núcleo, aunque no todos lo hacen de esta forma. (Koeppen & Stanton, 2009: 37)

Los receptores de hormonas esteroideas mostrados en la Tabla 1.8., se unen al ADN como homodímeros y reconocen el elemento de respuesta apalindrómico. Mientras que, los receptores de tiroideas, retinoides, hormona D3 [ver en  anexo] y proliferadores de

peroxisomas se unen al ADN como heterodímeros con receptor de retinoides X (RXR). (Vanden, 2015: 2)

En las Figuras 1.42. y 1.43. se presenta la unión de las hormonas a estos tipos de receptores ya sea homodímeros o heterodímeros.

TABLA 1.8.
RECEPTORES NUCLEARES / CITOSÓLICOS COMÚNES Y SUS LIGANDOS
 (Sever & Glass, 2013: 2)

Receptores de hormonas esteroideas	Ligandos
Receptor de mineralocorticoides (MR)	Aldosterona
Receptor de glucocorticoides (GR)	Cortisol
Receptores de estrógenos (ER)	Estrógeno
Receptor de progesterona (PR)	Progesterona
Receptores de andrógenos (AR)	Testosterona [ver en  anexo]
Receptores de hormonas tiroideas, ácido retinoico y hormona D	Ligandos
Receptor de hormona tiroidea (TR)	Hormona tiroidea
Receptor de Hormona D (VDR)	Hormona D
Receptor de ácido retinoico (RAR)	Ácido retinoico
Receptores de proliferador de peroxisoma (PPAR [ver en  anexo])	Metabolitos de los ácidos grasos
Receptores retinoides huérfanos (ROR)	-
Receptores de retinoides X (RXR)	Retinoides

La mayoría de los receptores nucleares tienen la misma estructura básica, contienen una región altamente conservada siendo el dominio de los dedos de zinc C4, que es un motivo de unión al DNA específico del sitio. Además de que cada uno de los dominios de los receptores nucleares contribuye a su función global como un receptor y una molécula de transducción de señal. (Vanden, 2015: 3) [Ver Figura 1.44.]

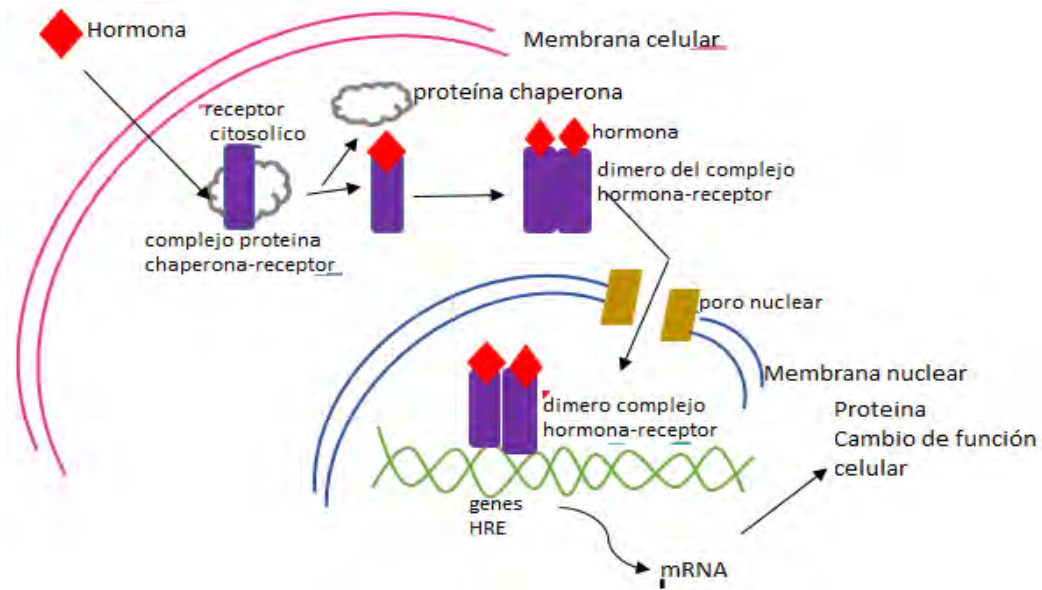


FIGURA 1.42.
RECEPTORES CITOSÓLICOS O RECEPTORES TIPO I

La hormona difunde a través de las membranas de las células diana y se ligan con los receptores citosólicos que en reposo se encuentran unidos a proteínas chaperonas en un complejo chaperona-hormona; una vez que se ha unido la hormona al receptor, la proteína chaperona libera al receptor que en consecuencia se forma el complejo hormona-receptor, forma homodímeros y pasa al núcleo para anclarse al DNA a genes HRE (del inglés Hormone Response Elements).

(Jimenez, 2003: 228)

Imagen de elaboración propia.

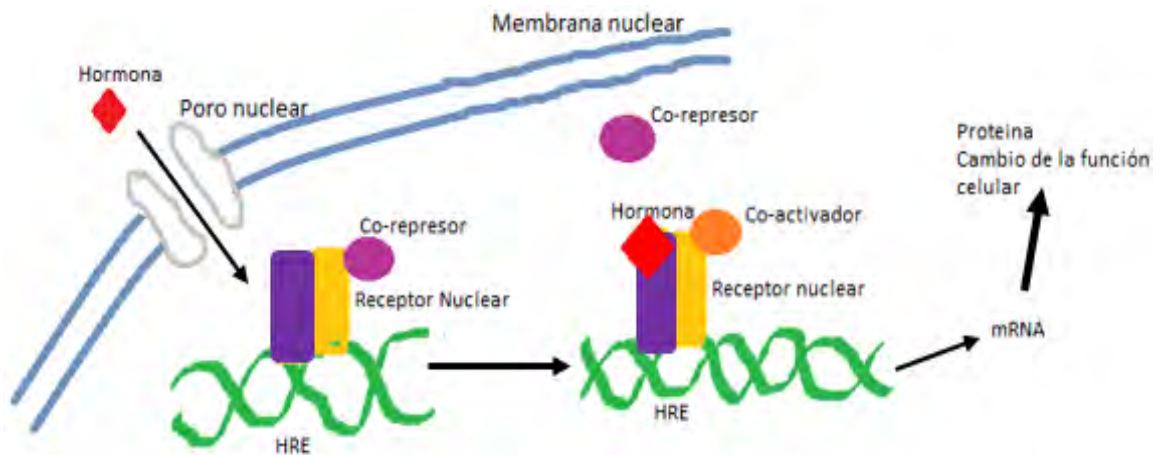


FIGURA 1.43.
RECEPTORES NUCLEARES O RECEPTORES TIPO II

Una vez que la hormona difunde a través la membrana celular, pasa directamente al núcleo por poros nucleares para unirse al receptor nuclear, conformado por heterodímeros que estos a su vez están unidos a los genes HRE; estos receptores en estado normal están inactivos unidos a un co-represor, con la unión de la hormona al receptor el co-represor se deslinda y se sustituye por un co-activador haciendo que se produzca la transcripción y el cambio de función celular. (Waller, 2014: 12)

Imagen de elaboración propia.

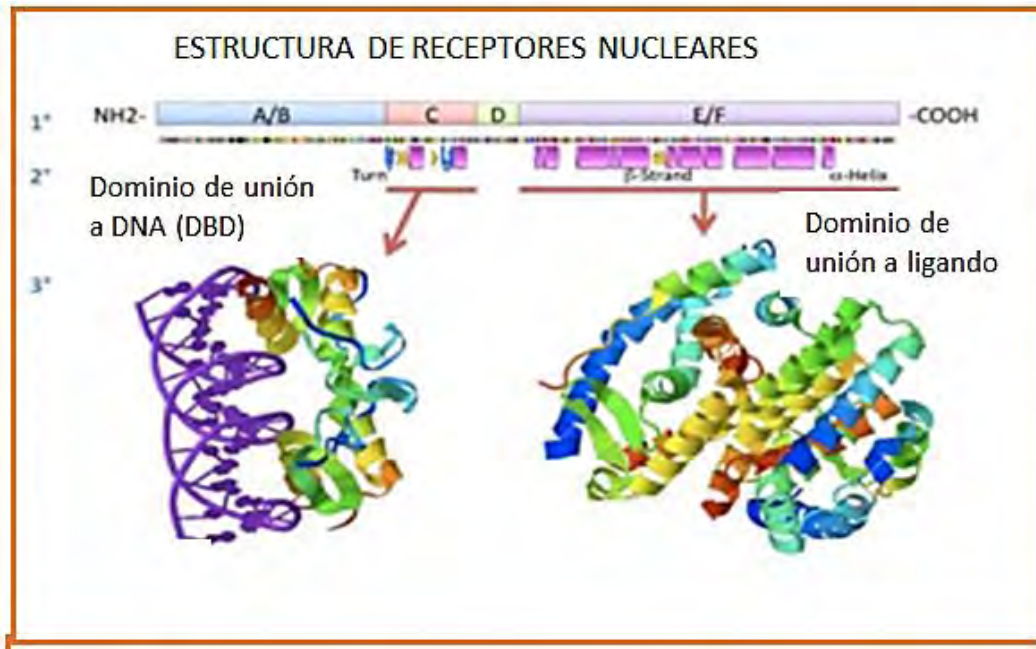


FIGURA 1.44.

ESTRUCTURA DE RECEPTORES NUCLEARES / CITOSÓLICOS

a) (Dominio AB) dominio regulador N-terminal: Tiene activación de transactivación, denominada función de activación 1 (AF-1). Es altamente variable entre los receptores y entre subtipos de receptores. b) Dominio de unión a DNA (DBD o Dominio C): este dominio se une a los elementos de respuesta hormonal (HRE) en sus promotores diana. Está compuesto por dos dedos de zinc. El primer dedo contiene la región de la caja proximal (P-box), que es responsable del reconocimiento de alta afinidad del elemento de respuesta, mientras que, en el segundo dedo esta la caja distal o D-box, y es el sitio que media la dimerización del receptor. c) Región de bisagra (Dominio D): Localizado adyacente al dominio C; esta región contiene la extensión carboxi-terminal, que puede estar implicada en el reconocimiento del extremo 5' del HRE. El dominio D parece permitir cambios conformacionales en la estructura de la proteína después de la unión al ligando. Además, puede contener señales de localización nuclear y sitios de interacción. d) Dominio de unión al ligando (Dominio E/F, LBD): es variable entre RNs, pero todos comparten una estructura común de 11-13 alfa hélice organizadas alrededor de una bolsa de unión hidrófoba. La bolsa donde están contenidos les confiere especificidad, determinando si aceptará hormonas esteroideas o compuestos retinoides. La activación es dependiente de ligandos y requiere la presencia de la función de activación 2 (AF-2), localizada en el extremo C-terminal de RN. (Vanden, 2015: 1)
 Imagen modificada de: Vanden, 2015; 2.

El mecanismo de regulación de genes por receptores nucleares (RNs) depende del tipo de molécula al cual va dirigido, siendo hormonas esteroideas o receptores de retinoides. En ausencia del ligando, los receptores hormonales esteroideos (SHR) son secuestrados en un complejo grande que comprende; el receptor, una proteína de choque térmico 90 (HSP90), HSP70 y posiblemente otras proteínas (proteínas chaperonas). La localización celular de este complejo inactivo es algo controversial ya que bien puede observarse en el citoplasma o el núcleo dependiendo del tipo de célula, sin embargo, el dogma central es que los SHR son citosólicos en la forma no ligada. (Vanden, 2015: 3)

La unión de la hormona al receptor realiza un cambio conformacional que marca el comienzo del proceso de transducción de la señal. Aunque, algunos RNs no ligados de esta clase pueden interactuar con el ADN y actuar como represores de la transcripción. Esto puede ser el resultado de la interacción con proteínas co-represoras. (Vanden, 2015: 3)

Como se mencionó antes se sugiere que los receptores de la superfamilia SHR se unen cooperativamente al ADN como homodímeros. Los receptores retinoides y la mayoría de receptores huérfanos forman heterodímeros con otros miembros de la superfamilia de los receptores intracelulares, estos pueden ser los RXRs, que se asocian para la formación del heterodímeros. (Vanden, 2015: 4)

El sitio de ADN de contacto depende de ciertas secuencias dentro del dominio C, es decir, los motivos de dedo de zinc proximales (P-box) y distales (D-box). El P-box determina la mitad del sitio reconocido, mientras que el D-box determina el espaciado entre los sitios del medio. Tras la activación, los receptores SHR son capaces de interactuar con el ADN, y ambas clases de RNs pueden reclutar co-activadores. (Vanden, 2015: 4). La actividad del complejo hormona-receptor puede interactuar con elementos de respuesta hormonal (HRE) en numerosos sitios dentro del genoma. La unión a HRE usualmente activa genes de transcripción, pero algunas veces silencia genes de expresión y decrece la síntesis de RNAm. (Vanden, 2015: 4) [Ver Figura 1.45.]

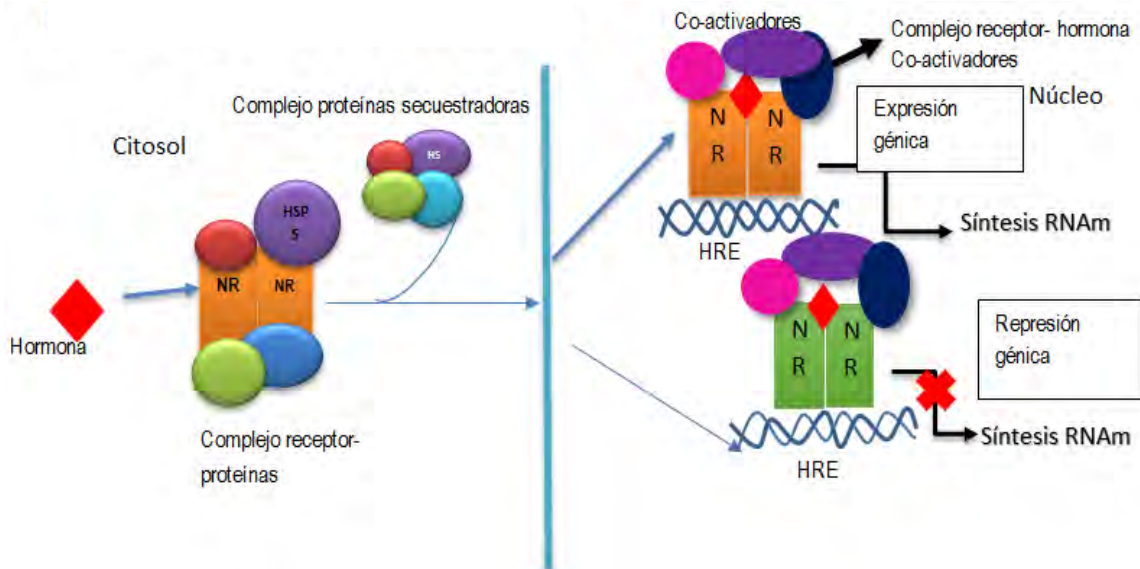



FIGURA 1.45.
RECEPTOR HOMODÍMERO ACTIVADO POR HORMONA Y CO-ACTIVADORES

Imagen de elaboración propia.

1.5.1. DEDOS DE ZINC

Los dedos de zinc [ver en  anexo] son estructuras en forma de loop o dedo, que se mantiene unida gracias a la interacción de algunos residuos de cisteína y la histidina con un átomo central de zinc. [Ver Figura 1.46.] Este motivo suele estar repetido en un mismo

dominio estructural. Existen dos tipos de dedos de zinc: los formados por la unión al átomo de zinc de dos cisteínas (Cys 2/Cys2) y dos histidinas (Cys2/His2). (Aldridge, 1999: 54)

Los dedos tipo (Cys2/His2) se encuentran en número de 2 a 13 en un mismo dominio estructural, mientras que los dedos del tipo (Cys 2/Cys2), como los receptores esteroideos, se hallan en número inferior, esto es, 1 a 2 máximo. Su función principal es la unión de la proteína al ADN ya que se inserta en las ranuras entre las vueltas de la doble hélice de ADN en la región promotora. Son importantes en el sentido que el 1% del ADN codifica para proteínas con dedos de zinc. (Pombo, 1997: 12)

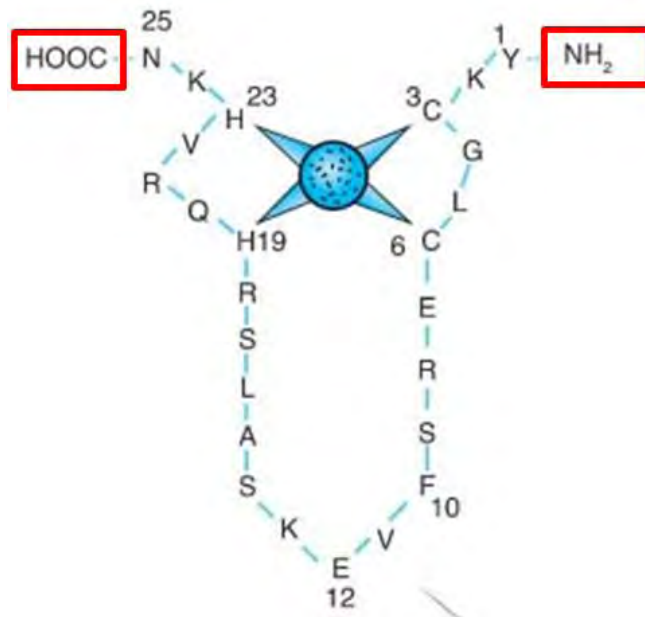


FIGURA 1.46.
ESTRUCTURA DE LOS DEDOS DE ZINC

En la imagen se resaltan los extremos C-terminal (COOH) y N-terminal (NH₂).
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BKhyRD>, Fecha de consulta 20 de febrero de 2018.

La porción C-terminal de cada dedo forma una α -hélice donde se unen al ADN. La porción N-terminal forma una hoja en β . Los tres tramos de α -hélice se acomodan en una vuelta del gran surco. Cada α -hélice hace dos contactos específicos de secuencia con el DNA. Se espera que los aminoácidos no conservados del lado C-terminal de cada dedo sean responsables del reconocimiento de sitios diana específicos. (Espinoza, 2016: 3)

Dentro de las proteínas de dedos de zinc se encuentra el grupo de las metaloproteínas, debido a que necesitan unir uno o varios iones metálicos, en este caso zinc, para llevar a cabo sus funciones biológicas, regular sus actividades o estabilizar sus estructuras terciarias o cuaternarias. (García, 2006: 10)

Existen también proteínas que contienen zinc, pero no son consideradas proteínas dedos de zinc, debido a que la región que se una al DNA constituye solo una pequeña parte de

un gran dominio estructural, y no son un módulo autónomo discreto, por lo que no constituyen un dominio estructural independiente. (Pombo, 1997: 11)

Hay por lo menos quince clases diferentes de motivos de dedos de zinc, de acuerdo a como se diferencian en su naturaleza y rearrreglo de los residuos que unen los átomos de zinc. Algunos de los más importantes se muestran en la Figura 1.47.

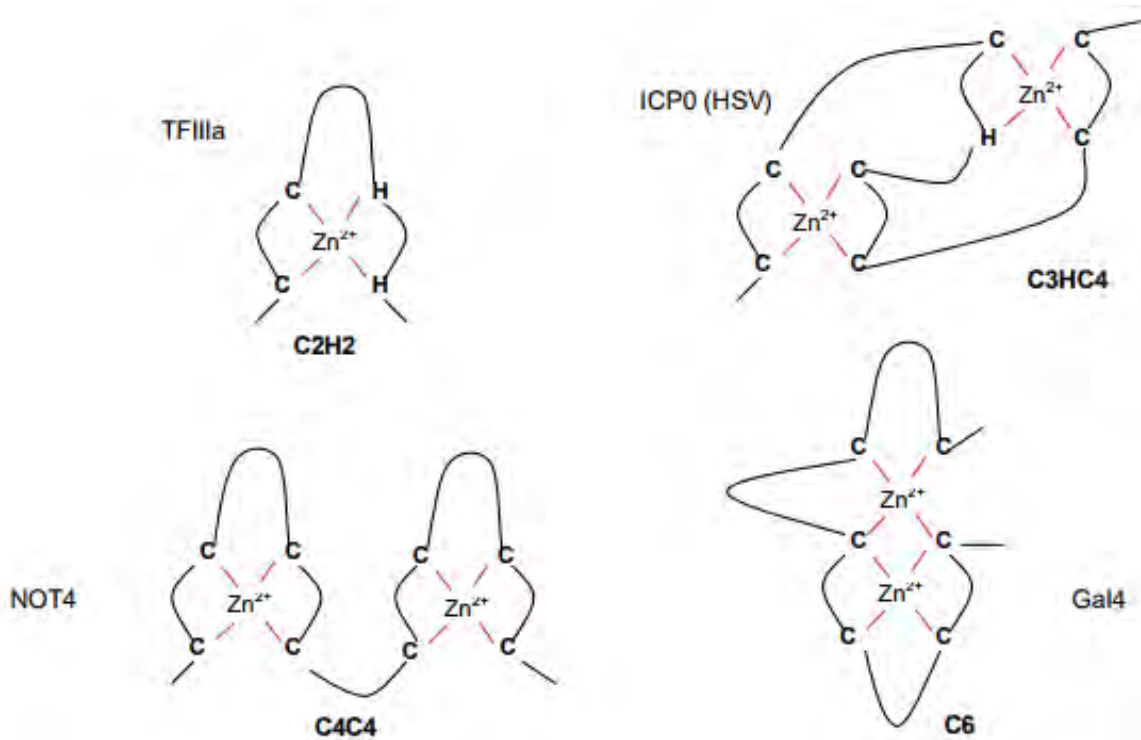


FIGURA 1.47.

ESTRUCTURAS MÁS COMÚNES DE LOS MOTIVOS DE DEDOS DE ZINC

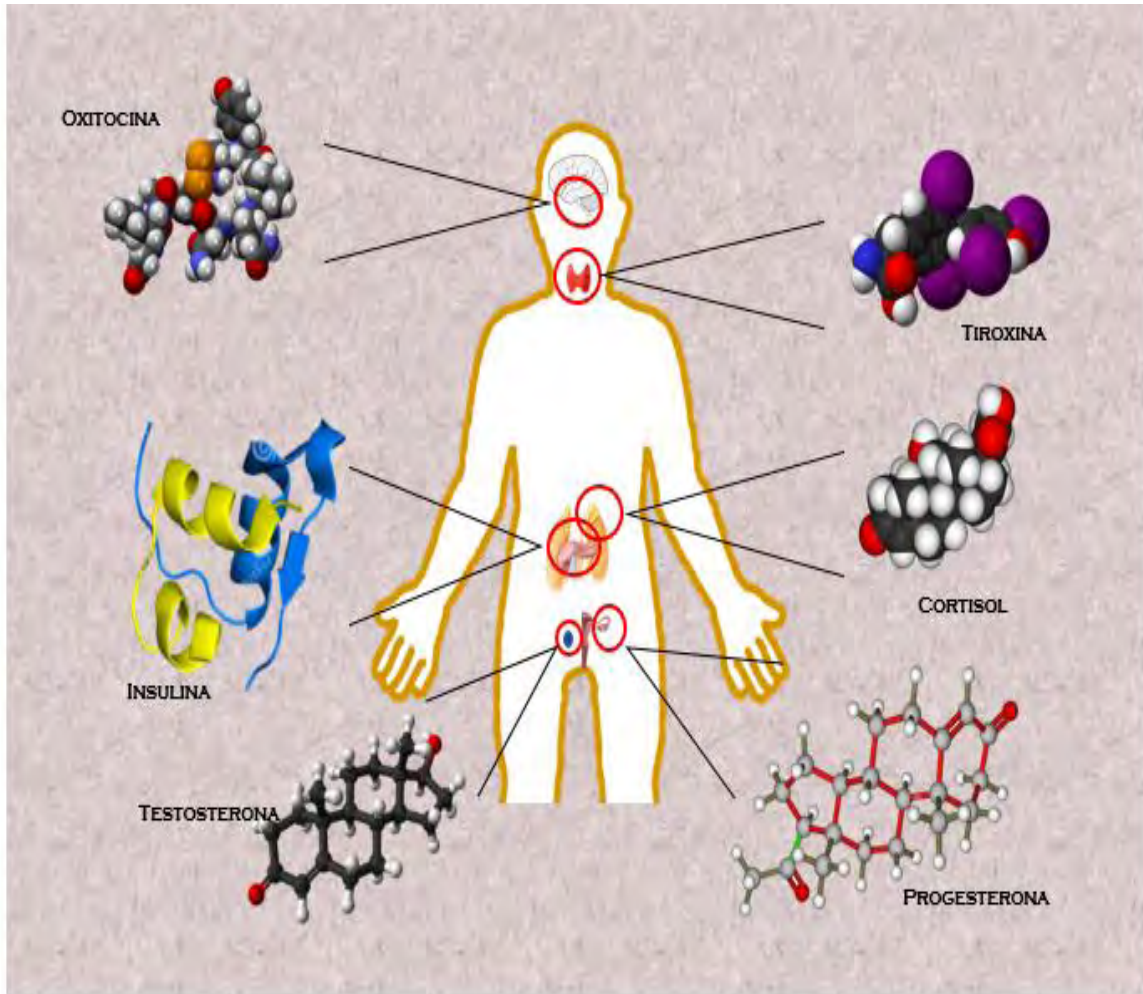
C₂H₂: Es el clásico motivo de dedos de zinc que comprende probablemente la mayor familia de proteínas regulatorias en los mamíferos. Contiene aproximadamente entre 25-30 residuos de aminoácidos. Algunas de las proteínas caracterizadas que presenta este motivo son: el factor de transcripción TFIIIA de *X. laevis* (donde fueron descubiertos). C₃HC₄ (*Ring fingers*): Es un dedo de zinc particular que reúne dos subtipos denominados C₃HC₄ y C₃H₂C₃. Está presente en numerosas proteínas animales y vegetales. En este grupo se encuentran proteínas de diversos orígenes como: Rad5, RAG1, péptido del gen 63 del virus herpes, proteína Z y PML. C₄C₄: las proteínas que contienen este motivo son en su mayoría enzimas involucradas en la replicación y transcripción del DNA. La familia GATA incluye factores de transcripción que regulan la expresión de genes en diversos tejidos durante el desarrollo celular, presenta dos dedos de zinc del tipo C₄. C₆: la proteína más estudiada que presenta este motivo es el GAL4 de las levaduras; esta proteína activa la transcripción de genes involucrados en la utilización de la galactosa [ver en 🌐 anexo] y la melobiosa. (García, 2006: 11)

Imagen tomada de: García, 2006: 11.

1.6. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO

- a) Indique de manera general los pasos que se llevan a cabo durante la señalización celular.
- b) Elabore un diagrama en donde mencione la clasificación de los receptores celulares en base a su localización y por su función.
- c) Describa las características de las proteínas G y su importancia en la transducción de señales en las células.
- d) Mencione los tipos de receptores nucleares/citosólicos que existen y que a tipo de hormonas se acoplan.
- e) ¿Qué es un dedo de zinc y cuál es su función?

CAPÍTULO 2. BIOQUÍMICA DE HORMONAS



**FIGURA 2.
EL SISTEMA ENDÓCRINO EN EL CUERPO HUMANO**

El sistema endócrino es un sistema conformado por diversas glándulas endócrinas distribuidas en el cuerpo; en la imagen se observan las estructuras moleculares de algunas de las hormonas como la oxitocina, responsable de las contracciones en el parto, se secreta por el hipotálamo; la insulina, se encarga de regular la cantidad de glucosa en sangre y es sintetizada por el páncreas; la testosterona es sintetizada en testículos, es la principal hormona sexual masculina; la tiroxina producida en la tiroides se desyoda y su producto T₃, está implicada en el metabolismo celular; el cortisol es una hormona que se libera casi siempre en respuesta al estrés y es sintetizada en las glándulas suprarrenales; y la progesterona cuyo papel también está relacionado con el embarazo y el ciclo menstrual, es sintetizada en los ovarios.

Imagen de elaboración propia.

2.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO

Estudiar los procesos de síntesis y degradación, así como los efectos bioquímico-metabólicos en los que se ven involucradas las hormonas; a través de información, esquemas, imágenes y cuestionarios que los expliquen para entender la importancia de estas biomoléculas en el organismo.

2.2. INTRODUCCIÓN

Seguramente en algún momento de la vida se ha preguntado ¿Cómo se lleva a cabo el parto en una mujer embarazada? o ¿Qué es lo que provoca que la mujer dé a luz en un momento determinado? La respuesta es simple, las hormonas son las responsables.

Como se abordará en este capítulo, la oxitocina es una hormona peptídica conocida por su función en el parto y la lactancia. La glándula hipófisis del cuerpo libera grandes cantidades de ella durante el parto, induciendo las contracciones en el útero que provocan este evento. También, estimula las contracciones durante la tercera etapa del parto, la separación de la placenta de la pared uterina y la compresión de los vasos sanguíneos maternos después de la expulsión de la placenta para controlar el sangrado postoperatorio o hemorragia. (Reproductive Health Supplies Coalition, 2014: 1)

Sabemos que los organismos pluricelulares son demasiado complejos, por lo que para llevar a cabo sus funciones vitales se requiere de una buena comunicación celular, como fue mencionado en el capítulo anterior. Existen muchos compuestos químicos involucrados en la comunicación intercelular, y los compuestos mejor conocidos son las hormonas. Durante el siglo XIX Claude Bernard, un médico biólogo francés describió el término secreción interna, aunque no especificó la posibilidad de que existieran mensajeros que transmitieran señales de un órgano a otro. El término hormona se acuñó en 1905 a partir de un verbo griego que significa “excitar”. [Ver Figura 2.1.] La definición tradicional de hormona es la de una sustancia química secretada por una célula o un grupo de células hacia la sangre que la transporta hacia un objetivo lejano, donde ejerce su acción en concentraciones muy bajas. (Silverthorn, 2008: 235)

Las hormonas son sustancias químicas señalizadoras generadas por células especializadas, que se encuentran mayormente comprendidas entre las glándulas endocrinas. Las hormonas son vertidas en la sangre y transportadas hacia los órganos efectores donde ejercen funciones reguladoras, fisiológicas y bioquímicas. (Koolman & Röhm, 2012: 374) Son responsables de muchas funciones que consideramos como continuas y de largo plazo en nuestro organismo. Los procesos que están prácticamente por completo bajo control hormonal son el crecimiento y el desarrollo, el metabolismo, la regulación del medio interno (temperatura, balance de agua, iones) y la reproducción. (Silverthorn, 2008: 232)

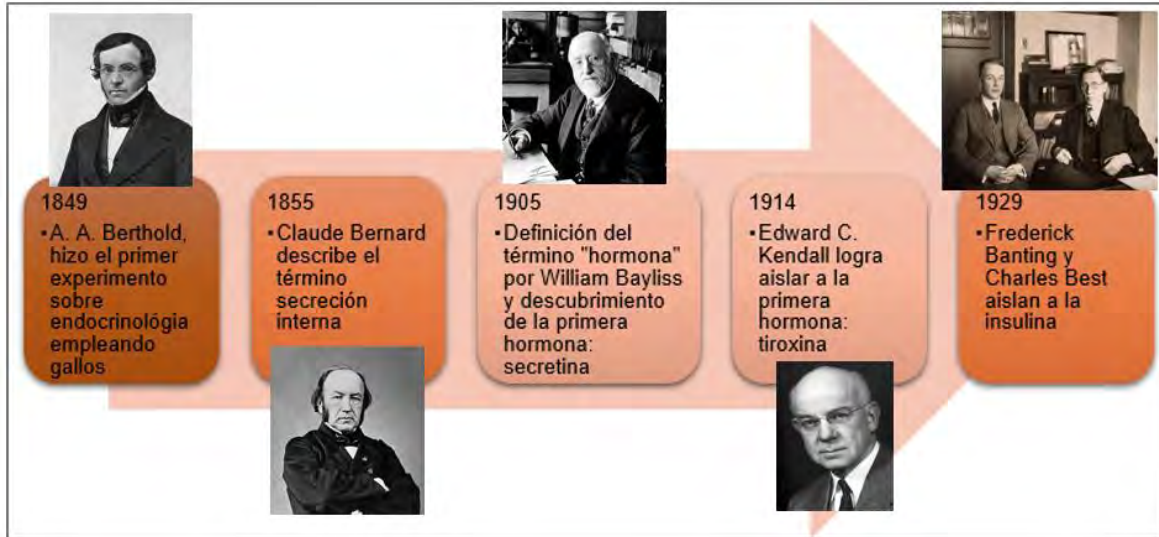


FIGURA 2.1.
BREVE CRONOLOGÍA DE LAS HORMONAS

Figura de elaboración propia.

Las hormonas actúan en sus células diana de una de tres maneras básicas: 1) controlando las velocidades de las reacciones enzimáticas, 2) controlando el transporte de iones o moléculas a través de las membranas, 3) controlando la expresión de los genes y la síntesis de proteínas. (Silverthorn, 2008: 232). Por este último aspecto actualmente son consideradas factores de transducción o de transcripción y traducción genética.

Aunque el campo científico de la endocrinología es relativamente joven, las enfermedades del sistema endocrino se han documentado desde hace más de mil años. Incluso en el arte antiguo se ven evidencias de anomalías endocrinas. En 1849, A. A. Berthold condujo el primer experimento clásico de la endocrinología. Extirpó los testículos a un grupo de gallos y observó que las aves castradas tenían crestas más pequeñas, menor agresividad y menor libido que las no castradas. Si los testículos se reubicaban quirúrgicamente en el gallo donante o en otra ave castrada, reaparecía el comportamiento masculino normal y el desarrollo de la cresta. Como los testículos reimplantados no estaban conectados a nervios, Berthold concluyó que las glándulas debían estar secretando “algo” hacia la sangre, que afectaba a todo el cuerpo. [Ver Figura 2.1.] (Silverthorn, 2008: 232)

Con todas estas bases, podemos darnos cuenta de que el tema de las hormonas dentro del campo bioquímico es de suma importancia, ya que es donde se lleva a cabo la aplicación conjunta de la biología y la química al mismo tiempo, apoyadas de otras ramas como la anatomía, fisiología, endocrinología, entre otras.

2.3. GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDÓCRINO

Antes de iniciar el tema de hormonas y su clasificación es importante conocer las generalidades del sistema encargado de su síntesis: el sistema endocrino.

El sistema endocrino o sistema hormonal, incluye todas las glándulas endocrinas (de secreción interna) y sus interconexiones [ver Figura 2.2.]. Las glándulas endocrinas son órganos que vierten en la corriente sanguínea los productos de su secreción, (Duque & Rubio, 2006: 446) es decir, las sustancias mensajeras, también consideradas como ligandos, que denominamos hormonas, para que realicen sus funciones en órganos distantes del cuerpo (órganos diana). (Oposinet, 2015: 1)

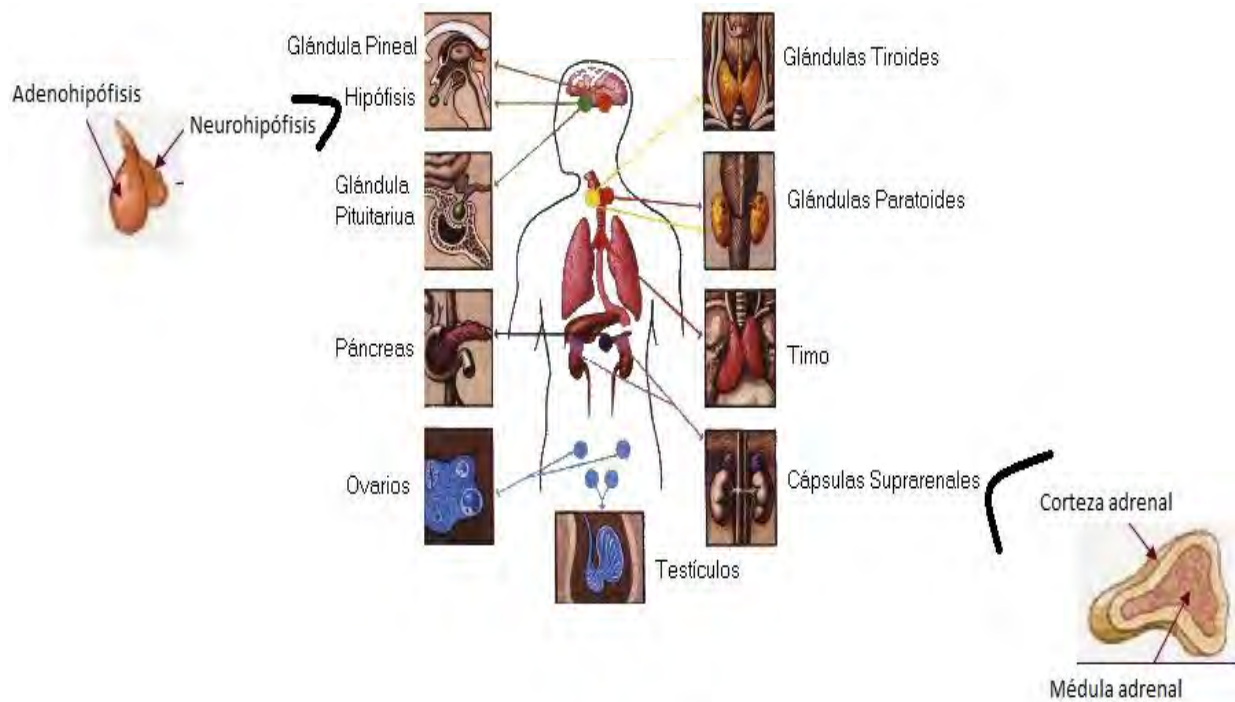


FIGURA 2.2.
SISTEMA ENDOCRINO

Se observan todas las glándulas que integran al sistema endócrino.

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2iMnXyl> & <http://bit.ly/2kmS4gZ>, Fecha de consulta 10 de septiembre de 2017.

Actúa como una red de comunicación celular que responde a los estímulos liberando hormonas. El sistema endocrino está íntimamente ligado al sistema nervioso, de tal manera que la hipófisis recibe estímulos del hipotálamo y la médula suprarrenal del sistema nervioso simpático; a este sistema se le llama sistema neuroendocrino. (Oposinet, 2015: 1)

Las principales glándulas que componen el sistema endocrino son: hipotálamo, hipófisis, pineal, tiroides, glándulas suprarrenales, gónadas (testículos y ovarios), paratiroides y






páncreas, además del tejido adiposo. (Oposinet, 2015: 1) Para nuestro estudio la glándula pineal y el timo no se describen.


En general, las glándulas endocrinas poseen una morfología consistente en un conjunto de células secretoras rodeadas por tejido conjuntivo, que lleva capilares, vasos linfáticos y nervios. Las células secretoras poseen un gran número de mitocondrias y gránulos de secreción. Todas las glándulas endocrinas poseen un aporte sanguíneo importante, al que vierten la secreción. Las conexiones nerviosas parece que no representan un gran papel en la actividad glandular, excepto para la médula adrenal, hipófisis posterior e hipotálamo. Asimismo, la importancia de los vasos linfáticos parece pequeña. La hipófisis posterior constituye una excepción a la disposición general de las glándulas endocrinas, ya que su secreción es producida por centros nerviosos secretores (neurosecretores) en el hipotálamo, y son conducidos a través de fibras nerviosas hasta la hipófisis posterior, donde se almacenan y se liberan cuando son requeridos. (Oposinet, 2015: 1)

De acuerdo a Duque y Rubio (2006), el sistema endocrino se puede dividir en 4 grupos al tener en cuenta el tipo de glándula y las hormonas que ellas se producen y liberan, como se muestra en la siguiente tabla:

TABLA 2.1.
SISTEMA ENDOCRINO

Tabla tomada de: Duque & Rubio, 2006: 448.

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
<p>- Formado por el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas periféricas que dependen de ellos (tiroides, gónadas y las suprarrenales).</p> <p>- Se incluye la hipófisis anterior que almacena la hormona del crecimiento y la prolactina [ver en  anexo].</p> <p>- Las sustancias mediadoras (péptidos pequeños o proteínas</p>	<p>- Se incluyen tres sistemas independientes del eje hipotálamo-hipófisis.</p> <p>- 1° sistema: controla la concentración plasmática de la glucemia, donde la glándula central es el páncreas endocrino, cuya función se cumple mediante la secreción de insulina, glucagón y somatostatina [ver en  anexo].</p> <p>- 2° sistema: se encarga de mantener las concentraciones plasmáticas normales</p>	<p>- Se incluyen las hormonas gastrointestinales: gastrina [ver en  anexo], secretina [ver en  anexo] y el polipéptido pancreático [ver en  anexo].</p>	<p>- Se incluyen los factores de crecimiento producidos por diferentes tejidos y que actúan sobre sí mismos estimulando el crecimiento.</p> <p>- Por ejemplo: factores de crecimiento epidérmico, plaquetario, vascular hematológico y óseo.</p>

<p>sintetizadas por el hipotálamo) son transportadas por axones y liberadas en el sistema portahipofisiario superior.</p> <p>- Por vía hematógena llegan a la hipófisis, que constituye su órgano blanco.</p> <p>- Este sistema hipotálamo-hipófisis-glándula periférica permite la adaptación del individuo a cambios ambientales externos o internos.</p>	<p>de calcio y fósforo por la acción de la hormona paratiroidea, la hormona D y la calcitonina.</p> <p>- 3° sistema: mantiene el volumen plasmático y los valores normales de los electrolitos sodio y potasio.</p> <p>- Los órganos que lo constituyen son: el riñón, mediante la síntesis de renina [ver en  anexo]; el pulmón, sintetizando la enzima convertidora de angiotensina; y las suprarrenales, con la producción de aldosterona.</p>		
---	--	--	--

El sistema endocrino humano secreta una amplia variedad de hormonas que permiten al organismo:

- a) Mantener la homeostasis (por ejemplo, la insulina y el glucagón mantienen el nivel de glucosa sanguínea dentro de límites de rangos normales durante la ingestión de alimentos o el ayuno)
- b) Responder a una amplia variedad de estímulos externos (como la preparación para “la lucha o la huida” generada por la adrenalina o la noradrenalina)
- c) Seguir varios ciclos de programas cíclicos y de desarrollo (por ejemplo, las hormonas sexuales regulan la diferenciación sexual, la maduración, el ciclo menstrual y el embarazo)

(Voet & Voet, 2006: 681)

2.4. TIPOS MOLECULARES O CLASIFICACIÓN

Las hormonas que sintetiza el sistema endocrino, se clasifican de acuerdo a la distancia sobre la que actúan o bien, por su estructura química, tal y como se muestra en la siguiente figura:

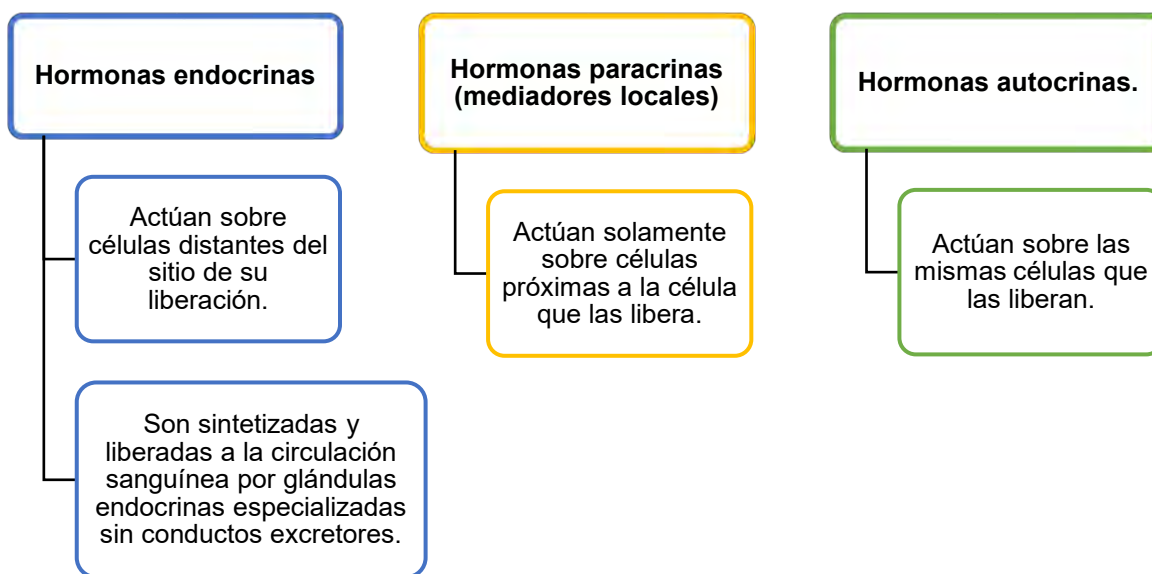


FIGURA 2.3.
CLASIFICACIÓN DE LAS HORMONAS DE ACUERDO A LA DISTANCIA SOBRE LA QUE ACTÚAN

De acuerdo a la distancia sobre la que actúan, las hormonas se pueden clasificar en tres grupos: endócrinas, parácrinas y autocrinas. (Voet & Voet, 2006: 682)

Figura de elaboración propia.

En base a su estructura química, las hormonas se clasifican en esteroideas y no esteroideas. Las hormonas no esteroideas se producen a partir de aminoácidos y péptidos. (Cecyate ATPS, 2013: 1) Sin embargo, la mayoría de las hormonas son polipéptidos, derivados de aminoácidos, o esteroides, aunque hay excepciones importantes a esta generalización. (Sanagustín, 2015: 1) Siendo así, se dividen en tres tipos generales según la Figura 2.4.

En cualquier caso, sólo las células que posean el receptor específico para una hormona dada responderán a su presencia, aun cuando casi todas las células en el cuerpo puedan estar expuestas a la hormona. Por lo tanto, los mensajes hormonales están dirigidos específicamente. (Voet & Voet, 2006: 682)

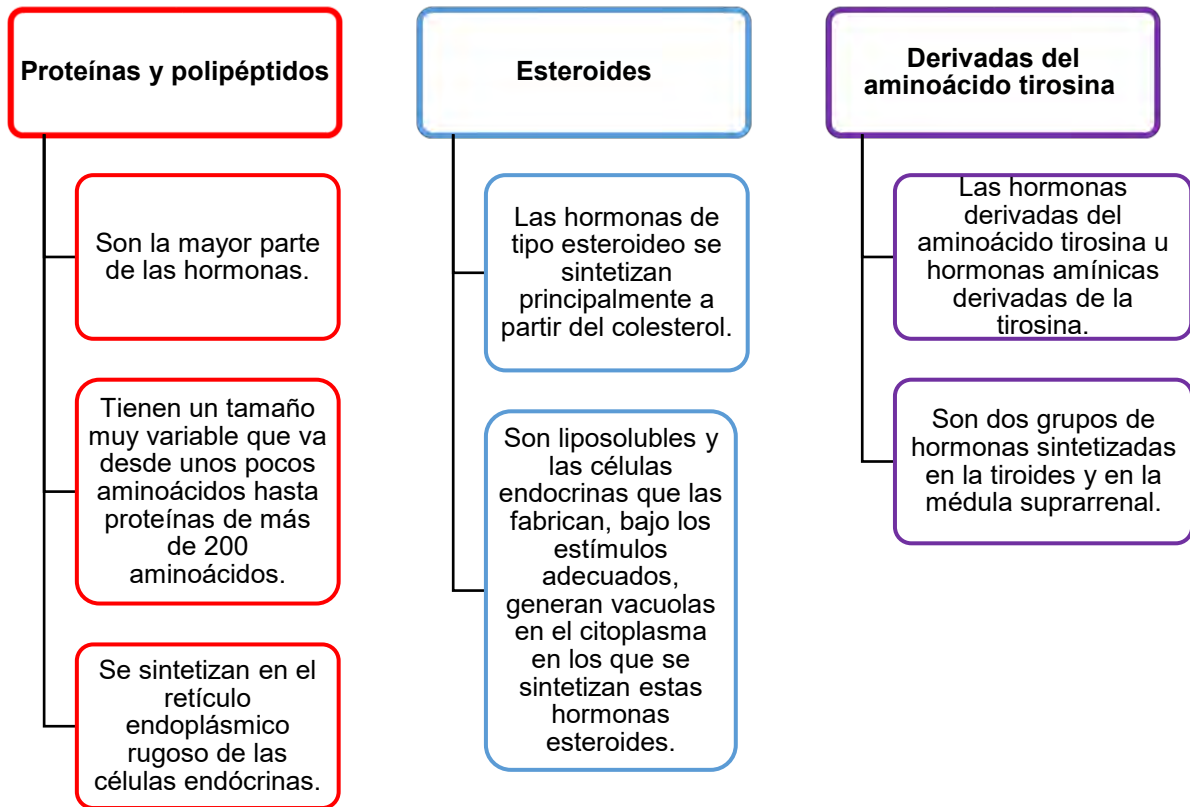


FIGURA 2.4.
CLASIFICACIÓN DE LAS HORMONAS DE ACUERDO A SU ESTRUCTURA MOLECULAR

Figura de elaboración propia.


2.4.1. PEPTÍDICAS

Las hormonas peptídicas o proteicas son un subgrupo de hormonas no esteroideas que están constituidas por polipéptidos de pocos aminoácidos (menos de 15), como la tirotrópina (3 aa), la somatostatina y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); de un número intermedio de aminoácidos, como la insulina (51 aa), el glucagón (29 aa); o de muchos como la hormona de crecimiento (GH [ver en 🌐 anexo]) de 191 aa. Además pueden disponerse en una sola cadena (glucagón, GH), o en dos como hormona luteinizante (LH [ver en 🌐 anexo]) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH [ver en 🌐 anexo]). (Brandan, Llanos, Horak, Tannuri & Rodríguez, 2014: 5) En general, los polipéptidos con más de 100 aminoácidos se llaman proteína mientras que aquellos que tienen menos de 100 son polipéptidos. (Sanagustín, 2015: 1)

Las hormonas proteicas y peptídicas se sintetizan en el componente rugoso del retículo endoplásmico de las distintas células endocrinas, de la misma forma que las demás proteínas. Por lo general, al principio se sintetizan como proteínas de gran tamaño sin actividad biológica (prehormonas) y se escinden en el retículo endoplásmico para

formar prohormonas, de menor tamaño. Estas prohormonas se transfieren a continuación al aparato de Golgi, donde se encapsulan en vesículas secretoras en donde habrá enzimas. En este proceso, las enzimas de las vesículas dividen las prohormonas y producen hormonas más pequeñas, con actividad biológica y fragmentos inactivos. (Guyton & Hall, 2011: 880)

Las vesículas se almacenan en el citoplasma y muchas de ellas se unen a la membrana celular hasta que se necesita su secreción, cuando sea preciso con los estímulos adecuados. (Sanagustín, 2015: 1) Las hormonas (y los fragmentos inactivos) se secretan cuando las vesículas secretoras se funden con la membrana celular y el contenido del gránulo entra en el líquido intersticial o directamente en el torrente sanguíneo mediante exocitosis. (Guyton & Hall, 2011: 880)

En muchos casos, el estímulo de la exocitosis es el incremento de la concentración de calcio del citosol, provocado por la despolarización de la membrana plasmática. En otros, la estimulación de un receptor de la superficie de las células endocrinas eleva la concentración de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc [ver en  anexo]) y a continuación, activa a las proteínas cinasas, que desencadenan la secreción de la hormona. [Ver Figuras 2.5. y 2.6.] Las hormonas peptídicas están formadas por aminoácidos que son hidrosolubles, cualidad que les permite entrar con facilidad en la circulación para su transporte a los tejidos en los que actúan (Guyton & Hall, 2011: 881), pero hace difícil que atraviesen las membranas plasmáticas.

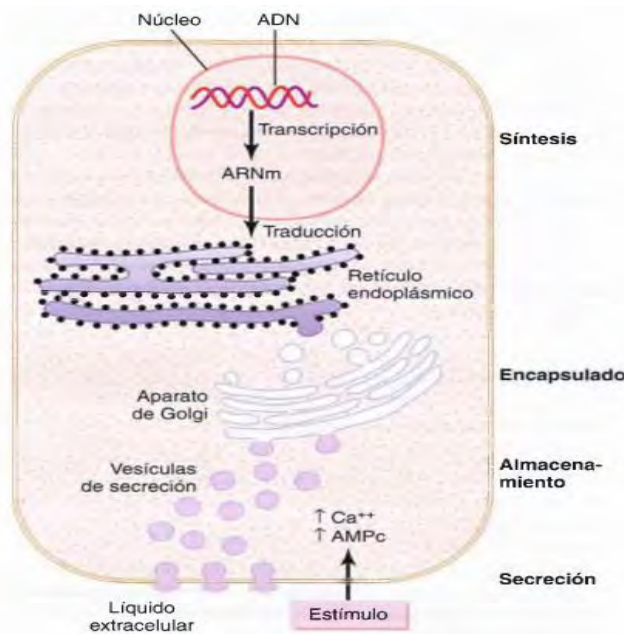


FIGURA 2.5.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN GENERAL DE LAS HORMONAS PEPTÍDICAS

El estímulo para la secreción hormonal consiste, en algunos casos, en un aumento del calcio intracelular. (Guyton & Hall, 2011: 881)

Imagen tomada de: Guyton & Hall, 2011: 883.

Entonces, los receptores sobre los que actuarán estarán sobre la membrana, en la parte superficial de la membrana o dentro de la misma membrana citoplasmática, de manera que generarán una cascada de mensajeros secundarios dentro de la célula. (Sanagustín, 2015: 1) Existen otras hormonas proteicas a las que un grupo carbohidrato se une a sus aminoácidos, convirtiéndolos en hormonas glucoproteicas, entre las que se encuentran la hormona folículo estimulante [ver en 🌐 anexo], hormona luteinizante, tiroideoestimulante y gonadotropina corionica humana. (Cecyate ATPS, 2013: 1) Los receptores para las hormonas derivadas de los aminoácidos y las hormonas peptídicas, están localizados en la membrana plasmática. La estructura de los receptores es variada: algunos receptores consisten de una sola cadena de polipéptidos con un dominio en uno de los lados de la membrana, conectada por un dominio que atraviesa la membrana. Algunos receptores están compuestos de una sola cadena de polipéptidos que pasa hacia delante y atrás y se dispone en forma de serpentina a través de la membrana, resultando así en varios dominios transmembrana intracelulares y extracelulares. Otros receptores están compuestos de varios polipéptidos. Por ejemplo, el receptor de la insulina es un tetrámero unido por puentes de disulfuro con las subunidades β a travesando la membrana y las subunidades α localizadas en la superficie exterior. (King, 2016: 1)

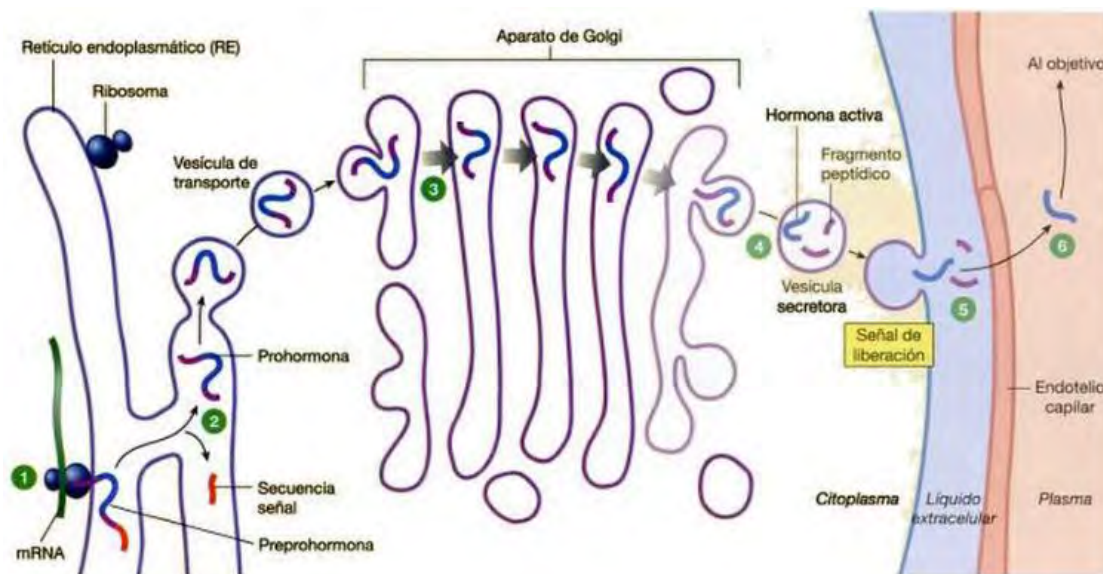






FIGURA 2.6.




SÍNTESIS, EMPAQUETAMIENTO Y LIBERACIÓN DE HORMONAS PEPTÍDICAS



1) El RNA mensajero une a los aminoácidos formando una cadena peptídica llamada preprohormona. La cadena se dirige a la luz del retículo endoplásmico (RE) gracias a una secuencia señal de aminoácidos. 2) Las enzimas del RE cortan la secuencia señal, generando una prohormona inactiva. 3) La prohormona pasa del RE al aparato de Golgi. 4) Las vesículas secretoras que contienen enzimas y la prohormona se separan del aparato de Golgi. Las enzimas cortan la prohormona en uno o más péptidos activos más otros fragmentos adicionales. 5) La vesícula secretora libera su contenido por exocitosis al espacio extracelular. 6) La hormona se mueve hacia la circulación para ser transportada a su objetivo. (Silverthorn, 2008: 219)

Imagen tomada de: Silverthorn, 2008: 219.

Luego de que la hormona se une, una señal es traducida al interior de la célula donde los segundos mensajeros y las proteínas fosforiladas generan diversas respuestas metabólicas. Los segundos mensajeros principales son AMPc, Ca^{2+} [ver en  anexo], inositol trifosfato (IP_3 [ver en  anexo]), y diacilglicerol (DAG [ver en  anexo]). Las proteínas son fosforiladas en la serina y treonina por la proteína cinasa AMPc-dependiente (PKA), proteína cinasa C (PKC [ver en  anexo]) y DAG-activada. (King, 2016: 1) Consultar las cascadas de señalización en el capítulo 1.

2.4.2. DERIVADAS DE AMINOÁCIDOS

Las hormonas derivadas de aminoácidos se producen a partir del aminoácido tirosina, y son secretadas por la glándula tiroides (tiroxina y triyodotironina) y la médula suprarrenal (catecolaminas – dopamina [ver en  anexo], noradrenalina [ver en  anexo] y adrenalina [ver en  anexo]). No se conoce ninguna hormona que sea un polisacárido o un ácido nucleico. (Guyton & Hall, 2011: 890)

Los dos grupos de hormonas derivadas de la tirosina [ver en  anexo] [ver Figura 2.7.], las sintetizadas en la glándula tiroidea y en la médula suprarrenal, se forman gracias a la acción de las enzimas situadas en el citoplasma de las células glandulares. Las hormonas tiroideas se forman al adicionar átomos de yodo a la tirosina, forman monoiodotirosina y diyodotirosina (Cecyate ATPS, 2013: 1); y de estas al acoplarse un grupo fenol a otro que forma parte de tirosina se produce la tironina triyodada o tetrayodotironina (T_3 y T_4); se sintetizan y almacenan en la glándula tiroides formando parte de la tiroglobulina [ver en  anexo], una proteína propia del coloide folicular tiroideo, endocitándose por la membrana luminal de la célula folicular internándose en la célula folicular y formando endolisosomas que contienen proteasas que rompen a la tiroglobulina liberando a las tironinas tri y tetrayodadas, que son liberadas por la membrana basal de la célula folicular a sangre. Una vez en sangre, la mayor parte de las hormonas tiroideas se combinan con proteínas plasmáticas, en especial con la globulina fijadora de tiroxina, que libera con lentitud las hormonas en los tejidos efectores. (Guyton & Hall, 2011: 890). Son 3 las proteínas transportadoras: globulina fijadora de tiroxina (tiroxin binding globulin, TBG), la prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) y la albúmina fijadora de tiroxina (TBA). La hormona tiroidea T_3 , estimula el metabolismo actuando como hormona derivada de aminoácido en receptores nucleares específicos sobre los que al ser reconocidas activan la expresión de genes actuando como factores de transcripción. T_4 se convierte en T_3 y esta es la que actúa, por lo que tiroxina no es hormona y no tiene receptores nucleares en sus células blanco. (Revuelta, 2017: 1)

La adrenalina y la noradrenalina se forman en la médula suprarrenal, que normalmente secreta cuatro veces más adrenalina que noradrenalina. Las catecolaminas son captadas en vesículas preformadas, donde se almacenan, similar a lo que sucede con las hormonas peptídicas, hasta su secreción. Al igual que ocurre con las hormonas peptídicas almacenadas en gránulos secretores, las catecolaminas de la médula suprarrenal también se liberan mediante exocitosis; cuando acceden a la circulación, permanecen en el

plasma en forma libre o conjugadas con otras sustancias. (Guyton & Hall, 2011: 892) La mayor parte de las catecolaminas actúan vía AMPc en sus células diana, sin embargo, la noradrenalina tipo alfa-2 utiliza como segundo mensajero al calcio. [Ver Tabla 2.2.] (Koolman & Röhm, 2012: 364)

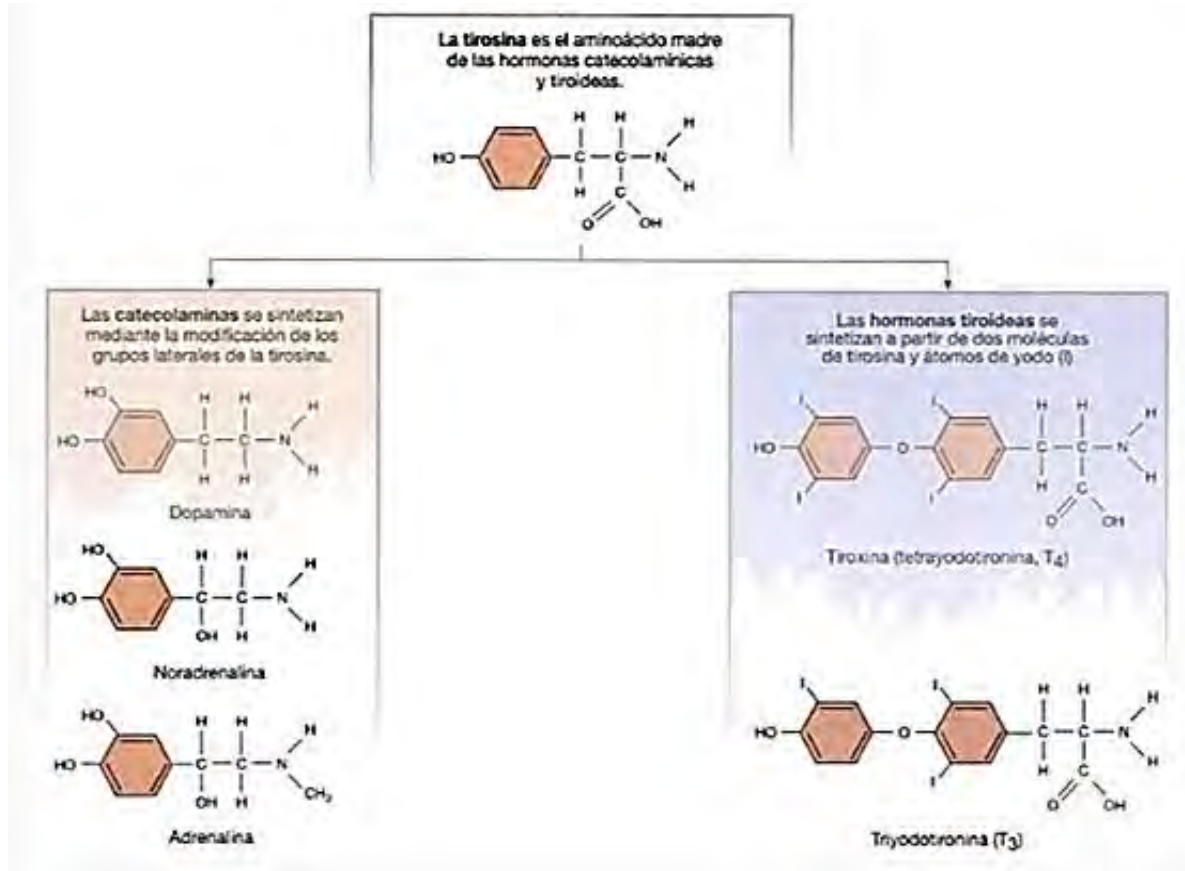


FIGURA 2.7.
HORMONAS AMÍNICAS DERIVADAS DE LA TIROSINA

Imagen tomada de: Silverthorn, 2008: 759.




TABLA 2.2.
RECEPTORES Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE ALGUNAS CATECOLAMINAS


Tabla modificada de: Koolman & Röhm, 2012: 365.

Catecolamina	Receptor	Segundo mensajero
Noradrenalina	α1	Ca ²⁺
	α2	AMPc
	β1, β2, β3	AMPc
Dopamina	D1, D5	AMPc
	D2, D3, D4	AMPc

Los receptores de este tipo de hormonas son similares a los de las hormonas protéicas, excepto en los receptores de las hormonas tiroideas, ya que la mayoría de las acciones conocidas de estas hormonas está mediada por los receptores nucleares para T_3 , lo que requiere que las hormonas tiroideas no sólo deben acceder a la célula, sino también al interior de su núcleo. (Brandan & et.al., 2014: 5) Las tiroideas requieren receptores citosólicos para que las lleven al núcleo. La síntesis, secreción y vías de señalización que utilizan estas hormonas se abordarán mas adelante.

2.4.3. DERIVADAS DE COLESTEROL

Las hormonas esteroideas son las secretadas por la corteza suprarrenal (cortisol [ver en  anexo] y aldosterona [ver en  anexo]), los ovarios (estrógenos y progesterona), los testículos (testosterona [ver en  anexo]) y la placenta (estrógenos y progesterona). (Guyton & Hall, 2011: 893)

Las hormonas esteroideas suelen sintetizarse a partir del colesterol [ver en  anexo] y no se almacenan. La estructura química de las hormonas esteroideas se asemeja a la del colesterol por la misma razón. [Ver Figura 2.8.] Son liposolubles y están formadas por tres anillos de ciclohexilo y un anillo de ciclopentilo, combinados en una estructura única (Guyton & Hall, 2011: 893), es decir, poseen el núcleo del colestano con 27 carbonos, como el colesterol, a partir del cuál, por la acción de diversas enzimas, se van sintetizando todas las hormonas esteroideas de 21, 19 y 18 carbonos, con sus grupos específicos. En estos casos, la genética controla, a través de diferentes genes específicos, las enzimas que intervienen en esa cascada de síntesis esteroidea. (Brandan & et.al., 2014: 5) Nosotros como autoras de este texto consideramos importante destacar que las hormonas esteroideas actúan como factores de transcripción que regulan la expresión de los genes codificadores para las enzimas que regulan las rutas metabólicas que como hormonas provocan.

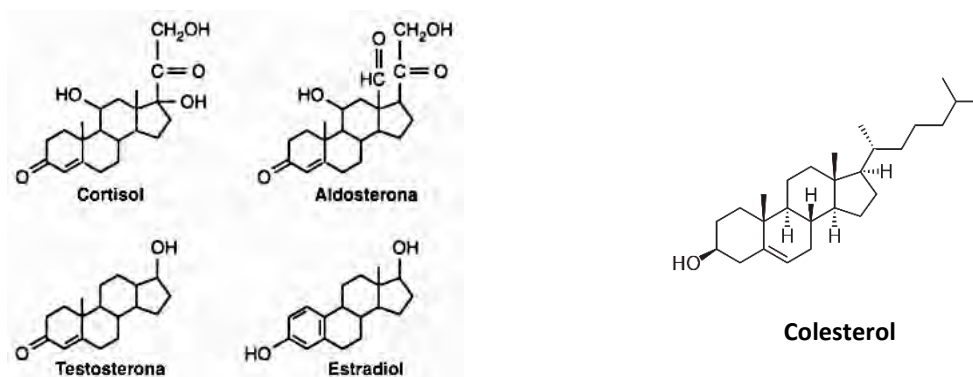


FIGURA 2.8.

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL COLESTEROL Y ALGUNAS HORMONAS ESTEROIDEAS

Se observa la estructura química del colesterol y algunas hormonas esteroideas como cortisol, aldosterona, testosterona y estradiol (Guyton & Hall, 2011: 893)

Imagen tomada de: Guyton & Hall, 2011: 893.

El colesterol es una molécula que forma parte de los lípidos que se producen en el cuerpo humano; este componente ofrece a las hormonas esteroideas una característica fundamental y es que las convierte solubles en lípidos, permitiéndole atravesar fácilmente la membrana plasmática fosfolipídica, de esta manera permite interactuar con sus receptores en el citoplasma o en el núcleo de la célula diana, para producir los efectos que se requieren en el ser vivo. (Cecyte ATPS, 2013: 1)

Aunque las células endocrinas secretoras de esteroides apenas almacenan hormona, tras un estímulo adecuado pueden movilizar con rapidez los grandes depósitos de ésteres de colesterol de las vacuolas del citoplasma para la síntesis de esteroides. Gran parte del colesterol de las células productoras de esteroides procede del plasma, aunque también hay una síntesis de novo de colesterol en la misma célula. Dado que los esteroides son muy liposolubles, una vez sintetizados difunden a través de la membrana celular y penetran en el líquido intersticial y, a continuación, en la sangre, actuando como mensajeros primarios. [Ver Figura 2.9.] (Guyton & Hall, 2011: 894)

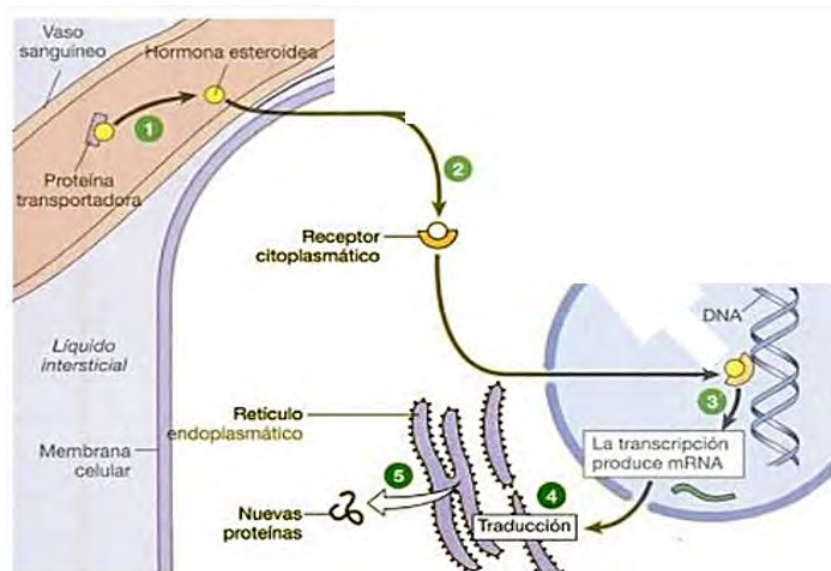


FIGURA 2.9.
ACCIÓN DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS

- 1) La mayoría de los esteroides hidrófobos están unidos a proteínas transportadoras del plasma. Solamente la hormona libre puede difundir hacia la célula diana.
- 2) Los receptores para las hormonas esteroideas están típicamente en el citoplasma o en el núcleo.
- 3) El complejo hormona-receptor se une al DNA y activa o reprime uno o más genes.
- 4) Los genes activados generan nuevo RNAm que se traslada al citoplasma.
- 5) La traducción produce nuevas proteínas para los proceso celulares.

Imagen modificada de: Silverthorn, 2008: 220.

En el caso de las sustancias señal lipófilas actúan en el núcleo celular y se encuentran no solo las hormonas esteroideas, sino también el calcitriol, los ácidos retinoicos, determinados metabolitos de lípidos y las yodotironinas (T₃, ya que T₄ no es hormona debido a que no existen receptores citosólicos ni nucleares para ella). Estas sustancias

señal se unen a receptores intracelulares que funcionan como factores de transcripción controlados por ligandos y con el apoyo de otras proteínas, controlan la transcripción genética (Koolman & Röhm, 2012: 376), destacando que estos aspectos son innovadores al establecer los aspectos bioquímico metabólicos que las hormonas tienen.

Sólo las sustancias señal libres, es decir no asociadas a proteínas transportadoras, pueden ingresar a través de la membrana para ingresar a la célula. En el núcleo celular, y a veces también ya en el citoplasma, estas sustancias se encuentran con sus receptores. Éstas son proteínas capaces de unir los ligandos lipófilos con gran especificidad y alto grado de afinidad. Los receptores son activados por la unión del ligando, cambian su conformación y son capaces de unirse como dímeros a los elementos de control del ADN en el promotor de determinados genes y desde allí influir sobre la transcripción de los genes respectivos, es decir actúan como factores de transcripción. (Koolman & Röhm, 2012: 376)

La Tabla 2.3. muestra algunos ejemplos de las diferentes hormonas que sintetiza el cuerpo humano y su función principal, tomando en cuenta la clasificación descrita anteriormente.

TABLA 2.3.
EJEMPLOS DE HORMONAS HUMANAS
Información tomada de: Revuelta, 2017: 1

Tejido secretante o glándula	Hormonas	Naturaleza química	Órgano blanco	Receptor celular	Peso molecular	Principales acciones
Hipotálamo	Hormona liberadora de tirotrófina (TRH)	Proteína	Hipófisis anterior	TRH-R1	362	Estimula la liberación de tirotrófina y prolactina.
	Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	Proteína	Hipófisis anterior	GNRHR	1182	Estimula la liberación de hormonas foliculoestimulante y luteinizante.
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Proteína	Hipófisis anterior	CRH-R1 CRH-R2	4758	Estimula la liberación de adrenocorticotrofina.
	Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH)	Proteína	Hipófisis anterior	GHRHR	44 aminoácidos	Estimula la liberación de hormona del crecimiento.

	Hormona liberadora de prolactina	Proteína	Hipófisis anterior	GPR10	3664.20	Estimula la liberación de prolactina.
	Hormona del crecimiento (GH)	Proteína	Huesos, hígado, músculos	GHR	22000 D	Estimula la síntesis de proteínas y crecimiento total.
	Prolactina	Proteína	Glándulas mamarias	PRL-R	23000 D	Estimula la producción de leche.
	Hormona estimulante de melanocitos (MSH)	Proteína	Melanocitos	MC1R	232	Controla la pigmentación de la piel.
	Endorfinas y encefalinas	Proteína	Neuronas de la médula espinal	Receptores opioides con sitios de unión m, d y k.	3465	Disminuyen las sensaciones dolorosas.
Hipófisis posterior	Oxitocina	Proteína	Útero, mamas	Receptor acoplado a proteína G (GPCR)	1007	Estimula la secreción de leche, induce el parto con contracciones uterinas.
	Hormona antidiurética (ADH) (vasopresina)	Proteína	Riñones	Receptores de proteína G V1a, V2 y V3	1099	Estimula la absorción de agua y constricción de arteriolas.
Tiroides	Triyodotironina (T3) y L-tiroxina (T4)	Aminoácido yodado (amina)	Muchos tejidos	TR	T4 777 / T3 651	Crecimiento del esqueleto, consumo de oxígeno, producción de calor, aprovechamiento de proteína, grasa y carbohidratos, maduración perinatal del SNC.

	Calcitonina	Proteína	Huesos	CALCR o CTR1	3418	Estimula la formación de huesos, disminuye la [Ca ²⁺] del suero.
Paratiroides	Hormona paratiroidea	Proteína	Huesos	PTHr1	9500 D	Absorbe hueso, incrementa la [Ca ²⁺] en suero.
Corteza suprarrenal	Cortisol (glucocorticoides)	Esteroides	Músculos, sistema inmunitario, otros tejidos	NR3C1	363	Mediana la respuesta al estrés, gluconeogénesis, antiinflamatoria, inmunosupresión, capacidad de reacción vascular a catecolaminas.
	Aldosterona (mineralocorticoides)	Esteroides	Riñones	NR3C2	360	Incrementa la reabsorción renal de Na ⁺ , secreción de K ⁺ y secreción de H ⁺ .
	Somatostatina (hormona inhibidora de la liberación de hormona del crecimiento) (SRIF)	Proteína	Hipófisis anterior	SSTR	1637.895 g/mol	Inhibe la liberación de hormona del crecimiento; interfiere en la liberación de tiroxina.
	Hormona inhibidora de la liberación de prolactina (PIF)	Amina	Hipófisis anterior	PIFR	24-kDA	Inhibe la liberación de prolactina.
	Hormona inhibidora de la liberación de la hormona estimulante de los melanocitos	Proteína	Hipófisis anterior			Inhibe la liberación de la hormona estimulante de los melanocitos.
	Oxitocina, hormona antidiurética	Proteína	Hipófisis posterior	OT-R	1007	Almacenadas y liberadas por la hipófisis

						posterior.
Hipófisis anterior	Hormona estimuladora de tiroides	Proteína	Glándula tiroides	TSHR	300000 D	Estimula la síntesis y liberación de hormonas tiroideas.
	Adrenocorticotrofina (ACTH)	Proteína	Corteza suprarrenal	Receptor 2 de melanocortina MC2R	4100 D	Estimula la síntesis y liberación de hormonas corticosuprarrenales (cortisol, andrógenos y aldosterona)
	Hormona luteinizante (LH)	Proteína	Gónadas	LHR	30000 D	Estimula la secreción de hormonas sexuales por parte de los ovarios y testículos.
	Hormona foliculoestimulante (FSH)	Proteína	Gónadas	FSHR1	103	Maduración de espermatozoides en las células de Sertoli en los testículos. Desarrollo folicular y síntesis de estrógenos en ovarios.
	Dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona (andrógenos suprarrenales)	Esteroide	Placenta, cuerpo luteo	PPAR, PXP y CAR	288.431 g/mol	Véase acciones de testosterona de los testículos (más adelante).
Testículos	Testosterona	Esteroide	Varios tejidos	NR3C4	288	Estimulan el desarrollo y el mantenimiento del comportamiento sexual masculino y de sus caracteres sexuales secundarios, espermatogénesis

						is.
Folículo ovárico	Estradiol	Esteroides	Mamas, útero, otros tejidos	ER α y ER β	262	Crecimiento y desarrollo del sistema reproductivo femenino, fase folicular del ciclo menstrual, desarrollo de mamas, mantenimiento del embarazo, secreción de prolactina, comportamiento sexual femenino.
Ovario cuerpo amarillo	Progesterona	Esteroides	Útero	PR	314	Fase lútea del ciclo menstrual, mantenimiento del embarazo, ayuda a mantener los caracteres sexuales femeninos.
Placenta	Gonadotropina coriónica humana (HCG)	Proteína		LHCG	321.348 g/mol	Estimula la síntesis de estrógeno y progesterona en el cuerpo amarillo durante el inicio del embarazo.
	Lactógeno placentario humano (HPL) o somatomatotropina coriónica humana	Proteína		HPLR	191 aá	Acciones similares a la hormona de crecimiento y prolactina durante el embarazo.
	Estriol	Esteroides		ER	288.387	Véase acciones del estradiol en

					g/mol	los ovarios (antes).
	Progesterona	Esteroides		PR	314	Véase acciones de progesterona de los ovarios (antes).
Páncreas	Insulina (células β)	Proteína	Músculos, hígado, grasa, otros tejidos	Receptor insulínico	5600 D	Estimula la captación y metabolismo de glucosa, glucogénesis.
Riñón	Glucagón (células α)	Proteína	Hígado	GGR	3483	Estimula la degradación de glucogeno y eleva la glucemia.
	Somatostatina	Proteína	tracto digestivo, otras células del páncreas	SSTR	1637.895 g/mol	Inhibe la liberación de insulina y glucagon, disminuye la secreción, la motilidad y la absorción en el tracto digestivo.
	Renina	Proteína		PRR	60,000	Cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I.
	1,25-dihidroxicolecalciferol	Esteroides		Megalina O RVD	400.647 g/mol	Incrementa la absorción intestinal de Ca^{2+} , mineralización del hueso.
Médula suprarrenal	Epinefrina, norepinefrina	Aminoácidos modificados (aminas)	Corazón, vasos sanguíneos, hígado, células grasas	Receptor α_1 y α_2	183	Estimulan reacciones de lucha o huida, aumenta la frecuencia cardíaca, redistribuye la sangre en los músculos, elevan la

						glucemia.
Corteza suprarrenal	Glucocorticoides (cortisol)	Esteroides	Músculos, sistema inmunitario, otros tejidos	GR	363	Median la respuesta al estrés, reducen el metabolismo de la glucosa, aumentan el metabolismo de las proteínas y las grasas, reducen la inflamación y la respuesta inmunitaria.
	Mineralocorticoides (aldosterona)	Esteroides	Riñones	MLR	360	Estimulan la excreción de K ⁺ y la reabsorción de Na ⁺
Revestimiento del estómago	Gastrina	Proteína	Estómago	CCK-B/gastrina	2098	Liberación de jugos digestivos, estimula los movimientos que mezclan alimento con jugos gástricos.
Revestimiento del intestino delgado	Secretina	Proteína	Páncreas	PIV	3055 (porcina)	Estimulan la secreción de una solución de bicarbonato por los conductos pancreáticos.
	Colecistocinina	Proteína	Páncreas, hígado y vejiga urinaria	CCKAR y CCKBR	3946	Estimula la secreción de enzimas digestivas por el páncreas y de otros jugos digestivos por el hígado, estimula las contracciones de la vesícula y los conductos.

	Motilina	Proteína		MTR	27000 D	Inicia la motilidad intestinal interdigestiva, eleva la liberación de insulina.
Pineal	Enterogastrona	Proteína	Estómago			Inhibe las actividades digestivas del estómago.
	Melatonina	Aminoácidos modificados	Hipotálamo	Receptor acoplado a proteína G (GPCR)	232	Involucrada en los ritmos biológicos.
Muchos tipos de células	Prostaglandinas	Ácidos grasos modificados	Varios tejidos	DP1-2, EP1-4, FP, IP y TP	355	Poseen numerosas acciones diversas.
Corazón	Hormona natriurética auricular	Proteína	Riñones			Aumenta la excreción del ion Na ⁺ .
Células del tejido adiposo	Leptina	Proteína	Hipotálamo	LEP-R	167 aminoácidos	Rol principal en la regulación de la homeostasis del peso corporal, efecto sobre el apetito, reservas de grasas, implicancia en diversas vías metabólicas.

Algunas de estas moléculas se consideran neurotransmisores, estos aspectos se deben discutir y reflexionar con el profesor del curso. En resumen, la siguiente tabla muestra la comparación de las hormonas en base a su clasificación por estructura química.

TABLA 2.4.
COMPARACIÓN DE HORMONAS PEPTÍDICAS, ESTEROIDEAS Y AMÍNICAS (AMINOÁCIDOS)
 Tabla modificada de: Silverthorn, 2008: 7.

	Hormonas peptídicas	Hormonas esteroideas	Aminas	
			Catecolaminas	Hormonas Tiroideas
Síntesis y almacenamiento	Sintetizadas previamente; almacenadas en vesículas secretoras.	Sintetizadas según demanda a partir de precursores.	Sintetizadas, almacenadas en vesículas secretoras.	Sintetizadas previamente, el precursor se almacena en vesículas secretoras.
Liberación de la célula productora	Exocitosis	Difusión simple	Exocitosis	Difusión simple
Transporte en la sangre	Disueltas en plasma	Unidas a proteínas transportadoras	Disueltas en plasma	Unidas a proteínas transportadoras
Semivida	Corta	Larga	Corta	Larga (T ₄) Corta (T ₃)
Ubicación del receptor	Membrana celular	Citoplasma y núcleo; (Ejemplo: hormonas tiroideas o ácido retinoico)	Membrana celular	Citosol y Núcleo para T ₃ . T ₄ no tiene receptor celular
Respuesta a la unión del ligando al receptor	Activación de sistemas de segundo mensajero; pueden activar genes	Activación de genes para la transcripción y traducción; pueden tener efectos no genómicos	Activación de sistemas de segundo mensajero	T ₃ Activación de genes para la transcripción y traducción
Respuesta general del blanco	Modificación de proteínas existentes e inducción de síntesis de	Inducción de síntesis de nuevas proteínas	Modificación de proteínas existentes	Inducción de la síntesis de nuevas proteínas

	nuevas proteínas			
Ejemplos	Insulina, hormona paratiroidea	Estrógenos, andrógenos, cortisol	Adrenalina, noradrenalina	Tiroxina (T4)

Desde el punto de vista químico, las estructuras de las hormonas corresponden a tres tipos de biomoléculas que son: proteicas o peptídicas, derivadas de aminoácidos y derivadas del colesterol; sus receptores son de superficie o membrana para las primeras de citosol y nucleares para las derivadas de aminoácidos y esteroides. El lector debe considerar que sus mecanismos de acción serán muy parecidos de acuerdo al tipo de molécula que sean y que su especificidad biológica radica en el receptor y en los mecanismos moleculares que activan consideradas como inductores de expresión génica y por tanto provocan transcripción de genes y traducción genética del RNAm que se sintetiza, provocando la síntesis de proteínas que implica la de enzimas de rutas metabólicas específicas.

2.5. HORMONAS HIPOTALÁMICAS

El hipotálamo es una parte del encéfalo ubicada en la parte media del cerebro, bajo el tercer ventrículo y el tálamo, por encima del tronco encefálico, está conectado a la hipófisis por medio del talo hipofisario [ver Figura 2.10.]; su tamaño es aproximadamente el de una almendra y está dividido en varios núcleos diferentes, su importancia radica en que las hormonas que produce son capaces de controlar y regular la secreción de hormonas en la hipófisis (adenohipófisis) las cuales veremos más adelante. (Mandal, 2012: 1)

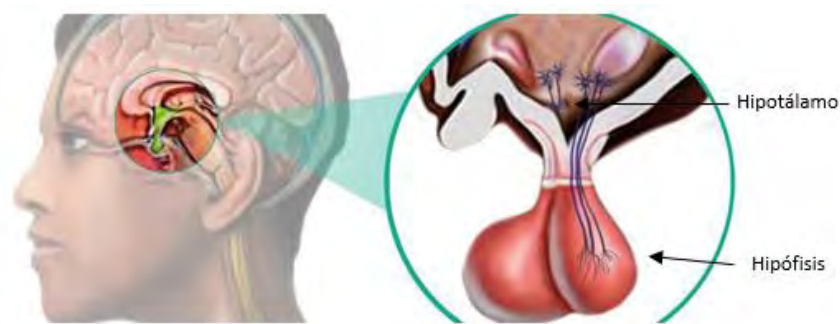


FIGURA 2.10.
UBICACIÓN DEL HIPOTÁLAMO EN EL CEREBRO

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2il7Wvo>, Fecha de consulta 10 de septiembre de 2017.

Como parte del cerebro, se caracteriza por estar formado por neuronas hipotalámicas, que son de acuerdo al tamaño de longitud del axón en; axón corto y axón largo. Se

muestra en la Figura 2.11. estas dos variedades y se representa al hipotálamo por una llave en forma de v hacia abajo.

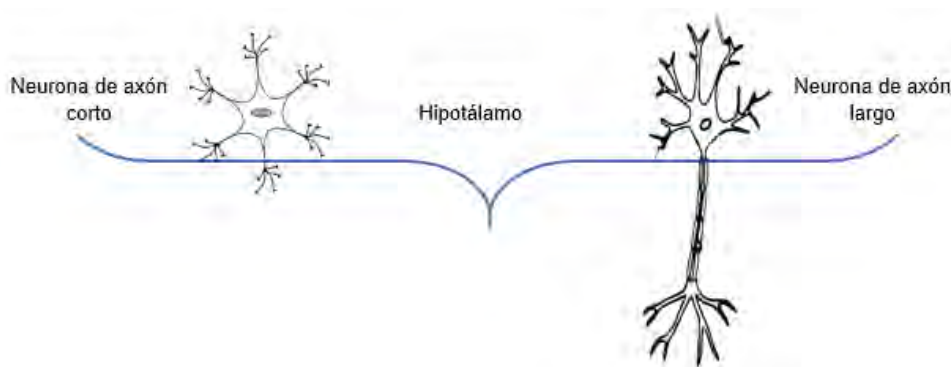


FIGURA 2.11.

TIPOS DE NEURONAS EN EL HIPOTÁLAMO

Se observa la representación de una neurona de axón largo y otra de axón corto.

Imagen de elaboración propia.

En el interior se encuentran neuronas de dos tipos conocidas como neuronas de axón largo (o magnocelulares) y de axón corto (o parvocelulares). [Ver Figura 2.11.] Las de axón corto se encargan de producir neuropéptidos que estimulan o inhiben la síntesis de las hormonas de la adenohipófisis; mientras que las de axón largo sintetizan oxitocina y vasopresina. (Ross & Pawlina, 2008: 757)


2.5.1. PRODUCIDAS POR NEURONAS DE AXÓN CORTO

Las neuronas de axón corto, también son conocidas como de tipo Golgi II, estas cumplen función de interneuronas en circuitos locales. Son encontradas en gran cantidad en la corteza cerebral, cerebelosa y en la retina. Sus axones son generalmente amielinicos y no se proyectan a la sustancia blanca. (Cardinali, 2007: 4)

2.5.1.1. Hormonas hipotalámicas liberadoras de hormonas adenohipofisarias

La adenohipófisis se deriva de una bolsa de tejido epitelial (bolsa de Rathke) por lo tanto se desarrolla a partir de las células epiteliales. Consiste en dos partes en adultos: 1) la *pars distalis*, es la porción redondeada y la principal parte endocrina de la glándula, y 2) la *pars tuberalis* que es una vaina de tejido que envuelve parcialmente el infundíbulo. En el feto existe una *pars intermedia*, una tira de tejido entre los lóbulos anterior y posterior. Su funcionamiento es como una glándula endocrina clásica: recibe señales por medio de la sangre y libera sus hormonas hacia la sangre. (Ira, 2011: 327)

El hipotálamo produce varias hormonas liberadoras y hormonas inhibitoras que regulan la producción y secreción de hormonas específicas por la adenohipófisis. Estas hormonas son almacenadas en vesículas en las terminales de los axones. Una vez que son

señalizadas para hacerlo, las células secretan una hormona liberadora particular, que luego entra en un capilar. La hormona es transportada en la sangre a través de venas portales especiales que conectan el hipotálamo con la adenohipófisis, así llegan por medio de los capilares hacia el tejido de la adenohipófisis. Por ejemplo, cuando el cuerpo está estresado, el hipotálamo secreta el factor liberador de corticotropina. Este estimula la adenohipófisis para secretar hormona adrenocorticotropica (ACTH [ver en  anexo]). (Ira, 2011: 329)

Las hormonas secretadas por la *pars distalis* de la adenohipófisis se llaman hormonas tróficas (*trófico*=alimento). Aunque estas hormonas no son alimento para sus órganos blanco, se usa este término porque las concentraciones altas de esas hormonas hacen que sus órganos blancos se hipertrofien, mientras que las concentraciones bajas hacen que sus órganos blancos se atrofien. A los nombres de las hormonas se le incorpora “trófico” convencionalmente acortado a trópico (atraído hacia) por lo que para las hormonas de adenohipófisis el nombre termina con el sufijo “-tropina”. (Ira, 2011: 327)

La *pars intermedia* de la adenohipófisis deja de existir como un lóbulo separado en la hipófisis del adulto, se creía que secretaba hormona estimulante de los melanocitos (MSH), pero la concentración es insignificante en humanos, pero algunas de las células derivadas de la *pars intermedia* del feto producen un polipéptido grande llamado proopiomelanocortina (POMC). Es una prohormona cuyos principales productos son la β -endorfina, MSH y ACTH. (Arce & Catalina, 2006: 73)

La unidad hipotálamo-adenohipófisis opera con alta complejidad; así, las señales hipotalámicas modulan la liberación de una neurohormona determinada, hormona hipotalámica o releasing hormone (hormona liberadora). (Arce & Catalina, 2006: 74). Estas hormonas son consideradas también como factores, aspecto que al abreviar el nombre de estas hormonas se usa H o F siglas que las caracteriza, por ejemplo, TRH o TRF (hormona (o factor) hipotalámica liberadora o secretora de tirotrópina).

Cada una de las hormonas es producida de forma preferente en un determinado tipo celular, si bien muchas células producen dos o más hormonas diferentes. Las hormonas adenohipofisarias se clasifican en 3 grandes familias: hormona glucoproteica, hormona derivada de la proopiomelanocortina y hormona somatotropa. [Ver Tabla 2.5. y Figura 2.12.] (Arce & Catalina, 2006: 75)

TABLA 2.5.
PRINCIPALES HORMONAS ADENOHIPOFISIARIAS

Tabla modificada de: Arce & Catalina, 2006: 75.

Hormona	Tipo celular	Principal órgano diana	Principales acciones
THS (Hormona estimulante de la tiroides)	Tirotropas	Tiroides	Estimula la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. Estimula el crecimiento tiroideo.
FSH (Hormona estimulante de folículo)	Gonadotropas	Gónadas	Estimula el crecimiento folicular. Estimula la síntesis de estrógenos. Estimula la transcripción y traducción del gen codificador para el receptor citosólico para testosterona en célula de Sertholli testicular.
LH (Hormona leutinizante)	Gonadotropas	Gónadas	Estimula la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Estimula la síntesis de estrógenos y progesterona. Estimula la síntesis de testosterona.
ACTH (Hormona adrenocorticotropica)	Corticotropas	Adrenal	Estimula la síntesis de esteroides adrenales. Estimula el desarrollo de la corteza adrenal.
GH (Hormona de crecimiento)	Somatotropas	Hígado	Estimula la producción de somatomedinas Regula el metabolismo. Estimula el crecimiento corporal.
PRL (prolactina)	Lactotropas	Mama	Estimula la producción de leche. Estimula el desarrollo de la mama.

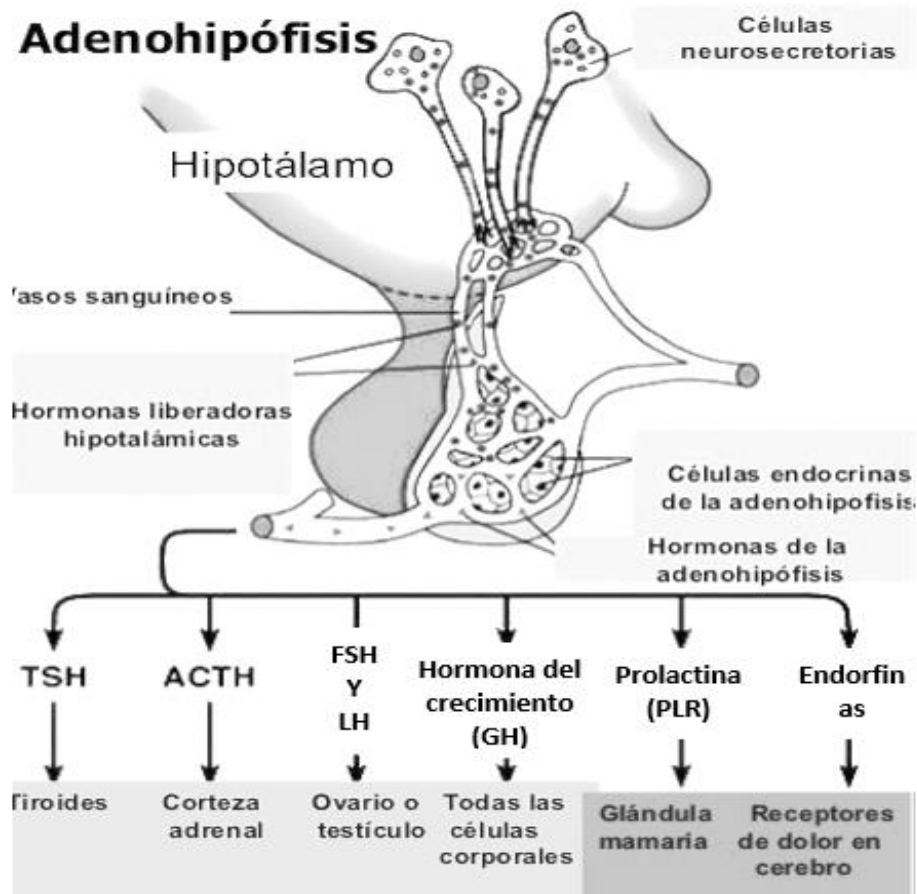


FIGURA 2.12.

ADENOHIPOFISIS Y HORMONAS ADENOHIPOFISIARIAS

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2y08EzA>, Fecha de consulta 11 de Septiembre de 2017.

La familia de hormonas glucoproteicas está constituida por 3 miembros: la hormona estimulante de la tiroides, tirotrona o tirotropina (TSH), la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Las hormonas glucoproteicas están constituidas por 2 subunidades (alfa y beta), de las cuales la subunidad alfa es común en todas ellas o la misma molécula, mientras que la beta es específica y diferente en secuencia de aminoácidos. LA TSH es sintetizada principalmente en las células tirotrona, mientras que la FSH y LH son sintetizadas principalmente por células gonadótropas. (Arce & Catalina, 2006: 75)

Las hormonas derivadas de propiomelanocortina (POMC) son derivadas de ella la cual es una proteína de 239 aminoácidos que, una vez sintetizada, es sometida a un procesamiento proteolítico. Los principales productos de la POMC en las células adenohipofisiarias son la hormona corticoestimulante u hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH), la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), la lipotropina (LPH) y la beta endorfina. De las cuales, solo la ACTH es la más estudiada por su importancia fisiológica. (Arce & Catalina, 2006: 75)


La familia de las hormonas somatotropas está constituida por la hormona de crecimiento (GH) y la prolactina (PRL). Ambas son proteínas de cadena sencilla. La GH es producida principalmente por las células somatotropas y, a diferencia del resto de hormonas adenohipofisarias carece de un órgano diana definido. (Arce & Catalina, 2006: 75), aún cuando al hígado se le asigna la capacidad de responder a esta hormona y sintetizar somatomedinas. La PRL es sintetizada principalmente por las células lactotropas. (Arce & Catalina, 2006: 75)

2.5.1.2. Hormonas hipotalámicas inhibitorias de hormonas adenohipofisarias

Las hormonas hipotalámicas inhibitorias de hormonas adenohipofisarias o también hormonas reguladoras de su síntesis y secreción reciben el nombre de hormonas hipofisiotropicas. [Ver Tabla 2.6.] (Arce, Catalina, 2006: 76). Se destaca que el nombre puede generar confusión y que se refiere a moléculas hipotalámicas.


TABLA 2.6.
HORMONAS HIPOFISIOTROPICAS
Tabla tomada de: Arce & Catalina, 2006: 76.

Hormona	Localización	Principales acciones
TRH (Hormona liberadora de tirotropina)	Núcleo paraventricular	Estimula la síntesis y liberación de TSH. Estimula la síntesis y liberación de PRL.
GnRH(Hormona liberadora de gonadotropina [ver en anexo])	Núcleo arcuato	Estimula la síntesis y liberación de FSH y LH.
CHRH (Hormona liberadora de la hormona de crecimiento [ver en anexo])	Núcleo arcuato	Estimula la síntesis y liberación de GH.
SS (somatostatina); SRIF (factor inhibitorio-liberador de somatotropina)	Hipotálamo anterior Sistema paraventricular	Inhibe la liberación de GH.
CRH (Hormona estimulante de corticotropina)	Núcleo paraventricular	Estimula la síntesis de POMC y la liberación de péptidos derivados.
DA (dopamina); PIF (factor inhibitorio de prolactina)	Núcleo paraventricular	Inhibe la liberación de PRL.

<p>ADH (Hormona antidiurética [ver en  anexo]) AVP (Vasopresina-arginina)</p>	<p>Núcleo paraventricular</p>	<p>Estimula la liberación de ACTH.</p>
---	-------------------------------	--

Durante algún tiempo se llamó a la adenohipófisis “glándula maestra” porque secreta hormonas que regulan algunas otras glándulas endocrinas. La hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y las hormonas gonadotrópicas (FSH y LH) estimulan la corteza suprarrenal, la tiroides y las gónadas, respectivamente, para que secreten sus hormonas. De cualquier manera, la adenohipófisis en realidad no es la glándula maestra, porque la secreción de sus hormonas, a su vez, está controlada por hormonas secretadas por el hipotálamo. (Ira, 2011: 329)

Dado que los axones no entran a adenohipófisis, el control hipotalámico de esta se logra mediante regulación hormonal más que neuronal. Así, las hormonas liberadoras e inhibitorias, producidas por neuronas en el hipotálamo, son transportadas hacia las terminales de axón en la porción basal del hipotálamo. Esta región es conocida como eminencia media y esta contiene capilares sanguíneos que son drenados por medio de vénulas en el tallo de la hipófisis. Después se lleva la sangre a un segundo lecho capilar, este segundo lecho se ubica torrente abajo, de modo que el enlace vascular entre la eminencia media y la adenohipófisis forma un sistema porta llamado sistema porta hipotálamo-hipofisario o adenohipofisario. [Ver Figura 2.13.] (Ira, 2011: 330)

Las neuronas del hipotálamo secretan hormonas reguladoras hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisario. Estas hormonas regulan las secreciones de la adenohipófisis. La hormona liberadora de tirotrópina (TRH [ver en  anexo]) estimula la secreción de TSH, y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) estimula la secreción de la ACTH por la adenohipófisis. Una hormona liberadora única, la hormona liberadora de gonadotropina, o GnRH, estimula la secreción de las dos hormonas gonadotrópicas (FSH y LH) desde la parte anterior de la hipófisis. La secreción de prolactina y de hormona de crecimiento desde la adenohipófisis está regulada por hormonas inhibitorias hipotalámicas, conocidas como hormona inhibidora de prolactina (PIH) y somatostatina, respectivamente. Mientras que la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) estimula la secreción de hormona de crecimiento. (Ira, 2011: 330)

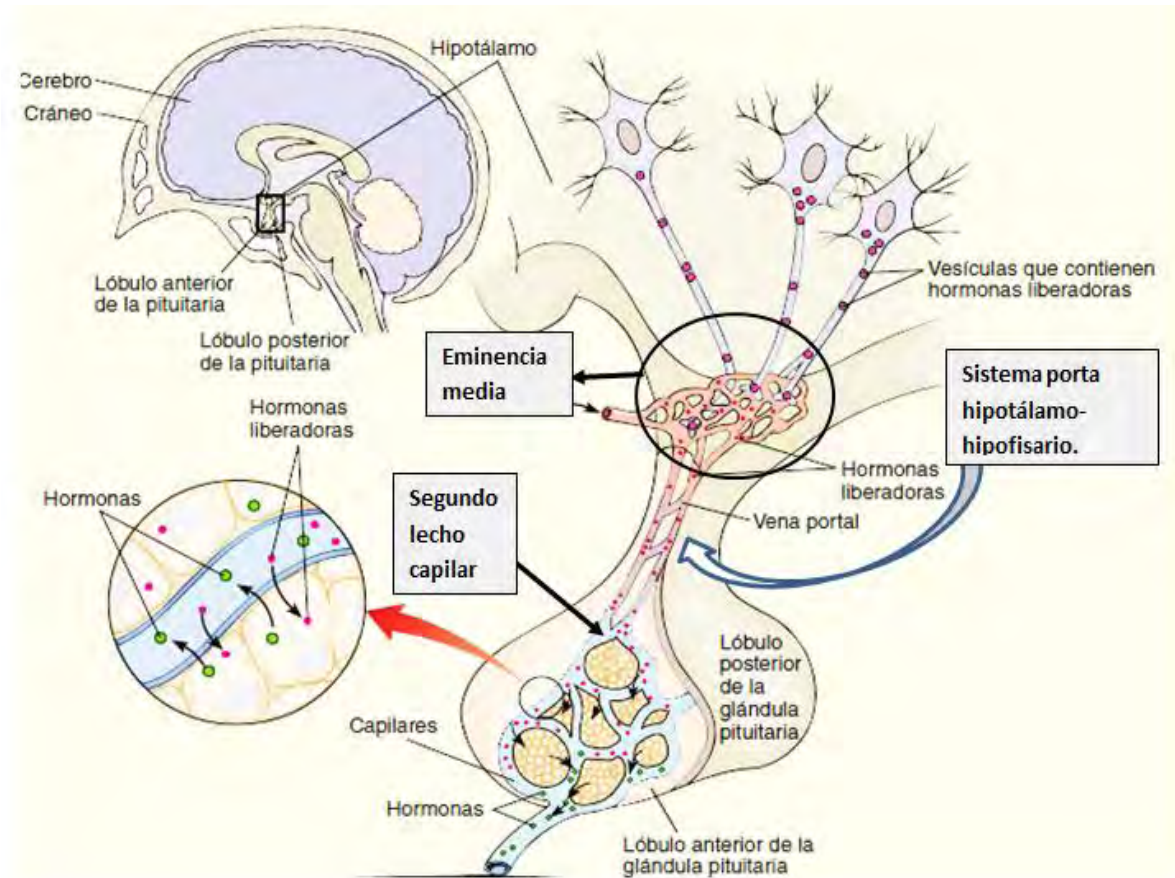


FIGURA 2.13.
REGULACIÓN DE LAS HORMONAS ADENOHIPOFISIARIAS MEDIANTE EL SISTEMA PORTA HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIO

Imagen modificada de: Salomon, 2013: 1065.

La secreción de ACTH, TSH y las gonadotropinas (FSH y LH) está controlada por la inhibición, por retroalimentación negativa por las hormonas de la glándula blanco. Por ejemplo, la secreción de ACTH es inhibida por un aumento de la secreción de corticoesteroide, y la TSH es inhibida por un incremento de la secreción de tiroxina a partir de la tiroides. Este efecto inhibitor puede ocurrir en dos niveles: 1) las hormonas de la glándula blanco pueden actuar sobre el hipotálamo para inhibir la secreción de las hormonas liberadoras, y 2) las hormonas de la glándula blanco pueden actuar sobre la adenohipófisis para inhibir su respuesta a las hormonas liberadoras. La evidencia de esta última inhibición sugiere que tal vez haya transporte retrogrado de sangre desde la adenohipófisis hacia el hipotálamo. Esto quizá permita un *asa de retroacción corta* en la cual una hormona trófica particular inhibe la secreción de su hormona liberadora a partir del hipotálamo. [Ver Figuras 2.14. y 2.15.] (Ira, 2011: 332)

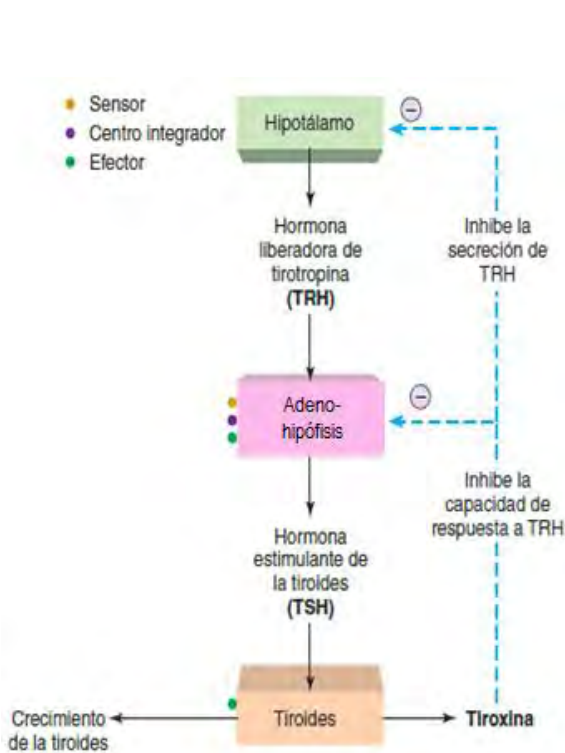


FIGURA 2.14.

SISTEMA DE CONTROL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TIROIDEO

La secreción de tiroxina es estimula por hormona estimulante de la tiroides (TSH) proveniente de la adenohipófisis. La secreción de TSH es estimulada por hormona liberadora de tirotrópina (TRH) secretada desde el hipotálamo. La inhibición por retroalimentación negativa por la tiroxina, hace que disminuya la capacidad de respuesta de la hipófisis anterior a la estimulación por TRH.

Imagen modificada de: Ira, 2011: 332.

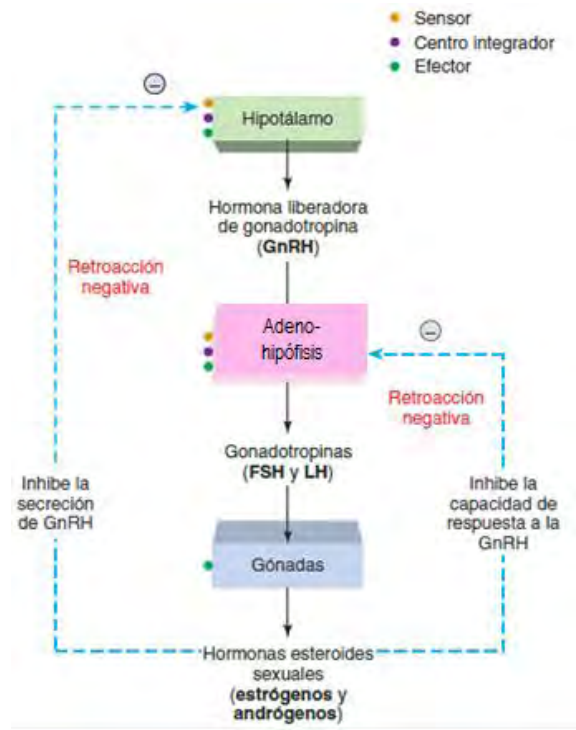


FIGURA 2.15.


SISTEMA DE CONTROL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GÓNADAS

El hipotálamo secreta GnRH, que estimula la adenohipófisis para que secrete las gonadotropinas (FSH y LH) que, a su vez, estimula las gónadas para que secreten los esteroides sexuales. Estas secreciones son inhibidas por retroalimentación negativa por los esteroides sexuales.

Imagen modificada de: Ira, 2011: 332.

2.5.2. PRODUCIDAS POR NEURONAS DE AXÓN LARGO

2.5.2.1. Oxitocina

La oxitocina [ver en  anexo] es una hormona, un nonapéptido producido en los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo, ahí es transportada por la neurofisina (tipo I) hasta que durante la sinapsis de la neurona de axón largo se libera a la neurohipófisis y pasa a sangre donde circula hasta sus células diana ubicadas en la glándula mamaria y el útero grávido. [Ver Figura 2.16.] (Ross & Pawlina, 2008: 740) (Brandan, Llanos, Miño, Ragazzoli & Ruiz, 2007: 10)

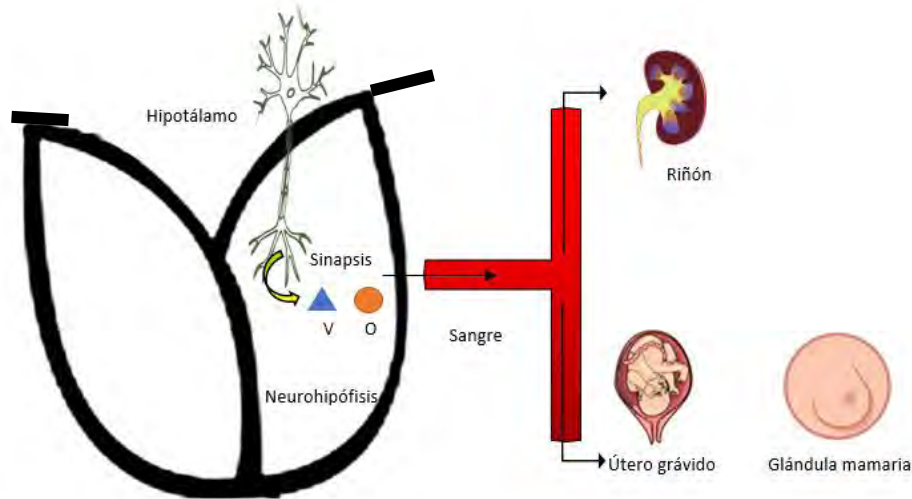


FIGURA 2.16.
SECRECIÓN DE OXITOCINA Y VASOPRESINA

Una vez sintetizadas en el hipotálamo la vasopresina (V) y la oxitocina (O) se secretan al torrente sanguíneo hasta llegar a sus órganos diana; hígado y, útero grávido y glándula mamaria, respectivamente.



Imágenes modificadas de: <http://bit.ly/2A4EpRY>, <http://bit.ly/2AuWCVG> y <http://bit.ly/2ikhpmx>,
Fecha de consulta 10 de septiembre de 2017.

La oxitocina es liberada ante diferentes estímulos:

- Neurológicos y psicológicos: durante la lactancia e inhibida por estrés cuando el SN simpático se activa y libera noradrenalina y adrenalina
- Hormonales: cuando los estrógenos se elevan estimulando su producción y la caída de progesterona la inhibe
- Mecánicos: succión del pezón y distensión vaginal o uterina

(Brandan & et.al., 2007: 10)

2.5.2.1.1. Efectos bioquímico metabólicos

En las células diana oxitocina se une a un receptor de membrana acoplado a proteínas G [ver en  anexo], el cual activa fosfolipasa C [ver en  anexo] y conduce a un aumento de la concentración de calcio (el cual entra a través de los canales dependientes de voltaje tipo L), los receptores para oxitocina aumentan en número ante la presencia de estrógenos y disminuyen por la de progesterona. (Brandan & et.al., 2007: 10) En el útero grávido (en células del miometrio) la fosfolipasa activa induce la formación de ácido araquidónico que es transformado por ciclooxigenasas y prostaglandinsintetasas en prostaglandinas. Dichas prostaglandinas activas son dos durante el embarazo (E_2 y $F_{2\alpha}$), sin embargo, al momento del parto se produce sólo $PGF_{2\alpha}$ y PGE_2 , las cuales estimulan la contracción y relajan el cuello el cuello uterino. [Ver Figura 2.17.] (Botella, 1997: 53)

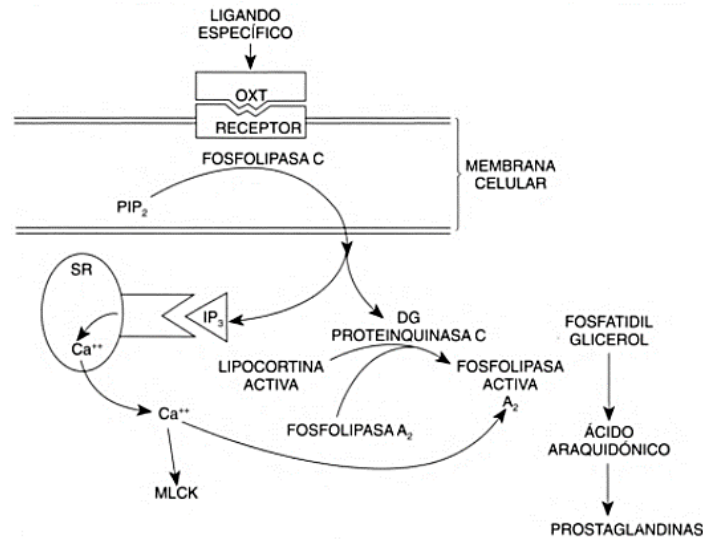


FIGURA 2.17.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA OXITOCINA EN EL MUSCULO LISO DEL ÚTERO GRÁVIDO

PIP₂: fosfatidil-inositol-4, 5, bifosfato; IP₃: inositol-1, 4, 5, trifosfato; DG: diacilglicerol; MLCK: miosinquinasa de cadena ligera. (Botella, 1997: 54)

Imagen tomada de: Botella, 1997: 54.

El efecto que tiene sobre las células epiteliales mamarias estimula la secreción de leche en la lactancia. (Brandan & et.al., 2007: 11)



Recientemente los valores por debajo de lo normal de esta hormona se relacionan con el autismo en niños (un trastorno neurológico que afecta la capacidad de interactuar y comunicarse con su entorno) y en algunos casos cuando esta no se llega a producir adecuadamente durante el embarazo llega a retrasar el momento del parto; en este último punto la hormona puede ser administrada como un medicamento cuando el médico lo crea conveniente. Cabe mencionar que, aunque sus valores de referencia no están bien establecidos se relaciona un aumento en la producción de esta hormona con el enamoramiento y excitación sexual (reduciendo el miedo social, estrés y aumentando la confianza), así como favoreciendo los reflejos maternos. (Salud180, 2017: 1)

2.5.2.2. Vasopresina

La vasopresina o también conocida como hormona antidiurética (ADH), es al igual que la oxitocina un nonapéptido producido en los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo, sin embargo, dentro de su estructura tiene una cola tripeptídica de asparagina, prolina y lisina, fundamental para su actividad biológica. En los núcleos se sintetiza como una pre-prohormona formada de: el nonapéptido de vasopresina unido a neurofisina (tipo II), aminoácidos básicos, copeptina (un glucopéptido) y un tripéptido de unión el cual funciona asegurando su incorporación a los ribosomas de las neuronas de axón largo; una vez ahí el tripéptido se remueve y se forma una prohormona que se transporta en los gránulos neurosecretorios hasta la neurohipófisis donde se almacena.

Como se puede ver en la Figura 2.16., la vasopresina se libera desde la neurohipófisis hasta el torrente sanguíneo y posteriormente llega a sus células diana ubicadas en riñón. (Carrillo, González & Calvo, 2004: 72) (Brandan & et.al., 2007: 9)

Esta hormona se libera ante diferentes estímulos:

- a) Osmóticos: la regulación aquí es dependiente de osmorreceptores ubicados en la vena porta que se activan ante cambios osmolares (por alimentos o bebidas ingeridos), lo cual induce la despolarización de las neuronas de axón largo y con ello la formación de vasopresina
- b) Hipovolémicos: en el sistema vascular se encuentran barorreceptores que detectan cambios en el volumen circulatorio y tensión arterial (bajo volumen o hipotensión), estos receptores activan la producción de vasopresina ante estos cambios
- c) Hormonal: estos pueden estimular o inhibir la producción de la hormona directamente. Así los liberadores pueden ser acetilcolina [ver en  anexo], nicotina, dopamina, histamina, prostaglandina y angiotensina; y los inhibidores son opioides, ácido gamma-aminobutírico (GABA [ver en  anexo]), péptido natriurético auricular, óxido nítrico (ON) y norepinefrina (esta tiene receptores de dos tipos que bien pueden inhibir o favorecer la producción)
- d) Otros: aquí se incluye el dolor, náuseas, acidosis y estrés los cuales pueden incrementar la producción de vasopresina hasta 500 veces

(Carrillo, González & Calvo, 2004: 72)

2.5.2.2.1. Efectos bioquímico metabólicos y regulación de agua excretada en riñón

Como se vio en la Figura 2.16., las células diana de esta hormona se ubican en los riñones, en túbulo renal y colector (donde tiene una vida media de 10-30 min antes de su depuración). Esta hormona tiene tres tipos de receptores de proteína G, que determinan sus funciones: los V1a se localizan en hígado y activan fosfolipasa C; los V2 ubicados en túbulos distales y colectores del riñón, que activan adenilciclase y favorecen la migración a la superficie luminal, de las aquaporinas-2 (AQP, unas proteínas intracelulares) las cuales funcionan como canales selectivos de agua y regulan (según el número de estas presente en la membrana) el agua excretada en el riñón [ver Figura 2.18.]; finalmente los receptores V3 se localizan en la hipófisis e incrementan los niveles de ACTH por activación de proteínas G. (Brandan & et.al., 2007: 9) El receptor V2 también causa agregación plaquetaria y liberación del factor de Von-Willebrand. (Fernández, 2000: 1)

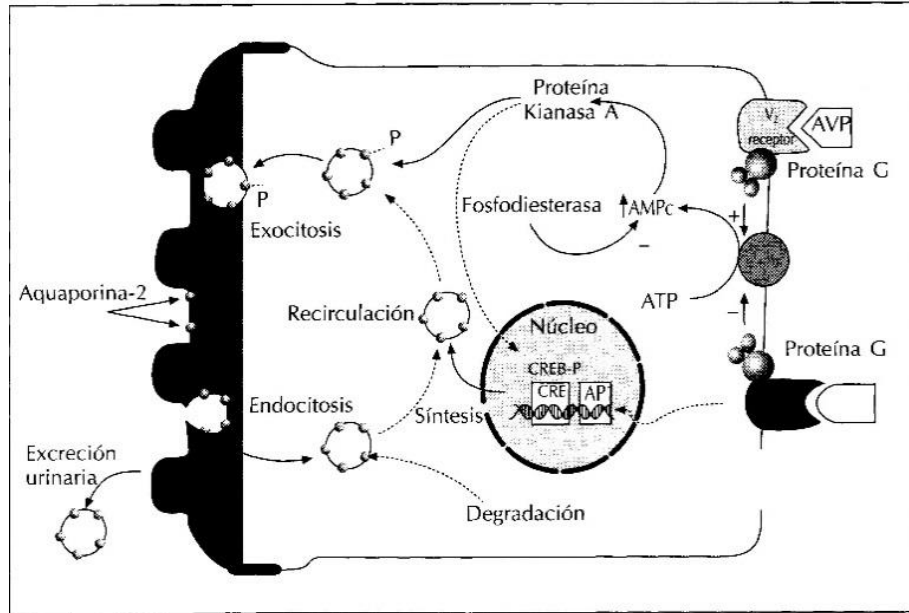


FIGURA 2.18.
REGULACIÓN DEL AGUA EXCRETADA EN EL RIÑÓN POR LA VASOPRESINA
 El receptor V2 promueven la migración de aquaporinas-2 a la superficie de las células que conllevan al efecto antidiurético y retención hídrica. (Fernández, 2000: 1)
 Imagen tomada de: Fernández, 2000: 1.

La ADH se ve aumentada ($VR= 0-4.7pg/mL$) anormalmente cuando existe un tumor o infección en el sistema nervioso o en los pulmones; igualmente posterior a una cirugía de riñones y durante el Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH (SIADH), que a su vez produce un aumento en la retención de agua y puede ser causado por medicamentos, enfermedades neuronales o pulmonares y por alteraciones en la glándula hipófisis u hipotálamo. Los valores por debajo de lo normal se encuentran relacionados con daño a la hipófisis, diabetes y polidipsia (necesidad de beber excesiva). (Clínica DAM, 2009: 1)

2.6. HORMONAS HIPOFISARIAS

La hipófisis o también conocida como glándula pituitaria, sobresale de la superficie inferior del cerebro y reside en una depresión del hueso esfenoideas que se denomina silla turca; esta glándula consta de dos lóbulos conocidos como: adenohipófisis (hipófisis anterior; constituida por diversos tipos celulares) y neurohipófisis (hipófisis posterior); además de estar conectada al hipotálamo por medio de capilares sanguíneos a los que se les conoce como circuito vena porta hipotálamo-adenohipofisial. [Ver Figura 2.19.] (Ross & Pawlina, 2008: 741) La importancia de esta glándula está en que sus hormonas son capaces de controlar a la mayoría de las glándulas endócrinas del organismo teniendo funciones distintas en cada una. (Pavón, 2015: 1)

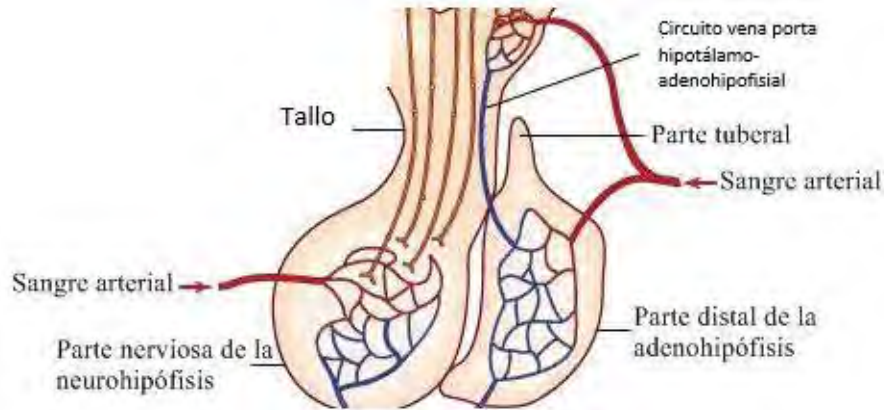


FIGURA 2.19.
GLÁNDULA PITUITARIA O HIPÓFISIS

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2nc0ISS>, Fecha de consulta 25 de enero de 2018.

2.6.1. HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS

El circuito vena porta hipotálamo-adenohipofisial permite la secreción de las hormonas hipotálamicas hacia la hipófisis; como ya se vio las hormonas producidas por neuronas de axón corto llegan a sus células diana por medio del conducto en la adenohipófisis, donde regulan positiva o negativamente la secreción posterior de hormonas adenohipofisarias. [Ver Tabla 2.7.] (Pavón, 2015: 1)

TABLA 2.7.
HORMONAS SECRETADAS EN LA ADENOHIPOFISIS

Tabla tomada de: Brandan & et.al., 2007: 4.

Hormona hipotalámica	Célula blanco de hormona hipotalámica	Hormona adenohipofisaria sintetizada y secretada
CRH / CIH	Corticotrofa	ACTH (Hormona Estimulante Adenocorticotropica o Corticotropina)
GnRH-GnIH: FSH-RH / FSH-IH LH-RH / LH-IH	Gonadotrofa	Gonadotropinas: FSH (Hormona Estimulante del Folículo) y LH (Hormona Luteinizante o Luteotropina)
PRH / PIH	Lactotrofa	PRL (Prolactina)
GRH / GIH	Somatotrofa	GH (Hormona Estimulante del Crecimiento)
TRH / TIH	Tirotrofa	TSH (Hormona Estimulante de la

		Tiroides o Tirotropina)
Ninguna	Cromófoba	No sintetiza o secreta hormonas pero se ven implicadas en el origen de tumores
Ninguna	Melanotrófica	MSH (Hormona Estimulante de Melanocitos)

Por otro lado, las gonadotropinas, son un grupo de hormonas implicadas en la regulación de la reproducción (en específico la función de las gónadas: testículos y ovarios): FSH, LH y HCG (Gonadotropina Coriónica Humana); esta última a diferencia de las otras dos se sintetiza en la placenta cuando hay un embarazo en la mujer, (Pavón, 2015: 2) razón por la cual se verá más adelante (en Hormonas ováricas y del embarazo).

2.6.1.1. TSH

TSH o bien la Hormona Estimulante de la Tiroides (Tirotropina), se secreta positivamente gracias a la TRH; este proceso tiene un ritmo circadiano que alcanza un nivel máximo de producción durante la noche, a pesar de ello las variaciones de TSH no son muy grandes, razón por la que se pueden detectar sus niveles sanguíneos durante el día sin grandes diferencias; TSH también posee una vida media relativamente larga de 60 min, la estructura consta de dos subunidades (alfa y beta), y se degrada en gran parte por el riñón y en menor por el hígado. La función de esta es regular la producción de hormona tiroidea (T_3) y T_4 , indispensables para el crecimiento a lo largo de toda la vida. (Brandan & et.al., 2007: 8)

La síntesis de TSH comienza cuando TRH llega a su receptor de membrana ubicado en las células tirotróficas de la adenohipófisis; este receptor está asociado a proteínas G y activa a la adenilato ciclasa, con el incremento resultante de AMPc se mandan señales de transducción al núcleo y se favorece la síntesis de TSH que saldrá a circulación general para llegar a tiroides y cumplir su función, como se observa en la Figura 2.20. En contraste la hormona TIH es capaz de parar la síntesis de TSH inhibiendo a TRH. (Ares, Quero & Morreale, 2009: 175) (Brandan & et.al., 2007: 8)

Los análisis clínicos para detectar niveles de TSH se usan complementariamente a los niveles de hormonas tiroideas para evaluar la función de esta glándula; el aumento de TSH indica que la función de la tiroides esta aumentada lo que se conoce como hipertiroidismo y en caso contrario un hipotiroidismo, las cuales se analizarán más adelante. (Ares, Quero & Morreale, 2009: 176)

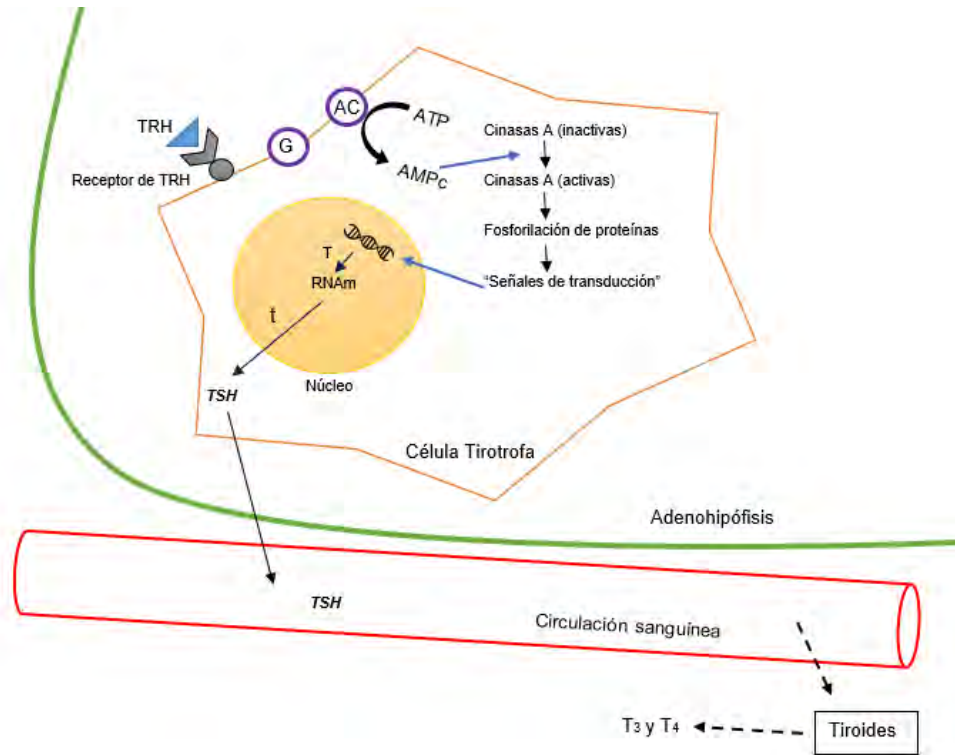


FIGURA 2.20.


SÍNTESIS DE TIROTROPINA EN LA ADENOHIPÓFISIS

En la figura se observa la síntesis de tirotropina (TSH) que comienza cuando TRH llega a su receptor de membrana ubicado en las células tirotróficas de la adenohipófisis; este receptor está asociado a proteínas G y activa a la adenilato ciclasa y con el incremento resultante de AMPc se mandan señales de transducción al núcleo (transcripción y traducción de genes) y se favorece la síntesis de TSH que saldrá a circulación general para llegar a tiroides y cumplir su función.

Imagen de elaboración propia.

2.6.1.1.1. Efectos bioquímico metabólicos en tiroides

TSH tiene sus efectos en las células epiteliales tiroideas (células blanco), donde provoca una serie de cambios, los cuales son:

- a) Aumento de la secreción de T₃ (triyodotironina) y T₄ (tiroxina)
- b) Aumento de actividad en la bomba de yodo denominada Na⁺/K⁺ ATPasa [ver en  anexo], esto incrementa a su vez la captación de yoduro en las células para la síntesis de T₃ y T₄
- c) Aumento de la desyodización de T₄ para dar lugar a T₃ (hormona funcional)
- d) Aumento de tamaño y función secretora en las células tiroideas
- e) Aumento de número de células tiroideas en la glándula, además de su transformación (de cuboides a cilíndricas)
- f) Formación de lisosomas para aumento de la hidrólisis y yodación de tiroglobulina (TG), precursora de T₃ y T₄

g) Aumento del RNAm para síntesis de TG
(Brandan & et.al., 2007: 8)

Consideramos que esos cambios pueden estar asociados a la acción de TSH al activar la transcripción y traducción de genes que implican la síntesis de la Na⁺/K⁺ ATPasa que permite la captación de I⁻, la producción de tiroglobulina y de la enzima yodoperoxidasa tiroidea que participan en la biosíntesis de T₃ y T₄, la producción de proteasas que forman parte de los lisosomas para la proteólisis de tiroglobulina cuando ya posee a las tironinas yodadas y su liberación a torrente sanguíneo. Las etapas descritas por Brandan y colaboradores no permiten tener claro cómo ocurre el proceso de síntesis y liberación de las triyodotironina y tetrayodotironina.

2.6.1.1.2. Mecanismo de acción en órgano blanco de TSH

La tirotrópina tiene un mecanismo de acción en las células tiroideas muy similar al de TRH. Una vez secretada por la hipófisis, la TSH pasa a circulación sanguínea y llega a su célula blanco en la tiroides donde se enlaza a su receptor de membrana que se asocia a proteínas G, siguiendo el mismo proceso que TRH, el aumento de AMPc en la célula, este segundo mensajero desencadena procesos de señalización celular, activando los efectos de TSH en su célula blanco. [Ver Figura 2.21.] (Brandan & et.al., 2007: 8) (Domínguez, Castaño, Pérez, Quintero & Caballero, 2013: 319)

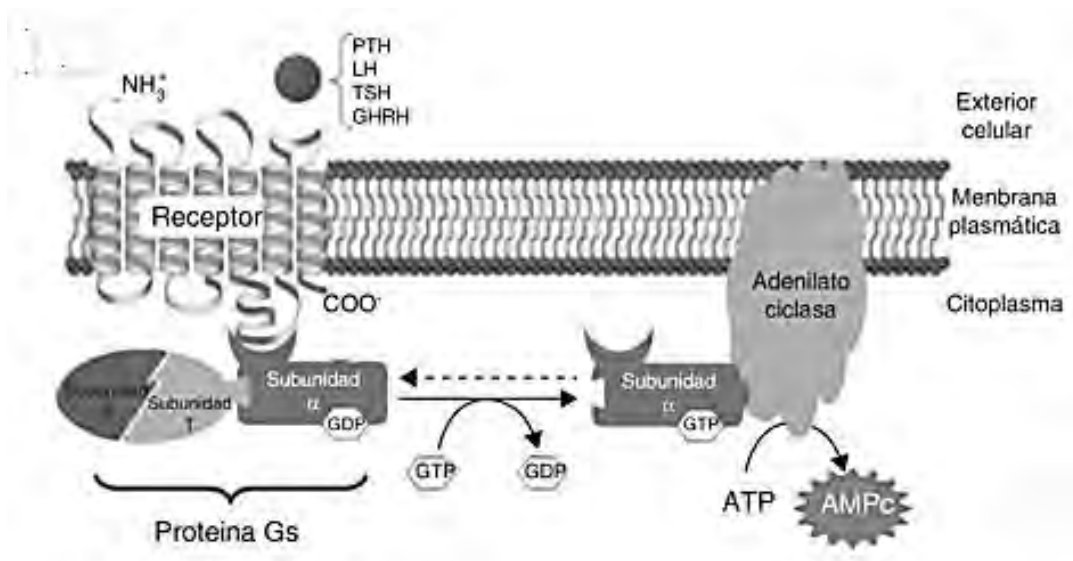


FIGURA 2.21.
MECANISMO DE ACCIÓN DE TSH EN LA CÉLULA TIROIDEA

Al igual que otras hormonas protéicas como la PTH, LH y GHRH, la TSH tiene un mecanismo de acción que comienza cuando se une a su receptor en las células tiroideas; este receptor esta unido a proteína G, que a su vez activa adenilato ciclasa y eleva la cantidad de AMPc en la célula.

Imagen modificada de: Domínguez, Castaño, Pérez, Quintero & Caballero, 2013: 320.

2.6.1.2. ACTH

La ACTH u Hormona Estimulante Adenocorticotropica (Corticotropina) tiene una vida media en circulación de menos de 10 min, es secretada en la adenohipófisis por las células corticotrofas como un péptido de 241 aminoácidos conocido como proopiomelanocortina (POMC), a través de procesos postranscripcionales mediados por convertasas PC-1 y PC-2, se forma ACTH y MSH, entre otros fragmentos peptídicos. Como ya lo hemos mencionado la síntesis de esta hormona depende de la previa secreción de CRH o su inhibición por la CIH; CRH propicia la expresión de los genes que dan lugar a POMC, sin embargo, cabe mencionar que una alteración a dichos genes puede llegar a desembocar en insuficiencia adrenal con obesidad y pigmentación rojiza en cuero cabelludo. La principal función de ACTH es estimular la corteza de la glándula suprarrenal, para que a su vez se sintetizen glucocorticoides y andrógenos. (Brandan, Llanos, Reyes & Rodríguez, 2011: 11) (Brandan & et.al., 2007: 4)

2.6.1.2.1. Efectos bioquímicos en la corteza suprarrenal

Los efectos de ACTH en la corteza de las glándulas suprarrenales son:

- a) Homeostasis del metabolismo
- b) Propicia la secreción de corticoides y andrógenos principalmente
- c) Estimula la pigmentación de piel y cabello ya que dentro de la secuencia para ACTH se encuentra la de MSH
- d) Estimula aumento de receptores para LDL y HDL, causando una mayor captación de colesterol en las células adrenales
- e) Lipólisis en bajo grado

(Brandan & et.al., 2007: 4)

2.6.1.2.2. Mecanismo de acción en órgano blanco

Para lograr los efectos bioquímicos en la corteza suprarrenal ACTH se une a sus receptores, los cuales están acoplados a proteínas G, que finalmente siguen el mismo proceso visto en TSH para favorecer los cambios antes mencionados en cuestión de minutos. En el caso de ACTH, sin embargo, la unión con el receptor en la célula blanco puede estar influenciada por angiotensina II, TNF- α , activina o leptina. (Brandan & et.al., 2011: 12) (Greenspan & Shoback, 2012: 290)

La ACTH también estimula la producción de pregnenolona a partir de colesterol, por la acción de la enzima P450, y luego, como en un efecto cascada, estimula al resto de los esteroides adrenales. (Brandan & et.al., 2011: 12) (Greenspan & Shoback, 2012: 290)

2.6.1.3. FSH Y LH (ICSH)

La Hormona Estimulante del Folículo (FSH) y la Hormona Luteinizante (LH), son hormonas gonadotropas que se sintetizan gracias a la producción de la GnRH. Ambas son también hormonas glucoproteicas formadas de dos subunidades, alfa y beta, donde la fracción alfa es común a otras subunidades alfa en TSH y HCG; mientras que la fracción beta es variable en todas ellas. (Prieto & Velázquez, 2002: 253)

A lo largo de la vida la secreción de estas hormonas varía, apareciendo primeramente en el feto a las 10 semanas de gestación aproximadamente, aumentando sus niveles en los tres primeros meses después del parto. Después de ese periodo FSH aumenta antes de la pubertad y durante la misma se aumenta la sensibilidad a LH, este patrón se repite con más intensidad en los años de vida fértil. Al aparecer la menopausia la respuesta a FSH es mayor que para LH. (Brandan & et.al., 2007: 7)

FSH y LH, se secretan positivamente gracias a la hormona GnRH, en un mecanismo similar al que presenta la secreción de TSH [ver Figura 2.20.]; al ser secretada GnRH y unirse a su receptor acoplado a proteína G en la célula gonadotrofa de la adenohipófisis, se forman parches en la membrana donde se envuelve al receptor y la GnRH, vinculando a ambos a, lisosomas y al complejo de Golgi pudiendo entonces los receptores ser, degradados o reciclados. En ese momento la subunidad alfa de la proteína G se activa y está, en consecuencia, activa la fracción beta de la fosfolipasa C produciéndose la hidrólisis de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2) y generando los segundos mensajeros: inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). IP_3 produce finalmente la apertura masiva de canales de calcio y aumenta la concentración de este ión, que se comporta como un tercer mensajero; mientras que IP_3 es degradado por fosfatasas y DAG, activa proteína quinasa C (PKC), que favorece la síntesis de FSH y LH; al igual que DAG, las concentraciones elevadas de calcio favorecen la activación de la proteína calmodulina, que también activa PKC. [Ver Figura 2.22.] (Prieto & Velázquez, 2002: 255) (Brandan & et.al., 2011: 12) (Karp, 2009: 627)

Otros efectos que produce la unión de GnRH a su receptor son la biosíntesis de los receptores de GnRH y los receptores para las gonadotropinas en sus respectivas células blanco. (Prieto & Velázquez, 2002: 255)

Los receptores de FSH y LH son también acoplados a proteínas G, sin embargo, sus efectos se logran vía AMPc. [Ver Figura 2.21.] Específicamente las hormonas FSH y LH, se unen, en mujeres, a receptores específicos en el ovario; mientras que, en los hombres, se unen a receptores específicos en testículo desencadenando en cada caso, diferentes efectos bioquímicos. (Brandan & et.al., 2007: 7) FSH tiene una vida media de 3 a 4 horas; mientras que LH solo la tiene de 20 minutos. (Brandan & et.al., 2011: 12)

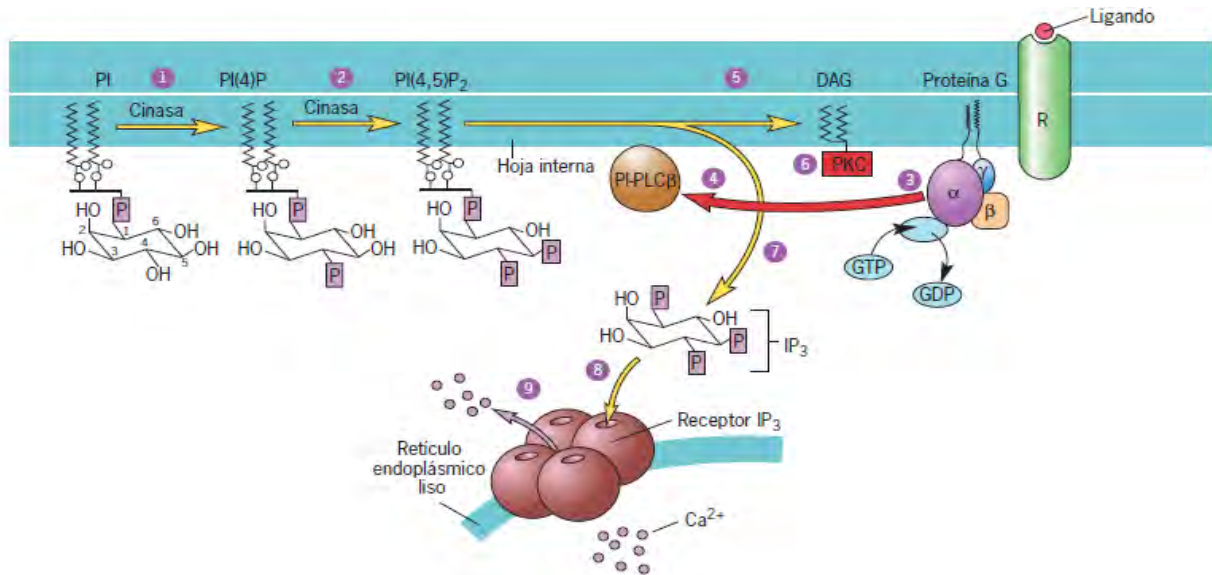


FIGURA 2.22.
ESQUEMA DE SEÑALIZACIÓN POR FOSFOLIPASA C

La señalización por fosfolipasa C produce IP₃ y DAG para la síntesis de FSH y LH.
Imagen tomada de: Karp, 2009: 627.

2.6.1.3.1. Efectos bioquímicos en ovario

FSH en el ovario:

- a) Regula el desarrollo del folículo ovárico
- b) Favorece la formación de más receptores para FSH y LH
- c) Estimula la producción de estrógenos

(Brandan & et.al., 2007: 7)

LH en el ovario:

- a) Interviene en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo amarillo, favoreciendo también la secreción de estrógenos y progesterona
- b) Un incremento de esta hormona es responsable de la ruptura folicular y la ovulación

(Brandan & et.al., 2007: 7) (Brandan & et.al., 2011: 12)

Estos efectos se verán con más detalle en Hormonas Ováricas.

2.6.1.3.2. Efectos bioquímicos en testículo

FSH en el testículo:

- a) Estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos, actuando directamente en las células de Sertoli

b) Estimula la aparición de receptores para LH en las células de Leydig del testículo (Brandan & et.al., 2007: 7)

LH en el testículo es también conocida como ICSH (Hormona Estimulante de las Células Intersticiales):

a) Favorece la síntesis y secreción de testosterona en las células de Leydig (Brandan & et.al., 2007: 7) (Revuelta, 2017: 1)

Los efectos en los túbulos testiculares de estas hormonas se esquematizan en la siguiente figura:

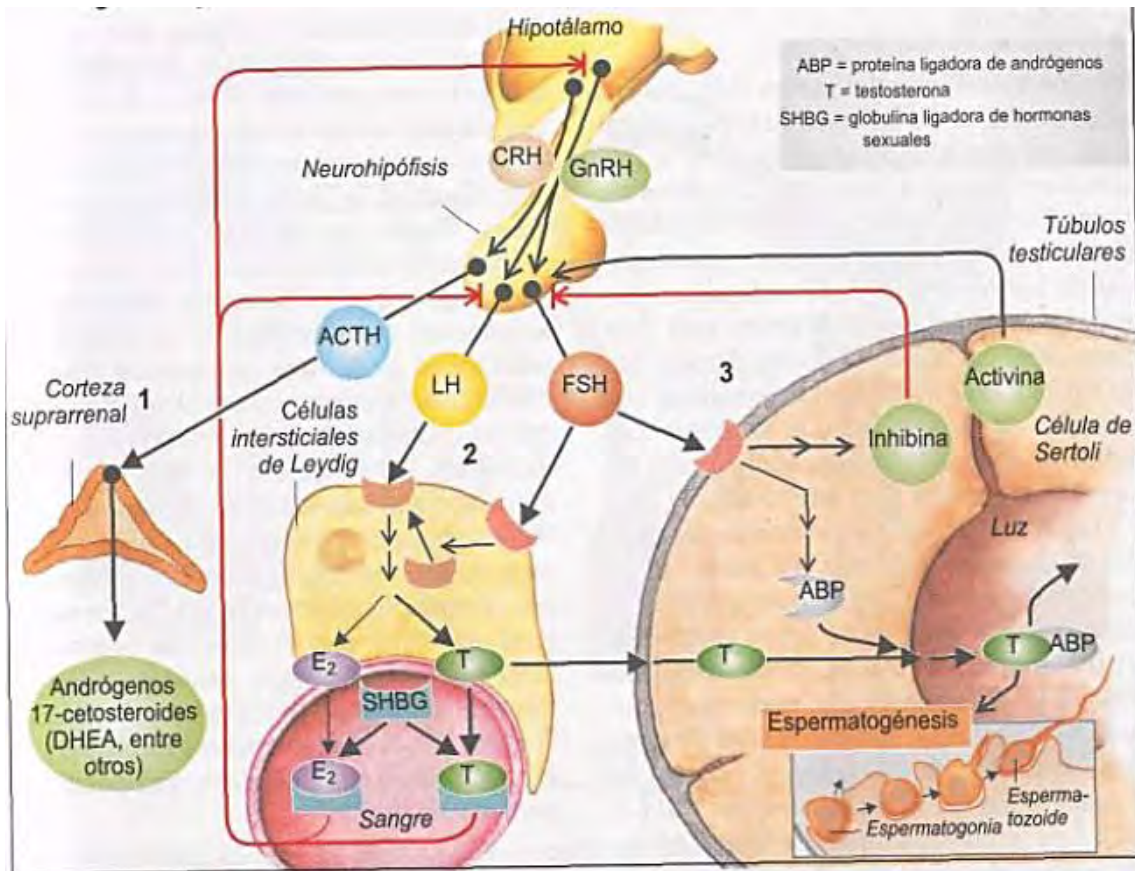


FIGURA 2.23.

REGULACIÓN Y TRANSPORTE DE HORMONAS ANDROGENICAS

La regulación de la secreción de testosterona (T) se debe a LH, que depende a su vez de GnRH, que se secreta de forma rítmica. LH estimula la secreción de testosterona en las células intersticiales de Leydig testicular. La testosterona y el estradiol (E₂) inhiben la secreción de LH y GnRH. FSH, se libera también bajo control de GnRH, estimula las células de sostén de Sertoli testiculares, e inducen la expresión de la proteína ligadora de andrógenos (ABP), esta última es fundamental para que la testosterona actúe sobre la espermatogénesis. (Despopoulos, 2001: 306)
 Imagen tomada de: Despopoulos, 2001: 307.

2.6.1.4. GH

La Hormona Estimulante del Crecimiento (GH), se sintetiza en las células somatotrofas de la adenohipófisis y recibe también la denominación de somatotropina u hormona somatotropa. Contiene 191 aminoácidos siendo un polipéptido de cadena recta con dos puentes disulfuro internos. El gen para la hormona del crecimiento es un miembro de una familia de genes para péptidos relacionados como la prolactina y lactogeno placentario humano. Es la hormona más importante para el crecimiento normal hasta la estatura adulta por lo que se produce durante toda la vida. (Costanzo, 2014: 388)

La GH se sintetiza como una pre-hormona de mayor tamaño [ver Figura 2.24.]; durante su procesamiento en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi se eliminan varios péptidos pequeños. Existen tres formas moleculares de esta hormona de las cuales, la forma predominante es un polipéptido de 22 kDa con los dos enlaces sulfhídrico intermoleculares. Una vez sintetizada, la GH se almacena en gránulos secretores en el citosol de las células somatotropas hasta el momento de la secreción. (Boron & Boulpaep, 2017: 991)

La secreción de GH está sometida a un control jerárquico por la hormona liberadora de GH y la somatostatina. Las neuronas del hipotálamo secretan hormona liberadora de hormona de crecimiento (GRH), que llega hasta las células somatotropas de la hipófisis anterior mediante el sistema portal hipofisario. La GRH se une a un receptor acoplado a proteína G (GPCR) en las células somatotropas y activa la subunidad alfa, que a su vez estimula la adenilato-ciclasa, el aumento de esta hace que la concentración de AMPc intracelular aumente y abre los canales de Ca^{2+} de la membrana plasmática, elevando así la concentración intracelular de Ca^{2+} , lo que estimula la síntesis y liberación de GH. [Ver Figura 2.25.] (Boron & Boulpaep, 2017: 992)

La somatostatina se vierte en la sangre al igual que la GRH por el sistema portal hipofisario. Es un potente inhibidor de la secreción de GH, ya que se une a un GPCR llamado SSTR que igualmente se encuentra en las células somatotropas y que activa la $G_{\alpha i}$ (proteína G inhibidora), que inhibe adenilato-ciclasa y reduce la concentración intracelular de Ca^{2+} , lo que disminuye la respuesta de las células somatotropas a la GRH. Así, cuando las células somatotropas se exponen tanto a GRH como a somatostatina, prevalece la acción inhibidora de la somatostatina. [Ver Figura 2.25.] (Boron & Boulpaep, 2017: 993)

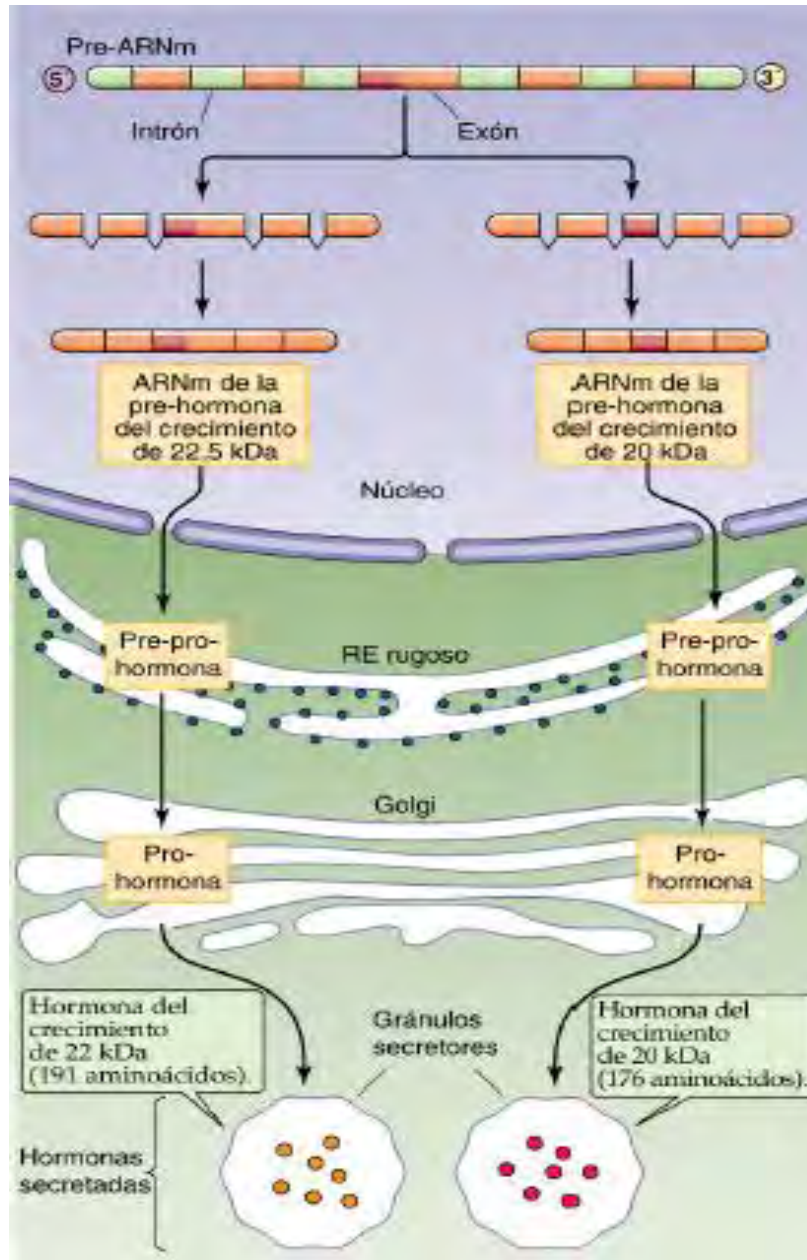


FIGURA 2.24.
SÍNTESIS DE GH

Los 5 exones se traducen para formar una prepro-hormona que pasa al RE rugoso, luego al aparato de Golgi para ser una Pro-hormona para por consiguiente obtener la hormona de crecimiento ya sea de 22 kDa o la de 20 kDa y ser almacenada en los gránulos secretorios.

Imagen tomada de: Boron & Boulpaep, 2017: 991.

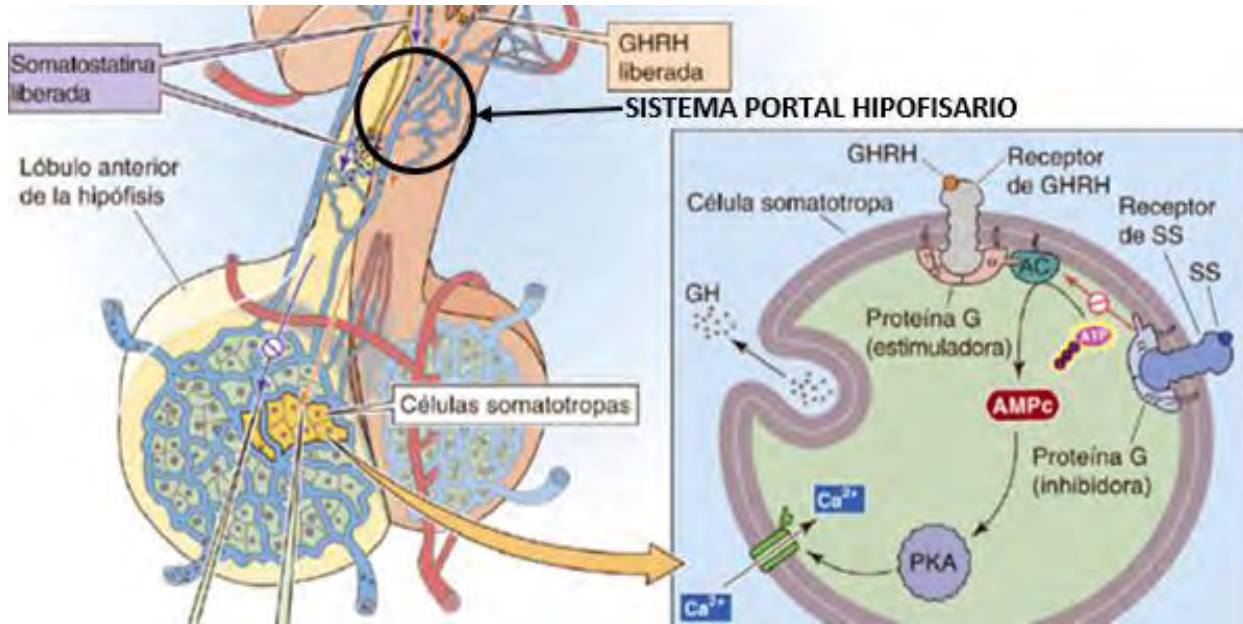


FIGURA 2.25.
CONTROL DE LA LIBERACIÓN DE GH

La GHRH eleva la concentración intracelular de AMPc y de Ca^{2+} en células somatotropas, estimulando la liberación de la GH que está en gránulos secretores, la Somatostatina (SS) haciendo lo contrario, lo inhibe.

Imagen modificada de: Boron & Boulpaep, 2017: 993.

2.6.1.4.1. Efectos bioquímicos

La hormona del crecimiento tiene múltiples acciones metabólicas sobre el hígado, el músculo, el tejido adiposo y el hueso, así como acciones promotoras del crecimiento en prácticamente todos los órganos. (Costanzo, 2014: 399) Entre ellas se incluyen:

- Efecto diabético:** La hormona del crecimiento provoca resistencia a la insulina y reduce la captación y la utilización de glucosa por los tejidos diana, como el músculo y el tejido adiposo. Sin embargo, aumenta también la lipólisis en el tejido adiposo y como consecuencia de estos efectos metabólicos, aumenta las concentraciones de insulina en sangre
- Aumento en síntesis de proteínas y crecimiento de órganos:** La GH aumenta la captación de aminoácidos y estimula la síntesis de ADN, ARN y proteínas, esto hace que aumente la masa corporal magra y del tamaño de los órganos
- Aumento del crecimiento longitudinal:** Mediado por las somatomedinas, la GH altera los aspectos del metabolismo del cartílago estimulando la síntesis de ADN, síntesis de ARN y de proteínas

(Costanzo, 2014: 400)

2.6.1.4.2. Somatomedinas y mecanismo de acción

Las somatomedinas son hormonas de tipo proteico, similares a la insulina. Tienen actividad para estimular la sulfatación de cartílago, así como también la actividad que presenta la hormona de crecimiento; potencian la acción de la insulina y regulan la proliferación celular. Sin embargo, se ha observado que las somatomedinas igual pueden inducir la incorporación de la glucosa a las células, parecido a la actividad de la insulina, pero sin que este efecto se elimine con la adición de anticuerpos contra insulina lo que hizo que se cambiara el nombre de somatomedinas a factores no suprimibles con actividad similar a la de insulina y como había un 48% de homología con la molécula proinsulina humana se volvió a cambiar el nombre a factores de crecimiento parecidos a insulina (insulin-like growth factors, IGFs). Debido al cambio, la somatomedina A ahora es conocida como IGF-II y la somatomedina C se conoce como IGF-I. (Leal & Ochoa, 2013: 590)

La IGF-I y IGF-II se producen en distintos tejidos, entre ellos el hígado, el riñón, el musculo, el cartílago y el hueso. El hígado produce la mayor parte del IGF-I circulante, que se relaciona más estrechamente con la secreción de GH que la IGF-II. (Granada, 2006: 467) Su estructura es análoga a la insulina. [Ver Figura 2.26.]

El gen codificador de IGF-I se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 y está conformado por 6 exones. El que codifica al IGF-II está localizado en el brazo corto del cromosoma 11, cerca del gen de la preproinsulina. (Boron & Boulpaep, 2017: 995)

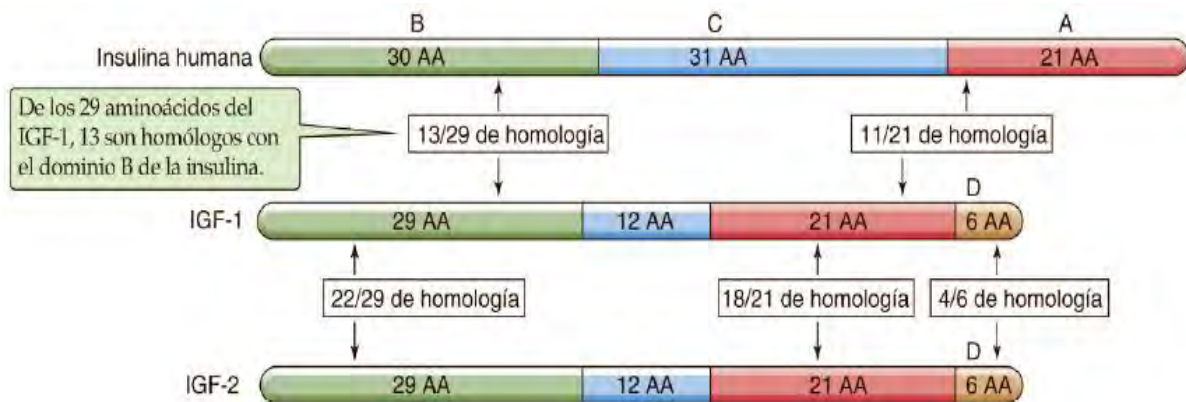


FIGURA 2.26.
ESTRUCTURA DE LOS IGFs

Su estructura molecular contiene un dominio B y uno A análogos a los dominios de la proinsulina. Poseen un dominio C que es más pequeño que el dominio C de la proinsulina. El dominio C para IGF-1 es de 12 aminoácidos, mientras que para IGF-II es de 8. Un dominio D adicional se extiende a partir del carboxilo terminal del dominio A.

Imagen modificada de: Boron & Boulpaep, 2017: 996.

El IGF-I es el principal mediador de la acción estimulante del crecimiento de la GH. El IGF-I actúa a través de un receptor tirosina cinasa específico, un heterotetramero

estructuralmente relacionado con el receptor de la insulina. Este receptor tiene dos cadenas alfa totalmente extracelulares y dos cadenas beta transmembrana. Las cadenas β son las que poseen la actividad tirosina-cinasa intrínseca. La activación del receptor IGF-I ocurre después de la unión con el ligando e involucra la autofosforilación de la subunidad beta del receptor. Esta fosforilación ocurre inicialmente en los residuos de tirosina, aunque también en residuos de serina y treonina, y esta autofosforilación produce la actividad de la tirosin cinasa. (Leal & Ochoa, 2013: 591)

El IGF-1 circulante inhibe la secreción de GH mediante mecanismos tanto directos como indirectos. En la directa, la IGF-1 ejerce una acción sobre la hipófisis, inhibiendo la secreción de GH por las células somatotropas. Por otro lado, el IGF-1 circulante inhibe la secreción de GH por dos vías de retroalimentación indirectas, ya sea inhibiendo la liberación de GHRH y aumentando la producción de SS. [Ver Figura 2.27.] (Boron & Boulpaep, 2017: 994)

Aunque se inhiba la secreción de GH mediante el sistema de retroalimentación por la IGF-1, la GH puede ejercer sus acciones directamente o a través del IGF-1. (González, 2010: 282) Son acciones fundamentalmente anabólicas:

- a) Provoca el crecimiento óseo y estimula la proliferación de cartilago en la epífisis
- b) Estimula la síntesis de proteínas y la captación de aminoácidos por el musculo
- c) Estimula la lipólisis y reduce la litogénesis y la reesterificación de ácidos grasos libre en el tejido adiposo. Incrementa la cantidad de LDL y HDL circulantes
- d) Produce hiperglucemia al estimular la gluconeogénesis hepática y disminuye la captación de glucosa por el musculo y por tejido adiposo
- e) Estimula el crecimiento de órganos y tejidos

(González, 2010: 282)

El IGF-2 comparte con el IGF-1 la capacidad de estimular el crecimiento tisular y causa hipoglucemia de forma aguda. Estas propiedades parecen deberse a la semejanza estructural del IGF-2 con la proinsulina y a su capacidad para unirse al receptor de IGF-1. (Boron & Boulpaep, 2017: 997)

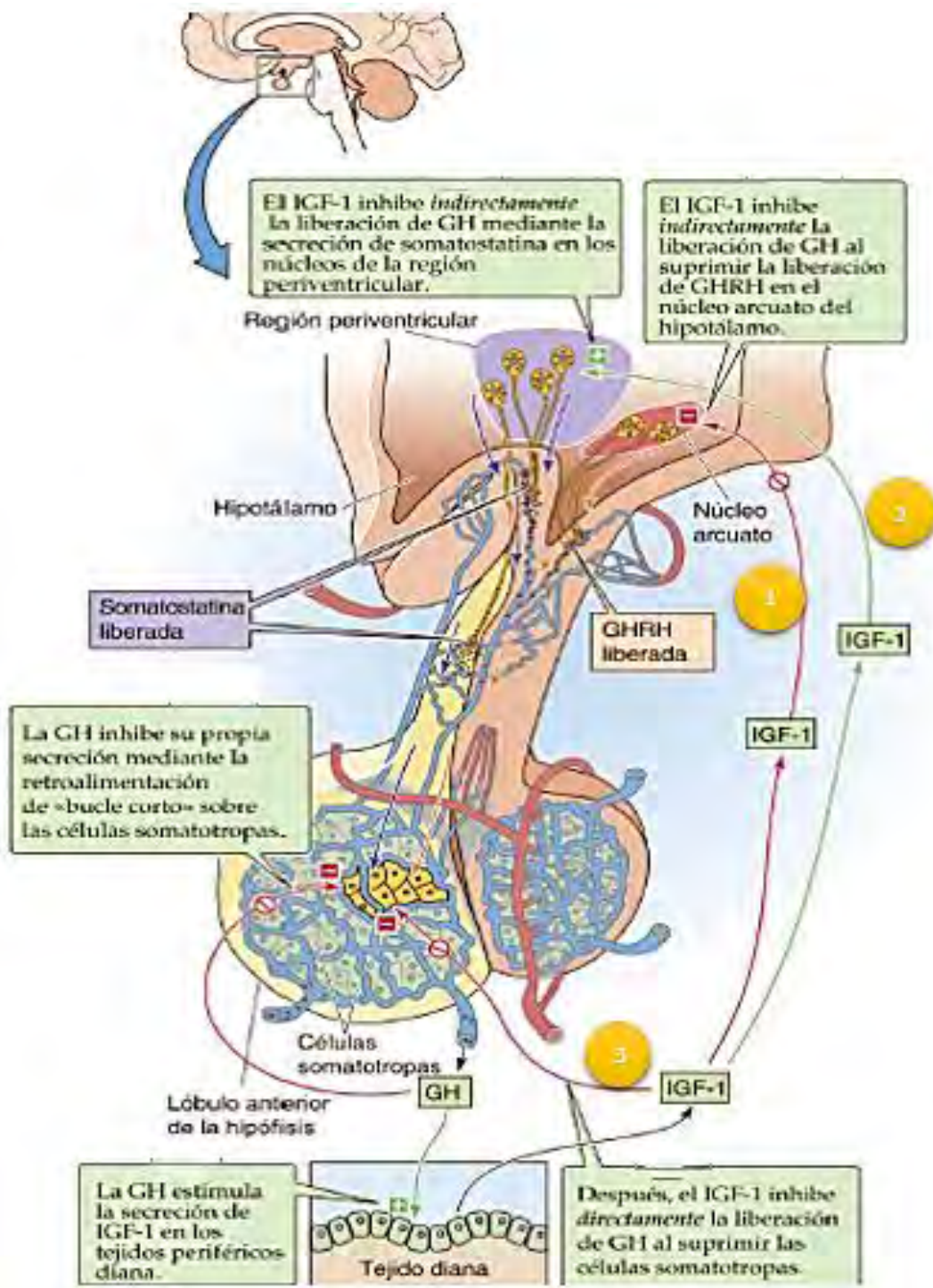


FIGURA 2.27.

RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA GH e IGF-1

La GH y la IGF-1 ejercen una retroalimentación ya sea indirecta o directa sobre las células somatotropas de la hipófisis anterior para que se disminuya la secreción de GH. La IGF-1 lo hace mediante tres vías, dos indirectas (1 y 2) y una directa (3).

Imagen tomada de: Boron & Boulpaep, 2017: 995.

2.6.1.5. Prolactina

La prolactina es una hormona secretada por la adenohipófisis que estimula a las glándulas mamarias después del parto para producir proteínas de la leche, entre ellas caseína y lactoalbúmina. La secreción es controlada por la hormona inhibidora de la prolactina (PIH), es identificada como dopamina, la cual es liberada por el hipotálamo hacia el sistema porta hipotálamo-hipofisario de los vasos. [Ver Figura 2.28.] La secreción de PIH es estimulada por estrógenos y así durante el embarazo, cuando las concentraciones de estrógeno permanecen elevadas. La secreción de prolactina de la adenohipófisis es inhibida de manera tónica. Por consiguiente, en el embarazo prepara a las glándulas mamarias para la lactación, pero evita que la prolactina estimule la producción de leche. (Ira, 2011: 740)

La prolactina también puede regular su propia secreción a través de mecanismos de retroalimentación de asa corta al unirse a los receptores de prolactina que están ubicados en neuronas neuroendocrinas D₂; esta unión ocasiona un incremento en la síntesis de dopamina hipotalámica, que al incrementarse en el sistema porta hipotálamo-hipofisario, se suprime la liberación de prolactina de las células lactotrofas. [Ver Figura 2.28.] (Raff & Levitzky, 2013: 630)

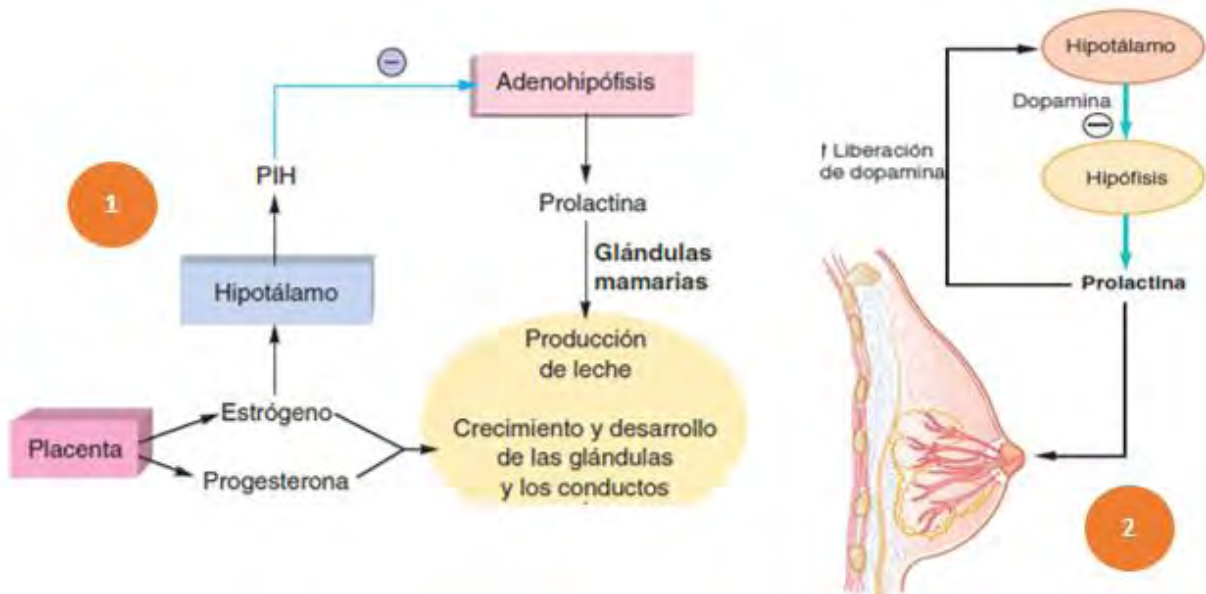


FIGURA 2.28.

REGULACIÓN DE LIBERACIÓN DE LA PROLACTINA

1. Durante el embarazo la PIH (dopamina) inhibe la liberación de la prolactina para la producción de leche. 2. La prolactina se regula así misma por un mecanismo de retroalimentación para aumentar la síntesis de dopamina. Después del parto, la concentración de prolactina se incrementa para la producción de leche.

Imagen modificada de: Ira, 2011: 742; Raff & Levitzky, 2013: 630.

Después del parto, cuando la placenta se expulsa, las concentraciones decrecientes de estrógeno se acompañan de un incremento de la secreción de prolactina. La producción de leche se estimula de esta manera. La succión da por resultado la secreción refleja de altas concentraciones de prolactina que favorecen la secreción de leche por los alveolos hacia los conductos. (Ira, 2011: 741)

2.6.1.5.1. Efectos bioquímicos en glándula mamaria

La prolactina genera la secreción de leche desde la mama después de que ha sido preparada por el estrógeno y la progesterona. Su efecto en la mama comprende aumentar los niveles de RNAm con la producción posterior de caseína y lactoalbúmina. [Ver Figura 2.29.] Sin embargo, la acción de dicha hormona no se ejerce en el núcleo celular y la impiden los inhibidores de microtúbulos. La prolactina también inhibe los efectos de las gonadotropinas. Posiblemente al actuar a nivel del ovario, ya que evita la ovulación en mujeres que amamantan. (Barrett, Barman, Boitano & Brooks, 2010: 333)

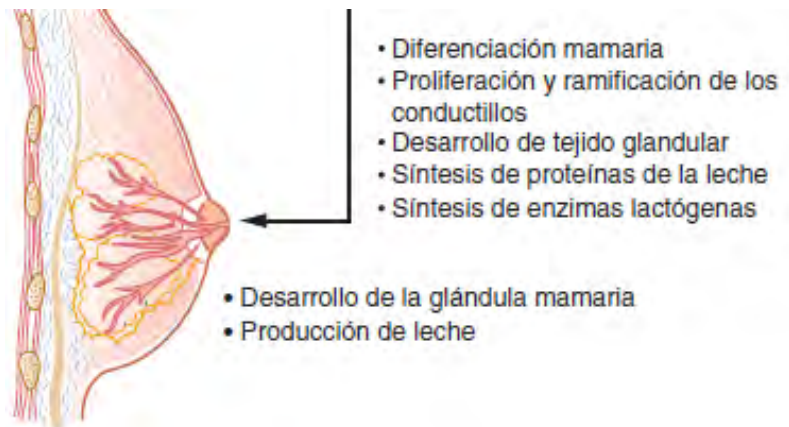


FIGURA 2.29.

EFFECTOS DE LA PROLACTINA EN LA MAMA

La prolactina desempeña un papel importante en el desarrollo normal del tejido mamario y en la producción de leche.

Imagen modificada de: Raff & Levitzky, 2013: 630.

2.7. HORMONAS TIROIDEAS

La tiroides es una glándula ubicada delante y a los lados de la tráquea y la laringe, en la parte media del tercio inferior del cuello; en un adulto sano pesa de 20 a 30 gramos, longitud de 4 a 6 cm, diámetro anteroposterior de 1.3 a 1.8 cm y un grosor en el istmo de 0.4 a 0.6 cm. [Ver Figura 2.30.] Generalmente se encuentra vascularizada y envuelta en una fina cápsula de tejido conectivo fibroelástico, que a su vez está rodeada por una capa aponeurótica externa, que es parte de la aponeurosis pre traqueal. La cápsula emite unos finos tabiques fibrosos en los cuales viajan los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, al

interior del tiroides; estos tabiques dividen el parénquima tiroideo en lóbulos. (Diplomado en Ultrasonografía Médica, 2016: 1) (Latarget & Ruiz, 2008: 1674)

Como se puede observar en la Figura 2.30., la glándula tiroidea está formada de dos lóbulos cuya parte inferior es más gruesa que la superior y están unidos por un istmo transversal. (Latarget & Ruiz, 2008: 1674)

Histológicamente esta glándula se compone de miles de folículos (unidad funcional) cerrados los cuales miden de 100 a 300 micrómetros de diámetro y se encuentran rellenos de una sustancia secretora denominada coloide y revestidos de células epiteliales foliculares cúbicas llamadas tirocitos; junto a ellas se encuentran otro tipo de células denominadas células C o parafoliculares, secretoras de la hormona calcitonina. En el material coloide, secretado por los tirocitos se encuentra una glucoproteína conocida como tiroglobulina (TG), que es la precursora de las hormonas tiroideas: T_3 y T_4 . (Brandan, Llanos, Rodríguez & Ruiz, 2010: 2)

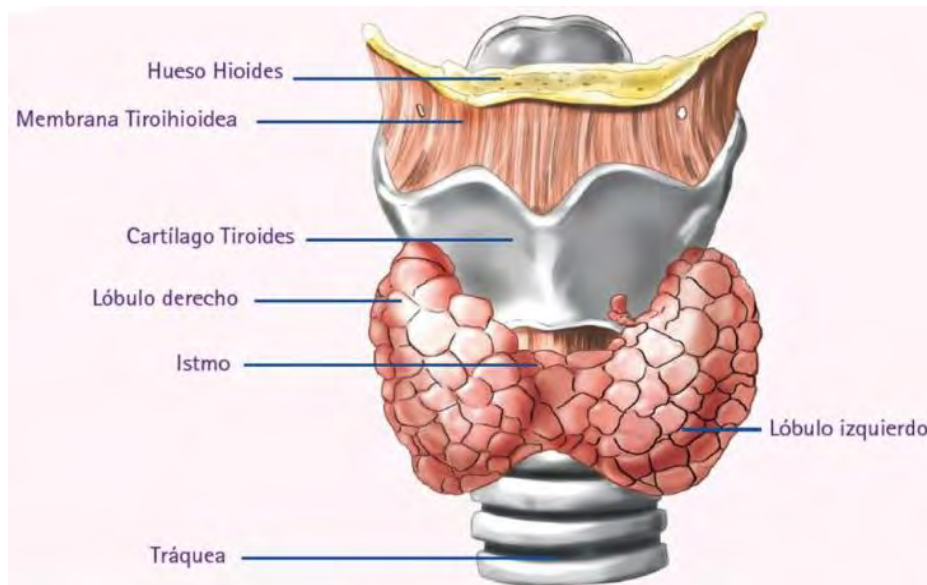


FIGURA 2.30.
GLÁNDULA TIROIDES

Se representa la localización y anatomía de la glándula tiroidea (vista frontal).
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2b4YHt2>, Fecha de consulta 16 de octubre de 2017.

2.7.1. TRIYODOTIRONINA Y TETRAYODOTIRONINA

Ya que hemos visto que la TSH es la encargada de regular la producción de T_3 (triyodotironina) y T_4 (tiroxina o tetrayodotironina), ahora abordaremos con más detalle su biosíntesis y estructuras.

2.7.1.1. Estructura molecular

Las Figuras 2.31. y 2.32., muestran las estructuras de las hormonas tiroideas, tritodotironina (T_3) y tiroxina o tetrayodotironina (T_4):

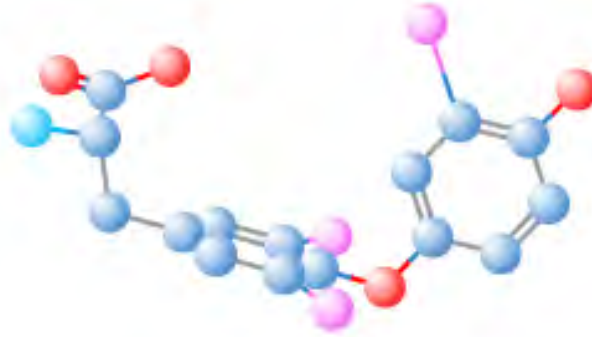


FIGURA 2.31.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA TRIYODOTIRONINA (T_3)

Hormona tiroidea T_3 , con fórmula molecular: $C_{15}H_{12}I_3NO_4$, en esta imagen en particular los iones de yodo se resaltaron en color rosa.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2hbVApo>, Fecha de consulta 15 de octubre de 2017.



FIGURA 2.32.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA TETRAYODOTIRONINA (T_4)

Hormona tiroidea T_4 , con fórmula molecular: $C_{15}H_{11}I_4NO_4$, al igual que en la figura anterior, los iones de yodo se resaltaron en color rosa.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2y5Ft7h>, Fecha de consulta 15 de octubre de 2017.

La siguiente tabla resume algunas de las características más importantes de estas dos hormonas:

TABLA 2.8.
CARACTERÍSTICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Tabla tomada de: Revuelta, 2017: 1.

Hormona	Tiroxina (T4)	Triyodotironina (T3)
Reserva extratiroidea	500 µg	100 µg
Actividad relativa	100	500 – 1000
Vida media	7 – 10 días	2 – 4 días
Recambio 24 hrs.	80 µg	50 µg
Entrada a la célula	Lenta, difícil	Rápida, fácil

2.7.1.2. Biosíntesis



Las hormonas T₃ y T₄, son sintetizadas por la tiroides y se derivan del aminoácido tirosina, el cual tiene la capacidad de yodarse para dar lugar a estas hormonas posteriormente. Es importante recalcar que para la biosíntesis además del aminoácido tirosina se requiere de yodo, TG, tiroperoxidasa o TPO [ver en  anexo] y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) [ver en  anexo]. El proceso inicia con la ingesta de yoduros a través de la alimentación (encontrado en mariscos, algas, vegetales como el rábano y betabel, y sal de mesa); el yodo se absorbe principalmente en el yeyuno e íleon, y se requiere en diferentes cantidades para la producción normal de hormonas tiroideas [ver requerimientos en la Tabla 2.9.]. Tras una hidrólisis enzimática el yodo llega a hígado y pasa a ser parte del llamado pool de yoduro (del fluido extracelular), una vez ahí se transporta en circulación general gracias a su unión a proteínas séricas, generalmente unido a la albúmina, que lo transportan principalmente hasta el riñón (donde posteriormente se desecha) y tiroides (para síntesis de hormonas), además de células gástricas, glándulas salivales y glándula mamaria lactante (poniendo así al anión, a disposición del recién nacido). (Brandan & et.al., 2010: 3)

TABLA 2.9.
REQUERIMIENTOS DIARIOS DE YODO

Tabla tomada de: Brandan & et.al., 2010: 3.

-	Requerimientos de yodo µg / día
Adultos	150
Niños	90-120
Embarazadas	200-400

El transporte de yodo para su entrada en la glándula tiroidea, es un proceso activo que depende de la existencia de un gradiente de sodio a través de la membrana basal de la célula folicular tiroidea, de modo que el transporte de dos iones de sodio provoca la entrada de un átomo de yodo contra un gradiente electroquímico. Este proceso, denominado “atrapamiento del yodo”, se consigue mediante la acción de una proteína de membrana conocida como el cotransportador de I^-/Na^+ o NIS. [Ver Figura 2.36.] La energía necesaria para la activación de este transporte es provista por la actividad de la bomba sodio/potasio. (Brandan & et.al., 2010: 4) (Henry & López, 2011: 101)

El yoduro sale de la célula folicular tiroidea hacia el coloide (lumen folicular), gracias a la Pedrina (PDS), una glicoproteína de 780 aminoácidos, y en menor parte se ve favorecida por un Transportador Apical de Yoduro (AIT). El siguiente paso en este proceso es la activación de yoduros, que consiste en una reacción de oxidación [ver Figura 2.33.] catalizada por la tiroperoxidasa (TPO), enzima localizada en la membrana apical de la célula folicular tiroidea. (Brandan & et.al., 2010: 4) (Henry & López, 2011: 101)

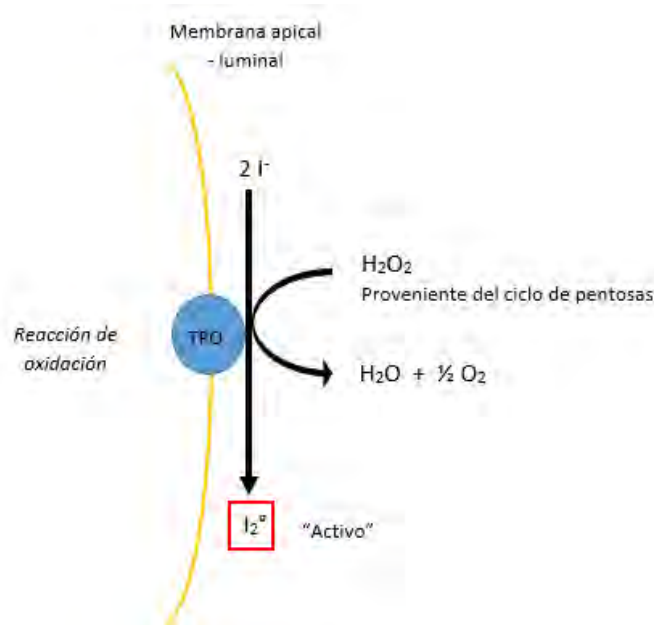


FIGURA 2.33.
REACCIÓN DE ACTIVACIÓN DE YODURO

La activación de yoduro se da a través de una reacción de oxidación en la membrana apical de la célula folicular tiroidea; catalizada por la enzima tiroperoxidasa (TPO), que produce yoduro atizado en presencia de peróxido de hidrógeno.

Imagen de elaboración propia.

Una vez que el yoduro es activado ocurre la yodación de la tiroglobulina (TG, ubicada en el coloide, al ser esta una glicoproteína los yoduros activos se unen a sus aminoácidos tirosina (de los cuales en una sola molécula de TG, se encuentran disponibles aproximadamente 70 de ellos) en los carbonos 3 y 5, como se muestra en la siguiente figura, esta reacción esta catalizada por la misma TPO y da lugar a las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT). (Henry & López, 2011: 103) (García, 2016: 572)

En condiciones normales siempre se produce una mayor cantidad de DIT que de MIT, sin embargo, ante un nivel bajo de yodo se sintetiza mayor cantidad de MIT y la relación entre ellas se vuelve inversa. Un acoplamiento entre dos moléculas de tirosina yodada, da lugar a la formación de hormonas tiroideas; de ese modo dos DIT forman a T_4 , mientras que la unión DIT y MIT, forman a T_3 (hormona funcional); finalmente esta última combinación también puede formar a la T_3 inversa (o rT_3) que sufre desyodización para ser reutilizada o desechada por el riñón. [Ver Figura 2.35.] (Henry & López, 2011: 103)

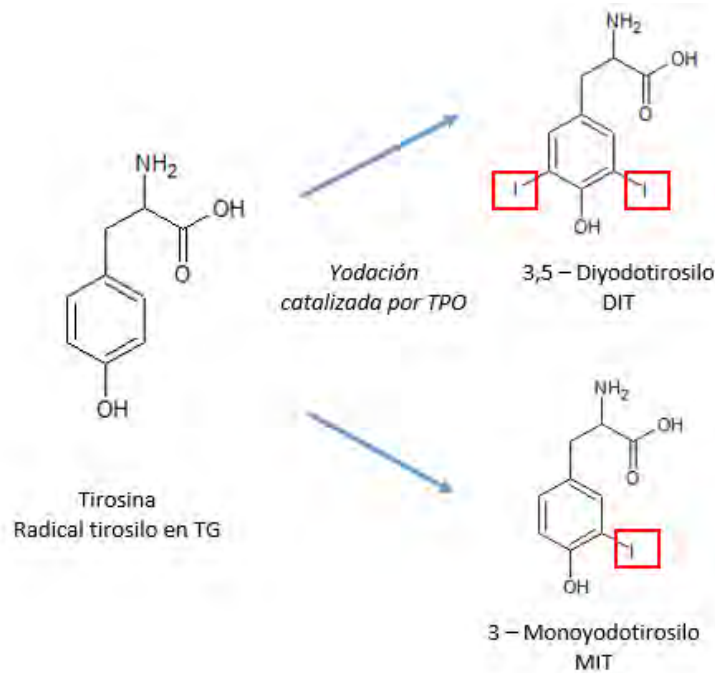


FIGURA 2.34.
YODACIÓN DE TG

La yodación de tiroglobulina (TG), es una reacción catalizada por la tiroperoxidasa (TPO) que da lugar a las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT). (Henry & López, 2011: 103)
Imagen de elaboración propia.

Hasta este paso tanto T_3 como T_4 , se mantienen unidas a las TG y son almacenadas en el lumen folicular; para que las hormonas sean liberadas a la circulación general se requiere de un proceso de endocitosis hacia la célula folicular tiroidea que se verá a continuación.

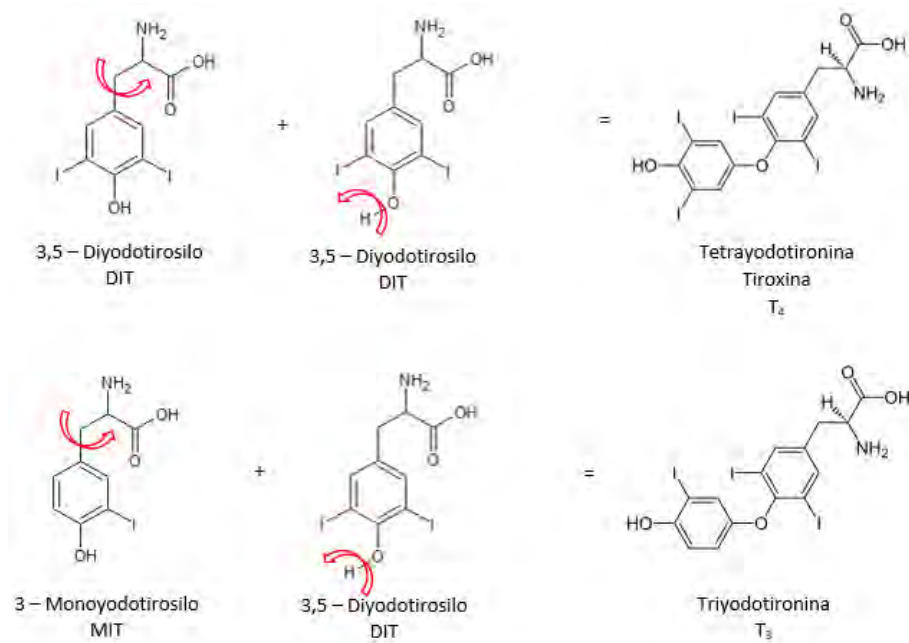


FIGURA 2.35.
ACOPLAMIENTO DE DIT Y MIT

La imagen muestra los radicales de tiroglobulina (TG), y el respectivo acoplamiento de DIT y MIT. Imagen de elaboración propia.

2.7.1.2.1. Endocitosis de Tiroglobulina con Triyodotironina y derivados

Después de la yodación de TG, esta vuelve a la célula folicular tiroidea transportada por endolisosomas; ya que TG es una glicoproteína que no se libera significativamente a circulación general, se requiere entonces de un proceso (favorecido por la TSH) de escisión que libere a T₃ y T₄ hacia el torrente sanguíneo. (Henry & López, 2011: 104) En el endolisosoma las proteasas degradan a la tiroglobulina en fragmentos peptídicos y de aminoácidos libres incluidos las hormonas tiroideas, MIT y DIT; estos últimos dos sufren desyodación por acción de la yodotirosina deshalogenasa (enzima microsomal dependiente de NADPH y cuya actividad también esta favorecida por la TSH), liberando yoduros que se reciclan y vuelven a salir al lumen folicular para sintetizar nuevamente T₃ y T₄. Una pequeña parte del yodo reciclado no sintetiza más hormonas, sino que también se excreta por acción del riñón naturalmente. (Henry & López, 2011: 104) (García, 2016: 572)

2.7.1.2.2. Liberación de Triyodotironina y Tetrayodotironina

De los fragmentos antes mencionados, solo triyodotironina (en un 7 %) y tetrayodotironina (en un 93 %), son liberados a la circulación general en una relación 20:1. [Ver proceso general de biosíntesis en la Figura 2.36.] (Brandan, Llanos, Rodríguez & Ruiz, 2010: 4)

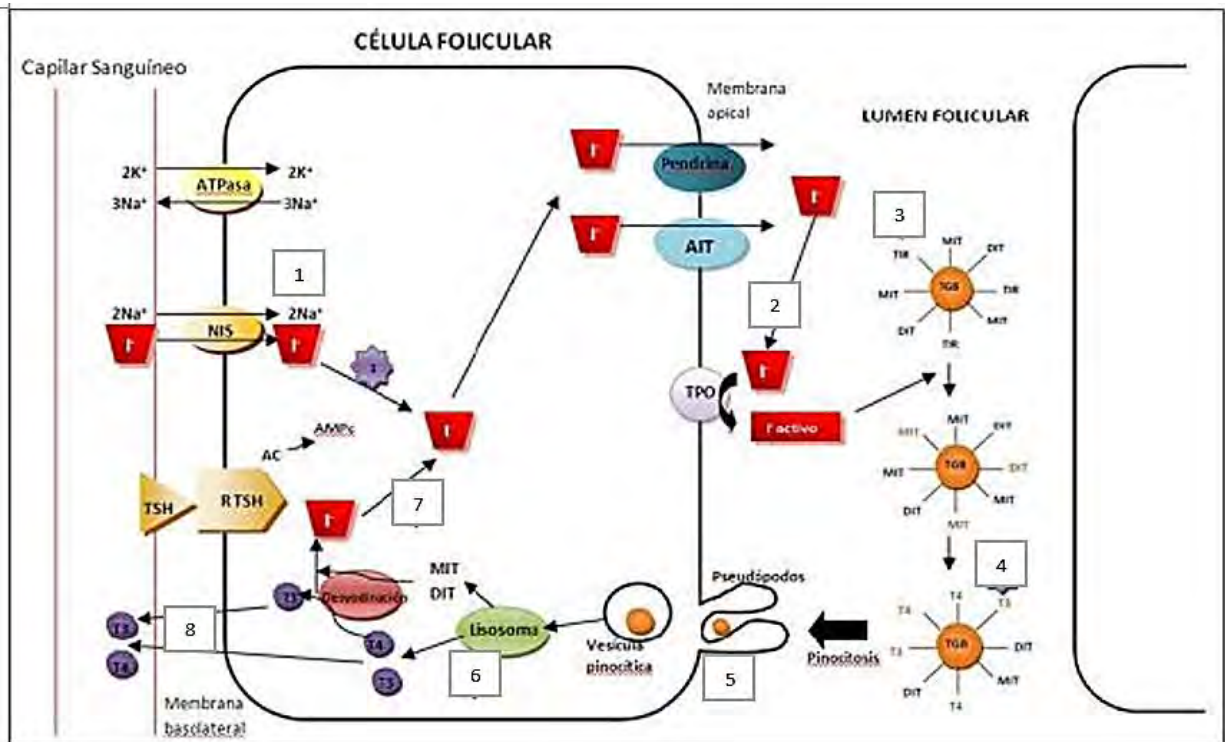


FIGURA 2.36.

BIOSÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

Se muestra esquema general de síntesis de hormonas tiroideas: 1. Captación de yodo, 2. Activación de yoduro, 3. Yodación, 4. Acoplamiento, 5. Endocitosis de TG, 6. Proteólisis de TG, 7. Reciclaje de yodo, y 8. Liberación de hormonas tiroideas. (Henry & López, 2011: 101)
 Imagen tomada de: Henry & López, 2011: 101.

2.7.1.2.3. Transporte de T3 y T4

Ya que las hormonas tiroideas son liposolubles, su salida y transporte por el torrente sanguíneo requiere de su unión a proteínas plasmáticas que previamente son sintetizadas en el hígado y que se mencionaran a continuación. (Brandan & et.al., 2010: 7)

2.7.1.2.4. Proteínas acarreadoras y afinidad

T₃ y T₄ solo pueden ser transportadas por el torrente sanguíneo a sus órganos blanco, con la unión a proteínas plasmáticas, se destacan en esta parte 3 principalmente: la albúmina fijadora de tiroxina (TBA), la globulina de unión a la tiroxina (TGB, la más importante) [ver en 🌐 anexo] y la transtiretina o prealbúmina fijadora de tiroxina (TTR o TBPA); quienes se encargan de suministrar las hormonas a los diferentes tejidos. (Brandan & et.al., 2010: 7)

La afinidad de TGB por la tiroxina es muy alta, sin embargo, en este caso TGB se encuentra en bajas cantidades, reduciendo considerablemente su capacidad de transporte; en el caso contrario se encuentra la TBA, proteína que, a pesar de tener baja

afinidad por las hormonas tiroideas, se encuentra en cantidades mucho más altas y es por ello que en ausencia de TGB (cuya síntesis está regulada directamente por los estrógenos), esta se convierte en su principal transportadora. Neutralmente se encuentra a TTR ya que tanto afinidad como cantidad presente en plasma, es regular; sin embargo, esta proteína destaca por ser responsable de la entrada de tiroxina al sistema nervioso central. (Henry & López, 2011: 105)

2.7.1.3. Mecanismo de acción molecular

Como ya se ha mencionado antes, la hormona funcional tiroidea es la triyodotironina, T_4 se mantiene principalmente como una reserva que por acción de la desyodasa tipo II, pasa a ser funcional (a lo que se conoce como producción extratiroidea de T_3). En general las hormonas tiroideas son necesarias para la producción de todas las formas de ácido ribonucleico (RNA), ribosomas y síntesis proteica; además de favorecer la fosforilación oxidativa en las mitocondrias de la mayoría de las células. Las células blanco de estas hormonas son los hepatocitos, nefrona, células musculares estriadas, células del miocardio y las nefronas, donde se encuentra a la desyodasa tipo II. (Henry & López, 2011: 105)

T_3 y T_4 llegan a sus células blanco y penetran pasivamente por la membrana plasmática, una vez en el citoplasma de unen a una proteína transportadora que las acompaña hasta llegar al núcleo, en el citoplasma la tiroxina por acción de la desyodasa II pasa a ser T_3 , así esta hormona migra hacia el núcleo donde se une a su receptor (TR), el cual pertenece a la superfamilia de receptores hormonales nucleares. El complejo que se forma entre T_3 (ligando) y su receptor TR, se une a elementos de respuesta de hormona tiroidea (TRE) ubicados por encima del promotor de los genes diana, regulándolos positiva y negativamente. [Ver Figura 2.37.] (Brandan & et.al., 2007: 3)

Actualmente se han descrito 2 isoformas de receptores tiroideos: $TR\alpha$ y $TR\beta$; cuya localización en el organismo de ambas isoformas varía, ya que ambas se encuentran en tejido muscular, óseo, adiposo y cerebral, pero $TR\beta$ se encuentra además en el oído interno, cerebelo, adenohipófisis e hipotálamo, ya que tiene un papel importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. (Henry & López, 2011: 106)

Entre las principales funciones de la triyodotironina están los efectos en la diferenciación celular y el crecimiento; esto corresponde a su función en cuanto a promover el crecimiento corporal, aunque no se tienen datos de que la hormona se requiera antes de la aparición de la tiroides en el feto, si existe evidencia de que se requiere para el adecuado crecimiento del neonato y la obtención del tamaño de un adulto normal, estimula la osteogénesis y osteólisis, se ve involucrada en la estimulación de síntesis y secreción de la hormona del crecimiento, la proliferación del cartílago y la maduración de la epífisis. En un recién nacido la maduración del sistema nervioso central depende totalmente de las hormonas tiroideas, además de ello estas hormonas tienen un papel importante en las vías metabólicas y efectos en los órganos y sistemas del organismo. (Henry & López, 2011: 106)

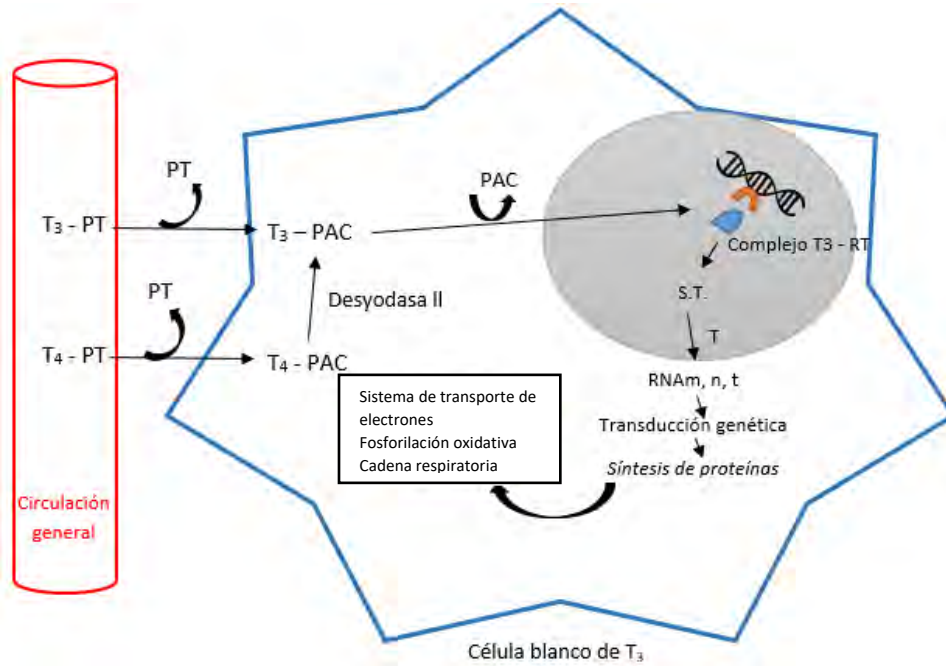


FIGURA 2.37.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

T₃ y T₄ una vez sintetizadas pasan a circulación general transportadas por proteínas transportadoras (PT), las cuales al llegar a la célula blanco se separan; para su transporte en el citoplasma las hormonas se unen a proteínas acarreadoras citoplasmáticas (PAC), T₄ sufre desyodación para pasar a ser la hormona funcional T₃ y así se une a su receptor (RT) en el núcleo formando un complejo (T₃-RT), este promueve las señales de transcripción (S.T.) que darán lugar a RNA cuyo destino depende del tipo.

Imagen de elaboración propia.

2.7.1.3.1. Hipotiroidismo e Hipertiroidismo

El término eutiroidismo hace referencia a la glándula tiroidea cuando tanto tamaño como funciones se encuentran normales. El hipotiroidismo e hipertiroidismo, son los dos cuadros clínico-patológicos más comunes relacionados con la producción de hormonas tiroideas, cuyos efectos más graves se relacionan con alteraciones al sistema cardiovascular y reproductor; aunque pueden presentarse en ambos sexos es más común que las mujeres padezcan de cualquiera de ellos. Como hasta este punto hemos visto la secreción de las hormonas tiroideas está controlada por la TSH (Hormona Estimulante de la Tiroides), de ese modo cuando las concentraciones de T₃ y/o T₄ bajan, TSH estimula positivamente a la tiroides para aumentar los niveles. En el caso contrario cuando los niveles de las hormonas tiroideas alcanzan un nivel óptimo, se inhibe TSH para disminuir los niveles. (Piera, 2003: 37)

El hipertiroidismo, mucho menos frecuente que el hipotiroidismo, se relaciona a un aumento en la actividad de la glándula tiroides que se puede verificar con un estudio de laboratorio conocido como perfil tiroideo y que incluye la determinación de los niveles de

T₃, T₄ y TSH, al igual que el hipotiroidismo; la sintomatología de esta enfermedad incluye lo siguiente:

- a) Nerviosismo e irritabilidad,
- b) Sudoración excesiva e intolerancia al calor,
- c) Aumento de apetito, junto con diarrea y pérdida de peso,
- d) Pelo fino y delgado,
- e) Piel delgada,
- f) Trastornos menstruales,
- g) Debilidad muscular,
- h) Temblor en las manos,
- i) Insomnio,
- j) Sensibilidad a la luz, y
- k) Mirada fija

(Piera, 2003: 40)

No debe confundirse la aparición de bocio con hipo o hipertiroidismo; el bocio es un aumento de la glándula tiroidea, que puede o no estar relacionado con una alteración en su funcionamiento/actividad, generalmente aparece por baja ingesta de yodo o medicación con fármacos antitiroideos. (Piera. 2003: 38)

El hipertiroidismo se puede clasificar según sus orígenes en primario o secundario; cuando es por causas que afectan a la glándula tiroidea se le conoce como primario y en ese caso se ve al hipertiroidismo relacionado con patologías como: la enfermedad de Graves-Basedow, causa más frecuente, una enfermedad autoinmune de origen desconocido donde se producen anticuerpos contra algunos componentes de la glándula tiroidea razón por la cual la sintomatología incluye la aparición de bocio y oftalmopatía; el bocio multinodular tóxico, que se caracteriza por el agrandamiento de la glándula y secreción de hormonas aunque sin niveles altos de TSH; y la tiroiditis subaguda, que a diferencia de los otros dos casos no produce efectos tan graves y es una inflamación de origen viral que se recupera espontáneamente. El hipertiroidismo secundario se origina por afecciones en la glándula hipofisaria, productora de TSH, la cual al ser la reguladora de la secreción de hormonas tiroideas también es indirectamente causante de hipertiroidismo, en este caso, la causa, aunque excepcional, suele ser la aparición de un tumor de tipo adenoma en la glándula hipofisaria con la consecuencia de elevación en la secreción de TSH y hormonas tiroideas. [Ver Figura 2.38.] (Piera, 2003: 38)

Por otro lado, el hipotiroidismo, se refiere a la baja actividad de la glándula o deficiencia de la misma, que ocasiona niveles bajos de hormonas tiroideas. Al igual que el hipertiroidismo, se clasifica según sus causas en primario, cuando es por afecciones directas a la glándula tiroidea, y secundario, cuando es por un déficit en la estimulación de TSH. En el primero de ellos las patologías relacionadas son: hipotiroidismo idiopático, una etapa de tiroiditis autoinmune final, donde la glándula se está autodestruyendo; insuficiencia en el consumo de yodo, que se da sobre todo en países donde el consumo de sal yodada es mínimo, en este caso el hipotiroidismo aparece junto con bocio, así el agrandamiento de la glándula suele compensar los niveles de producción de hormonas tiroideas junto con niveles bajos de TSH, aunque es frecuente que aun en esos casos el

hipotiroidismo persista; por fármacos, los expectorantes como el yoduro potásico, el litio, la amiodarona (que puede causar también hipertiroidismo) y fármacos antitiroideos, pueden causar la disminución en la síntesis de las hormonas. Como un ejemplo del hipotiroidismo secundario está el hipotiroidismo subclínico, que es un estado de hipotiroidismo intermedio donde la basa producción de hormonas tiroideas está siendo compensado por un estímulo extra de la TSH. (Piera, 2003: 40)

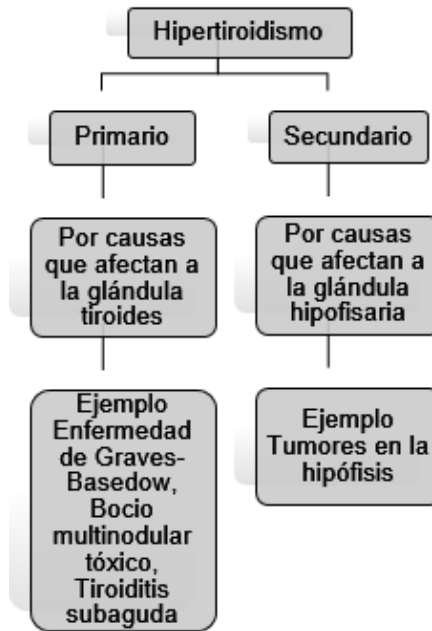


FIGURA 2.38.
CLASIFICACIÓN DE HIPERTIROIDISMO DE ACUERDO A SUS CAUSAS

Figura de elaboración propia.

La sintomatología del hipotiroidismo incluye:

- a) Sequedad cutánea y palidez,
- b) Aumento de peso,
- c) Ronquera y dificultad para tragar,
- d) Disminución de la memoria y enteltecimiento del lenguaje,
- e) Hinchazón de manos, pies y cara,
- f) Estreñimiento,
- g) Adelgazamiento y caída del cabello,
- h) Somnolencia,
- i) Fatiga,
- j) Hipertensión,
- k) Alteraciones menstruales, e
- l) Intolerancia al frío

(Piera, 2003: 41)

El tamiz neonatal es un estudio obligatorio según la Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-1993; detecta y previene el desarrollo de las siguientes enfermedades: Hipotiroidismo Congénito, Hiperfenilalaninemia, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Aminoácido-patías en sangre y en orina, Déficit de Biotinidasa, Fibrosis Quística, Galactosemia y Hemoglobinopatías.

El hipotiroidismo congénito o cretinismo es un defecto de nacimiento que constituye una urgencia endocrinológica, se da por un inadecuado funcionamiento de la glándula tiroidea, causa principalmente retardo mental y desordenes metabólicos, aunque es detectable a través del tamizaje neonatal y tratable; entre las características físicas en el recién nacido destacan:

- a) Espalda ancha,
- b) Estómago grande,
- c) Lengua grande, y
- d) Baja estatura

(Naturasabia, 2017: 1)

Al no ser tratado la infertilidad puede presentarse también. (Naturasabia, 2017: 1) [Ver Figura 2.39.]






FIGURA 2.39.
CLÍNICA DEL HIPOTIROIDISMO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2yXQSFv>, Fecha de consulta 17 de octubre del 2017.

2.7.2. CALCITONINA

El calcio es el elemento mineral de mayor importancia en el cuerpo humano y el más abundante, aproximadamente 1 kg del peso de un adulto es calcio y se encuentra un 99 % en la fase mineral del hueso; el 1 % restante depositado como fluido extracelular y reservas intracelulares. En las células el calcio se almacena en las mitocondrias y en los retículos, endoplásmico y sarcoplásmico. Las desviaciones en la concentración de este mineral, son particularmente importantes ya que se asocian a problemas de salud. (Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 306)

La ingesta diaria de calcio es de aproximadamente 1 kg, de este el 35 % (350 mg/día) del calcio se absorbe en el intestino delgado y se encuentra biodisponible; un 23 % (230mg/día) se dirige hacia los riñones, se reabsorbe y se excreta por la orina, el restante se excreta en heces. Para regular los niveles de este mineral se requiere la participación de dos hormonas principalmente, la hormona paratiroidea (PTH [ver en  anexo]) y la 1,25-dihidroxicolecalciferol (el metabolito activo de la hormona D [ver en  anexo]); por otro lado, la hormona calcitonina es particularmente importante en el control de los niveles de calcio durante la lactancia. (Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 307)

Las células C, también conocidas como células parafoliculares, se encuentran en los espacios interfoliculares y poseen granulaciones basófilas, son productoras de la hormona calcitonina [ven en  anexo] encargada de aumentar los niveles de calcio en hueso y disminuir niveles de calcio y fosforo en sangre cuando suben por encima de lo normal, por lo tanto esta hormona contribuye junto con la paratohormona (PTH) y la hormona D3, a mantener la homeostasis del calcio. Los niveles de calcitonina son más importantes cuando el cuerpo exige una alta demanda de calcio, esto puede ser en niños en desarrollo, lactantes y mujeres embarazadas. (Sierra, 2010: 1)


La biosíntesis de esta hormona inicia como una pre-pro-hormona de 141 aminoácidos, que se rompe para dar lugar a una pro-hormona de 111 aminoácidos y finalmente en calcitonina y catacalcina, esta última posee un mayor efecto reductor del calcio por sí misma, aunque su mecanismo de acción fisiológica no es bien conocido. (Sierra, 2010: 1)

2.7.2.1. Regulación

Ya que la calcitonina es participante en la homeostasis de los niveles de calcio, la hormona aumenta su secreción, según el comportamiento del calcio ionizado en plasma; niveles por encima de los 9.5 mg/dl de calcio, favorecen la secreción de calcitonina. Sin embargo, en condiciones normales la hormona también es secretada en respuesta a la gastrina, una hormona gastrointestinal, protegiendo de una elevación en los niveles de calcio tras la ingestión de los alimentos. (Sierra: 2010: 1)

2.7.2.2. Mecanismo de acción como hipocalcémica

La hormona calcitonina tiene como células blanco los osteoclastos, ahí se une a un receptor de membrana acoplado a proteína G; el aumento consecuente de AMP cíclico dificulta el transporte a través de la membrana del fosfato y el calcio, así logra inhibir la resorción ósea y disminuir los niveles plasmáticos del calcio cuando están por encima de lo normal. (IQB, 2012: 1) (Sierra, 2010: 1)

Otro órgano con receptores para esta hormona es el riñón, en este la acción de la calcitonina es menos significativa, participando solo para estimular en el túbulo proximal a la enzima 1- α -hidroxilasa [ver en  anexo], que incrementa la producción del calcitriol (la forma activa de la hormona D), mismo que resulta útil para aumentar la absorción de calcio en el intestino delgado. (Sierra, 2010: 1)

En los adultos mayores la osteoporosis conlleva a una pérdida progresiva de la masa ósea, por un inadecuado balance entre la resorción de calcio y la formación del hueso. En las mujeres la menopausia implica también un aumento en número y actividad de los osteoclastos, ocasionando pérdida ósea acelerada; en este punto el consumo de hormona D, calcitonina y calcio en la dieta, ayuda a reducir la pérdida. (IQB, 2012: 1)

2.8. BIOQUÍMICA DE PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides son cuatro pequeñas glándulas anexas a la glándula tiroides, aunque su acción es completamente diferente; se encuentran situadas en la cara posterior y medial de los lóbulos tiroideos. [Ver Figura 2.40.] Es una glándula supernumeraria esto implica que existen personas con 6 y hasta 8 glándulas paratiroides. (Latarjet & Ruiz, 2008: 1686)

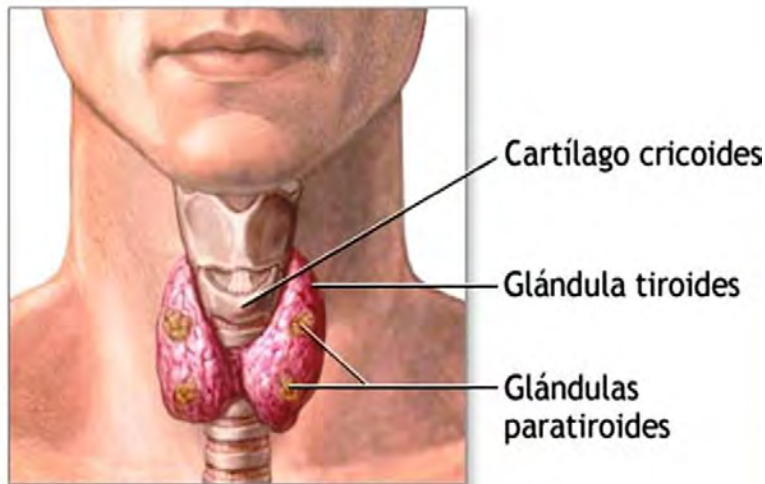


FIGURA 2.40.
LOCALIZACIÓN DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES

Se destaca en amarillo, la ubicación de la glándula paratiroides, anexas a la tiroides.
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2DHClAt>, Fecha de consulta 26 de enero de 2018.

Histológicamente las células que integran a estas glándulas se conocen como células principales y son productoras de la hormona paratiroidea (PTH) o paratohormona, que es la antagonista de la calcitonina. (Latarjet & Ruiz, 2008: 1686) Estas glándulas responden secretando PTH ante una disminución del calcio en sangre. (Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 307)

2.8.1. PARATOHORMONA O PTH

La PTH u hormona paratiroidea, es la hormona encargada de la regulación positiva del calcio ionizado en el fluido extracelular, es excretada por las glándulas paratiroides cuando los niveles disminuyen en sangre; favoreciendo la reabsorción del calcio en hueso y en el túbulo renal, además de estimular la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol, que a

su vez estimula la absorción de calcio en el intestino delgado, restaurando las concentraciones del mismo en sangre. (Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 307)

La biosíntesis de la PTH se produce en las glándulas paratiroides, inicialmente como una pre-pro-hormona de 115 aminoácidos, después eliminando 25 aminoácidos del extremo amino terminal en el retículo endoplásmico, pasa al aparato de Golgi donde es hidrolizado por endopeptidasas; la PTH madura es un péptido de 84 aminoácidos que se empaqueta en gránulos de secreción de dos tipos; algunos con sólo PTH, y otros con PTH y catepsinas B y H. Como se había mencionado, PTH es secretada cuando los niveles de calcio ionizado disminuyen; estos niveles están constantemente monitoreados por un receptor sensor de calcio, localizado igualmente en las glándulas paratiroides. En contraste una alta concentración de calcio ionizado inhibe la síntesis de PTH y activa las catepsinas presentes en los gránulos hidrolizando a PTH. (Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 308)

2.8.1.1. Efecto hipocalcémico mecanismo de acción en túbulo renal

Las acciones de la PTH son mediadas por PTHR1, un receptor de siete dominios transmembrana asociado a proteína G, tiene una alta afinidad por PTH y aunque tiene varias vías de señalización intracelular, sus acciones más relevantes se llevan a cabo a través de la generación de AMP cíclico y activación consecuente de la proteína cinasa A. [Ver Figura 2.41.] En este punto existen algunos fragmentos proteolíticos de la PTH que no favorecen la síntesis de AMP cíclico y en contraste favorecen la internalización del receptor PTHR1, atenuando los efectos calciotrópicos de la hormona; estos mismos fragmentos se encuentran circulando en sangre periférica y aumentan en las enfermedades terminales del riñón haciendo deficiente la actividad del receptor PTHR1. La respuesta celular del mecanismo de acción de la PTH, involucra los siguientes efectos:

- a) Aumenta la reabsorción ósea y renal
 - b) Aumenta la absorción en el intestino delgado, y
 - c) Regula la expresión de la 25-dihidroxicolecalciferol 1 α -hidroxilasa (1 α -hidroxilasa), la enzima crítica de la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol
- (Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 308)

En el riñón el calcio se reabsorbe en casi un 80 %, en el túbulo proximal y en la sección ascendente del asa de Henle por transporte pasivo, en el túbulo distal el calcio sin embargo se reabsorbe el 20 % por transporte activo dependiente de la PTH, a través de los siguientes pasos:

- a) En las células del túbulo distal se reabsorbe el calcio mediante un canal selectivo llamado TRPV5
- b) Una vez dentro de la célula el calcio es transportado por una proteína conocida como calbindina D, difundiendo hacia la membrana basolateral
- c) Para salir hacia circulación sanguínea se requiere del intercambiador Na⁺/Ca²⁺ (NCX1) y la ATPasa de la membrana plasmática (PMCA1b)

[Ver Figura 2.42.] (Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 311)

El receptor PTHR1, se expresa también en el túbulo distal donde su unión a PTH promueve a realizar ajusten en la reabsorción tubular del calcio; de manera inmediata estimula el transporte transepitelial de calcio activando las vías de señalización dependientes de PKA y PKC (como se muestra en la Figura 2.41.), además de aumentar la polarización de la membrana y con ello la permeabilidad del cloruro y finalmente la activación de la bomba PMCA1b. (Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 312)

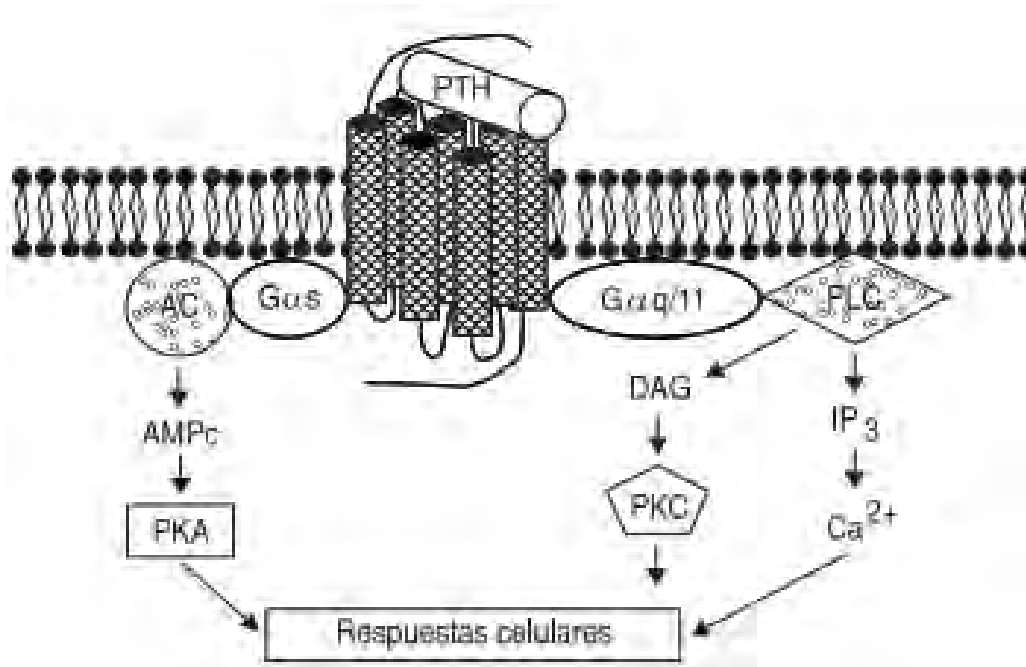


FIGURA 2.41.
MECANISMO DE ACCION DE LA PTH

Se esquematizan las principales vías de señalización de la hormona PTH; el receptor PTHR1 activado estimula principalmente a la adenilato ciclasa (AC), efecto mediado por la proteína G estimuladora (Gs) resultando en la formación de AMP cíclico, activación de PKA y la estimulación de otros efectores que conducen a las principales respuestas celulares que controlan la homeostasis del calcio. Otras vías de señalización sugieren que las acciones de la PTH están mediadas por la fosfolipasa C (PLC) posterior a la activación de la proteína Gq/11. La activación de PLC resulta en la formación de diacilglicerol (DAG) y 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3); segundos mensajeros que permiten la activación de la PKC, la liberación de Ca²⁺ de reservas intracelulares y finalmente respuestas celulares. (Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 307)

Imagen tomada de: Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 307.

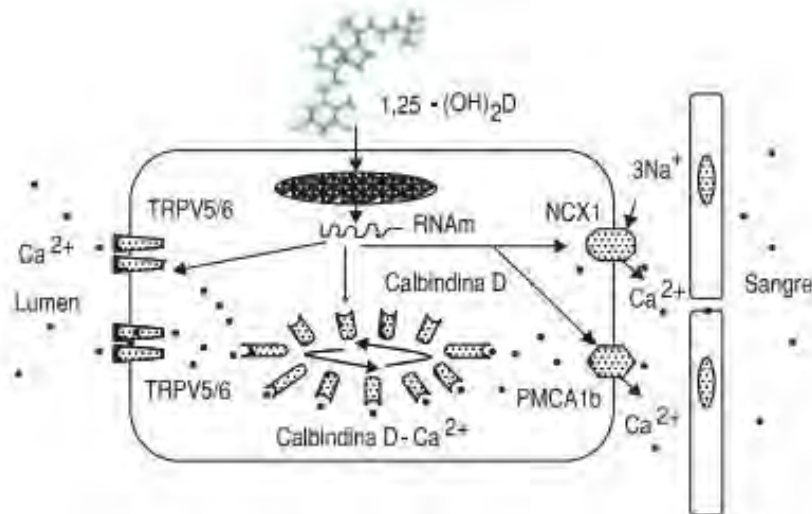


FIGURA 2.42.

MECANISMO DE TRANSPORTE DEL CALCIO EN EL RIÑÓN

El canal TRPV5 es la principal vía de entrada del calcio en el epitelio renal. Dentro de las células epiteliales del túbulo distal, el calcio unido a la calbindina D difunde hacia la membrana basolateral y es extruido por PMCA1b y NCX1. El 1,25-dihidroxicolecalciferol estimula el transporte de Ca^{2+} incrementando la expresión de los canales de calcio TRPV5, de la calbindina D, PMCA1b y NCX1.

Imagen tomada de: Ávila, Barrera & Díaz, 2007: 311.

2.8.1.2. Hidroxilasa renal-1

El 1,25-dihidroxicolecalciferol u hormona D, ayuda al cuerpo a absorber el calcio de la dieta; en su mayoría (un 90 %) esta hormona procede de fuentes solares, por fotólisis del 7-dehidrocolesterol por los rayos UVB (rayo ultravioleta con longitud de onda entre 320 nm y 280 nm) en la piel. El restante es consumido en la dieta (sobre todo en pescado) y suplementos alimenticios, incorporándose como hormona D2 o ergocalciferol. El carácter lipofílico de esta hormona la obliga a unirse a la proteína transportadora de la hormona D Binding Protein (VDBP), para ser transportada en sangre y llegar al hígado donde se hidroxila en el C25 por la enzima microsomal CYP2R1 dependiente de citocromo p450, y transforma en 25-hidroxicolecalciferol (calcidiol); la enzima sin embargo al no estar regulada deja su actividad dependiente de la disponibilidad del sustrato. (González, 2012: 1) El control hormonal únicamente se da a nivel renal, donde se producen dos hidroxilaciones de la hormona D; la primera en C1 para formar el 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), forma activa de la hormona, y la segunda en C24 que es el inicio de su catabolismo hacia ácido calcitróico, forma soluble eliminada por la bilis. (González, 2012: 1) (Negri & Fradinger, 2005: 603)

El complejo calcidiol-VDBP, se filtra en el glomérulo y es captado por las células del túbulo proximal por endocitosis; una vez dentro de las células en las mitocondrias se hidroxila el C1 por otra enzima dependiente de citocromo p450 conocida como CYP27B1 o bien la hidroxilasa renal-1 α , por lo tanto, la cantidad de hormona D sintetizada depende de la cantidad de sustrato (el calcidiol) y el grado de expresión de la enzima. La hidroxilasa renal es regulada por: PTH (controlada como hemos visto, por los niveles de

calcio ionizado en sangre), el FGF23 o factor fibroblástico 23 (que responde a la señal de homeóstasis del fosfato) y un regulador negativo del calcitriol. (González, 2012: 1)

De los tres mecanismos de regulación, la PTH es el más importante inductor de la expresión renal de la enzima CYP27B1; la hormona aumenta la actividad transcripcional por demetilación del ADN, y con ello la producción de calcitriol. Además de inhibir el catabolismo de la hormona D al disminuir la expresión de la enzima que cataliza la hidroxilación del C24. Cabe mencionar que los procesos de regulación en este caso son mutuos ya que el calcitriol frena igualmente la secreción de PTH en las glándulas paratiroides al incrementar la concentración plasmática del calcio. [Ver Figura 2.43.] (González, 2012: 1) (Negri & Fradinger, 2005: 603) En algunas patologías como la nefropatía crónica, se reduce a la 1-hidroxilasa renal y la cantidad de 25D filtrada, sino también el contenido renal de megalina y la absorción de calcidiol por parte de los monocitos y los macrófagos, lo que perjudica notablemente tanto la activación endocrina del receptor de hormona D, como la autocrina. (Bover, Egido, Fernández, Praga, Solozábal, Torregrosa & Martínez, 2015: 30)

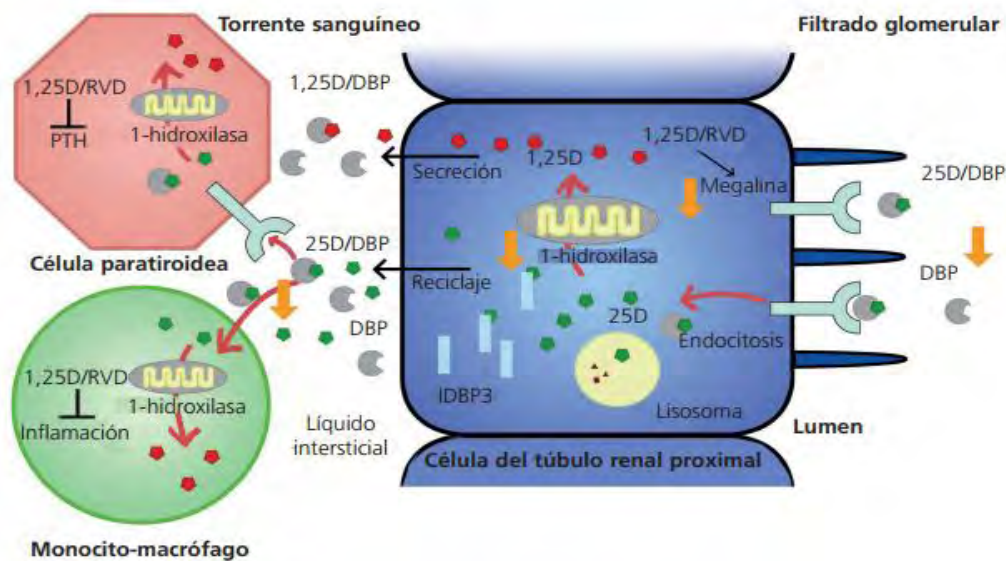


FIGURA 2.43.

MECANISMO DE ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR PARA HORMONA D

IDBP3: proteína intracelular 3 transportadora de hormona D; PTH: hormona paratiroidea. La presencia del receptor megalina (receptor de hormona D o RVD) en la membrana apical de las células de la porción proximal del túbulo renal es necesaria para la absorción del 25-dihidroxicolecalciferol (25D) ligado a su transportador, la proteína transportadora de hormona D (DBP o VDBP). Una vez en el interior de las células del túbulo proximal, la 25D puede unirse a la 1-hidroxilasa renal para transformarse en 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol o 1,25D), mantener su producción, y la activación renal y endocrina del RVD; o bien la enzima puede volver al torrente sanguíneo para reciclarse y mantener las concentraciones séricas de 25D y unirse a las 1-hidroxilasas extrarrenales que se transformarán en 1,25D para la activación autocrina del RVD.

(Bover & et al., 2015: 30)

Imagen tomada de: Bover & et al., 2015: 30.

2.9. HORMONA D3 (1, 25-DIHIIDROXICOLECALCIFEROL)

El concepto funcional de la hormona D (antes conocida como vitamina D) ha cambiado hasta el punto que el metabolito activo de ella, el 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-DHCC), se le considera como una hormona en lo que a la regulación del Ca^{2+} y PO_4^{3-} se refiere. (Illera Martín, Illera del Portal & Illera del Portal, 2000: 30) De esta manera, la hormona HD3 es una hormona que se sintetiza en el organismo (aunque no por la glándula endocrina), se transporta por la sangre y actúa sobre algunas células. A la vez es una vitamina, en el sentido que, si hay carencia, debe ser introducida con la dieta para poder prevenir algunas manifestaciones patológicas. (Brunetti, 2014: 1)

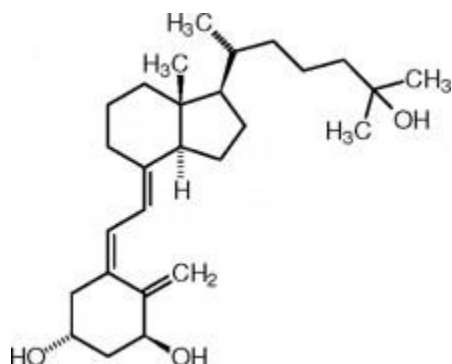



FIGURA 2.44.


ESTRUCTURA QUÍMICA DEL CALCITRIOL O 1,25-DIHIIDROXICOLECALCIFEROL

El calcitriol o 1-alfa, 1,25-dihidroxicolecalciferol es la forma activa de la hormona D que se encuentra en el cuerpo humano (hormona D₃). Es producido por los riñones y regula los niveles de calcio.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2AWieOa> Fecha de consulta 16 de diciembre de 2017.

Esta hormona es conocida de diferentes maneras: calciferol [ver en  anexo], colecalciferol (D₃), 7-deshidrocolesterol activado, ergocalciferol (D₂), ergosterol, raquitamina, raquitasterol, viosterol, hormona D₃. [Ver Figura 2.44.] (Illera y et.al., 2000: 31) Las formas fisiológicas de esta hormona en el cuerpo humano son: hormona D₂ (calciferol, ergocalciferol), hormona D₃ (colecalciferol), ésteres de fosfato de D₂, D₃, 25-hidroxicolecalciferol, 1,25-dihidroxicolecalciferol (forma activa) y 5,25-dihidroxicolecalciferol. (Illera y et.al., 2000: 32)

2.9.1. PROPIEDADES FISIQUÍMICAS

En base a sus propiedades químicas, se puede decir que el 1,25-dihidroxicolecalciferol [ver en  anexo] es una hormona liposoluble, un esteroide muy similar al colesterol, que se acumula en hígado y piel y que se excreta muy lentamente. Cuando se usa en exceso, la vitamina D resulta ser la más tóxica de todas las vitaminas. (Illera y et.al., 2000: 30)

Es un polvo blanco con un peso molecular de 384.65 que funde a los 84 – 85°C, insoluble en agua, pero que se disuelve en solventes orgánicos. Su absorción máxima es de 265

nm. (Illera y et.al., 2000: 32) Esta hormona es la que se denomina natural u hormona D₃ y es estable al calor y a la oxidación; también es la que se absorbe más fácilmente, proporcional a la dosis consumida. Para su absorción no precisa tanto de la bilis y las grasas como la vitamina A, aunque siga prácticamente las mismas rutas de absorción de ella (vía conducto torácico y vía porta, hasta acumularse en hígado –hormona- y piel -prohormona- fundamentalmente). (Illera y et.al., 2000: 30)

Las dos formas principales de la hormona D son el colecalciferol (hormona D₃), que deriva del colesterol y sintetizado por los organismos animales, y el ergocalciferol (hormona D₂) que deriva del ergosterol y es presente en los vegetales como hongos. [Ver Figura 2.45.] La hormona D es liposoluble y se almacena en la grasa corporal. La estructura química de ambos es la de ciclopentanoperhidrofenantreno, típico de los esteroides. Las dos formas tienen la misma actividad en el hombre, por lo tanto, se utiliza el término hormona D para las dos formas. (Brunetti, 2014: 1)

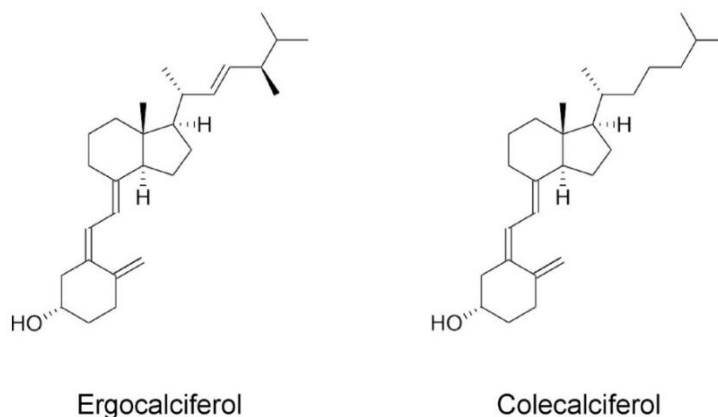


FIGURA 2.45.

ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE LA HORMONA D PRESENTES EN VEGETALES Y SERES HUMANOS

Como fue mencionado, las dos formas principales de la hormona D son el colecalciferol y está presente en los organismos animales, y el ergocalciferol presente en los vegetales principalmente. (Brunetti, 2014:1)

Imagen tomada de: Universidad Miguel Hernández, 2013: 1.

Se obtiene a través de la dieta o de los rayos solares; éstos actúan por medio de los aceites esenciales de la piel, con lo que los precursores se transforman en la hormona D₃ y así se absorbe; luego en el riñón se convertirá en su metabolito activo. (Illera y et.al., 2000: 32)

2.9.2. BIOSÍNTESIS EN PIEL, RIÑÓN E HÍGADO

La hormona D se obtiene fundamentalmente a partir de la piel, irradiada por rayos ultravioleta, y de los alimentos de origen animal. (Illera y et.al., 2000: 30) Como ya mencionó, la hormona D no es una vitamina, pero persiste este nombre común, porque su precursor el 7-dehidrocolesterol, se sintetiza por el organismo y se convierte en la piel a

prohormona D por acción de la luz solar. Esta síntesis depende del espesor y de la pigmentación de la piel, de la cualidad e intensidad de los rayos ultravioletas UV (son eficaces solo las radiaciones solares entre 290 y 315 nm) y sobre todo de la superficie expuesta y de la duración de la exposición. Algunos estudios dicen que las exposiciones deberían ser entre 15 – 20 minutos y no más para no exceder y dañar la piel. [Ver Figura 2.46.] (Brunetti, 2014:1)

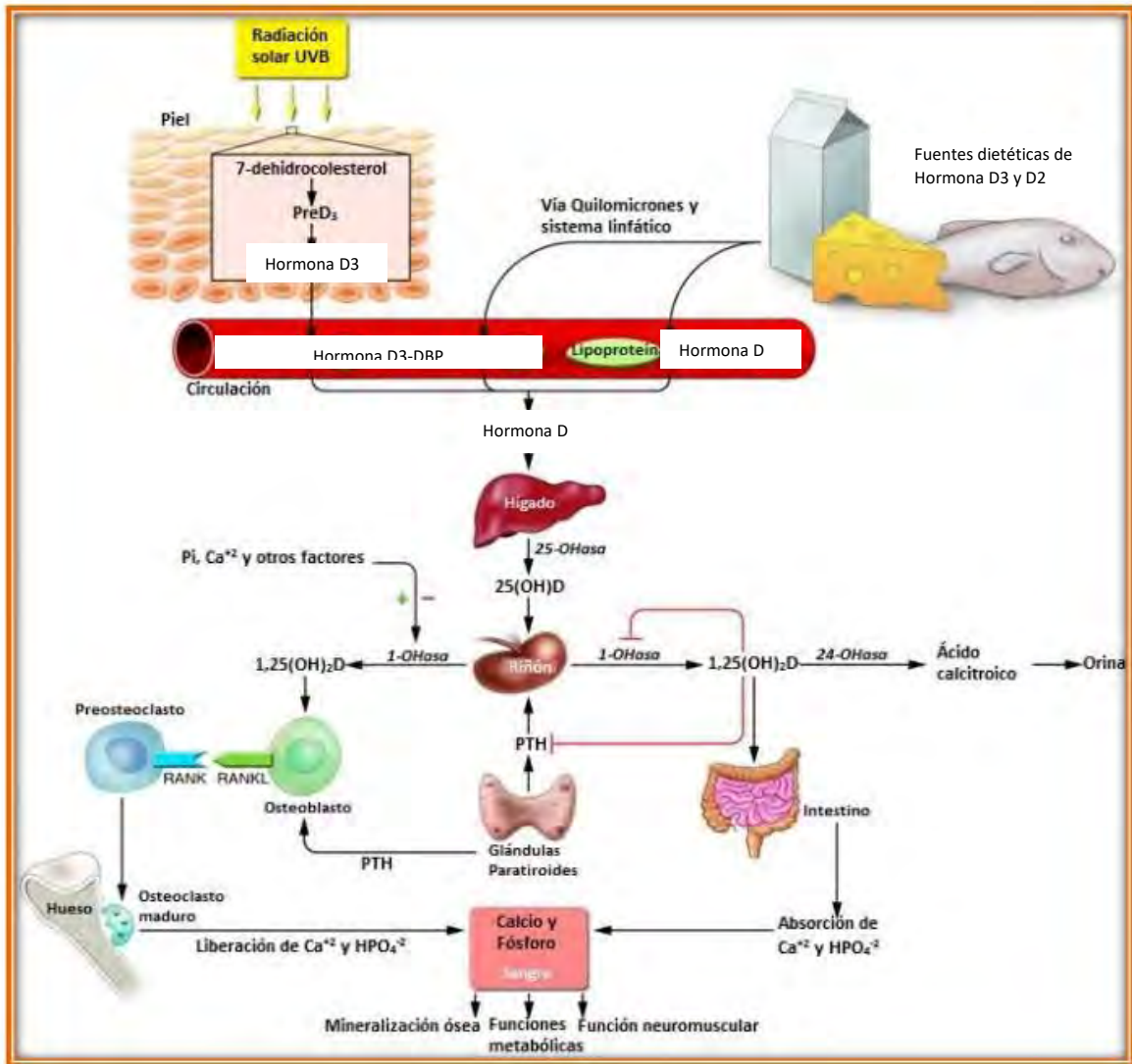


FIGURA 2.46.
ESQUEMA GENERAL DE LA SÍNTESIS DE 1,25-DIHIIDROXICOLECALCIFEROL Y SU ACCIÓN EN LOS DIFERENTES ÓRGANOS

Se observa el mecanismo general de síntesis de la hormona D, la cual inicia en la piel; posteriormente es transportada por circulación sanguínea con ayuda de la proteína DBP, transportándose al hígado, donde ocurre la primera hidroxilación, posteriormente al riñón, donde ocurre la segunda hidroxilación para obtener la 1,25-dihidroxicolecalciferol, la cual finalmente se dirige a los osteoblastos y al intestino para participar en el metabolismo del fosforo y calcio.

Imagen tomada de: Brandan, Llanos & Rodríguez, 2012: 10.

Para poder llevar a cabo su actividad biológica la hormona D debe someterse a dos hidroxilaciones. En la sangre la hormona D se une a una proteína que la liga en modo específico y la transporta al hígado (proteína transportadora de hormona D: DBP), donde se produce la primera hidroxilación a 25-hidroxicolecalciferol D (25-OH-D) por la 25-hidroxilasa, que es la forma circulante más abundante de esta hormona. El paso final de la activación tiene lugar en el riñón; la 25-OH-D viene transportada por la DBP a los túbulos de los riñones proximales, en donde la 1 α -hidroxilasa añade un segundo grupo hidroxilo, consiguiendo el 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-D o 1,25-(OH) $_2$ -D) [ver Figura 2.47.], pasando así al torrente circulatorio. Dicha enzima está regulada positivamente por la PTH y la hipofosfatemia, mientras que la hiperfosfatemia y 1,25-D la inhiben. La mayor parte de 1,25-D circula unida a la proteína transportadora de hormona D. Su síntesis viene regulada por un mecanismo de feedback y depende sobre todo de la necesidad del calcio y fósforo por parte del organismo. (Brunetti, 2014: 1; Illera y et.al., 2000: 30; Brandan, Llanos & Rodríguez, 2012: 10)

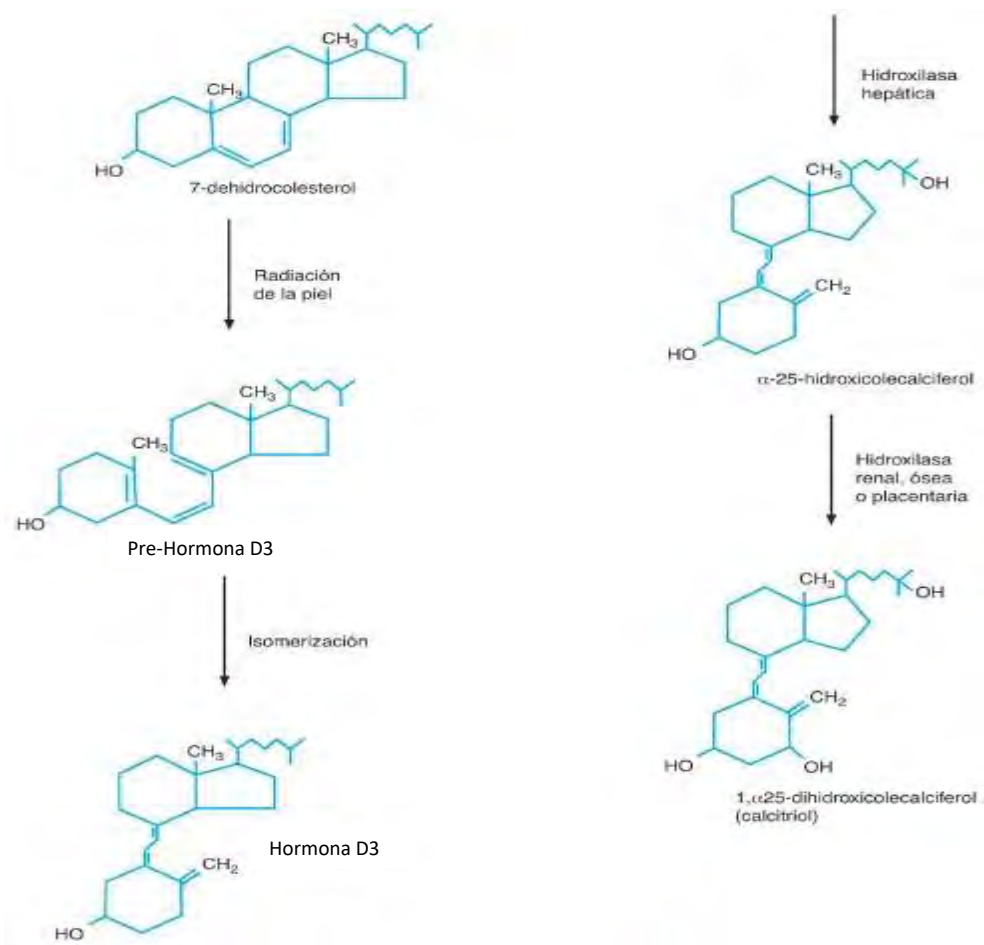


FIGURA 2.47.
VÍA METABÓLICA DE LA SÍNTESIS DE LA HORMONA D3 Y DEL 1,25-DIHIIDROXICOLECALCIFEROL

Como en la figura anterior, se muestra la vía metabólica de síntesis del 1,25-dihidroxicolecalciferol, representándose cada intermediario con su estructura química.

Imagen tomada de: Laguna, Piña, Martínez, Pardo & Riveros, S/F: 21.

La hormona D es una molécula lipofílica con baja solubilidad acuosa que necesita ser transportada por la circulación unida a proteínas. La más importante de las cuales es la DBP (vitamin D Binding Protein) a la que se une con gran afinidad. Sin embargo, otras proteínas, como la albúmina y las lipoproteínas también pueden contribuir a su transporte. Sólo la hormona D libre entra a las células diana y ejerce su acción. Los niveles de DBP no están regulados por la hormona D. La entrada del 25-hidroxicolecalciferol D a las células del túbulo proximal renal no es por difusión a través de la membrana basolateral como se creía, sino mediada por un receptor de DBP. La megalina pertenece a un grupo de proteínas que facilitan la endocitosis (llamado receptor endocitomegalina) del complejo 25-hidroxicolecalciferol D/DBP junto con la cubilina y la proteína asociada al receptor (RAP). (Brandan y et.al., 2012: 10)

2.9.3. MECANISMO DE ACCIÓN EN EL TÚBULO RENAL, INTESTINO Y CAPTACIÓN DE CALCIO

Gran parte de las principales funciones de la hormona D no habían sido descritas hasta hace relativamente poco tiempo, cuando se descubre que esta hormona está en estrecha relación con la hormona paratiroidea y la tirocalcitonina, para regular el metabolismo del calcio y el fósforo. (Illera y et.al., 2000: 30) La acción de la hormona D es directa para mantener los niveles plasmáticos normales del calcio Ca^{2+} y de Pi aumentando así el flujo en el intestino. Esta hormona es importante también en la formación del hueso. (Brunetti, 2014:1)

Sus funciones principales son: la asimilación de la absorción del calcio y del fosforo en la sangre, promoviendo la absorción intestinal de los mismos a partir de los alimentos y la reabsorción de calcio a nivel renal, contribuyendo a la mineralización ósea del esqueleto. Sin embargo, en altas concentraciones puede suceder la resorción ósea. También inhibe las secreciones de la hormona paratiroidea (PTH) desde la glándula paratiroidea y afecta el sistema inmune por su rol inmunosupresor, promoción de fagocitosis y actividad antitumoral. Además, puede jugar un papel importante en algunos procesos que no están ligados a la homeostasis del calcio y del fosforo (por ejemplo, la diferenciación celular y la función neuromuscular), a través de algunos mecanismos que aún no están bien definidos. (Brunetti, 2014:1)

Su modo de acción a nivel celular, consiste en que en las células intestinales incrementa la síntesis proteica (especialmente la proteína portadora de Ca^{2+}) y, por otro lado, disminuye la oxidación del citrato, aumenta la liberación de calcio a partir de las mitocondrias a la vez que repara las membranas de éstas. Su modo de acción a nivel orgánico, consiste en promover la calcificación normal del hueso, aumentar la formación de osteoclastos y capilares en el cartílago, regula el metabolismo del calcio y del fósforo, movilizar el fósforo de los tejidos blandos, movilizar el calcio de los huesos en los casos de hipocalcemia y convertir los fosfatos orgánicos en inorgánicos. (Illera y et.al., 2000: 32)

1,25-D actúa tras unirse a su receptor intracelular y el complejo afecta a la expresión genética mediante la interacción con los elementos de respuesta a la hormona D. En el

intestino esto se traduce en un aumento marcado de la absorción de calcio, que depende en gran medida de la 1,25-D. También aumenta la absorción de fósforo, pero de forma menos significativa porque la mayor parte de la absorción del fósforo de la dieta es independiente de la hormona D. La 1,25-D también ejerce una acción directa sobre el hueso, mediando en su reabsorción. La 1,25-D suprime de forma directa la secreción de PTH por la glándula paratiroidea y completa el circuito de retroalimentación negativo. La secreción de PTH también se suprime por un aumento de la calcemia mediado por 1,25-D. Este compuesto también inhibe su propia síntesis a nivel renal, aumentando la síntesis de sus metabolitos inactivos. (Brandan y et.al., 2012: 10)

Una de las principales funciones del calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) [ver Figura 2.48.] es aumentar y mantener la calcemia mediante tres mecanismos. El primero es inducir las proteínas involucradas en la absorción intestinal de calcio. El segundo es la habilidad de mover calcio del hueso, lo que permite proteger la calcemia incluso cuando se realiza una dieta hipocalórica. Tanto la PTH como la hormona D se necesitan para este segundo evento de movilización. De esta manera, para quitar calcio del esqueleto se necesitan dos llaves, como en una caja de seguridad. Y el tercer mecanismo es la interacción con la PTH para reabsorber el 1% de la carga filtrada renal de calcio, nuevamente actuando sinérgicamente. (Brandan y et.al., 2012: 11)

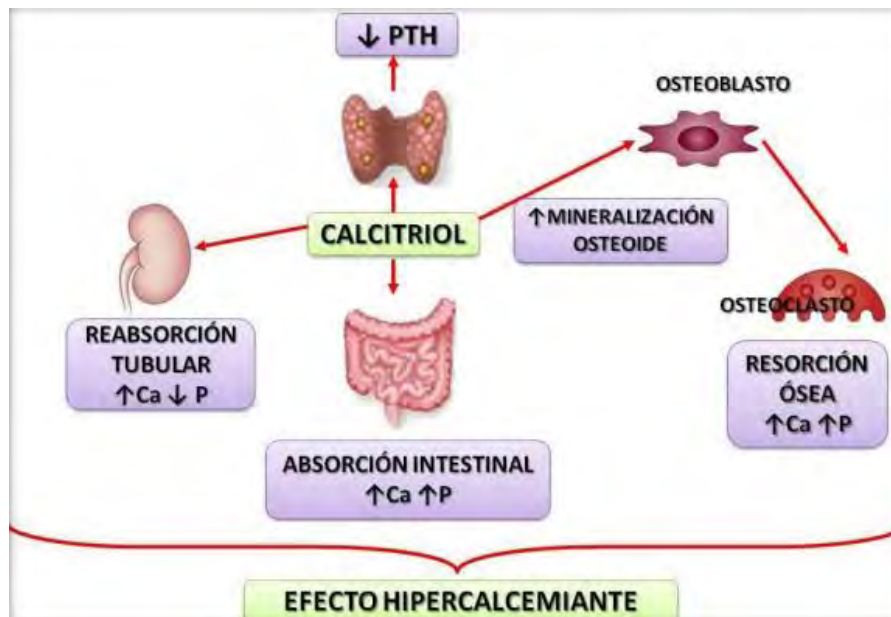


FIGURA 2.48.
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES MECANISMOS DE ACCIÓN DEL 1,25-DIHIIDROXICOLECALCIFEROL (CALCITRIOL)

El calcitriol o 1,25-dihidroxicolecalciferol actúa principalmente en intestino, osteoblastos del hueso y en los riñones. Podemos apreciar que actúa a tres niveles principales: sobre el hueso, favoreciendo la mineralización ósea y el osteoclasto, aumentando las concentraciones de calcio y fósforo; sobre el intestino, aumentando la absorción de calcio y fósforo y sobre el riñón, al aumentar la reabsorción de estos dos últimos minerales. (Illera y et.al., 2000: 33)

Imagen tomada de: Brandan, Llanos & Rodríguez, 2012: 11.


2.9.3.1. Acción intestinal

Su absorción, al igual que otros compuestos liposolubles, depende de la presencia de sales biliares y grasas. (Illera y et.al., 2000: 30)

La absorción intestinal de calcio es una de las acciones primeras y mejor conocidas de la hormona D. Ocurre principalmente en el duodeno. La hormona se vale de varias proteínas para lograr su objetivo como la calbindina (calcium binding protein, 9 Kd), el canal epitelial de calcio TRPV6 (transient receptor potential vanilloid type 6), la bomba de calcio ATPasa y la calmodulina, entre otras. El calcio ingresa al enterocito a través de canales epiteliales específicos llamados TRPV6. Este primer paso ocurre en la membrana plasmática del borde en cepillo intestinal pasivamente favorecido por el gradiente electroquímico. Una vez dentro de la célula es captado por la proteína calmodulina, que a su vez se encuentra unida a una miosina específica intestinal (miosina 1 del borde en cepillo). Esta unión a la miosina facilita el movimiento del complejo calcio/calmodulina por la vellosidad hasta el encuentro en el citoplasma terminal con la calbindina. (Brandan y et.al., 2012: 11)

El movimiento del calcio a través de la célula ocurre con mínima elevación de la concentración de calcio libre intracelular. Esto es de fundamental importancia para no interrumpir el normal funcionamiento celular. La calbindina tiene mayor afinidad por el calcio que la calmodulina. La distribución diferencial de la calmodulina en la microvellosidad y la calbindina en el citosol combinada con su diferente afinidad por el calcio permite que el calcio fluya de la calmodulina en la microvellosidad hacia la calbindina en el citosol con mínimo cambio en la concentración de calcio libre en cada lugar. Finalmente, la salida hacia el espacio extracelular a través de la membrana basolateral sí debe trabajar contra gradiente, el mismo que facilitó su entrada. Este último paso se logra gracias a la bomba de calcio Ca-ATPasa. (Brandan y et.al., 2012: 12)

2.9.3.2. Acción renal

Diariamente, el 98% del calcio filtrado es reabsorbido, lo que indica una gran eficiencia en el manejo renal de este catión. Más de la mitad se reabsorbe en el túbulo proximal. Aproximadamente, 25% del calcio reabsorbido en la rama gruesa ascendente de Henle, 10- 15% en el túbulo distal y 5% en el colector. La acción de la hormona D se lleva a cabo en el nefrón, el sitio con mayor concentración del VDR. Allí, el calcitriol acompaña la acción de la PTH. Las proteínas involucradas son homólogas a las intestinales: la calbindina (de 28 kDa homóloga a la de 9 kDa intestinal), el TRPV5 (homólogo al TRPV6 intestinal) y la Ca-ATPasa [ver en  anexo]. (Brandan y et.al., 2012: 12)

2.9.3.3. Acción ósea

La acción ósea de la hormona D es directa sobre los osteoblastos y, a través de estos, indirecta sobre los osteoclastos. El VDR se encuentra en los osteoblastos y es el receptor de la hormona D. (Brandan y et.al., 2012: 12)

El VDR es un factor de transcripción que regula la expresión de los genes responsables de su actividad biológica. Se trata de un péptido de 427 aa miembro de la familia de receptores nucleares hormonales que incluye a los receptores de glucocorticoides, mineralocorticoides, hormonas sexuales, hormonas tiroideas y metabolitos de la vitamina A o retinoides. Un mismo receptor media todas las acciones de la hormona D, incluidas las no genómicas. Estas acciones “rápidas” se producen luego de la unión al VDR ubicado en caveolas en la membrana plasmática dando origen a distintas señales o segundos mensajeros. El VDR está distribuido ampliamente y no se encuentra restringido a los tejidos considerados dianas clásicos de la hormona D. Se ha demostrado su presencia en 36 tejidos diferentes. (Brandan y et.al., 2012: 11)



El calcitriol promueve la diferenciación de los mismos y regula la producción de proteínas como el colágeno, la fosfatasa alcalina y la osteocalcina. Además de su rol en la promoción de la formación ósea, el 1,25-dihidroxicolecalciferol D también promueve la resorción al aumentar el número y la actividad de los osteoclastos. La estimulación de la osteoclastogénesis está mediada por los osteoblastos. Estos producen una proteína de membrana conocida como RANKL que se une al RANK en los osteoclastos y sus precursores hematopoyéticos. Este contacto célula a célula estimula la diferenciación de los precursores a osteoclastos y promueve su actividad. El 1,25-dihidroxicolecalciferol D regula este proceso induciendo RANKL como también lo hace PTH, PGE₂, e IL-11. Entonces, cuando no hay suficiente ingesta de calcio para satisfacer los requerimientos corporales, el 1,25-dihidroxicolecalciferol D estimulado por la PTH, interactúa con el VDR en los osteoblastos para inducir la estimulación osteoclástica y de esta manera disolver la matriz mineral y liberar calcio a la circulación. Por lo tanto, la hormona D actuaría tanto en la formación como en la resorción ósea. (Brandan y et.al., 2012: 12)

2.9.3.4. Acción en las glándulas paratiroides

El sistema endocrino de la hormona D es un potente modulador de la función paratiroidea. Mientras que la deficiencia de hormona D resulta en hiperplasia paratiroidea y aumento de la síntesis y secreción de PTH, la administración de calcitriol inhibe la síntesis de PTH y el crecimiento de las células paratiroides, siendo un tratamiento efectivo en el hiperparatiroidismo producido por la enfermedad renal crónica. (Brandan y et.al., 2012: 12) Además de la represión directa del gen de la PTH, el calcitriol regula los niveles de su propio receptor en la glándula paratiroidea y contribuye a la repuesta de esta glándula al calcio. Esta última acción la realiza aumentando la transcripción del gen del RSCa. (Brandan y et.al., 2012: 13)

De acuerdo a las funciones fisiológicas en las que participa, son intervenir en el crecimiento, facilitar la absorción de calcio, magnesio y fósforo a través del intestino. También aumenta la reabsorción tubular de PO₄³⁻. Incrementa los niveles sanguíneos de citrato y mantiene y activa la fosfatasa alcalina en el hueso. Responsable, en definitiva, de mantener los niveles fisiológicos de calcio y fósforo en la sangre. (Illera y et.al., 2000: 33)

2.10. HORMONAS DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

La glándula suprarrenal está compuesta por dos estructuras embriológicamente diferentes: la medula, que produce las catecolaminas, y la corteza, que produce hormonas esteroideas. (González, 2010: 301) Las hormonas producidas por la corteza suprarrenal son de naturaleza esteroidea y derivan del colesterol. Esta deriva fundamentalmente del captado de las lipoproteínas [ver en  anexo] de baja densidad (LDL) circulantes y menos del 20 % proviene de la síntesis de novo a partir de acetil-CoA [ver en  anexo] mediante mevalonato y escualeno. (Murray, Bender, Botham, Kennelly, & Rodwell, 2010: 483) Para ello, la corteza suprarrenal posee abundantes receptores de LDL, que le proporcionan una elevada capacidad de captar colesterol, que se almacena en forma de ésteres de colesterol. (González, 2010: 302)

En la parte de la corteza suprarrenal se secretan los corticoesteroides, compuestos derivados químicamente del colesterol, con 21 átomos de carbono, y los andrógenos, con 19. Entre los corticoesteroides se diferencian dos clases según sus acciones: por un lado, las relacionadas con el control del agua y los electrolitos y, por otro, las relacionadas con el control del metabolismo y de la inflamación. La primera de las acciones corresponde a los mineralocorticoides, cuya principal hormona es la aldosterona, mientras que las segundas las llevan a cabo los glucocorticoides, cuyo principal representante en el ser humano es el cortisol. Mientras que en la medula suprarrenal se secretan las catecolaminas que son neurotransmisores: la noradrenalina y la adrenalina. (González, 2010: 302)

En cuanto al transporte de las hormonas esteroideas estas no se almacenan en las glándulas, sino que se liberan conforme se van produciendo. Al ser insolubles en agua, circulan en sangre unidas a proteínas plasmáticas, fundamentalmente la transcortina, o CBG (globulina que une corticoesteroides) y a la albumina. Su unión a estas proteínas transportadoras dificulta su captación por las células o su excreción por la orina. Así, las cantidades libres de hormonas esteroideas circundantes, siendo la fracción biológicamente activa, pueden interactuar con los receptores celulares y también se filtradas y eliminadas por el riñón. (González, 2010: 303)

2.10.1. GENERALIDADES DE LA GLÁNDULA Y EFECTO DE ACTH

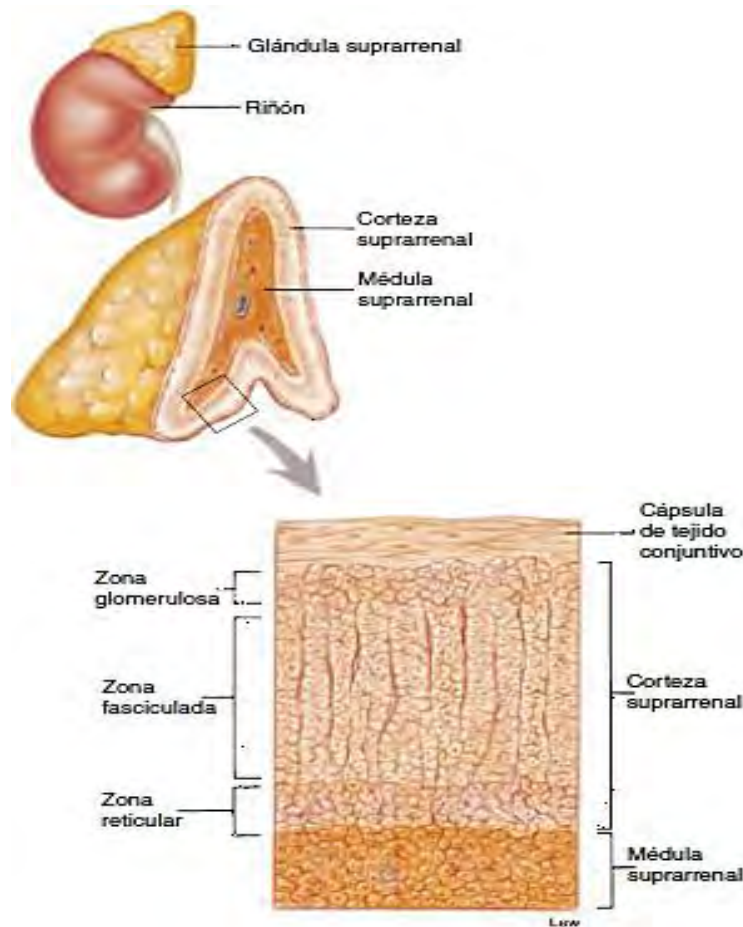


FIGURA 2.49.
ESTRUCTURA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

Imagen obtenida de: Ira, 2011: 338.

Las glándulas suprarrenales se localizan en la cavidad retroperitoneal por encima de los riñones. En realidad, son dos glándulas separadas (la médula suprarrenal y la corteza suprarrenal) cuyas secreciones son esenciales para la vida. [Ver Figura 2.49.] Tienen forma de pirámide aplanada. En el adulto, cada glándula suprarrenal tiene 3-5 cm de altura, 2-3 cm de anchura y un poco menos de 1 cm de espesor. (Costanzo, 2014: 415)

La médula suprarrenal, que es la zona interna de la glándula, comprende aproximadamente el 20 % del tejido. Es de origen neuroectodérmico y secreta las catecolaminas: adrenalina y noradrenalina. (Costanzo, 2014: 416)

La corteza suprarrenal, que es la zona externa de la glándula, tiene un origen mesodérmico y tres capas distintas. Comprende el 80% del tejido suprarrenal y secreta

hormonas esteroideas suprarrenocorticales. Secreta tres clases de hormonas esteroideas: los glucocorticoides, los mineralocorticoides y los andrógenos. La zona externa, justo por debajo de la capsula de tejido conectivo, es la zona glomerulosa. Sus células que están dispuestas en forma compacta, secretan hormonas llamadas mineralocorticoides porque afectan la homeostasis mineral. La zona media, o zona fasciculada, es la más ancha de las 3 y tiene células organizadas en columnas largas y rectas. Las células de la zona fasciculada secretan principalmente glucocorticoides, principalmente cortisol, llamados así porque afectan la homeostasis de la glucosa. Las células de la zona interna, la zona reticular, están organizadas en cordones ramificados. Sintetizan cantidades pequeñas de andrógenos débiles, hormonas esteroideas que tienen efectos masculinizantes. [Ver Figura 2.50.] (Costanzo, 2014: 416)

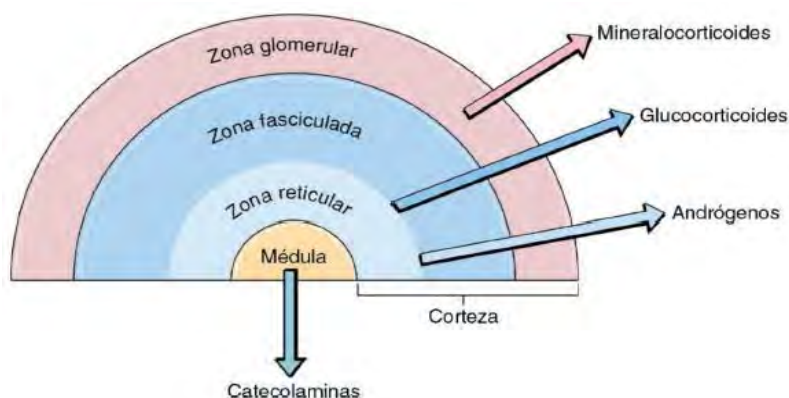


FIGURA 2.50.
SECRECIONES DE LA MEDULA Y DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Imagen obtenida de: Costanzo, 2014: 416.

Como se mencionó anteriormente la ACTH u hormona adrenocorticotropa participa activamente estimulando la glándula suprarrenal. Se une al receptor 2 de melanocortina (MC2R) en las células de la corteza suprarrenal. La ACTH aumenta de forma aguda la producción de cortisol y andrógenos suprarrenales, incrementa la expresión de los genes de las enzimas esteroideas y, a largo plazo, fomenta el crecimiento y la supervivencia de estas dos zonas de la corteza suprarrenal. (Koeppen & Staton, 2009: 714)

2.10.2. HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Como se sabe en la corteza se producen tres tipos de hormonas a partir del colesterol. Aunque produce más de 30 tipos de esteroides, secreta solos estos tres tipos en cantidades importantes: precursores de hormonas sexuales masculinas (andrógenos), mineralocorticoides y glucocorticoides. (Velazquez, 2008: 675)

2.10.2.1. Clasificación

Las hormonas de la corteza suprarrenal se pueden clasificar como:

- a) Mineralocorticoides: Su nombre proviene de su principal función, que es la de regular el balance hidrosalino del organismo ya que se unen al receptor de mineralocorticoide para producir retención de sal y agua y aumentar la expresión de potasio y H⁺. Los dos mineralocorticoides más importantes son la aldosterona y la DOC (Brandan & et.al., 2014: 11)
- b) Glucocorticoides: Los glucocorticoides son hormonas esteroides reguladas de forma circadiana y asociada al estrés para mantener varias funciones metabólicas y homeostáticas que son necesarias para la vida. El cortisol es el glucocorticoesteroide principal y proporciona muchas funciones fisiológicas, incluyendo la gluconeogénesis. Además, es una hormona antiinflamatoria que evita el edema al dificultar la permeabilidad de los vasos sanguíneos. También deprime el sistema inmunológico de defensas (Brandan & et.al., 2014: 11)
- c) Andrógenos: o precursores de hormonas sexuales masculinas, mencionando a dehidroepiandrosterona que se utiliza como precursor en la formación de estrógenos, sobre todo en el embarazo (Tortora, 2006: 706)

2.10.2.2. Biosíntesis de hormonas esteroides

Todos los esteroides de la corteza suprarrenal son modificaciones químicas de un núcleo esteroide básico que es el colesterol. Este núcleo es un esqueleto carbonado, con carbonos numerados del 1 al 21 y con cuatro anillos etiquetados: A, B, C y D. Los glucocorticoides tienen un grupo cetona en el carbono 3 (C₃) y grupo hidroxilo en las posiciones C₁₁ y C₂₁. Los mineralocorticoides tienen un oxígeno de doble enlace en C₁₈. Los andrógenos tienen un oxígeno de doble enlace en C₁₇; los andrógenos no tienen la cadena lateral C_{20, 21} que está presente en los glucocorticoides y mineralocorticoides. (Costanzo, 2014: 416)

Las enzimas que participan en la síntesis de estas hormonas son de cuatro tipos: desmolasa, hidroxilasas, isomerasas y deshidrogenasas. Las que intervienen en la rotura de la cadena lateral del colesterol y en las hidroxilaciones pertenecen a la familia del citocromo P450. La enzima colesterol-esterasa hidroliza los ésteres de colesterol y forma colesterol libre, que la proteína StAR (proteína de la regulación de la esteroidogénesis aguda) transporta hasta la membrana mitocondrial interna. Allí, la enzima colesterol-20,22-desmolasa (CYP11A1) escinde la cadena lateral de colesterol y lo transforma en pregnenolona, de 21 átomos de carbono, siendo precursor de las hormonas esteroides. La pregnenolona sale de la mitocondria y en la zona glomerular o fasciculada en la enzima 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3β-HED) oxida el grupo 3 hidroxilo e isomeriza el doble enlace triangulo a Δ⁴ para formar la progesterona. A partir de esta se sintetizan los corticoesteroides C-21. (González, 2010: 302)

2.10.2.3. Glucocorticoides

La síntesis de cortisol requiere tres hidroxilasas ubicadas en las zonas fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal que actúan secuencialmente sobre las posiciones C₁₇, C₂₁, y C₁₁. Las primeras dos reacciones son rápidas, mientras que la hidroxilación de C₁₁

es relativamente lenta. Si la posición C₁₁ se hidroxila primero, la acción de la 17 α -hidroxilasa queda obstaculizada y se sigue la vía de mineralocorticoide. La 17 α -hidroxilasa es una enzima del retículo endoplásmico liso que actúa sobre la progesterona o, con mayor frecuencia, sobre la pregnenolona. (Murray & et.al., 2010: 484)

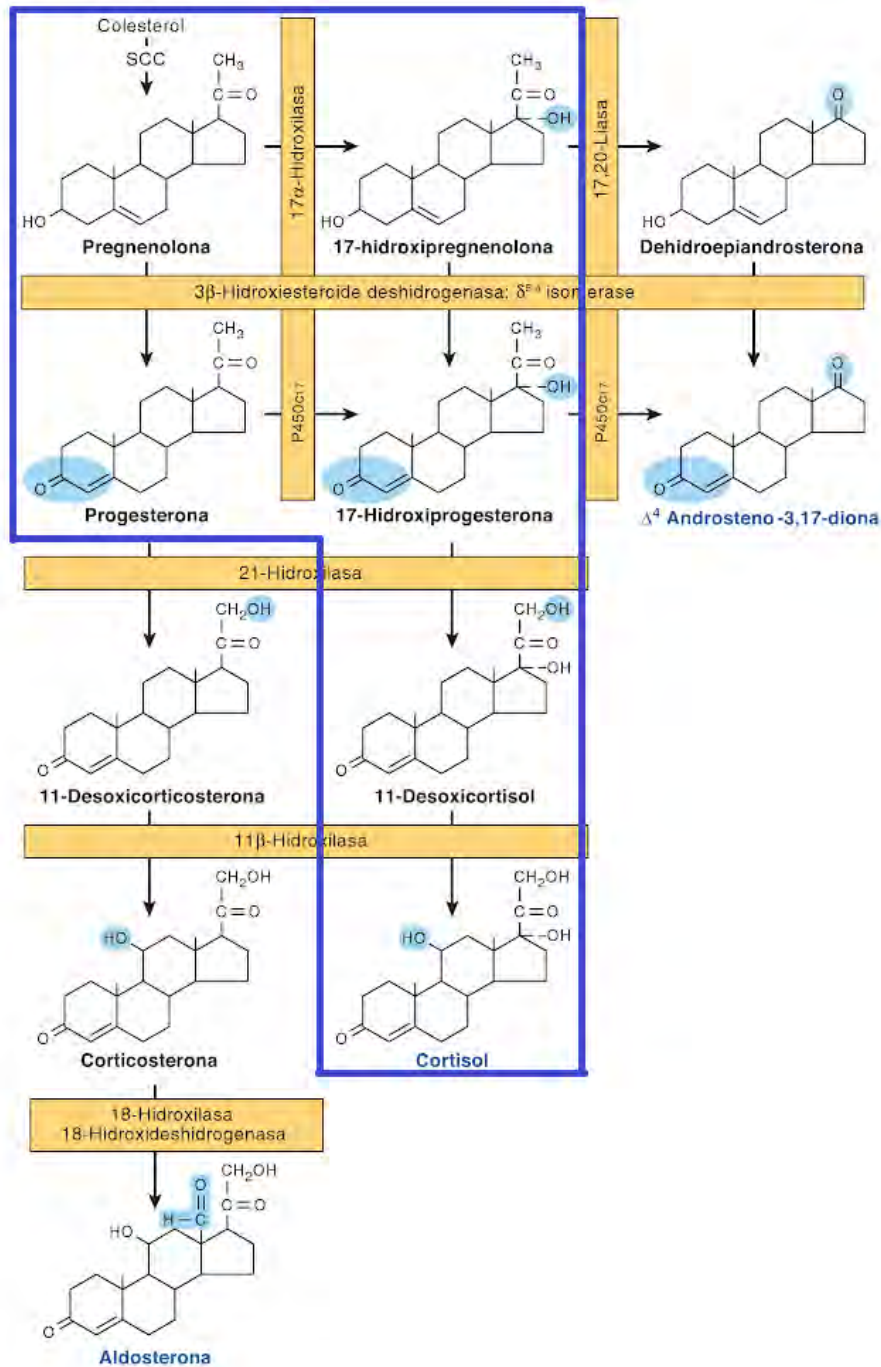


FIGURA 2.51.

VÍA DE SÍNTESIS DE GLUCOCORTICOIDES

Se destaca en el recuadro azul, la vía de síntesis de los glucocorticoides.

Imagen modificada de: Murray & et.al., 2010: 484.

La 17 α -hidroxiprogesterona se hidroxila en C₂₁ para formar 11-desoxicortisol, que a continuación se hidroxila en C₁₁ para formar cortisol. La 21-hidroxilasa es una enzima del retículo endoplásmico liso, mientras que la 11 β -hidroxilasa es una enzima mitocondrial. De esta manera la esteroidogénesis involucra el transporte repetido de sustrato hacia adentro y hacia afuera de las mitocondrias. [Ver Figura 2.51.] (Murray & et.al., 2010: 484)

2.10.2.4. Mineralocorticoides

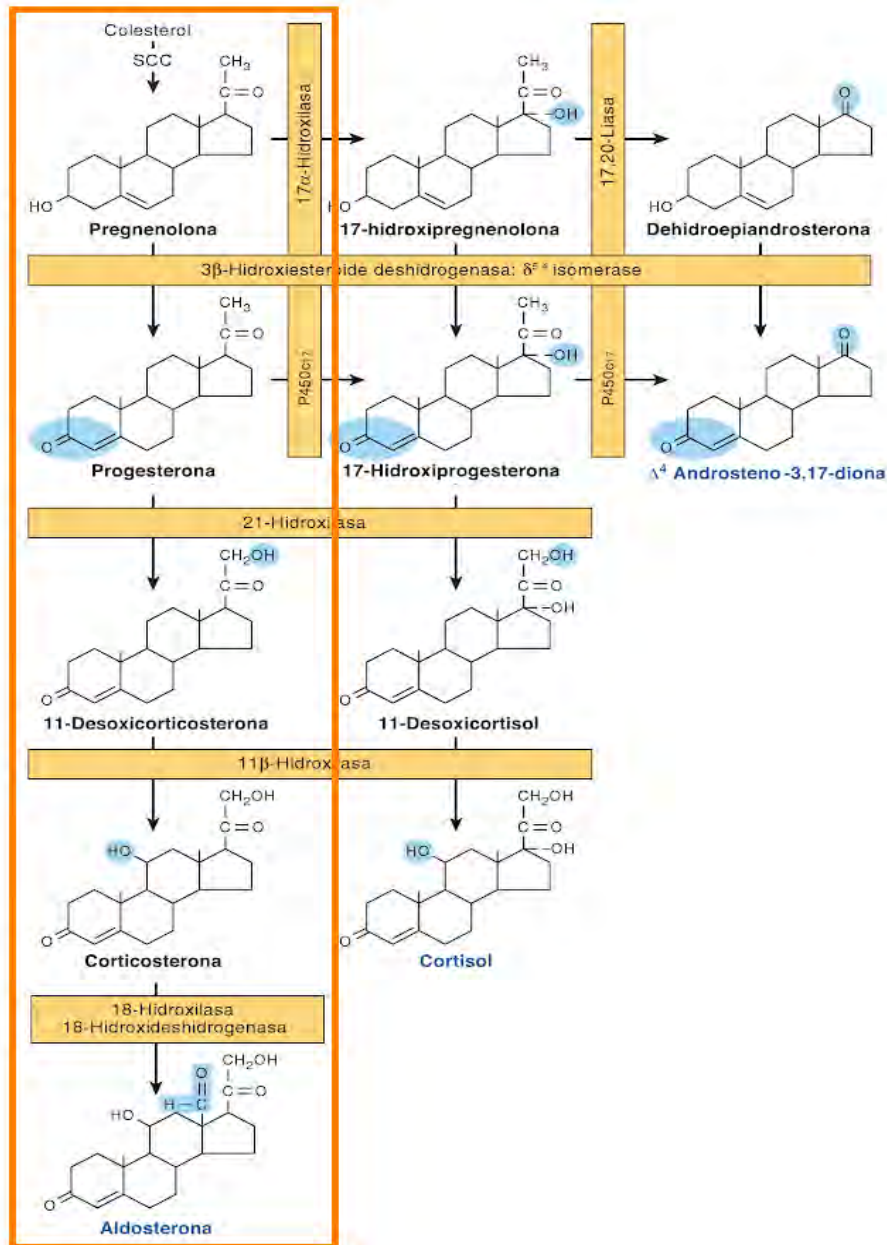


FIGURA 2.52.

VÍA DE SÍNTESIS DE MINERALOCORTICOIDES

Se destaca en el recuadro naranja, la vía de síntesis de mineralocorticoides.

Imagen modificada de: Murray & et.al., 2010: 484.

La pregnenolona se convierte en progesterona por medio de la acción de dos enzimas del retículo endoplásmico liso, la 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β -OHS) y $\Delta^{5,4}$ -isomerasa. La progesterona se hidroxila en la posición C_{21} para formar 11-desoxicorticosterona (DOC), que es un mineralocorticoide activo. La siguiente hidroxilación, en C_{11} , produce corticosterona, que tiene actividad de glucocorticoide y es un mineralocorticoide débil. La hidroxilación de C_{21} se necesita para la actividad tanto de mineralocorticoide como de glucocorticoide, pero casi todos los esteroides con un grupo hidroxilo C_{17} tienen más acción glucocorticoide y menos acción mineralocorticoide. En la zona glomerulosa, que carece de la enzima 17α -hidrolasa del retículo endoplásmico liso, hay una 18-hidroxilasa mitocondrial. La 18-hidroxilasa (aldosterona sintasa) actúa sobre la corticosterona para formar 18-hidroxicorticosterona, que se cambia a aldosterona mediante conversión del alcohol 18 en un aldehído. [Ver Figura 2.52.] (Murray & et.al., 2010: 483)

2.10.3. HORMONAS DE MÉDULA SUPRARRENAL

Las células productoras de hormonas en la medula suprarrenal se llaman cromafines, estas están inervadas por neuronas simpáticas preganglionares en el SNA (Sistema nervioso autónomo). Debido a que el SNA ejerce un control directo sobre las células cromafines, la liberación hormonal puede producirse de manera muy rápida. (Tortora, 2006: 706)

Los dos neurotransmisores principales sintetizados por la medula suprarrenal son la adrenalina también conocida como epinefrina y la noradrenalina o norepinefrina. La epinefrina es el principal producto constituyendo el 80% de las catecolaminas en la medula. En contraste, la mayor parte de la norepinefrina presente en órganos inervados por nervios simpáticos se sintetiza in situ. Estas son producidas en situaciones de estrés y durante el ejercicio. (Tortora, 2006: 707)

2.10.3.1. Clasificación-Catecolaminas

Las catecolaminas designan a todos aquellos compuestos que contienen el grupo catecol (ortodihidroxibeneno) y una cadena lateral con un grupo amino: El núcleo catecol. Las catecolaminas de importancia fisiología son la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina. (Velazquez, 2008: 145)

La adrenalina es sintetizada y almacenada en la medula adrenal y liberada hacia la circulación sistémica. Más del 80% del contenido de catecolaminas está constituida por la adrenalina. (Brandan & et.al., 2010: 2)

La noradrenalina es sintetizada y almacenada no solamente en la medula adrenal, sino también lo es en los nervios simpáticos periféricos. Constituye el 20 % restante de catecolaminas. (Brandan & et.al., 2010: 2)

La dopamina se encuentra en la medula adrenal y en los nervios simpáticos periféricos, pero esta catecolamina actúa más como un neurotransmisor en el sistema nervioso central. (Brandan & et.al., 2010: 3)

2.10.3.2. Biosíntesis

Las principales catecolaminas que hay en el organismo se forman por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido tirosina, sintetizadas, como se mencionó anteriormente, en las células cromafines de la medula suprarrenal. Parte de esta se constituye a partir de la fenilalanina, pero mayor parte es de origen dietético. La fenilalanina hidroxilasa se halla sobre todo en el hígado, funciona como una oxidoreductasa, con tetrahidropteridina como un cofactor, para convertir a la L-tirosina en L-dihidroxifenilalanina (L-dopa). La tirosina se transporta a las neuronas secretoras de catecolamina y las células de la medula suprarrenal mediante un mecanismo de concentración. Se convierte en L-dopa y luego en dopamina en el citoplasma de las células por acción de la tirosina hidroxilasa y la dopa descarboxilasa. La descarboxilasa, que también se llama descarboxilasa de L-aminoácido aromático, es muy similar a la descarboxilasa del 5-hidroxitriptofano, pero tal vez no idéntica. Luego, la dopamina ingresa a las vesículas granuladas, dentro de las cuales se convierte en noradrenalina por acción de la dopamina β -hidroxilasa (DBH). (Velazquez, 2008: 145)

La DBH es una monooxigenasa que cataliza la conversión de dopamina en norepinefrina (noradrenalina), esto lo hace usando ascorbato un donador de electrón, cobre en el sitio activo y fumarato como modulador. La tirosina hidroxilasa que cataliza este paso se halla sujeta a la inhibición por retroalimentación con dopamina y noradrenalina, lo cual ejerce un control interno del proceso sintético. El cofactor de la tirosina de la tirosina hidroxilasa es la tetrahidrobiopterina, que se convierte en dihidropiopterina cuando la tirosina se transforma en dopa. (Velazquez, 2008: 145)

Algunas neuronas y células de la medula suprarrenal también contienen la enzima citoplasmática feniletanolamina N-metil transferasa (PNMT), que cataliza la N-metilación para la conversión de noradrenalina en adrenalina. La síntesis de PNMT es inducida por hormonas glucocorticoides que llegan a la medula por medio del sistema porta intradrenal. [Ver Figura 2.53.] (Murray & et.al., 2010: 488)

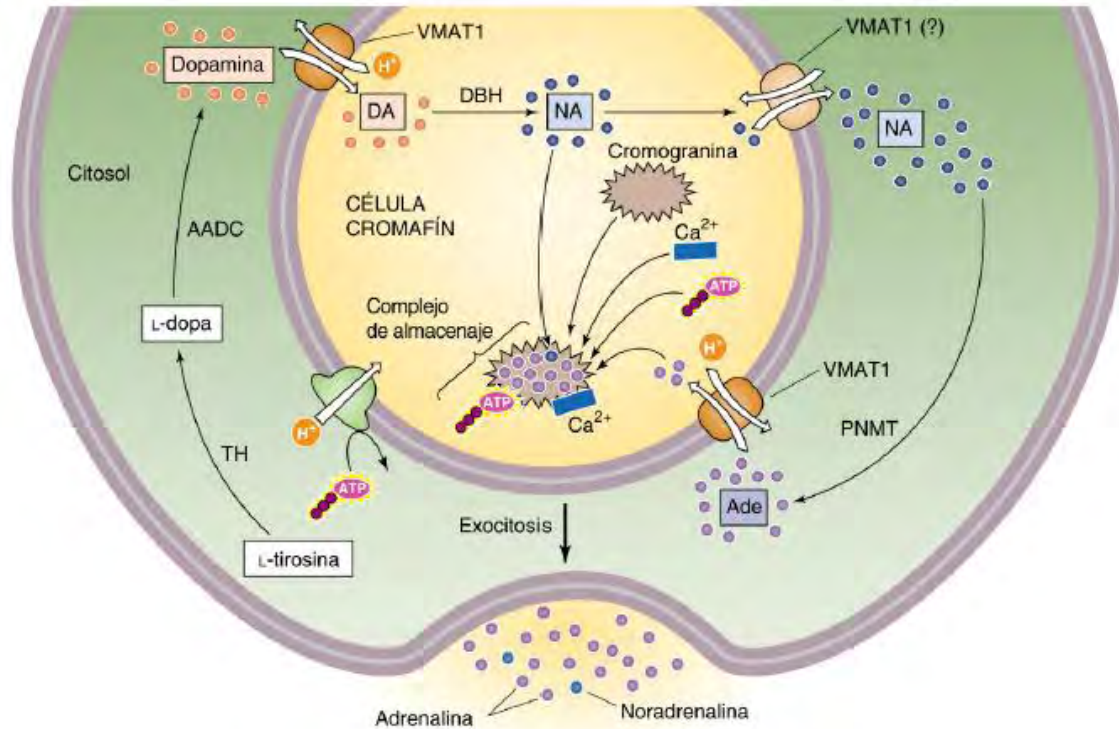


FIGURA 2.53.

BIOSÍNTESIS DE CATECOLAMINAS EN EL INTERIOR DE LA CÉLULA

AADC, aminoácido descarboxilasa; Ade, adrenalina; DA, dopamina; DBH, dopamina β- hidroxilasa; NA, noradrenalina; TH, tirosina hidroxilasa; VMAT1, intercambiador de catecolaminas por H⁺.

Imagen obtenida de: Boron & Boulpaep, 2017: 1032.

2.10.3.3. Mecanismos de acción

La noradrenalina es el neurotransmisor primordial en el sistema nervoso simpático periférico, mientras que la adrenalina se libera mayoritariamente de la medula suprarrenal. Las catecolaminas sintetizadas se almacén en vesículas de núcleo denso. (Barrett, Barman, Boitano & Brooks, 2010: 338)

La liberación de catecolaminas al espacio sináptico en las uniones neuroefectoras simpáticas, o al torrente circulatorio en la medula suprarrenal, se lleva a cabo mediante exocitosis. El estímulo secretor es la despolarización, que ocasiona la apertura de canales de calcio sensibles al voltaje; la entrada de Ca²⁺ por estos canales da lugar a la fusión de la membrana de la vesícula con la membrana celular, formándose un poro de fusión por el que se libera en pocos milisegundos todo el contenido vesicular. (Barrett, Barman, Boitano & Brooks, 2010: 338)

Hay la existencia de dos tipos de receptores adrenérgicos que son α y β. Los receptores adrenérgicos son proteínas transmembrana que presentan una terminación extracelular aminotermial y otra intracelular carboxitermial. Los receptores β-adrenérgicos están acoplados a través de la estimulación de una proteína reguladora de la guanina a la adenilato-ciclasa de la cara interna de la membrana plasmática. Se piensa que la

respuesta celular a la estimulación de las catecolaminas es mediada por un aumento del AMPc intracelular y la cascada subsiguiente que incluye la activación de una proteinkinasa. Por el contrario, los receptores α_2 -adrenérgicos están unidos a un adenilato-ciclasa a través de la inhibición de una proteína reguladora e guanina, en cuyo caso la interacción con el receptor provoca una disminución del AMPc. La interacción de las catecolaminas con el receptor α_1 -adrenérgico activa una fosfolipasa, siendo los mediadores intracelulares el inositol fosfato y el diacilglicerol. Los receptores alfa-adrenérgicos presentan las siguientes secuencias de afinidad y de actividad biológica: adrenalina>noradrenalina>isoproterenol, mientras que los receptores β -adrenérgicos es isoproterenol>adrenalina>noradrenalina. La adrenalina y la noradrenalina son prácticamente equipotentes para los receptores α_1 - adrenérgicos pero la adrenalina es más potente que la noradrenalina con los receptores β_2 - adrenérgicos. (Barrett, Barman, Boitano & Brooks, 2010: 330)

2.10.3.4. Efectos bioquímicos

Las catecolaminas producen una gran variedad de efectos hemodinámicos y metabólicos, siendo los más importantes aquellos que se producen sobre la presión sanguínea y el metabolismo de la glucosa, como:

- a) Aparato cardiovascular: La adrenalina por estímulo alfa- adrenérgico aumenta la fuerza contráctil del miocardio y aumenta la frecuencia en que se contrae el miocardio, se aumenta el trabajo cardiaco, se incrementa el flujo sanguíneo hacia el corazón, llevando consigo un mayor aporte de oxígeno
- b) Acciones vasculares: produce vasoconstricción en muchos lechos vasculares, como en piel, mucosa y riñón junto con constricción venosa
- c) Acciones gastrointestinales: disminuye el tono, motilidad y secreción gástrica e intestinal
- d) Riñón y tracto urinario: relaja el musculo y secreción vesical y contrae el trigono y el esfínter pudiendo ocasionar retención urinaria

(Velazquez, 2008: 406)

2.11. HORMONAS OVÁRICAS

Los ovarios son dos órganos genitales femeninos internos situados en la cavidad pélvica; tienen forma de almendra, color blanquecino y unas medidas promedio de 3.5 cm de alto, 2 cm de ancho y 1 cm de grosor. [Ver Figura 2.54.] (Lorenzo, 2007: 223)

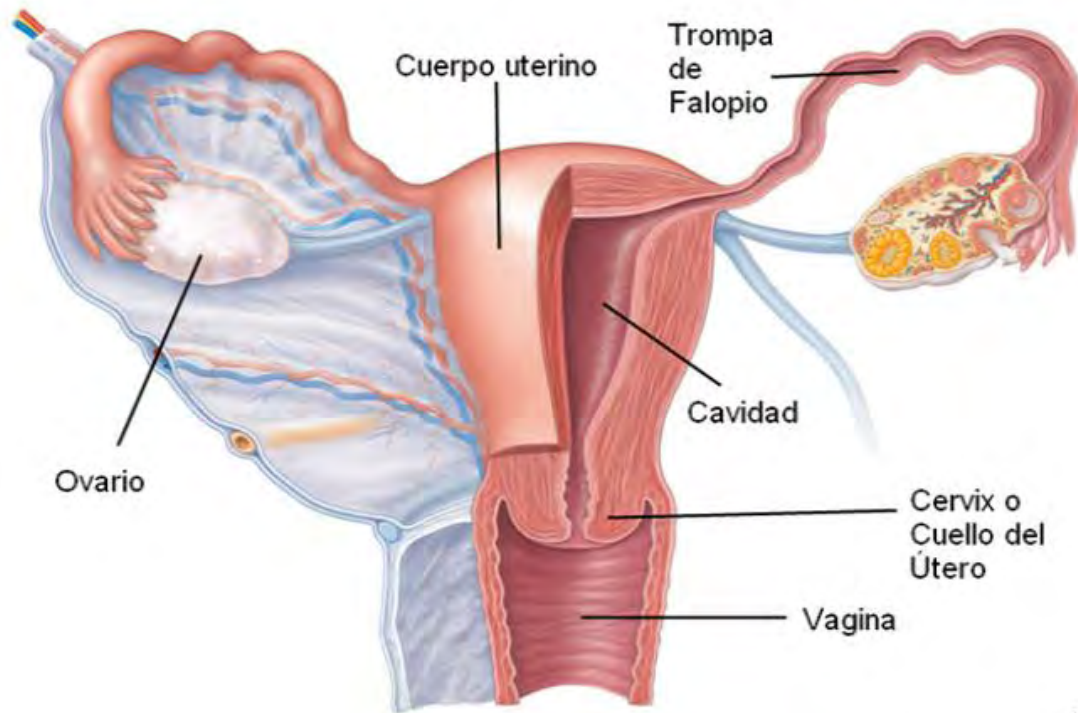


FIGURA 2.54.
ANATOMÍA DEL ÚTERO Y LOS OVARIOS

En la figura se puede observar el sitio donde se ubican a los ovarios dentro del sistema reproductor femenino.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2zd0NGx>, Fecha de consulta 14 de diciembre del 2017.

Las dos principales funciones de estos órganos son la producción de óvulos y secreción de hormonas. Histológicamente estos órganos se componen de una capa de tejido conectivo llamada albugínea, y el estroma, formado de dos áreas:


- a) Corteza; en ella se encuentran los folículos ováricos en diferentes estados de maduración
- b) Médula; constituida de tejido conectivo laxo, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos (Lorenzo, 2007: 225)

Como glándula, el ovario secreta a los estrógenos y la progesterona. (Lorenzo, 2007: 224)

2.11.1. CLASIFICACIÓN

Los estrógenos, son un grupo de hormonas esteroides secretadas por el ovario, se sintetizan a partir de colesterol, pasando por la pregnelona y la testosterona que se transforma en estradiol con ayuda de una aromatasa (citocromo P450 CYP19AROM) [Ver Figura 2.62]. Sus funciones se relacionan con la reproducción, el sistema cardiovascular, el sistema óseo, etc. Durante la menopausia, la producción de estas hormonas en la mujer disminuye, razón por la cual se ha generado la necesidad de diseñar estrategias

clínicas que permitan remplazar la disminución en su producción. (Jaimez, 2013: 262) Por lo tanto, este grupo de hormonas se clasifica según su síntesis en:

- a) Hormonas estrogénicas: que se sintetizan por el organismo (en los ovarios) y son tres; estradiol [ver en  anexo], estrona y estriol
 - b) Estrógenos naturales: comúnmente son los que más se utilizan y son de origen equino; este grupo incluye la equilina, equilenina, estrona, estradiol micronizado, estriol y sales de estradiol como el benzoato, valerato, enantato, cipionato y succinato
 - c) Estrógenos semisintéticos: son los que se usan más comúnmente como anticonceptivos, donde los estrógenos (etinilestradiol o mestranol) se administran junto con una progestina (hormona similar a la progesterona y cuya actividad ayuda a mantener el embarazo) sintética que puede ser noretisterona, levonorgestrel o gestodeno
 - d) Estrógenos sintéticos: a este grupo también se le conoce como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), que pueden actuar como agonistas o antagonistas; algunos de estos son el raloxifeno y el tamoxifeno
- (Jaimez, 2013: 262)

2.11.2. CICLO OVULATORIO

Por definición el ciclo ovulatorio es un conjunto de eventos que ocurren en el ovario y están mediados por hormonas; en promedio este ciclo dura 28 días. El ciclo en total se divide en tres: fase folicular, esta activada por la FSH y aquí madura un óvulo; fase luteínica, activada por la LH; y finalmente una tercera fase que divide a las anteriores y se conoce como ovulación. (EDU, 2017: 1)

La fase folicular comienza desde el primer día de la menstruación en la mujer, durante esta un folículo inmaduro, llega a madurar gracias a la producción y llegada de la hormona FSH al ovario; FSH estimula la producción de estrógenos, que tienen las siguientes funciones:

- a) Engrosar el endometrio, que es la membrana mucosa que recubre la cavidad uterina, y la prepara para la ovulación
 - b) Activa la mitosis como primer paso de la ovogénesis [ver Figura 2.55.], que es el proceso de formación y diferenciación de los gametos femeninos, es decir de los folículos, cabe mencionar que, aunque se estimula la maduración de varios folículos, solo uno llega a convertirse en óvulo durante la fase de ovulación
- (EDU, 2017: 1)

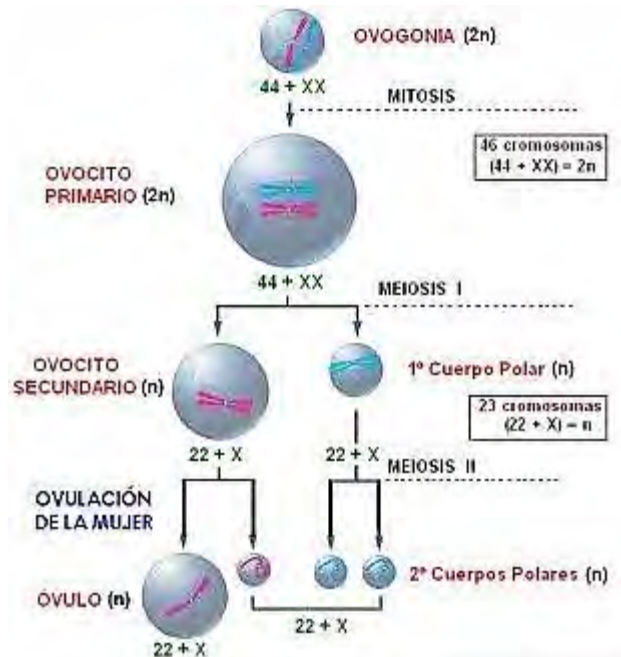


FIGURA 2.55.
OVOGÉNESIS

Se visualiza en la imagen el proceso de ovogénesis que se inicia gracias a los estrógenos; una primera fase corresponde a la mitosis donde la ovogonia diploide (2n) se convierte a un ovocito primario (folículo inmaduro); luego durante la meiosis I, pasa a ser un ovocito secundario haploide y se produce un primer cuerpo polar (que no es funcional y se desecha); durante la meiosis II, el ovocito secundario se convierte en óvulo (folículo maduro), que puede fecundarse; en esa etapa se produce un segundo cuerpo polar que tampoco es funcional y se desecha. (Ciencias Biológicas, 2017: 1)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2kvxiaL>, Fecha de consulta 14 de diciembre del 2017.

Posterior a la producción de estrógenos se elevan LH y FSH para desencadenar la ovulación. Aproximadamente en el día 14 del ciclo ovulatorio, un folículo maduro expulsa al óvulo y sale del ovario a las trompas de Falopio para llegar al útero, en este trayecto el óvulo puede ser fecundado (vida media de 12 horas) e iniciar el proceso de gestación. (EDU, 2017: 1)

La última fase del ciclo es la fase luteínica; en ella el folículo que ha quedado dentro del ovario, sufre cambios y forma el cuerpo amarillo, que se mantiene durante 14 días en ausencia de fecundación. Durante esta fase se produce progesterona, esta hormona eleva la temperatura (desde el día 14 al 28) y termina de madurar el endometrio en el útero. Al término de esta fase los niveles de progesterona y estrógenos descienden y se produce la menstruación cuando no hay embarazo, para iniciar de ese modo otro nuevo ciclo. [Ver Figura 2.56. y Tabla 2.10.] (EDU, 2017: 2)

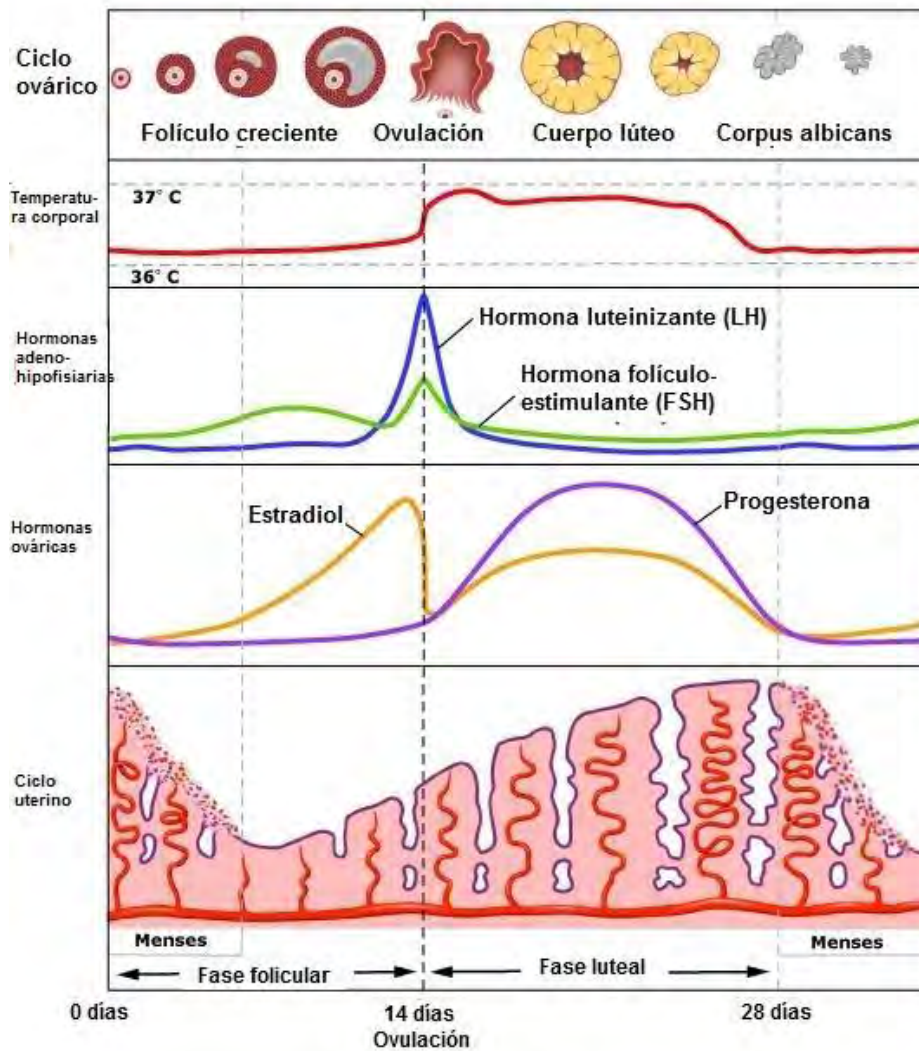


FIGURA 2.56.
CICLO OVULATORIO

Se visualizan las hormonas que se producen en las diferentes fases del ciclo ovulatorio: FSH y LH (hormonas adenohipofisarias); y estradiol y progesterona (hormonas ováricas). (EDU, 2017: 2)
Imagen modificada de: <http://bit.ly/2obVvFI>, Fecha de consulta 19 de febrero de 2018.

TABLA 2.10.
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LAS HORMONAS DURANTE EL CICLO OVULATORIO DE LA MUJER, Y EN VARONES


Tabla modificada de: <http://bit.ly/2FIDwCI>, Fecha de consulta 26 de enero de 2018.

Hormona	Fase/Etapa	Concentración
FSH	Fase folicular	2-20 UI/L
	Fase ovulatoria	9-26 UI/L

	Fase luteínica	2-12 UI/L
	Menopausia	18-153 UI/L
	Varones	1-12 UI/L
LH	Fase folicular	2-15 UI/L
	Fase ovulatoria	22-105 UI/L
	Fase luteínica	0.6-19 UI/L
	Menopausia	16-64 UI/L
	Varones	2-12 UI/L
Estradiol	Fase folicular	74-532 pmol/L
	Fase ovulatoria	411-1626 pmol/L
	Fase luteínica	74-885 pmol/L
	Menopausia	217 pmol/L
	Varones	74 pmol/L
Estrona	Fase folicular	< 555 pmol/L
	Fase luteínica	< 740 pmol/L
	Menopausia	11-118 pmol/L
	Varones	33-133 pmol/L
Progesterona	Fase folicular	< 3.8 nmol/L
	Fase mesoluteínica	9.54-63.6 nmol/L
	Varones	< 3.18 nmol/L

2.11.2.1. Mecanismos de acción hormonal

Los estrógenos tienen receptores intracelulares citosólicos en útero, vagina, glándulas mamarias, trompas de Falopio, hipotálamo, hipófisis, glándulas suprarrenales, testículos y riñones. Debido a su naturaleza liposoluble, pueden atravesar la membrana celular sin necesidad de una proteína transportadora; una vez en el citosol, los estrógenos se unen a sus receptores y producen un cambio conformacional que le permite al nuevo complejo

introducirse en el núcleo, donde el estrógeno se une a la cromatina gracias a un sitio aceptor que reconoce al complejo esteroide-receptor, la responsable de esta unión es una proteína fijadora de DNA homóloga con receptores para hormonas esteroideas. Una vez que se produce esa unión se estimula la actividad de RNA polimerasas y se transcribe el DNA [ver en  anexo] para sintetizar proteínas estructurales, enzimas o proteínas de secreción propias de cada tejido; en el caso específico del ciclo ovulatorio, el estrógeno en su mayoría sintetizado es el estradiol. [Ver Figura 2.57.] (Malgor, 2017: 196)

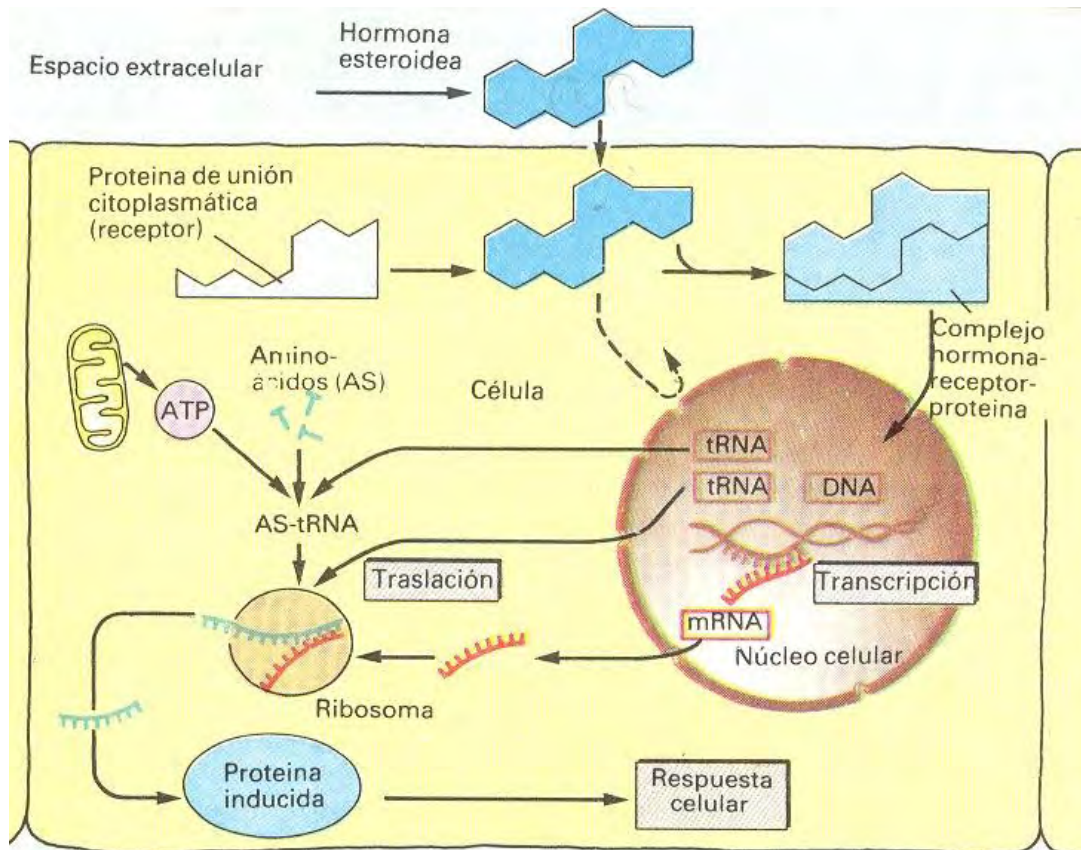


FIGURA 2.57.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS ESTEROIDAS

Los estrógenos como el estradiol, y la progesterona, son hormonas esteroideas cuyo mecanismo de acción es muy similar; gracias a su naturaleza química, estas hormonas pueden atravesar la membrana plasmática de sus células blanco y se unen en el citosol a proteínas de unión citoplasmática (receptores), produciendo un cambio conformacional que inicia el proceso de transcripción y traducción en el núcleo y eventualmente con ello, una respuesta celular. (Malgor, 2017: 196) (Orizaba, Alba & Ocharán, 2013: 62)

Imagen tomada de: Despopoulos, 2001: 279.

Por otro lado, la progesterona es una hormona que se une a receptores específicos interfiriendo con los sitios de unión de otros esteroides, cumpliendo con actividades antiestrogénicas, antiandrogénicas y antimineralocorticoides. La progesterona se une a una globulina transportadora (SHBG), ubicada en receptores específicos, de sus células blanco; los receptores pueden ser alfa o beta y su unión desencadena un estímulo hacia

la cascada de la fosforilación. El receptor de progesterona es capaz de hacer esto gracias a que activa a receptores nucleares de la adenilciclasa, así se produce una defosforilación y traslocación en el núcleo, se activa la RNA polimerasa y se inicia el proceso de transcripción, la metilación del DNA provoca que el RNA mensajero viaje a los ribosomas y se produzca una respuesta. [Ver Figura 2.57.] (Orizaba, Alba & Ocharán, 2013: 62)

2.11.3. EMBARAZO

El embarazo es un proceso que dura en la mujer, 40 semanas; durante este periodo la placenta produce hormonas de acuerdo a la etapa del embarazo. [Ver Figura 2.58.] Bioquímicamente hablando, este proceso se divide en tres etapas o fases:

- a) Proteohormonal; esta etapa se mantiene desde la primera hasta la doceava semana de gestación, aproximadamente. Se produce en esta fase la síntesis de la Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) en la placenta y esto mantiene el cuerpo lúteo del ovario materno, además se inicia la producción de la hormona DHEA (dehidroepiar drosterona) en la glándula suprarrenal fetal [ver Figura 2.59.]
- b) Esteroidea; dura de la semana 12 a la 24, como su nombre lo dice, se sintetizan en esta fase hormonas esteroideas: progesterona y estradiol; mientras que la glándula suprarrenal fetal y materna, sintetiza la hormona DHEA, que es un precursor de andrógenos y estrógenos
- c) Final; va desde la semana 24 a la 40, en ella la producción de estrógenos se eleva y la de progesterona disminuye mandando una señal al hipotálamo que sintetiza a su vez oxitocina para provocar el trabajo de parto que es factible desde la semana 35 de gestación

(Arderiu, 1998: 991)

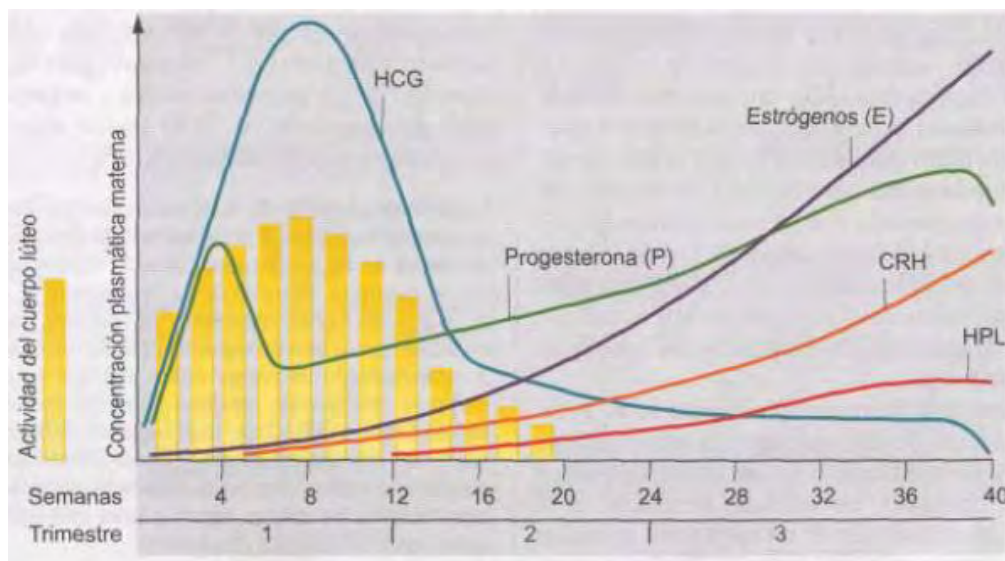


FIGURA 2.58.

CONCENTRACIONES HORMONALES PLASMÁTICAS EN EL EMBARAZO

Se muestran las variaciones que se presentan durante el embarazo de las hormonas
 Imagen tomada de: Despoupoulos, 2001: 305.

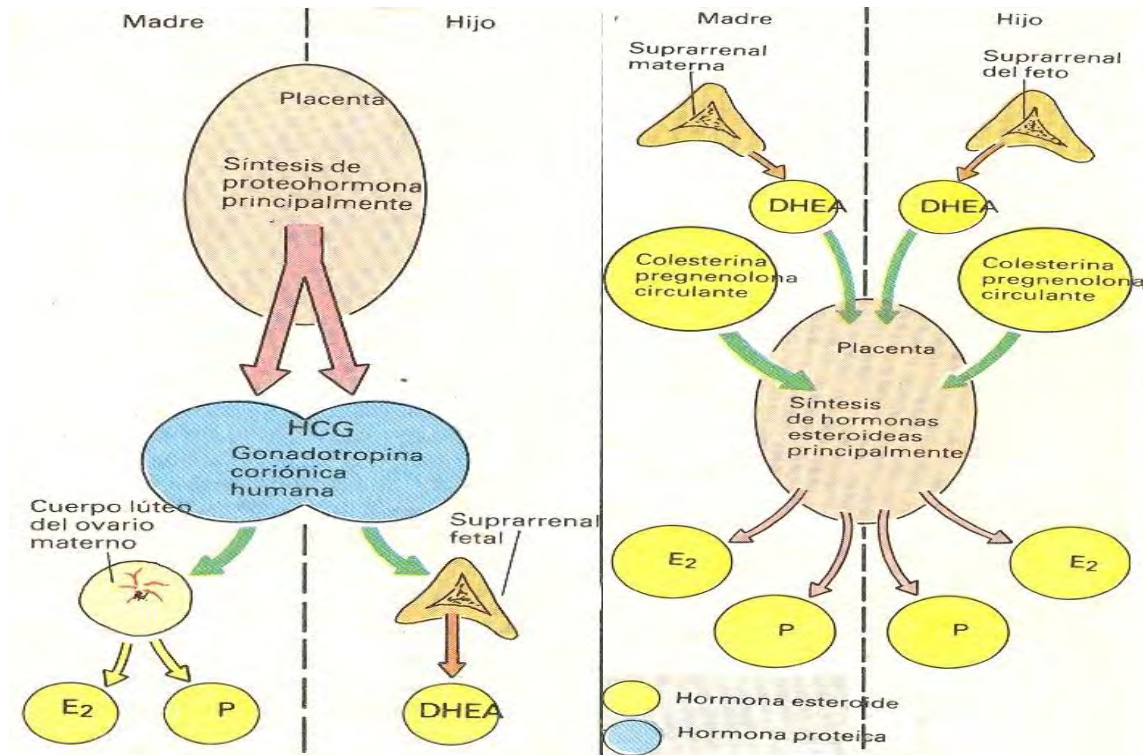


FIGURA 2.59.

FASE PROTEOHORMONAL DEL EMBARAZO Y FASE HORMONAL ESTEROIDEA DE LA PLACENTA

Durante la primera fase del embarazo, la placenta sintetiza la hormona Gonadotropina Coriónica Humana (HCG), que mantiene el cuerpo lúteo en la mujer e inicia la producción de la hormona DHEA (dehidroepiandrosterona) por la glándula suprarrenal en el feto.

Imagen tomada de: Despopoulos, 2001: 305.

2.11.3.1. Gonadotropina coriónica humana

La hormona Gonadotropina Coriónica Humana (HCG), es una proteína que sintetiza la placenta cuando se produce un embarazo. Su estructura consiste en dos cadenas de aminoácidos: alfa (igual a la fracción alfa de otras hormonas como la TSH, LH y FSH) y beta; esta última fracción es un 80 % similar a la fracción beta de la LH debido a que el gen para esta subunidad se encuentra en el cromosoma 19, muy cerca del gen para la subunidad beta de la HCG. Entre sus funciones están la de mantener el cuerpo lúteo del ovario y con ello la síntesis de progesterona que engrosa el endometrio y enriquece el útero con un revestimiento de vasos sanguíneos para sostener al feto. Su mecanismo de acción incluye su unión al receptor LHCG. (Velázquez, 2014: 124)

La HCG se libera in vitro gracias a los estímulos de los glucocorticoides y se suprime por el sulfato de dehidroepiandrosterona; hacia el término del embarazo la inhibina y prolactina inhiben la secreción de esta hormona. (Velázquez, 2014: 126)

La determinación del HCG en orina y plasma ha sido de utilidad clínica en el diagnóstico del embarazo normal y de sus patologías. Se ha utilizado en el diagnóstico de embarazo ectópico, aborto, huevo anembrionado y muerte del producto de la concepción. Es útil en el tamizaje de trisomías, fundamental en el estudio y conducción de las enfermedades gestacionales del trofoblasto, tumores ováricos y testiculares benignos y malignos, como diagnóstico y pruebas de funcionalismo gonadales, infertilidad masculina y femenina, inducción médica de la ovulación, control de la fertilidad y se han ensayado para reducción de peso. (Velázquez, 2014: 126)

2.11.3.1.1. Efectos bioquímicos

Entre los efectos de la HCG están:

- a) Estimula la producción de hormonas sexuales masculinas (testosterona, androsterona y androstenediona) en los testículos, lo que da lugar al desarrollo de características sexuales
 - b) Infertilidad femenina: En pacientes con niveles inadecuados de gonadotropina, la HCG sustituye a la LH para producir ovulación en los folículos ováricos preparados por FSH, clomifeno o menotrofinas
 - c) Agente de diagnóstico (hipogonadismo): Debe estimular el aumento de producción de testosterona
 - d) Insuficiencia del cuerpo lúteo: Promueve el desarrollo y mantenimiento del cuerpo lúteo
 - e) Estimula la producción ovárica de progesterona
- (Infomed, 2017:1)

2.12. HORMONAS TESTICULARES

La función testicular no es autónoma, está controlada por el eje hipotálamo-hipofiso-testicular. [Ver Figura 2.60.] En el hipotálamo se segrega la hormona liberadora de gonadotropinas que estimula la producción hormonal por el lóbulo anterior de la hipófisis: la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). (Costanzo, 2014: 450)

La LH regula y estimula la biosíntesis de testosterona en las células de Leydig localizadas en el intersticio testicular. [Ver Figura 2.61.] (Arrondo, 2007: 4)

La FSH estimula la espermatogénesis al actuar sobre las células de Sertoli que están los túbulos seminíferos. [Ver Figura 2.61.] (Arrondo, 2007: 4)

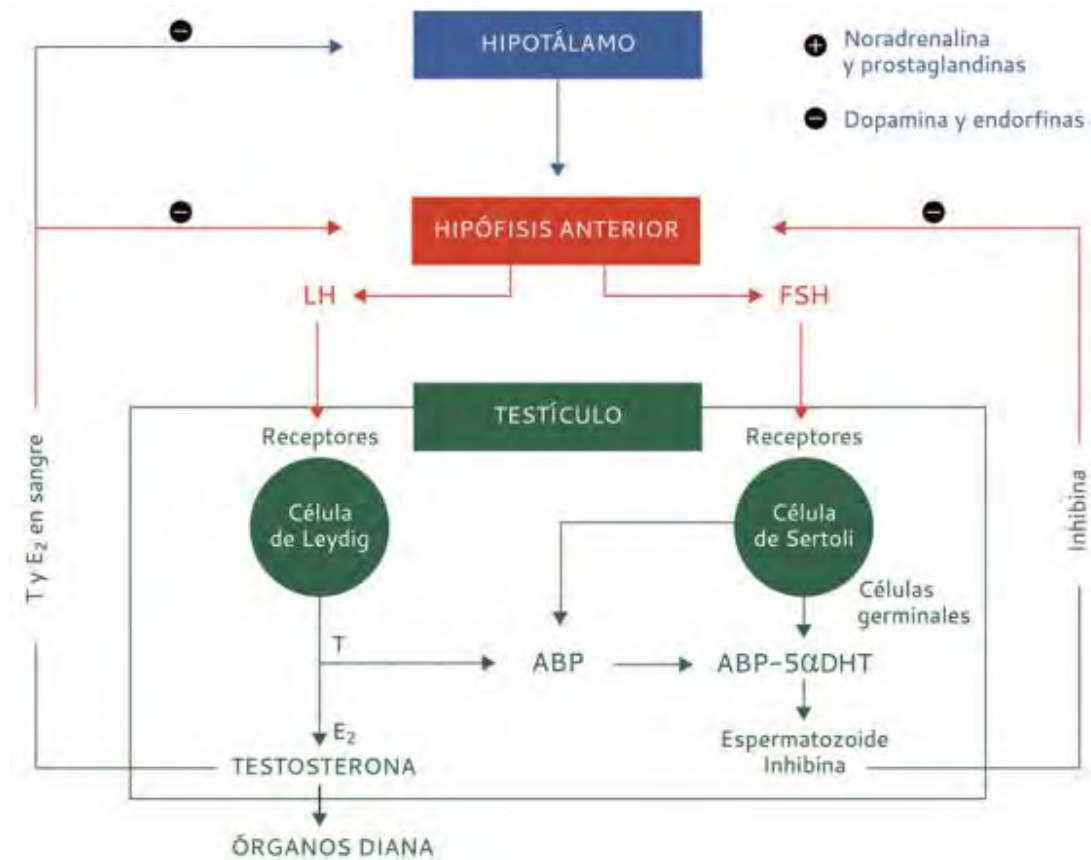


FIGURA 2.60.

CONTROL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIO-TESTICULAR

Las hormonas LH y FSH son secretadas por la adenohipófisis, estas actúan en sus células blanco encontradas es el testículo. Las células de Leydig y Sertoli secretan hormonas que inhiben la secreción de la LH y FSH, haciendo una retroalimentación negativa. (Costanzo, 2014: 450)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2AGjP6B>, Fecha de consulta 14 de Diciembre del 2017.

Las células de Leydig secretan todos los andrógenos: dihidrotestosterona (DHT) [ver en anexo], testosterona, adrostenediona y dehidroepiandrosterona (DHEA). La hormona más secretada es la testosterona, además estas células también secretan ciertos precursores androgénicos, como la pregnolona y progesterona. En las células de Sertoli secretan pequeñas cantidades de estradiol. (Raff & Levitzky, 2013: 685)

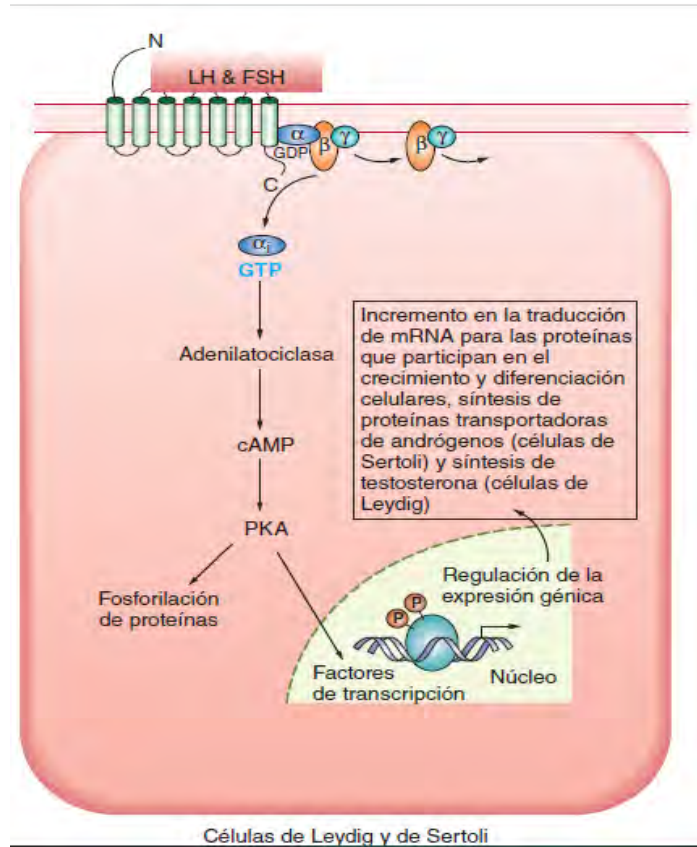


FIGURA 2.61.
EFFECTOS DE LAS GONADOTROPINAS EN LOS TEJIDOS EFECTORES (CÉLULAS DE LEYDIG Y SERTOLI)


Las gonadotropinas se unen a sus receptores en las células de Leydig y Sertoli, se activa una cascada de señales que de la finalidad de síntesis de proteínas y hormonas.

Imagen tomada de: Raff & Levitzky, 2013: 685.

2.12.1. TESTOSTERONA

La testosterona es la principal hormona androgénica y es sintetizada y segregada por las células de Leydig de los testículos. Se sintetiza por la misma vía de biosíntesis de los esteroides corticosuprarrenales, pero los testículos carecen de las enzimas 21 β -hidroxilasa y 11 β -hidroxilasa por lo cual no pueden sintetizar glucocorticoides o mineralocorticoides, además los testículos tienen una enzima adicional, la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que convierte la androstenediona a testosterona. [Ver Figura 2.62.] (Sabyasachi, 2012: 532)

La testosterona no es activa en todos los tejidos diana androgénicos. En algunos tejidos, la dihidrotestosterona es el andrógeno activo, este se forma de la testosterona mediante la enzima 5 α -reductasa [ver en anexo]. (Raff & Levitzky, 2013: 687)

La testosterona circulante está unida a proteínas del plasma, como la globulina transportadora de los esteroides sexuales y la albumina [ver en  anexo]. Como menos del 2% de la testosterona libres es biológicamente activa, la globulina transportadora de los esteroides sexuales actúa esencialmente como un reservorio de la hormona circulantes. (Raff & Levitzky, 2013: 687)

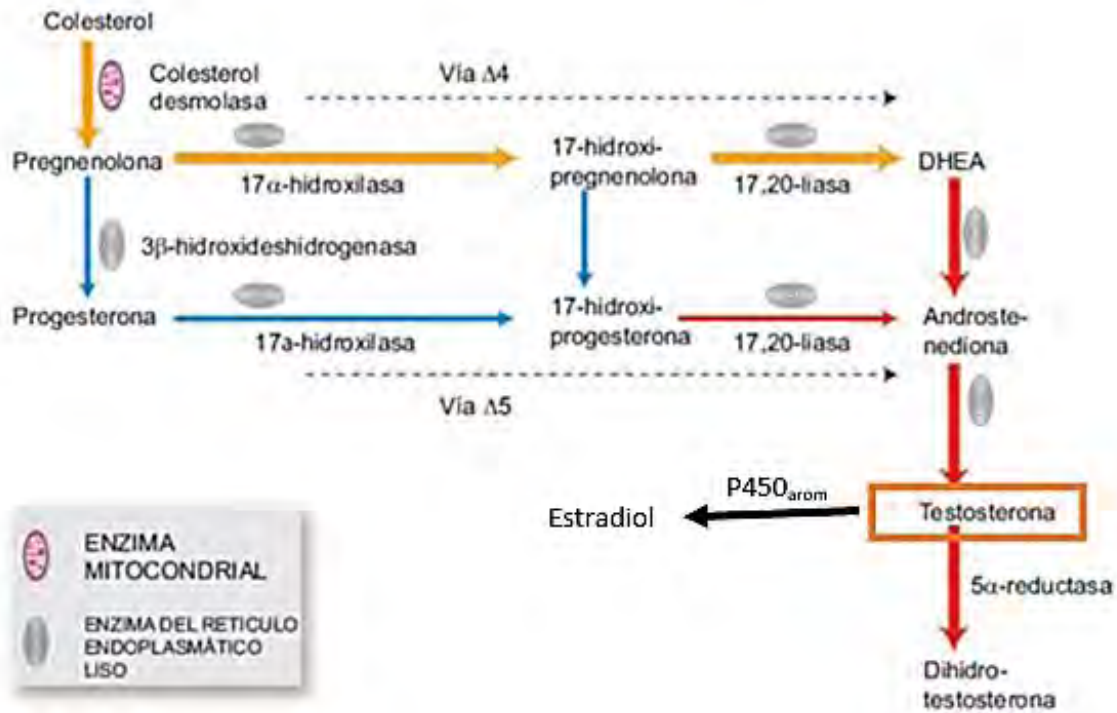


FIGURA 2.62.
BIOSÍNTESIS DE LA TESTOSTERONA

La síntesis de la testosterona es similar a la de las hormonas suprarrenales, excepto por enzimas que no presentan los testículos para hacer hormonas suprarrenales: la 21β- hidroxilasa y la 11β- hidroxilasa. P450 aromatasa (CYP450CYP19) convierte la testosterona en estradiol, esto ocurre en ovario. (Sabyasachi, 2012: 532)

Imagen modificada de: Sabyasachi, 2012: 532.

2.12.1.1. Mecanismos de acción hormonal

La testosterona (una hormona esteroide) penetra a la célula por difusión pasiva; puede convertirse a dihidrotestosterona (DHT) por acción de la 5α- reductasa y unirse al receptor de andrógenos o puede convertirse en 17β- estradiol para que actúa en los receptores de estrógeno. [Ver Figura 2.63.] (Raff & Levitzky, 2013: 687)

Los receptores citosolicos de andrógenos forman complejos con proteínas reguladoras, así la unión de las hormonas o andrógeno ocasiona la disociación del complejo de proteína de golpe de calor, la dimerización del receptor, translocación nuclear y unión del

DNA a los elementos de regulación. Como resultado se activa la transcripción genética. (Raff & Levitzky, 2013: 687)

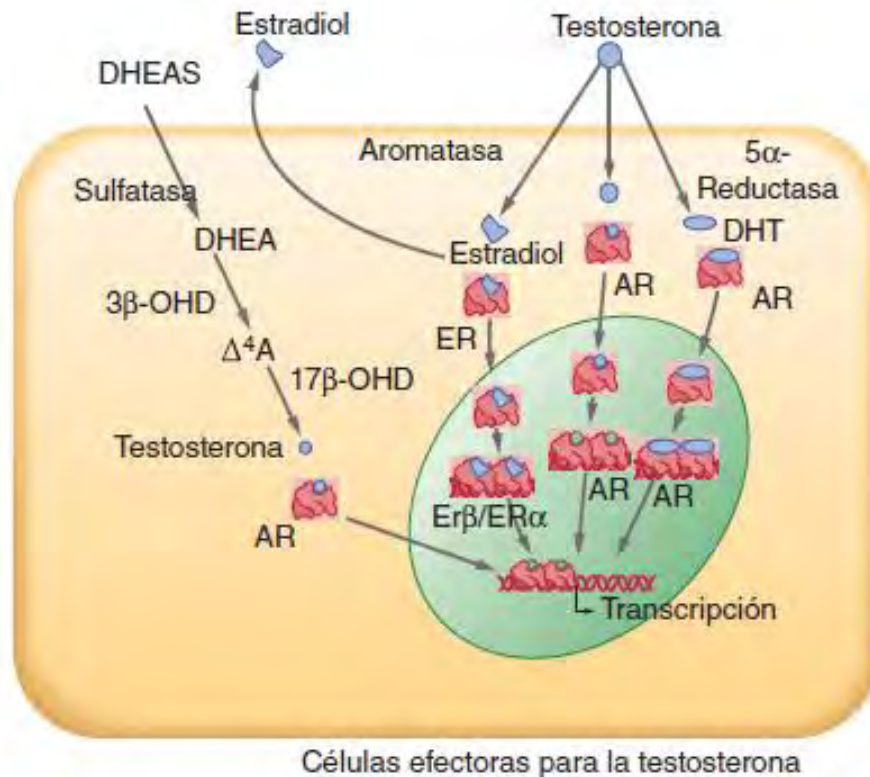


FIGURA 2.63.

ACCIÓN DE LA TESTOSTERONA MEDIANTE SUS DIFERENTES RECEPTORES

Para efectuar su acción la testosterona puede unirse a las células efectoras por medio del receptor de andrógeno. También puede hacerlo indirectamente mediante la dihidrotestosterona o el estradiol.

Imagen tomada de: Raff & Levitzky, 2013: 687.

2.12.1.2. Efectos bioquímicos

Sus efectos pueden ser de forma directa uniéndose al receptor de andrógenos o de modo indirecto, mediante la conversión en DHT. También puede actuar como un estrógeno por medio de su conversión en estradiol. (Herrera, Ramos & Roca, 2014: 229)

Como testosterona unida al receptor de androgeno es responsable de desarrollar genitales internos. Estimula el desarrollo de los conductos de Wolf durante la gestación, la espermatogénesis en los túbulos seminíferos y la maduración de la espermátida en espermatozoide. Madura los espermatozoides en su paso por el epidídimo y los conductos deferentes. Inhibe en el hipotálamo la producción de GnRH. (Costanzo, 2014: 453)

Con la dihidrotestosterona produce la diferenciación de los genitales externos durante la gestación y maduración durante la pubertad, crecimiento del escroto, pene y glándulas secretorias sexuales. Aumenta el peso y crecimiento testicular. Estimula el crecimiento y aumento de folículos pilosos durante la pubertad. (Arrondo, 2007: 6)

Con el estradiol estimula la libido, produce el cierre de las placas epifisarias y cartílago de conjunción. (Sabyasachi, 2012: 533)


2.13. HORMONAS Y OBESIDAD

La obesidad se considera simplemente una consecuencia de la sobrealimentación, que lleva a la acumulación de exceso de triacilgliceroles en los adipocitos. Se caracteriza por la hipertrofia de las células grasas (Mathews, Van, 2002: 742), esto hace que la obesidad tenga un alto costo debido a que la masa de grasa impida que los pulmones se expandan, y el corazón debe trabajar más para hacer circular la sangre en un cuerpo más grandes. (González H., 2010: 363)











En general, la obesidad tiene como causa tres factores: predisposición genética, falta de actividad física, hábitos alimenticios erróneos. El equilibrio entre grasa depositada y movilizada está regulado hormonalmente; no obstante, hay ocasiones en que se producen descontroles en la ingestión de compuestos de carácter lipídico, o en la regulación hormonal. Cuando lo que se produce es un predominio en la deposición de grasas, la persona sufre sobrepeso a partir de determinados valores que puede convertirse en obesidad. (Lozano, Galindo, García & Martínez, 2005: 265)

Se tiene un parámetro aceptado mundialmente para determinar el estatus de una persona en relación con su peso, este es llamado Índice de Masa Corporal (IMC), en función de límites que se indican, marca la frontera entre la normalidad, sobrepeso y obesidad. (Lozano, Galindo, García & Martínez, 2005: 265)

2.13.1. GENERALIDADES DE HORMONAS EN OBESIDAD

El tejido adiposo no solo almacena lípidos [ver en  anexo], sino que secreta numerosas hormonas. [Ver Figura 2.64.] A diferencia de otras glándulas endocrinas, su masa es variable y puede aumentar o disminuir progresivamente de tamaño dependiendo de la edad, ingesta alimentaria, actividad física, programación perinatal y predisposición genética. (Baudrand, Arteaga & Moreno, 2010: 1295)

Diferentes células del tejido graso secretan numerosos factores o adipocinas que participan en el metabolismo sistémico, la regulación del ciclo menstrual, la coagulación y resistencia vascular. Algunos de estos factores tienen efecto principalmente paracrino y otros tienen importantes efectos sistémicos. (Baudrand, Arteaga & Moreno, 2010: 1295)

Dentro de los factores secretados se destaca la leptina [ver en  anexo], que participa en la regulación del balance energético y la secreción de gonadotrofinas; la resistina [ver en  anexo], adiponectina [ver en  anexo], TNF α [ver en  anexo] y visfatina [ver en  anexo] en promover o disminuir la insulino resistencia; el RBP4 [ver en  anexo] y el angiotensinogeno [ver en  anexo] en la homeostasis vascular e hipertensión arterial; IL-6 [ver en  anexo], PPAR [ver en  anexo] y nuevamente TNF α que participan en el proceso de microinflamación; y enzimas que participan en la regulación hormonal, activando o inactivando hormonas, como la aromatasa a los andrógenos y la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa [ver en  anexo] al cortisol. (Baudrand, Arteaga & Moreno, 2010:1295)

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos producido fundamentalmente en las glándulas oxínticas del estómago, pero también es producida en otros órganos como intestinos, riñones, hipotálamo y glándula pituitaria. En sangre se puede presentar en dos formas moleculares; una acilada y des-acilada. La acilación es necesaria para su actividad biológica. Participa en diferentes aspectos fisiológicos, entre los que destacan la estimulación de la liberación de la GH, la regulación del apetito, el efecto sobre la motilidad del tracto gastrointestinal, la influencia sobre la liberación de glucosa, las funciones cardiovasculares y su papel en la regulación del eje hipotalámico-pituitario-gonadal. En el metabolismo energético, la secreción de grelina aumenta en condiciones de balance energético negativo, tales como el hambre, la caquexia o la anorexia nerviosa, mientras que, su expresión disminuye en condiciones de balance energético positivo obtenidos después de la alimentación, la hiperglucemia o en la obesidad. (Martínez, Campos, & Madrid, 2013: 14-15)

El cortisol es un esteroide muy importante ya que controla el metabolismo lipídico, proteico y glucídico. El aumento del cortisol o glucocorticoides en sangre puede generar obesidad centrípeta, diabetes o resistencia insulínica e hipertensión arterial. Su control de producción lo lleva a cabo por la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, la cual convierte la cortisona inactiva en cortisol. Esta enzima está ampliamente expresada en hígado y tejido adiposo visceral y subcutáneo, pero también en glándulas suprarrenales, ovario, placenta y células dendríticas. (Baudrand, Arteaga & Moreno, 2010: 1295)

Mariniello & et.al. han demostrado que los obesos expresan más la 11 β -HSD1 en tejido graso en comparación con sujetos no obesos, observándose que el cortisol generado localmente repercutiría en el grado de diferenciación de los adipocitos. Sería un vínculo vicioso en los obesos debido a que la mayor expresión de 11 β -HSD1 visceral promueve la acumulación de más tejido adiposo metabólicamente activo.

La resistina es una proteína asociada con efectos sobre la resistencia a la insulina. Se sintetiza primariamente en los macrófagos y su acción está ligada con el reclutamiento de células inmunocompetentes y la secreción de factores pro-inflamatorios. El mecanismo de acción de esta adipocina se produce interfiriendo con la acción de la insulina a través del

aumento en la producción de PTEN, una proteína que desfosforila y desactiva la molécula PIP_3 (importante mediador de la acción de la insulina). (Morales, 2010: 111)

La adiponectina es también conocida como adipoQ, es producida y secretada por los adipocitos únicamente. Se encuentra en la circulación sanguínea como trímeros, hexámeros y un polímero de 18 subunidades, esta última forma es la que está ligada a los efectos sensibilizantes de la insulina, mientras que las otras tienen su acción sobre el sistema nervioso central. Su efecto sensibilizador en la insulina está mediado por dos receptores, Adipo R1 y Adipo R2. El primero se encuentra en músculo esquelético y el segundo es más abundante en hígado. La adiponectina favorece la sensibilidad a la insulina aumentando el gasto energético y la oxidación de los ácidos grasos mediante la vía de señalización AMPK. (Morales, 2010: 112)

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), una proteína pro-inflamatoria, se produce en mayor cantidad en la fracción del estroma vascular del tejido adiposo. Este factor contribuye a la resistencia a la insulina. Hay varios mecanismos mediante los que TNF- α produce resistencia a la insulina como la regulación negativa de la expresión de PPAR γ , la disminución en la expresión de genes requeridos para la acción normal de la insulina, la interferencia con la vía de señalización de la insulina mediante la inducción de fosforilaciones de serinas, o por la elevación de ácidos grasos libres por la estimulación de lipólisis. (Morales, 2010: 113)

La interleucina 6 (IL-6) se produce en grandes cantidades en el tejido adiposo. Sus concentraciones correlacionan positivamente con la adiposidad y negativamente con la sensibilidad a la insulina. La IL-6 disminuye la fosforilación de la tirosina de IRS-1 en respuesta a niveles fisiológicos de insulina. (Morales, 2010: 113)


El angiotensinógeno, precursor de la angiotensina II [ver en  anexo], además de ser producida en hígado, también se expresa en el tejido adiposo. La relación en su producción en tejido adiposo junto a la tensión arterial vincula molecularmente la incidencia de hipertensión en la obesidad. (Morales, 2010: 113)



FIGURA 2.64.

SECRECIÓN DE DIFERENTES ADIPOCINAS EN EL ADIPOCITO

El tejido adiposo produce diversas adipocinas que poseen efectos metabólicos tanto a nivel central como en los tejidos periféricos. (Morales, 2010: 110)

Imagen tomada de: Morales, 2010: 110.

2.13.2. LEPTINA, MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS BIOQUÍMICOS

La leptina es una proteína pequeña (167 aminoácidos) sintetizada como prohormona principalmente por los adipocitos. Fue identificada originalmente como el producto del gen denominado OB (obeso) en ratones de laboratorio. (Nelson, Cox, 2009: 931) Actúa mediante la unión a su receptor ObR, el cual se expresa, sobre todo, en el hipotálamo [ver Figura 2.65.] y en las células endoteliales. Su producción está determinada, principalmente, por el estado de las reservas energéticas en el tejido adiposo y por el tamaño de los adipocitos por lo que la concentración es más alta en las personas obesas que en las delgadas. Así, la concentración de leptina se correlaciona con el índice de masa corporal ya que refleja la masa grasa total durante los periodos de mantenimiento de peso. (Herrera, Ramos & Roca, 2014: 400)

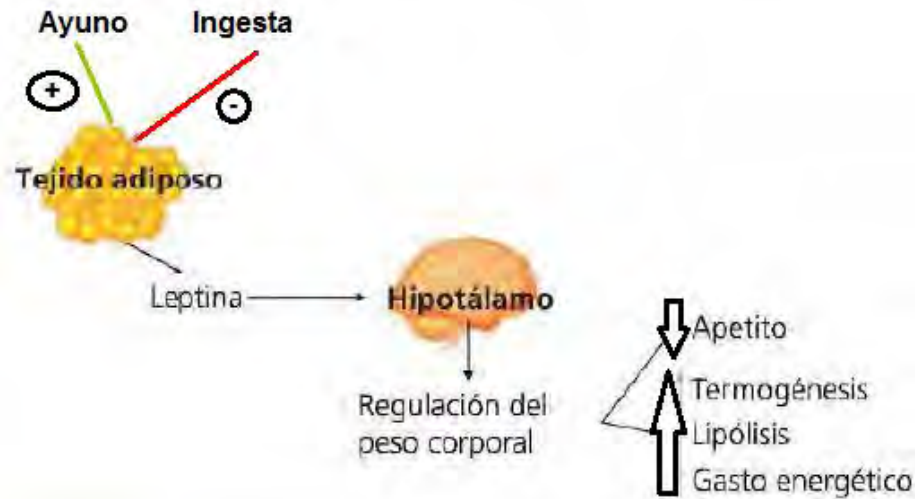




FIGURA 2.65.
ACCIÓN GENERAL DE LA LEPTINA EN EL HIPOTÁLAMO

La leptina secretada por el tejido adiposo actúa en el hipotálamo regulando el peso corporal entre otras funciones. (González, 2010: 355)
Imagen modificada de: González, 2010: 355.

Su receptor, ya antes mencionado, fue aislado, en un comienzo, del plexo coroideo de ratón, por lo cual fue denominado como Ob-R. Se han descrito al menos seis isoformas (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Rf [ver Figura 2.66.] [ver en  anexo]) de las variantes del ARNm del gen que codifica para el receptor de leptina Ob-R. Todas las isoformas comparten un dominio extracelular idéntico localizado en el extremo aminoterminal, excepto por el receptor Ob-Re, donde se encuentra el sitio de unión a leptina y difieren en su porción carboxilo-terminal. (Almanza, Blancas, García & Alarcón, 2008: 537)

De las seis isoformas, solo ObRb contienen el segmento intracelular necesario para la activación de las cinasas (región Box2) que permite la activación de Janus cinasa (JAK). Las JAK [ver en  anexo] son una familia de tirosina cinasas intracelulares que presentan dos sitios activos y son activadas principalmente por receptores de tipo citosina. (Almanza, Blancas, García & Alarcón, 2008: 537)

La señalización intracelular originada por la unión de leptina al receptor ObRb está asociada con el sistema JAK-STAT. El receptor Ob-Rb activa de manera preferencial a JAK2 e induce la autofosforilación del complejo Lep-Rb-JAK2, además de fosforilan los dominios SH₂, una vez fosforilados, funcionan como reguladoras transcripcionales. (Almanza, Blancas, García & Alarcón, 2008: 537)

Se une la leptina a su receptor Ob, este se dimeriza y se une a las JAK que, a su vez fosforilan los residuos de tirosina mismos que son reconocidos por las proteínas STAT3 (citocinas que se unen a los residuos de tirosina fosforilados). Por otro lado, las proteínas JAK fosforilan a estas proteínas formando dímeros de proteínas STAT que son capaces

de activar la transcripción de determinados genes diana, entre ellos el gen de la POMC, a partir del cual se obtiene el α -MSH, un péptido anorexigénico, que inhibe la secreción y la acción de péptidos orexigénicos como el neuropéptido Y, con esto se obtienen el efecto de inhibir el apetito. (Velázquez & Ocaña, 2014: 139)

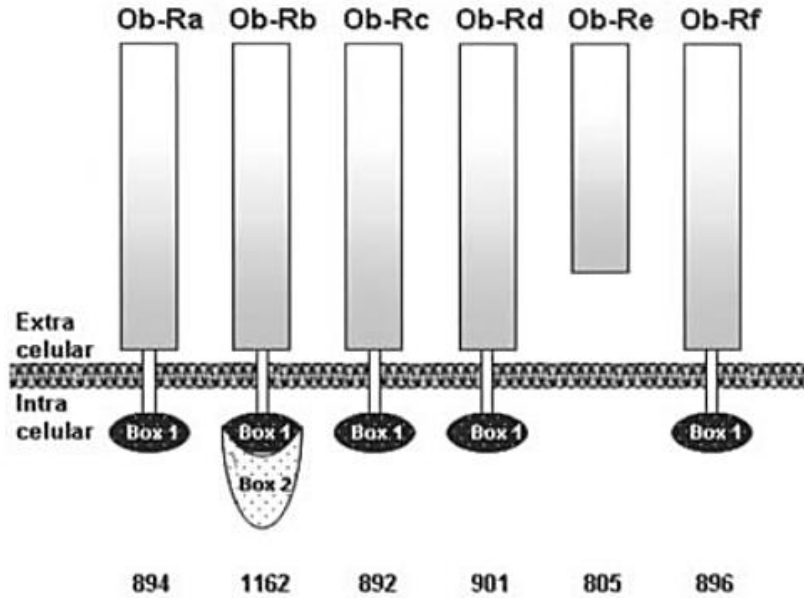


FIGURA 2.66.

REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS RECEPTORES DE LEPTINA

Los receptores de leptina comparten un dominio extracelular idéntico localizado en el extremo aminoterminal, excepto por el receptor Ob-Re, este dominio es donde se encuentra el sitio de unión a leptina. También presentan un dominio intracelular y solo el receptor Ob-Rb presenta Box2.

Imagen tomada de: Almanza, Blancas, García & Alarcón, 2008: 537.

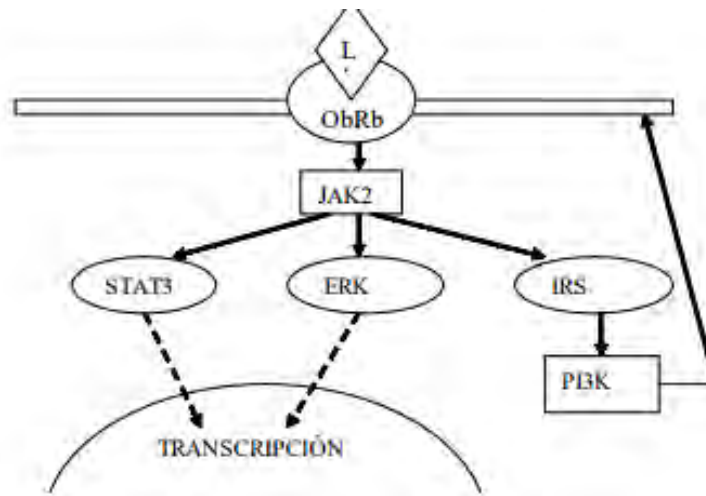




FIGURA 2.67.

ACTIVACIÓN DE DIFERENTES VÍAS POR LA UNIÓN LEPTINA-RECEPTOR A JAK2

Se muestran las vías que se activan mediante la unión de lep-Rb a JAK2, entre ellas STAT3, ERK e IRS.

Imagen tomada de: Sánchez, 2005: 51.

Otro grupo de proteínas asociado al sistema leptina-receptor-JAK2 son las IRS, pertenecientes a su vez al grupo de proteínas muelle. Las IRS (Sustratos del receptor de insulina) están relacionadas con la activación de la PI3 cinasa. Esta enzima actúa sobre los fosfolípidos de la membrana plasmática, con la finalidad de permitir la síntesis de IP₃, un mediador de la liberación de calcio a partir de los depósitos intracelulares. [Ver Figura 2.67.] (Sánchez, 2005: 52)

Otra inducción por el reconocimiento de leptina unida a su receptor es la activación de señales mediante las proteínas cinasas activadores de mitogeno [ver Figura 2.68.] (MAPK'S) [ver en  anexo], p38, las cinasas reguladores de la señal extracelular (ERK), las cuales se traducen en la activación de factor de transcripción STAT3 y la formación del complejo STAT3-C-Jun, el resultado es la síntesis de citosinas proinflamatorias principalmente: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12. [Ver en  anexo] (Velázquez & Ocaña, 2014: 140)

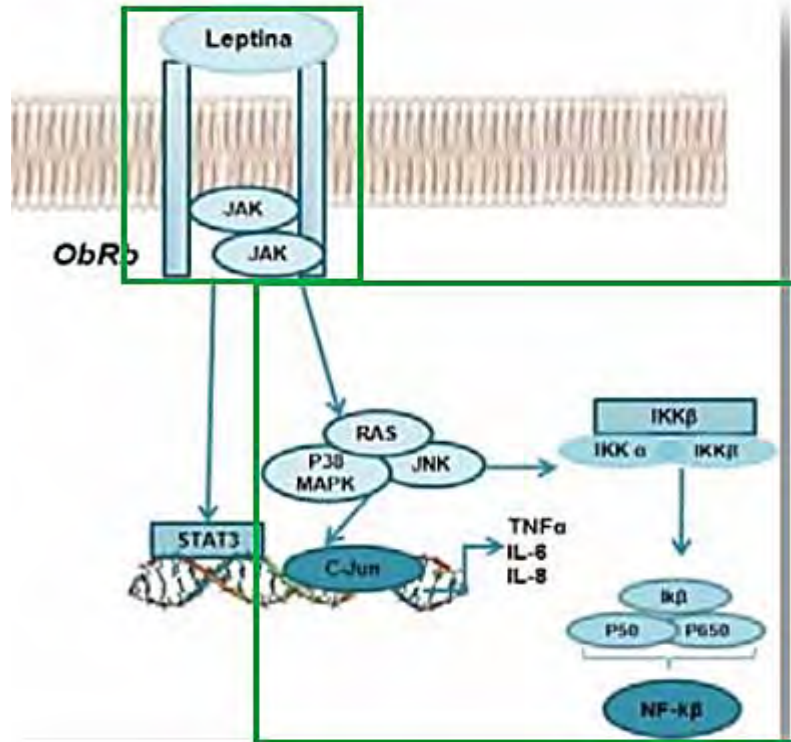


FIGURA 2.68.
MECANISMO DE ACCIÓN DE LA LEPTINA, HACIENDO HINCAPIÉ EN LA ACTIVACIÓN DE MAPKs

Mediante la unión del Lep-Rb-JAK2 se activa la cascada de MAPKs que culmina en la síntesis de citosinas proinflamatorias.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2AxGDJQ>, Fecha de consulta 12 de diciembre del 2017.

Su función más estudiada es la regulación en el peso corporal. El órgano blanco involucrado es el hipotálamo, ya que su receptor predilecto (Ob-Rb) está presente en

neuronas de varios núcleos hipotalámicos [ver Figura 2.69.], como el arcuado, el paraventricular, los ventromediales y los dorsomediales, todos implicados en la regulación del comportamiento alimentario y del balance energético. En el núcleo arcuato no solo es donde se expresa la mayor cantidad del receptor Ob-Rb sino que también es el sitio principal de la acción de la leptina en el hipotálamo. (Almanza, Blancas, García & Alarcón, 2008: 538)

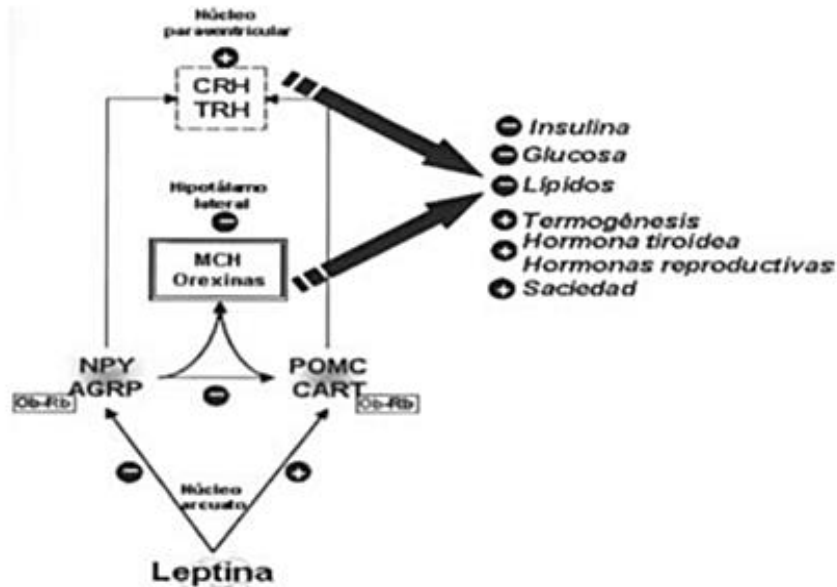


FIGURA 2.69.

ACCIONES DE LA LEPTINA EN ALGUNOS NÚCLEOS DEL HIPOTÁLAMO

La regulación iniciada por la leptina en el núcleo arcuato y el núcleo paraventricular causa disminución en la insulina, glucosa, lípidos, así como incremento de las hormonas tiroideas y reproductivas, estimulando la termogénesis y la saciedad. (Sánchez, 2005: 51)

Imagen tomada de: Sánchez, 2005: 51.

2.14. HORMONAS PANCREÁTICAS

El páncreas es una glándula de secreción mixta de aproximadamente 6 pulgadas de largo, ubicada en la cavidad abdominal en la parte media ligeramente a la derecha y rodeada por el estómago, intestino delgado, hígado, bazo y vesícula biliar. [Ver Figura 2.70.] (Pancreatic Cancer Action Network, 2017: 1)

El páncreas se conforma de tres partes: cabeza (extremo ancho), cuerpo (secciones medias) y cola (extremos delgado) [ver Figura 2.70.]; además por detrás del páncreas se cruzan dos vasos sanguíneos importantes: la arteria mesentérica superior y la vena mesentérica superior; además pasan por el otros dos conductos: el pancreático, que pasa por todo el páncreas y transporta las secreciones pancreáticas hasta la primera parte del intestino delgado, el duodeno; el otro conducto se conoce como conducto biliar y va desde

la vesícula biliar hasta el punto donde se une al conducto pancreático y forma la ampulla de Vater. (Pancreatic Cancer Action Network, 2017: 1)

Las funciones de esta glándula son dos principalmente:

- a) Exocrina. El páncreas produce enzimas que ayudan a la digestión (función que se aborda con más detalle en el capítulo 6)
- b) Endócrina. El páncreas produce hormonas que circulan hacia el torrente sanguíneo para influir en otra parte su efecto; las hormonas pancreáticas son: insulina, glucagón, somatostatina, gastrina y polipéptido pancreático, secretadas por las células del islote de Langerhans

(Pancreatic Cancer Action Network, 2017: 1)

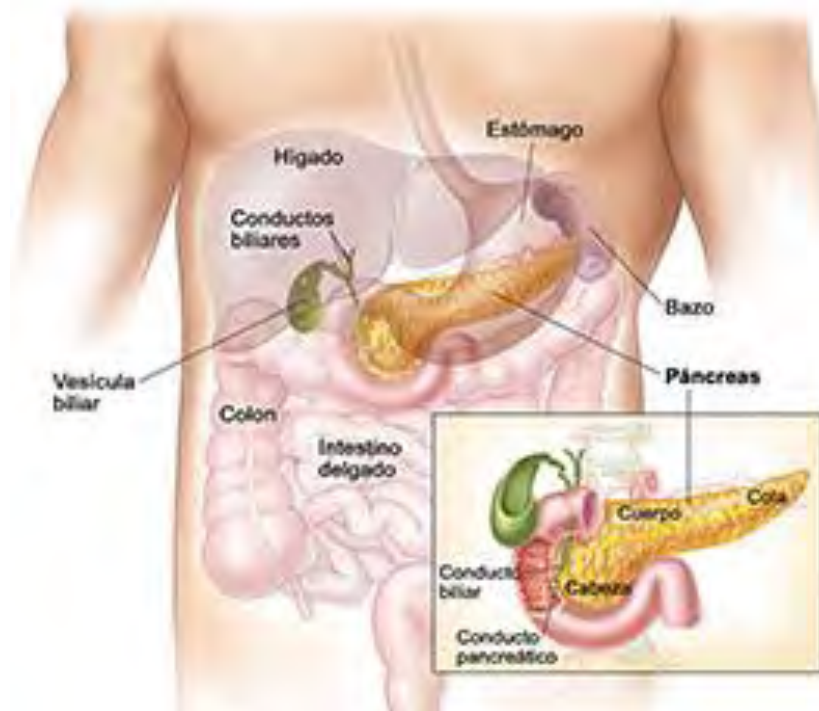


FIGURA 2.70.

UBICACIÓN DE PÁNCREAS EN EL CUERPO HUMANO

Se visualiza la ubicación del páncreas en el cuerpo humano, en la cavidad abdominal y rodeado del estómago, intestino delgado, hígado, bazo y vesícula biliar. (Pancreatic Cancer Action Network, 2017: 1)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2sIZBVT>, Fecha de consulta 19 de octubre del 2017.

2.14.1. GENERALIDADES DEL ISLOTE DE LANGERHANS

Histológicamente el páncreas está rodeado de una capa fina de tejido conectivo que se interna en ciertos lugares y forma tabiques; esta glándula se divide al igual que sus funciones en una parte endócrina y otra parte exocrina. La parte exocrina se compone de un túbulo acinar de acinos o alveolos tubulares y que en su interior contiene un promedio de 6 células acinares. La parte endócrina se encuentra de forma dispersa entre la parte

exocrina, así esta parte se compone de células que en conjunto forman los llamados islotes de Langerhans; entre ambas partes solo existe una capa muy fina e incompleta de tejido conectivo con fibras reticulares. (Universidad de Vigo, 2013: 1)

En los islotes de Langerhans se pueden distinguir 5 tipos de células que contienen gránulos secretores de las distintas hormonas pancreáticas, según la siguiente tabla:

TABLA 2.11.
CÉLULAS SECRETORAS DE HORMONAS PANCREÁTICAS EN EL ISLOTE DE LANGERHANS

Tabla modificada de: Universidad de Vigo, 2013: 1.

Célula	Ubicación en el islote de Langerhans	Características de los gránulos	Hormona secretada
Alfa	En la periferia y ocupan el 20 % del total de células presentes	250 nm de diámetro con núcleo denso rodeado de un halo electrolúcido estrecho	Glucagón
Beta	En todo el islote, pero se concentran aún más en el centro, ocupan 70 % del total de células presentes	350 nm de diámetro con núcleo denso rodeado de un halo electrolúcido ancho	Insulina
Gamma	Dispersas en todo el islote y ocupan 5 % del total de células presentes	Es un gránulo electrolúcido homogéneo de 350 nm de diámetro	Somatostatina
G	En todo el islote y ocupan el 1 % del total de células presentes	300 nm de diámetro	Gastrina
F (PP)	En todo el islote y ocupan el 1 % del total de células presentes	180 nm de diámetro	Polipéptido Pancreático

2.14.2. INSULINA

Es una proteína de 5.8 kDa que se sintetiza en las células B del páncreas, estas células detectan las concentraciones de glucosa y segregan insulina en respuesta a una concentración aumentada de la misma. (Boron & Boulpaep, 2017: 1036)

2.14.2.1. Biosíntesis

La insulina, al igual que ocurre con otras hormonas polipeptídicas y proteínas similares que penetran en el retículo endoplásmico, se sintetiza como parte de una preprohormona

de mayor tamaño. La preproinsulina pierde un péptido señalizador de 23 aminoácidos, al ingresar en el retículo endoplásmico. Después, la molécula se pliega y se forman los enlaces disulfuro para que surja la proinsulina. El péptido conector (péptido C), el cual corresponde al segmento péptido que conecta las cadenas A y B, antes de la secreción. [Ver Figura 2.71.] (Boron & Boulpaep, 2017: 1037)

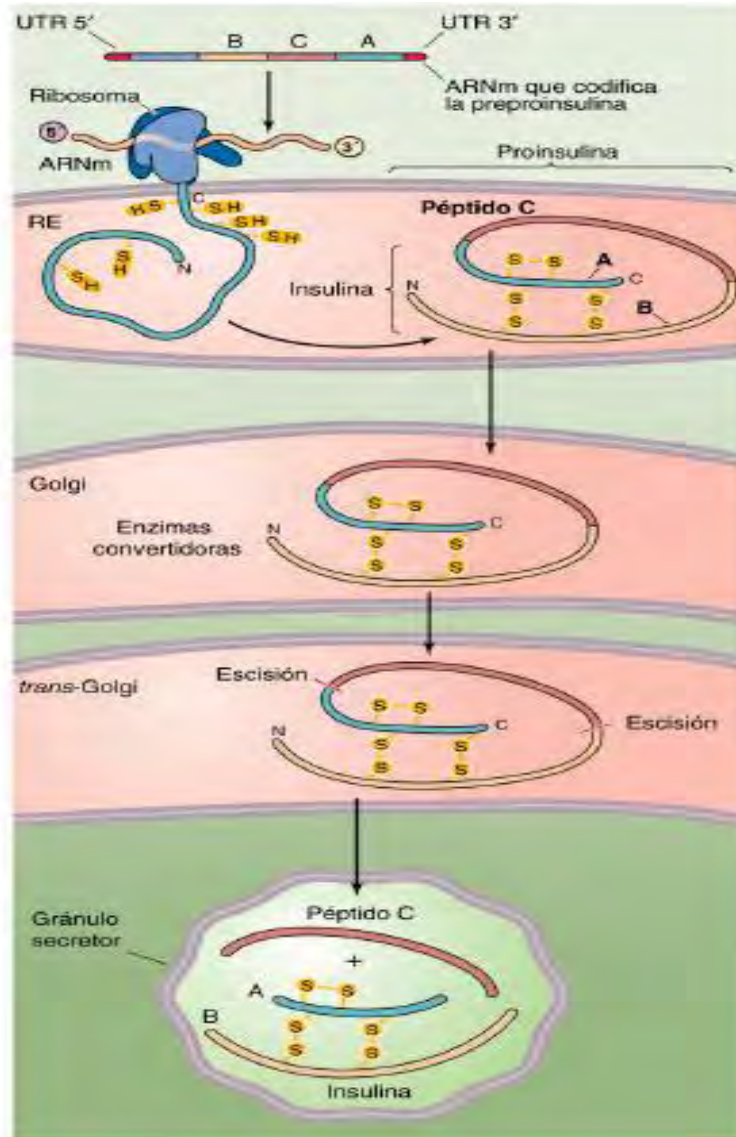


FIGURA 2.71.
SÍNTESIS DE LA INSULINA

El conjunto de péptido señal y dominios B, C y A constituyen la proinsulina. En la traducción de ARNm, el péptido señal se corta en el retículo endoplásmico rugoso. Queda la proinsulina, que consta de los dominios B, C y A. Las proteasas escinden la proinsulina en dos sitios, liberando el péptido C y la molécula madura de insulina.


Imagen tomada de: Boron & Boulpaep, 2017: 1037.



Cuando la cara trans del aparato de Golgi empaqueta la proinsulina y crea gránulos secretores, las proteasas comienzan a escindir lentamente la molécula de proinsulina en dos lugares, y así escinden el péptido C dejando la molécula resultante que es la insulina con dos cadenas peptídicas A y B unidas por los puentes disulfuro. (González, 2010:149)

2.14.2.2. Activación y maduración en célula beta

Como se mencionó en la biosíntesis, se sintetiza la insulina como una sola cadena polipeptídica en el retículo endoplásmico rugosa y esta es conocida como preproinsulina. Esta proteína se encierra en microvesículas en las cisternas del retículo endoplásmico, donde sufre algunas modificaciones en su estructura (el plegamiento de la cadena y la formación de puentes disulfuro), y se forma la proinsulina que se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción. Durante la maduración de estos gránulos, la proinsulina, resultante del procesamiento de la preproinsulina, es convertida a diarginil insulina por la tripsina que reconoce argininas en regiones específicas que permiten la liberación del péptido conector; la diarginil insulina es cortada por tripsina y péptido hidrofobo señal para producir insulina, una hormona con dos cadenas peptídicas: a y b que poseen, 21 y 30 aminoácidos respectivamente y se encuentran unidas por dos puentes disulfuro (aún cuando posee un tercero que estabiliza la molécula). (González, 2010: 149) (Revuelta, 2017: 1)

2.14.2.3. Liberación y estructura funcional

Cuando la célula beta se estimula apropiadamente, la insulina es secretada de la célula por la exocitosis, ya que es expulsada por un complejo sistema de microtúbulos y microfilamentos hacia la periferia de estas células que finaliza en la fusión de la membrana de los gránulos con la membrana celular para producir la exocitosis. (Fortich, 2015: 5) El gránulo donde está contenida la insulina también tiene péptido C y algunas cantidades de proinsulina [ver en  anexo]. [Ver Figura 2.72.] El péptido C no tiene ninguna función biológica conocida, pero, al secretarse en una proporción molar 1:1 junto con la insulina, constituye un valioso indicador de la secreción de insulina. La proinsulina posee una actividad semejante a la insulina, pero más moderada. Sin embargo, las células β solo secretan una cantidad de proinsulina equivalente al 5% de la insulina; por tanto, la proinsulina no ejerce ninguna función importante en la regulación de la glucemia. Así, en circunstancias normales, junto con cantidades quimolares del péptido C, 90 a 97% del producto liberado de las células β es insulina. (Boron & Boulpaep, 2017: 1037)

Las células β captan y metabolizan glucosa [ver en  anexo], galactosa [ver en  anexo] y manosa, las cuales pueden inducir la secreción de insulina por el islote. Otras hexosas que son transportadas a la célula β pero no pueden metabolizarse no estimulan la secreción de insulina. Aunque la propia glucosa es el mejor secretagogo, algunos aminoácidos y pequeños cetoácidos, así como cetoheptosas, también pueden estimular débilmente la secreción de insulina. [Ver Figura 2.73.] (Boron & Boulpaep, 2017: 1039)

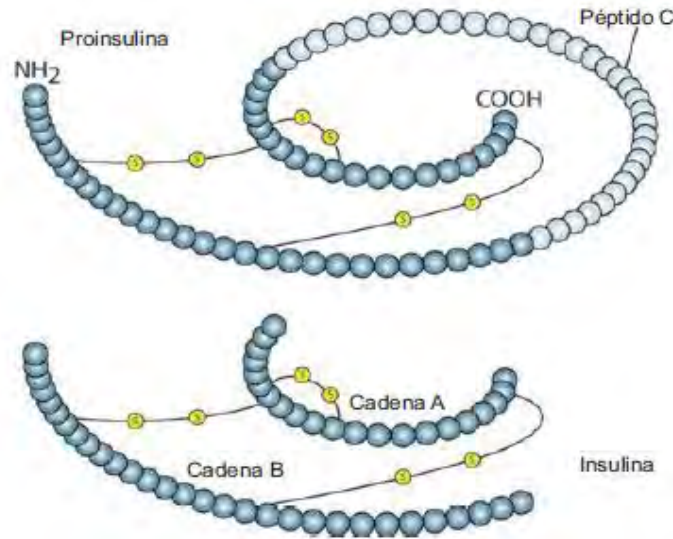


FIGURA 2.72. ESTRUCTURA FUNCIONAL DE LA INSULINA Y SU COMPOSICIÓN EN AMINOÁCIDOS DE LAS CADENAS A Y B

En la imagen de arriba, las proteasas fraccionan la proinsulina quitando el péptido C, dejando insulina compuesta por dos polipéptidos unidos por puentes disulfuro. En la imagen de abajo, puede apreciarse la secuencia de aminoácidos de las cadenas que conforman a la insulina; nótese que la cadena A tiene 21 aminoácidos y la cadena B tiene 30 aminoácidos, las cuales se encuentran unidas entre dos aminoácidos de cisteína.

Imágenes tomadas de: Sabyasachi, 2012: 513; <http://bit.ly/2FfkOxB>, Fecha de consulta 19 de febrero de 2018.

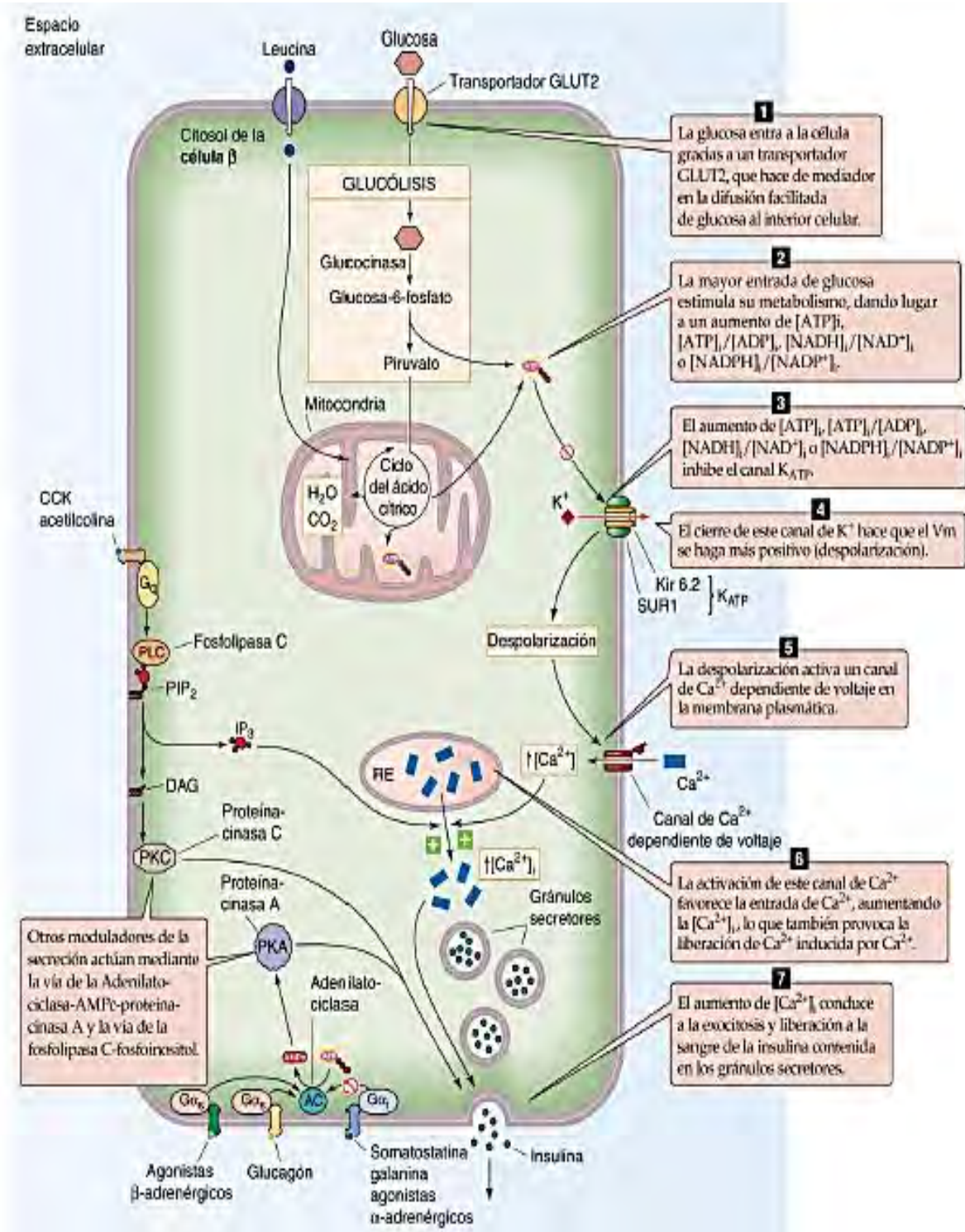


FIGURA 2.73.

MECANISMO DE SECRECIÓN DE INSULINA POR LA CÉLULA B DEL PÁNCREAS

El aumento de la glucosa estimula la secreción de insulina por la célula B por diferentes mecanismos ejemplificados en el esquema. Además, ciertas hormonas también pueden modular la secreción de insulina.

Imagen tomada de: Boron & Boulpaep, 2017: 1040.

La secreción de insulina es modulada por factores neurales y humorales. Dado que las neuronas simpáticas postsinápticas del páncreas liberan noradrenalina, que estimula más los adenos receptores alfa que los beta, la estimulación simpática mediada por los nervios celiacos inhibe la secreción de insulina. A diferencia de la estimulación alfa adrenérgica, la estimulación parasimpática a través del nervio vago, que libera acetilcolina, aumenta la liberación de insulina. (Boron & Boulpaep, 2017: 1041)

2.14.2.4. Mecanismos de acción hipoglucemiante

La insulina estimula de modo indirecto la actividad de la encima glucógeno sintetasa en los músculos esqueléticos y el hígado, lo cual promueve la conversión de glucosa intracelular hacia glucógeno para almacenamiento. Por eso, la insulina hace que la glucosa abandone el plasma y entre a las células blanco, donde se convierte en moléculas de glucógeno y grasa que almacenan energía. Mediante estos efectos, la insulina disminuye la concentración de glucosa en sangre a medida que promueve el anabolismo. (Ira, 2011: 347)

2.14.2.4.1. Receptor Tirosin cinasa para Insulina

El receptor está formado por dos polipéptidos largos que se escinden después de sus síntesis, de modo que el receptor maduro tiene dos subunidades α y dos β están unidas por enlaces disulfuro. [Ver Figura 2.74.] Así las subunidades α se unen a insulina, y las subunidades β incluyen cada una un segmento transmembrana y un dominio tirosincinasa citoplasmático. Los receptores están localizados fuera de la membrana celular de la mayoría de las células de los tejidos corporales. (Pratt & Cornely, 2012: 268)

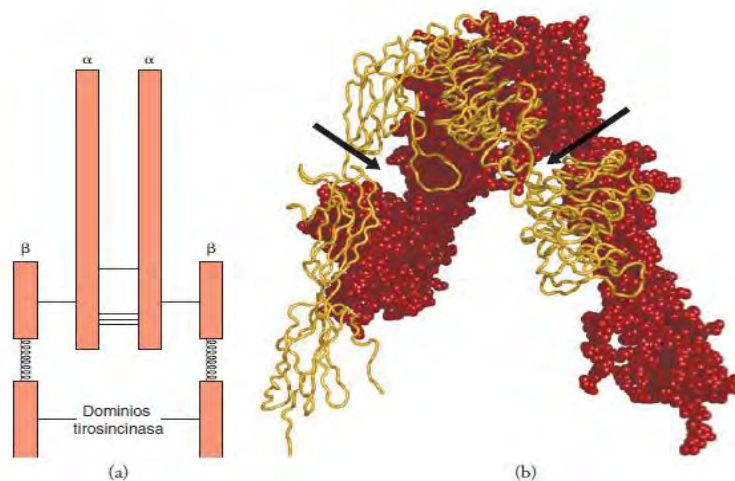


FIGURA 2.74.
RECEPTOR DE INSULINA

El receptor consiste en dos subunidades α y β unidas por enlaces disulfuro. Las subunidades α se unen a insulina, y las subunidades β incluyen cada una un segmento transmembrana y un dominio tirosincinasa citoplasmático.

Imagen tomada de: Pratt & Cornely, 2012: 269.

Después de la unión a insulina, el complejo receptor experimenta una secuencia de activación que incluye cambios conformacionales y autofosforilación de residuos de tirosina localizados en la porción citoplasmática del receptor. Esta fosforilación da como resultado la activación de la actividad tirosina cinasa ubicada en la subunidad β , que ahora es capaz de fosforilar proteínas citosolicas, como la sustrato-1 del receptor de insulina (IRS-1), que actúa como proteína de acoplamiento intracelular con las proteínas que median la acción de la insulina. (Pratt & Cornely, 2012: 268)

2.14.2.4.2. Cascada de señalización inducida en células blanco

Una vez que la insulina interacciona con su receptor y este es activado. Inician las cascadas de señalización. Dos principales vías de transducción son activadas por la acción de la insulina: la vía de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K [ver en anexo]) y la vía de las cinasas activadas por mitogeno (MAP cinasas). (Olivares & Plancarte, 2008: 11)

Vía de señalización de las MAP cinasas: la fosforilación en residuos de Tyr del dominio citoplasmático del IR, promueve la asociación de la proteína Shc, la cual une al complejo Grb2/SOS (SOS es un factor recambiador de nucleótidos de guanina (GEF), capaz de activar a Ras). Se activa Ras (GTP-Ras) e inicia el encendido de la cascada de las MAP cinasas. GTP-Ras se une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de la vía, que involucra el reclutamiento y activación de MEK (también llamada cinasa de MAP cinasa) y de las ERK1 y ERK2, que son cinasas reguladoras extracelulares 1 y 2, que también pueden ser activadas por la insulina por una vía independiente de Shc, pero que depende de la activación de IRS (sustrato del receptor de insulina). [Ver Figura 2.75.] (Olivares & Plancarte, 2008: 11)

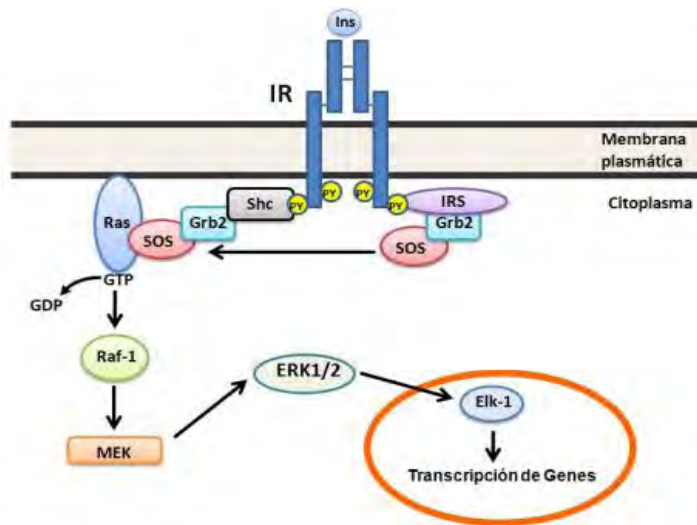



FIGURA 2.75.

ACTIVACIÓN DE LA VÍA DE LAS MAPK POR ACCIÓN DE LA INSULINA

Insulina activa la vía de las MAPK a través de: la activación del IR que promueve la asociación de la proteína Shc al complejo Grb/SOS; o una vía alternativa dependiente de la activación de IRS.

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2D5xkxn>, Fecha de consulta 22 de diciembre del 2017.

Las MAP cinasas tienen una amplia gama de sustratos potenciales, incluyendo factores de transcripción y otras cinasas, que participan principalmente en la regulación de la expresión genética en tejidos sensibles a la insulina, pero no en la regulación del transporte de glucosa. (Olivares & Plancarte, 2008: 12)

Vía de señalización de la P13K: es la vía principal por la cual la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de lípidos. La transducción de señales a través de P13K se inicia cuando el receptor activo y autofosforilado, interacciona con IRS y los fosforila. Las proteínas IRS contienen un dominio amino-terminal de homología a pleckstrina (dominio PH) altamente conservado, seguido por un dominio de unión a fosfotirosinas (PTB), que en conjunto permite el acoplamiento de IRS al IR activo. Como el IRS contiene entre 8 y 18 sitios potenciales de fosforilación, que al ser fosforilados por el IR, estos se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 [ver en  anexo], que funcionan como proteínas adaptadoras, como es el caso de P13K, Grb2, Crk II, SHP-2, entre muchas otras. (Olivares & Plancarte, 2008: 12)

Si tomamos de ejemplo las proteínas con dominios SH2 como es P13K, hablamos de una proteína heterodimérica que consta de una subunidad reguladora y de una subunidad catalítica. Las subunidades reguladoras son las que contienen estos dos dominios SH2, los cuales se unen a las proteínas IRS-1. Esta interacción provoca cambios alostéricos en la conformación de la subunidad reguladora dando por resultado la activación de la subunidad catalítica de P13K. En consecuencia, de esto, una de las subunidades catalíticas se localiza cerca de la membrana plasmática en donde tiene acceso a sus sustratos que son el fosfatidilinositol 4-fosfato (P14-P) y el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (P14,5-P₂), estos son fosforilados en la posición 3 del inositol, generando los productos P13,4-bisfosfato (PIP₂) y P13,4,5-trifosfato (PIP₃). El PIP₃ sirve como sitio de unión para cinasa de Ser como PDK1 y Akt o proteína cinasa B (PKB). Para la cinasa Akt, presenta tres isoformas, de las cuales, dos están implicadas en la incorporación de glucosa inducida por la insulina. (Olivares & Plancarte, 2008: 13)

La insulina promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática, por una vía que depende de la activación de P13K y de la cinasa Akt. Un sustrato de la cinasa Akt (AS160) regula activamente la actividad de las proteínas G pequeñas Rab inhibiendo la exocitosis basal del transportador, pero cuando AS160 es fosforilado por Akt es inhibido, por lo que se incrementa el tráfico-dependiente de Rab del transportador GLUT4 a la membrana plasmática. [Ver Figura 2.76.] (Olivares & Plancarte, 2008: 13)

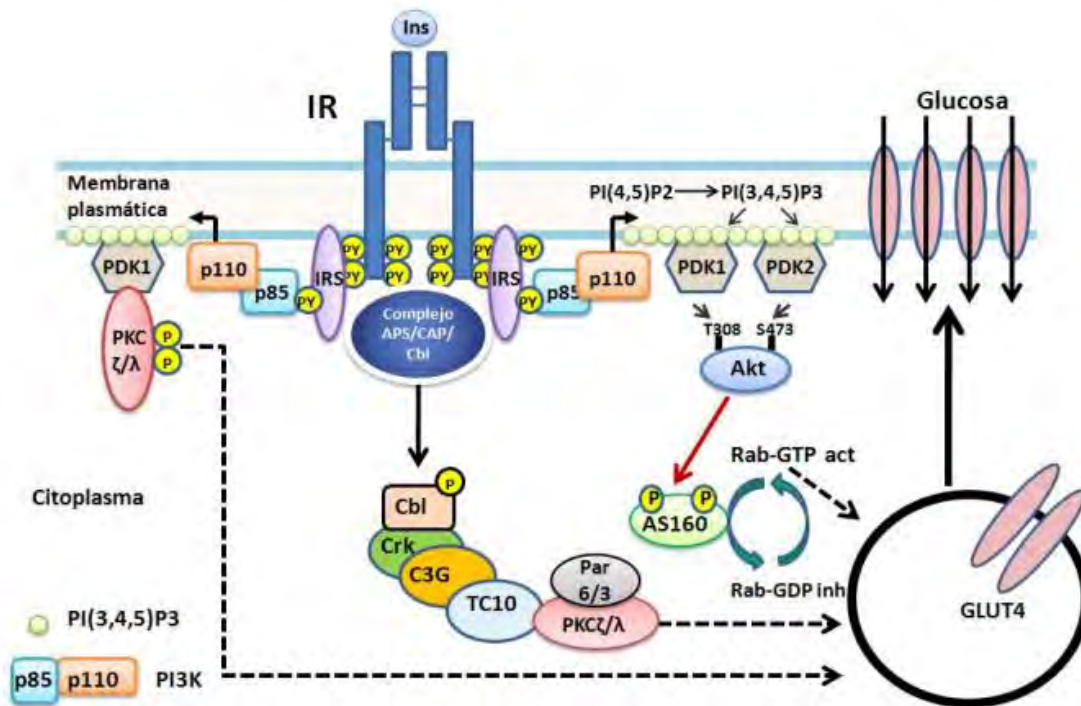


FIGURA 2.76.

REGULACIÓN DEL TRANSPORTE DE GLUCOSA POR LA INSULINA

La insulina promueve la translocación del transporte GLUT4 de compartimento intracelular a la membrana plasmática. La proteína AS160 en su estado no fosforilado y activo regula negativamente a las proteínas G pequeñas Rab, las cuales participan en el trafico vesícula de GLUT4.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2D5xkxn> Fecha de consulta 22 de Diciembre del 2017.

2.14.2.4.3. Glut, tipos y función

El transporte de glucosa por difusión facilitada (GLUT) es una glicoproteína codificada por la familia de genes acarreadores de soluto del grupo 2A. presentan 12 dominios transmembranales en estructura α hélice. [Ver Figura 2.77.] Los extremos N y C terminales, al igual que una gran asa central, se localizan en el citoplasma. Presentan un sitio de glucosilación en la región externa de la membrana. Cada isoformas de los GLUT tiene ubicación y características cinéticas propias, adaptadas a las necesidades metabólicas de los distintos tejidos. Las diferentes isoformas y su función se pueden observar en la Tabla 2.12. (Díaz Hernández & Burgos , 2006: 181)

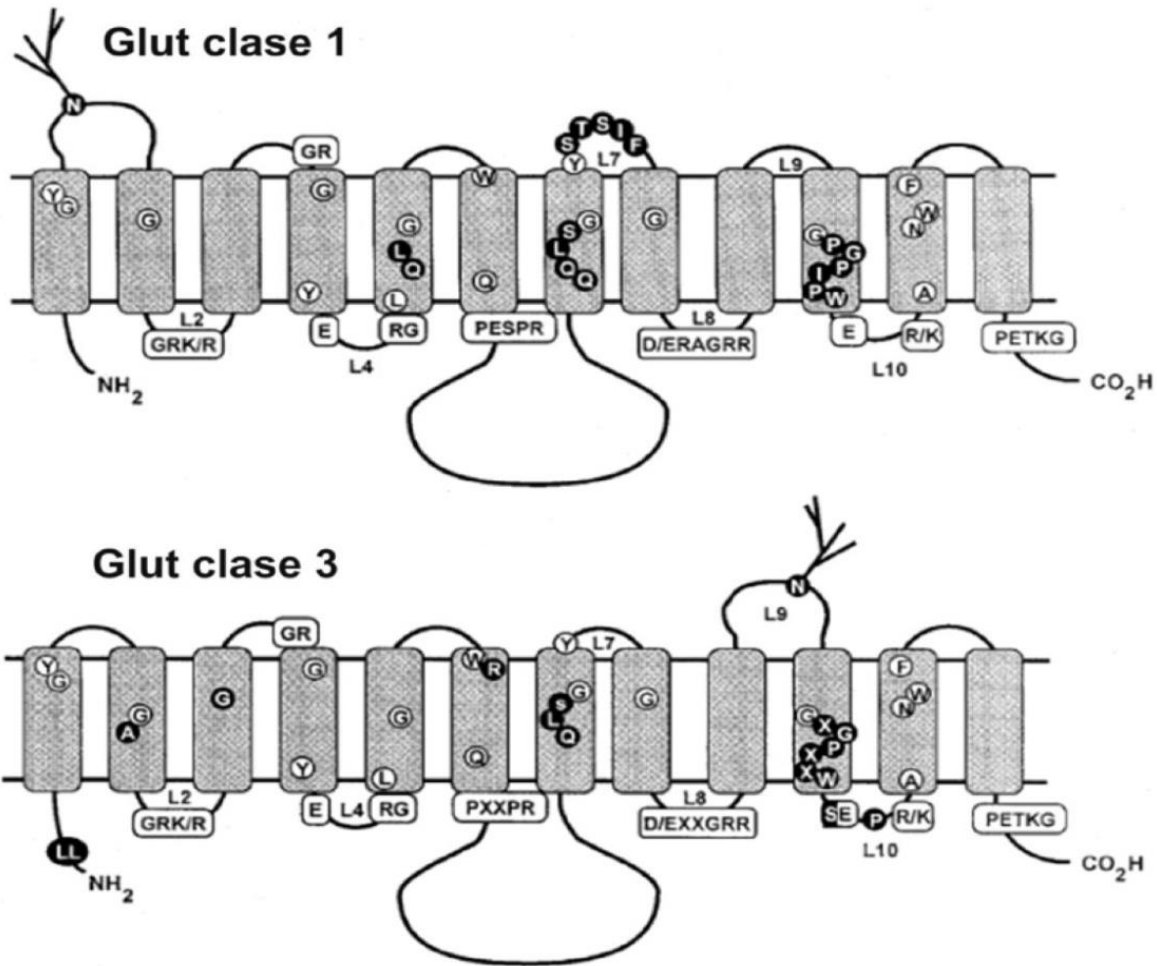


FIGURA 2.77.

ESTRUCTURA GENERAL DE LOS RECEPTORES GLUT

La mayoría comparte ciertas características en común como 12 alfa-hélices transmembrana, varios dominios de glicosilacion y algunos dominios muy conservados relacionados con la traslocacion de la glucosa el interior de la célula.

Imagen tomada de: Bermúdez, Bermúdez, Arraiz, & Leal, 2007: 79.

TABLA 2.12.

CARACTERÍSTICAS DE LOS TRANSPORTES GLUT

Tabla modificada de: Bermúdez, Bermúdez, Arraiz, & Leal, 2007; Díaz, Hernández & Burgos, 2006; Sandoval, Vargas & Flores, 2016.

Isoformas	Numero de aminoácidos	Tipo de monosacárido que ingresa	Localización	Función
GLUT 1	664	Glucosa, galactosa, manosa y glucosamina	Se localiza principalmente en eritrocitos, barrera	Ingreso basal de glucosa.

			hematoencefálica, cerebro, placenta y riñón	
GLUT 2	522	Altamente específico para Glucosa. No obstante, se ha reportado una afinidad aún mayor para el transporte de glucosamina	Se localiza principalmente en la membrana plasmática de hepatocitos, células beta de los islotes pancreáticos, y en menor cantidad en epitelio de intestino delgado y riñón.	Sensor de glucosa en páncreas, transporte de glucosa en la membrana basolateral de intestino y riñón.
GLUT3	596	Alta afinidad por glucosa, también se ha reportado que se une con menor afinidad a galactosa, manosa, maltosa, xilosa y ácido dehidroascórbico.	Se expresa principalmente en cerebro, además de placenta, testículos y músculo esquelético (fibras de contracción lenta).	Ingreso basal de glucosa.
GLUT4	509	Alta afinidad por glucosa.	Se expresa en músculo esquelético, cardíaco y tejido adiposo (tejidos sensibles a insulina).	Ingreso de glucosa estimulado por insulina.
GLUT5	501	Se caracteriza por tener una alta especificidad a la fructosa.	Se localiza en células apicales de la membrana de los enterocitos en yeyuno, además de riñón, cerebro, músculo y tejido adiposo.	Transporte de fructosa.
GLUT6	507	Glucosa.	Se expresa predominantemente en cerebro, leucocitos	Ingreso de glucosa estimulado por

			y bazo	insulina.
GLUT7	524	Alta afinidad a glucosa y fructosa.	Se expresa en testículos, próstata, intestino delgado y colon.	Ingreso de glucosa y fructosa.
GLUT8	477	Transporta glucosa y fructosa.	Se expresa en tejido hepático, corazón, testículos, intestino, tejido adiposo, cerebro y blastocisto.	Ingreso de glucosa y fructosa.
GLUT9	540	Transporta glucosa y fructosa.	Se localiza en riñón e hígado de manera casi exclusiva, sin embargo, también se expresa en menor cantidad en intestino delgado, placenta, riñón y leucocitos.	Ingreso de glucosa y fructosa.
GLUT10	541	Presenta alta afinidad por deoxi-D-glucosa y Galactosa.	Se expresa predominantemente en hígado, páncreas, pulmón, corazón, músculo esquelético, cerebro, placenta y riñón.	Ingreso de D-glucosa y galactosa.
GLUT11	496	Transporta glucosa con alta afinidad.	Se han descrito hasta el momento 3 isoformas: GLUT11-A, GLUT11-B y GLUT11-C. Cada isoforma es específica de tejido: GLUT11-A se expresa en corazón, músculo esquelético y riñón; GLUT11-B en	Ingreso de glucosa.

			placenta, tejido adiposo y riñón, y GLUT11-C se ha detectado en tejido adiposo, corazón, músculo esquelético y páncreas.	
GLUT12	617	Transporta glucosa.	Se expresa en músculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado, próstata, placenta, glándula mamaria, riñón y cerebro.	Ingreso de glucosa.
GLUT13 (HMIT)	629	Transporta mioinositol específicamente.	Se encuentra distribuido en cerebro, específicamente en las regiones del hipocampo, hipotálamo, cerebelo y en tallo cerebral.	Tiene como función el transporte de mioinositol específicamente, produce una disminución del pH extracelular a 5.0, por lo cual se denomina también como simportador de mioinositol acoplado a hidrógeno.
GLUT14	Dos isoformas: GLUT-S o corto (97 aa) y GLUT-L o largo (520 aa)	Tienen una alta afinidad a glucosa.	Ambas isoformas se expresan en testículo; sin embargo, se ha reportado su expresión también en SNC.	Ingreso de glucosa.

2.14.2.4.4. Captación de glucosa en células blanco

Después del consumo o la toma de bebidas azucaradas, hay un incremento de la concentración plasmática de glucosa. Este aumento de la glucosa en el plasma estimula las células β de los islotes para que incrementen su secreción de insulina. La insulina,

como ya se vio, se une a sus receptores en la membrana plasmática de sus células blanco y, por medio de la acción de moléculas emisoras de señales, hace que las vesículas intracelulares que contienen proteínas transportadoras GLUT4 se transloquen hacia la membrana plasmática. Estas proteínas transportadoras promueven la difusión facilitada de glucosa hacia las células de los órganos blanco de la insulina (principalmente los músculos esqueléticos, el hígado y el tejido adiposo). [Ver Figura 2.78.] (Ira, 2011: 347)

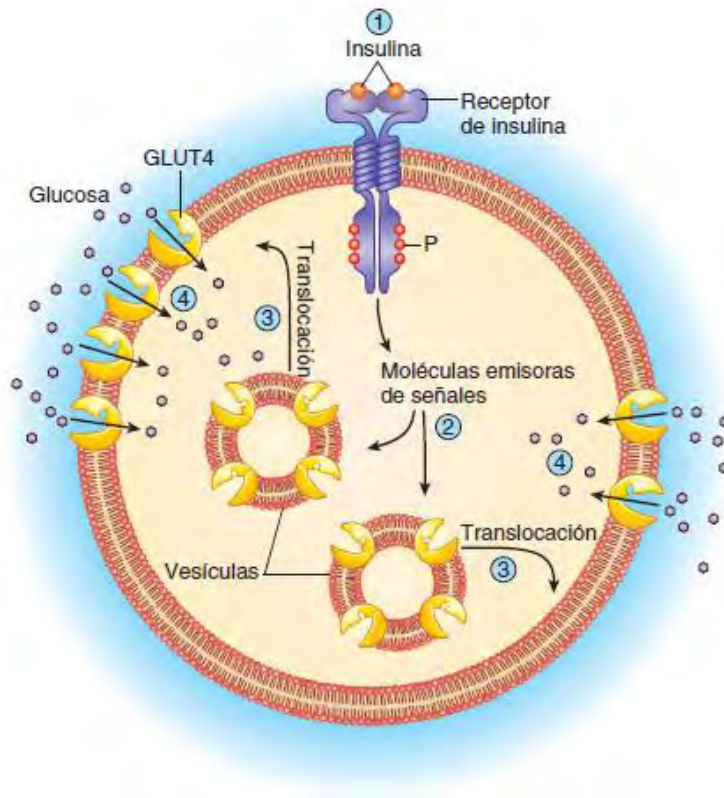


FIGURA 2.78.
ESQUEMA GENERAL DE LA CAPTACIÓN DE LA GLUCOSA EN CÉLULA BLANCO MEDIANTE LA INSULINA

La unión de la insulina a sus receptores de membrana plasmática usa la activación de moléculas emisoras de señales citoplasmáticas, que actúan sobre vesículas intracelulares que contienen proteínas transportadoras GLUT4 que permiten la difusión facilitada de glucosa desde el líquido extracelular hacia la célula.

Imagen tomada de: Ira, 2011: 347.

2.14.2.4.5. Rutas metabólicas que regula

La insulina es la clave del control del metabolismo intermediario. Tiene un profundo efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos y lípidos. [Ver Figura 2.79.] También significativa influencia en el metabolismo proteico y mineral. (Filgueira, 2008: 1) En el metabolismo de los carbohidratos, las elevadas concentraciones de glucosa en sangre

liberan insulina y esta actúa sobre las células para estimular la captación, utilización y almacenamiento de glucosa. La insulina también disminuye la producción de glucosa gracias a la inhibición de la gluconeogénesis, pero aumenta la glucólisis significativamente durante el periodo de la absorción después de la comida, inhibe la degradación de glucógeno pero aumenta su síntesis y aumenta la fosforilación de la glucosa mediante la activación de la glucocinasa. (Sabyasachi, 2012: 514)

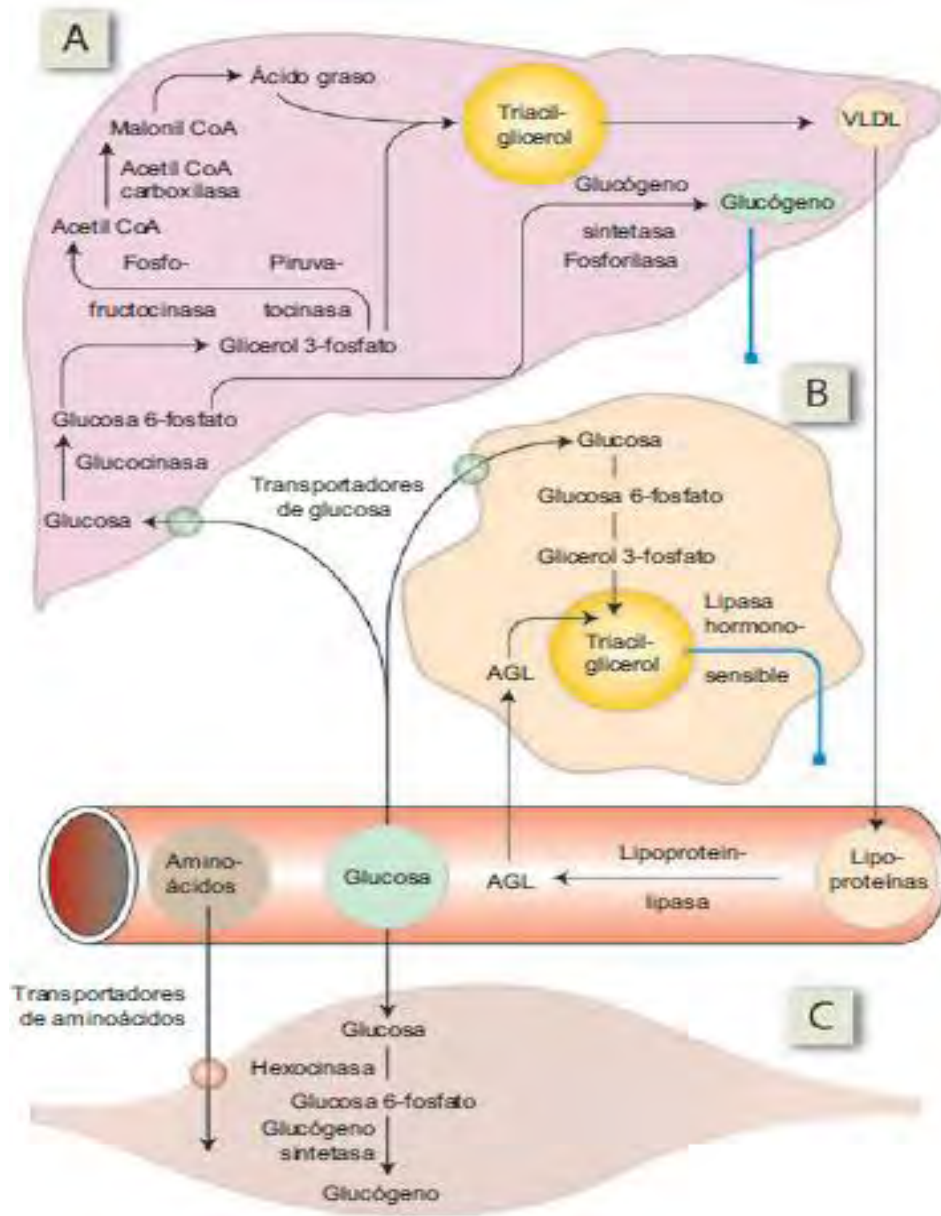


FIGURA 2.79.

METABOLISMO DE LA INSULINA EN TEJIDOS BLANCO

Se muestran las acciones metabólicas de la insulina en A) hígado, B) células adiposas y C) células musculares.

Imagen tomada de: Sabyasachi, 2012: 514.

En el tejido muscular la insulina aumenta la glucólisis por estimulación de la fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa, estimula la síntesis de glucógeno y favorece la entrada de aminoácidos a las células, además de su incorporación a las proteínas, también promueve la síntesis e inhibe el catabolismo de proteínas. (Castaño, 2015: 1) La insulina promueve la síntesis de ácidos grasos en el hígado ya que la inhibe el ciclaje de grasas en tejido adiposo por inhibición de la lipasa intracelular que hidroliza triglicéridos para liberar ácidos grasos. Facilita la entrada de glucosa a los adipocitos y dentro de ellos la glucosa puede ser usada para sintetizar glicerol. El glicerol, con los ácidos grasos elaborados por el hígado son usados para sintetizar triglicéridos dentro del adipocito. Por estos mecanismos la insulina está involucrada en la acumulación de triglicéridos en las células grasas. (Prada, 2011: 1)

2.14.3. GLUCAGON

Un antagonista importante de la insulina es el glucagón, una hormona peptídica de 29 aminoácidos. [Ver Figura 2.80.] Es sintetizada por las células de los Islotes de Langerhans del páncreas. Una disminución de la concentración de glucosa a menos de 2.8 mM, como sucede en caso de falta de alimentación, desencadena la secreción de glucagón. Su promedio de vida en sangre es solo de minutos. (Koolman & Heinrich, 2012: 432)

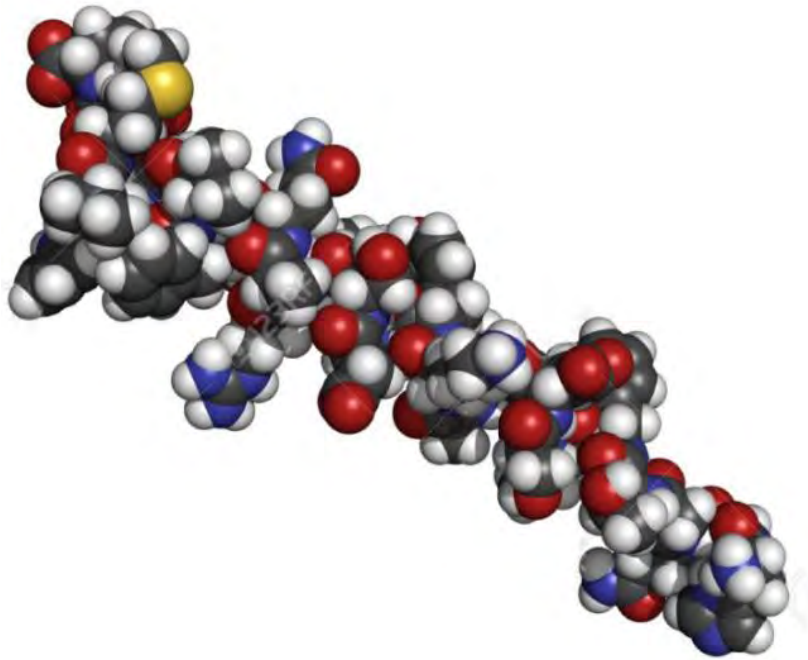


FIGURA 2.80.

ESTRUCTURA MOLECULAR DEL GLUCAGÓN

En la figura se aprecia la estructura molecular del glucagón, una hormona peptídica de 29 aminoácidos.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2p56eEP>, Fecha de consulta 20 de diciembre de 2017.

El glucagón desempeña un papel activo al permitir que el cuerpo regule la utilización de glucosa y grasas. El glucagón se libera en respuesta a niveles bajos de glucosa en sangre y a eventos por los cuales el cuerpo necesita glucosa adicional, como, por ejemplo, en respuesta a un ejercicio vigoroso. (The Global Diabetes Community, 2017: 1)

El glucagón se ocupa de que el hígado secrete glucosa en lugar de captarla. De esta forma se normaliza el nivel de glucosa hasta tanto el hígado disponga de reservas suficientes de energía (glucógeno y sustratos de la gluconeogénesis). Aún no se sabe con certeza cuál es el grado de compromiso del glucagón en el metabolismo de los lípidos. (Koolman & Heinrich, 2012: 432)

Cuando se libera glucagón, puede realizar las siguientes tareas:

- a) Estimular el hígado para descomponer el glucógeno que se liberará en la sangre como glucosa
- b) Activando la gluconeogénesis, la conversión de aminoácidos en glucosa
- c) Descomponer la grasa almacenada (triglicéridos) en ácidos grasos para su uso como combustible por las células

(The Global Diabetes Community, 2017: 1)

La secreción de glucagón en respuesta a las comidas varía según lo que comemos:

- a) En respuesta a una comida basada en carbohidratos, los niveles de glucagón en la sangre disminuyen para evitar que la glucosa en sangre suba demasiado
- b) En respuesta a una comida rica en proteínas, aumentan los niveles de glucagón en la sangre

(The Global Diabetes Community, 2017: 1)

2.14.3.1. Biosíntesis

La síntesis del glucagón se da por las proteínas GLP1 y GLP2 que expresan el gen que codifica para esta hormona; estas proteínas se encuentran en el tejido nervioso, enterocitos intestinales y células alfa pancreáticas, y por medio de prohormonas convertasas (PC) maduran en glucagón. En enfermedades metabólicas como la diabetes, sabemos que el cuerpo está condicionado por la hipoinsulinemia, y la insulina inhibe la expresión del gen que codifica para glucagón, más no la glucosa, y por esto hay sobreexpresión de este gen en caso de hipoinsulinemia. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1) La región transcrita del gen de preproglucagón está compuesta por seis exones que comprenden dominios de ARNm funcionalmente diferentes: una región 5' que no se traduce, la secuencia N-terminal de señal (característica de prohormonas que están destinadas a atravesar las membranas durante el proceso de biosíntesis), las secuencias que dan lugar a glucagón, GLP-1, GLP-2 y la región 3' que tampoco se traduce. Uniones alternativas de los exones originarían ARNm distintos, codificando cada uno glucagón o GLP. Se han descrito cinco elementos de control de la transcripción de ADN en el promotor del gen: G1, G2, G3, G4, CRE e ISE. El primero confiere expresión

específica del gen de glucagón en el páncreas, y G2 y G3 son activadores de la transcripción en las células de los islotes pancreáticos, pero no se restringen a ellas. CRE estimula la transcripción del gen de proglucagón mediada por AMPc, e ISE es determinante para la expresión transcripcional del gen en células intestinales. El ARNm del proglucagón se expresa en páncreas e intestino humanos, así como en células del núcleo del tracto solitario. El procesamiento alternativo al que es sometido el proglucagón, en los diferentes tejidos, parece ser el resultado de la expresión diferencial de un grupo de enzimas, llamadas prohormona convertasas, que tienen capacidad para romper la molécula en lugares específicos de la unión entre aminoácidos. En las células α pancreáticas existen niveles elevados de PC 2 y ausencia de niveles significativos de PC 1, que liberan fundamentalmente glucagón. (Brandan, Llanos, Miño & Rodríguez, 2011: 7)

Al igual de los que sucede con la insulina, el glucagón deriva del procesamiento de un precursor, proglucagón, de 180 aa, de los que 20 constituyen el péptido señal y el resto la molécula de proglucagón, es decir, se genera una prohormona, a partir de la cual y por proteólisis limitada, se libera primero proglucagón y después glucagón que se almacena en vesículas. La exocitosis del glucagón se inhibe por acción de la glucosa, la insulina y la somatostatina. [Ver Figura 2.81.] (Koolman & Heinrich, 2012: 432; Brandan, Llanos, Miño & Rodríguez, 2011: 7) El proglucagón se sintetiza en tres tipos de células principales: las células alfa de los islotes de Langerhans del páncreas, mencionado anteriormente, las células intestinales y las células cerebrales, sin embargo, sólo en las células alfa es donde se libera el glucagón como hormona. Puede observar que en las células intestinales y cerebrales el resultado del proglucagón es la glicentina y la oxintomodulina, los péptidos de tipo glucagón GLP-1 y GLP-2. (Koolman & Heinrich, 2012: 432)

La glicentina es un péptido 69 aminoácidos derivado del N terminal del proglucagón. Es producido principalmente por las células L intestinales. La ulterior transformación de la glicentina da lugar a un péptido de 30 aminoácidos con un N terminal (polipéptido relacionado con glicentina) y un péptido de 37 aminoácidos, la oxintomodulina. La oxintomodulina es un péptido derivado del C terminal de la glicentina y es producido principalmente por las células L intestinales. Ambas, glicentina y oxintomodulina, reducen las secreciones digestivas y retrasan el vaciamiento gástrico, además de que la oxintomodulina reduce la ingesta de alimento. (The Global Diabetes Community, 2017: 1). [Ver Figura 2.81.]

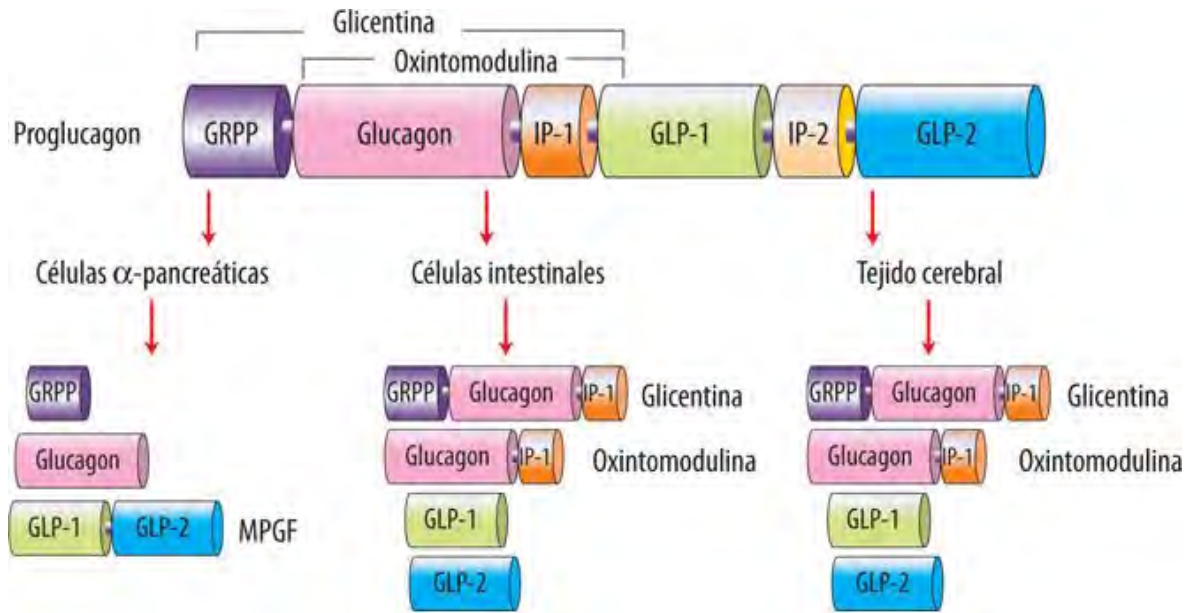


FIGURA 2.81.

SÍNTESIS DE GLUCAGÓN A PARTIR DEL PROGLUCAGÓN EN DIFERENTES CÉLULAS DEL CUERPO

Como se ha mencionado, el glucagón proviene del proglucagón que es el resultado de diferentes reacciones de proteólisis. Se observa el producto de los tres tipos de células productoras de proglucagón.

Imagen tomada de: Fernández, 2017: 1.

2.14.3.2. Activación, maduración en célula alfa y liberación

Como se ha mencionado, el control de la glicemia es ejercido en los islotes de Langerhans pancreáticos por las células alfa y células beta, secretoras de las hormonas glucagón e insulina respectivamente; ejercen sus efectos sobre la glicemia de manera antagónica, ya que la insulina tenderá a reducir la glicemia y el glucagón a aumentarla, y son secretadas en sus correspondientes estados de acción sobre la glicemia para mantener la homeostasis. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

Los islotes de Langerhans en el ser humano están compuestos por 4 tipos de células: las células alfa y beta que comparten la mayoría de la población del islote y su secreción se encuentra ligada al mismo factor homeostático. La secreción de hormonas a nivel de los islotes está regulada por el sistema nervioso neurovegetativo por inervación simpática y parasimpática, además de nervios somáticos que entran al islote. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

Para que las células alfa puedan segregar glucagón debe haber un estímulo, creado por el paso transmembrana de iones de potasio y calcio al interior de la célula por canales específicos, y posteriormente secreción por exocitosis de glucagón por la célula alfa. Cuando hay bajos niveles de glucosa, se estimula un potencial de acción que abrirá un canal de calcio de tipo N en la membrana de la célula alfa, y permitirá el paso de iones de sodio; es importante que sea por este canal específico que se activa cuando las

concentraciones extracelulares de glucosa son bajas ya que, si el calcio entra en la célula por otro canal (como el canal tipo L), no ocurre la exocitosis del glucagón. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

Igualmente hay un canal ATP-dependiente para potasio que permite el paso de estos iones al interior y estimula la secreción de glucagón; este canal ATP-dependiente es sumamente importante ya que al aumentar la relación ATP/ADP en el medio citosólico, se inhibe este canal y, por tanto, no se genera el potencial de acción necesario para el paso de estos iones al interior celular ni la secreción de glucagón. La relación ATP/ADP aumenta gracias al funcionamiento adecuado de la cadena transportadora de electrones, que obtiene sus sustratos del Ciclo de Krebs, y este de la glicólisis. La glucosa inhibe la actividad eléctrica que resulta en la secreción de glucagón y es por esto que se discute si la inhibición del glucagón viene dada directamente por la glucosa, o por mecanismos fisiológicos paracrinos. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

El glucagón puede también ser regulado directamente por la misma hormona de la insulina, ya que esta al ser segregada puede activar a la enzima fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), la cual puede despolarizar la membrana de las células alfa e impide que ocurran los mecanismos de señalización para segregar glucagón. Por el mismo mecanismo la somatostatina inhibe la secreción tanto de insulina como glucagón en sus respectivas células y esta es segregada, entre otras células, por las células delta de los islotes. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

Entre otros inhibidores de esta hormona se encuentra el péptido GLP1 (glucagon-like peptide 1), que es producido y segregado por los enterocitos en período post-prandial, este estimula la secreción de insulina que, a su vez, inhibe la de glucagón; sin embargo, esto ocurre in vivo, ya que en estudios aislados se determinó que la GLP1 estimula la secreción de glucagón. Algunos ácidos grasos de cadenas cortas y aminoácidos pueden estimular la secreción de glucagón, ya que, al entrar en contacto con las células alfa, estimulan el potencial de acción que permite el paso de iones de calcio por canales iónicos específicos; sin embargo, esto no está comprobado. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

La inervación simpática y parasimpática también puede regular la secreción de esta hormona a través de péptidos y neurotransmisores. Por ejemplo, los nervios simpáticos pueden segregar adrenalina, que estimula el paso de iones de calcio al interior de la célula y estimula la secreción de glucagón; los nervios parasimpáticos y simpáticos segregan además ciertos neuropéptidos que pueden tanto inhibir como estimular la secreción de esta hormona. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

2.14.3.3. Mecanismo de acción hipoglucemiante

El órgano diana del glucagón es el hígado, allí se une específicamente a un receptor de 7 hélices (GPCR) y produce, con intervención de una proteína G_s , la formación de AMPc. Un incremento de la concentración de AMPc provoca una glucogenólisis acelerada y

menor formación de glucógeno mediante la activación de la proteincinasa A. El incremento de AMPc desencadena también mayor degradación de la fructosa 2,6-bifosfato. A través de este proceso se frena la glucólisis y se acelera la gluconeogénesis. Esta reversión del metabolismo se lleva a cabo rápidamente (en minutos). Más lenta es la inducción de enzimas de la gluconeogénesis desencadenada por el glucagón a través del AMPc, al activarse el factor de transcripción CREB en el núcleo celular. (Koolman & Heinrich, 2012: 432)

La hipoinsulinemia provocada por la diabetes ocasiona la falta de control de expresión del gen para glucagón en las células alfa, como consecuencia ocurre hiperinsulinemia; pero los problemas en las células alfa pueden llegar en el tratamiento de la diabetes, cuando se toman medidas contra la hiperinsulinemia como la inyección de insulina exógena, o usos de anticuerpos contra el glucagón; cuando esto ocurre, las células alfa pueden fallar a la hora de dar una respuesta contra la baja de glucosa y ocurren complicaciones mortales de la diabetes, como la hipoinsulinemia; la falla en la regulación de la secreción de glucagón en células alfa aún se desconoce. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

2.14.3.3.1. Rutas metabólicas que regula: Gluconeogénesis

En el hígado el glucagón estimula la gluconeogénesis y glucogenólisis lo que aumenta la producción de glucosa hepática, asegurando un suministro adecuado de glucosa en el cuerpo y el cerebro, y en el mismo tiempo, disminuye la glucogénesis y la glucólisis. (Rosal, 2017: 1) Esto se da al activar por fosforilación enzimas que llevan a cabo estas vías metabólicas, como la glucosa 6 fosfatasa, piruvato carboxiquinasa y la glucosa 2-6 fosfatasa, dominio de la misma enzima fosfofructoquinasa-2, homóloga en la glucólisis. Además, el glucagón también estimula procesos catabólicos de otros metabolismos como la proteólisis y la lipólisis, al activar por fosforilación sus enzimas respectivas. En caso de ayuno prolongado el glucagón estimula la cetogénesis, lo que puede hacer notar síntomas como aliento a acetona, característico de diabéticos sin tratamiento. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

Su principal acción sobre el hígado es mediada por la activación de la adenilato ciclasa y la vía de la PKA [ver en 🌐 anexo]. El glucagón regula la gluconeogénesis principalmente por regulación de las enzimas claves como la glucosa-6-fosfatasa y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, esto lo hace a través de la activación de la proteína en respuesta a AMPc. [Ver Figura 2.82.] (Rosal, 2017: 1)

La fosfoenolpiruvato carboxiquinasa media la conversión de oxalacetato en fosfoenolpiruvato mientras que la glucosa-6-fosfatasa regula la producción de glucosa a partir de glucosa-6-fosfato. la fructosa- 1,6-bifosfatasa es responsable de la conversión de la fructosa-1 ,6-bifosfato en fructosa-6-fosfato. Su actividad es regulada por el glucagón desde esta hormona disminuye los niveles intracelulares de fructosa-2 ,6-bifosfato, un inhibidor alostérico de fructosa- 1,6-bifosfatasa. [Ver Figura 2.82.] (Rosal, 2017: 1)

El glucagón también puede estimular la absorción de los aminoácidos para la gluconeogénesis en el hígado. El glucagón también interviene en la regulación de los ácidos grasos en los adipocitos. La lipasa sensible a hormonas media la lipólisis de los triglicéridos en los ácidos grasos no esterificados y glicerol, que son liberados de los adipocitos. Se ha informado de que, si bien glucagón no modifica los niveles de la transcripción de esta enzima, aumenta la liberación de glicerol de los adipocitos. (Rosal, 2017: 1)

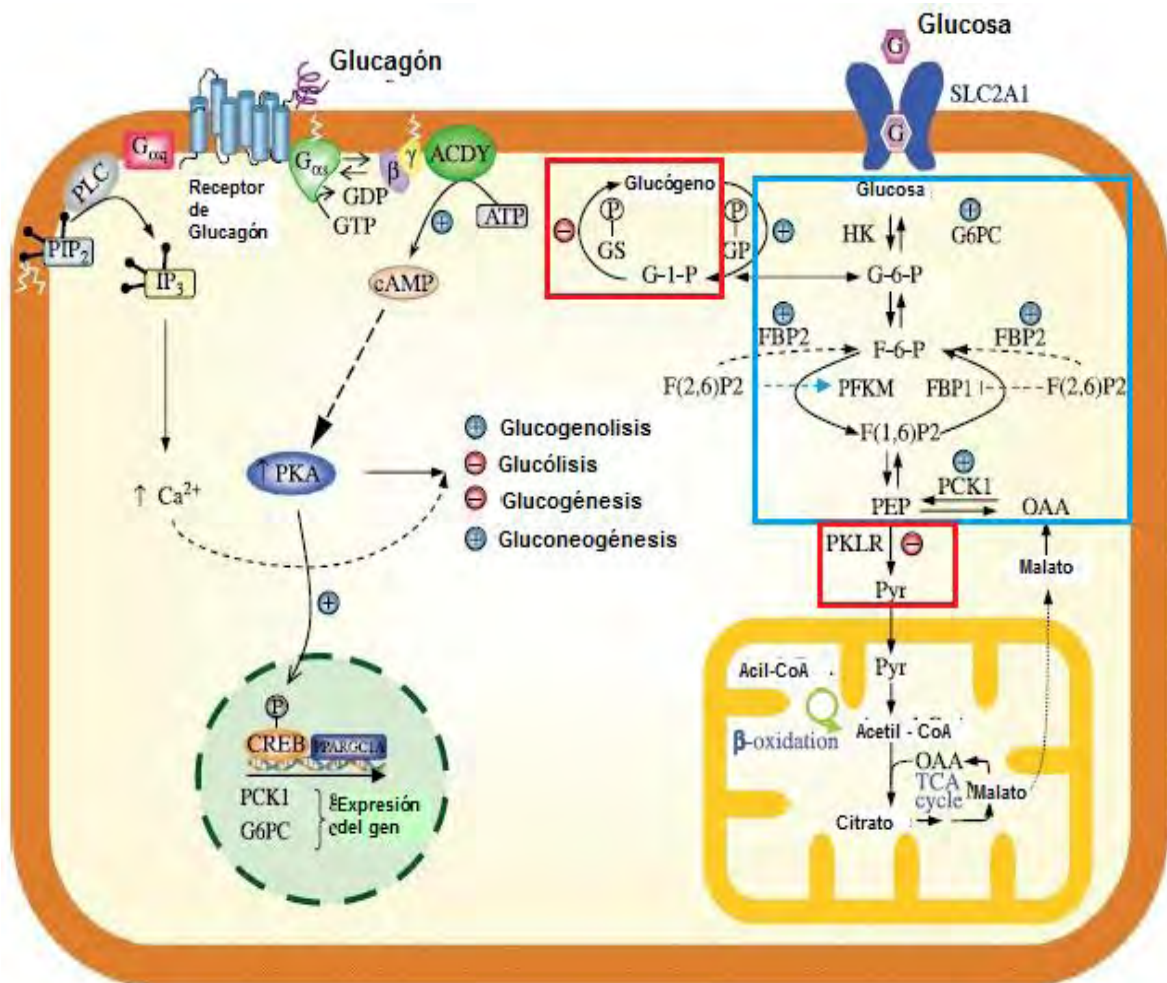


FIGURA 2.82.

VÍAS METABÓLICAS REGULADAS POR EL GLUCAGÓN

En la figura se aprecia la vía metabólica de la glucosa en presencia de la hormona glucagón; como ya se mencionó, el glucagón estimula la gluconeogénesis y la glucogenólisis e inhibe la glucólisis y la glucogénesis, esto mediante la activación de diferentes enzimas que participan en dichas vías metabólicas. En el cuadro azul se muestran las enzimas que son activadas y en rojo las que son inhibidas.

Imagen tomada de: Rosal, 2017: 1.

2.14.3.3.2. Receptor de superficie

El receptor de superficie del glucagón es una proteína perteneciente a la familia de proteínas G. En su mecanismo de acción sabemos que la unión de la hormona y su receptor, además de la hidrólisis de un grupo fosfato de una molécula de GTP [ver en anexo], propicia un cambio conformacional en la proteína receptora que resulta en la migración de su subunidad alfa hacia la enzima adenilciclasa, y su consecuente activación para transformar ATP [ver en anexo] en AMPc, que activa a la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA). [Ver Figura 2.83.] (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

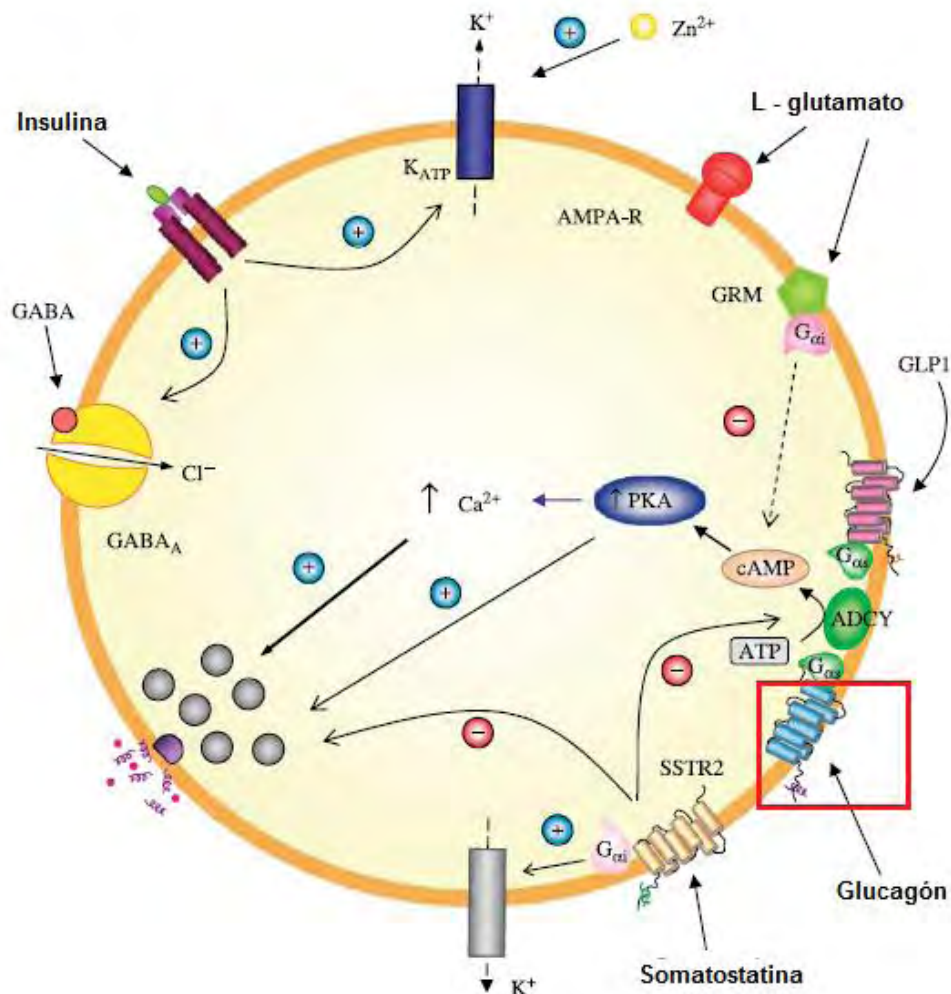


FIGURA 2.83.
RECEPTOR DE GLUCAGÓN

La figura indica la presencia del receptor de glucagón (cuadro rojo), el cual es un receptor perteneciente a los receptores acoplados a proteínas G, que al activarse dan como resultado la formación de AMPc en la célula y su aumento favorece la activación de la proteincinasa A, favoreciendo el aumento de calcio intracelular de la célula, propio de la familia de receptores de proteínas G (GPCR)

Imagen tomada de: Rosal, 2017: 1.

Se encuentra en varios tejidos del cuerpo y regula la homeostasis de glucosa por diferentes mecanismos en cada tejido, haciendo oposición a la acción antagonista que ejerce la insulina. (Universidad Central de Venezuela, 2011: 1)

El receptor de glucagón está presente en múltiples tejidos como el hígado, páncreas, corazón, riñón, cerebro y músculo liso. Por lo tanto, modula la respuesta múltiple en estos tejidos. La secretina al unirse a un receptor de glucagón permite la unión de un GTP a una proteína G conduciendo así a la activación de la adenilato ciclasa, la regulación de la homeostasis de la glucosa es la principal función de glucagón y de su receptor. El control de la homeostasis del glucagón y de la glucosa tiene como función proteger al organismo contra hipoglucemia y sus efectos nocivos potenciales, especialmente en el cerebro, que depende de un suministro continuo de glucosa, su principal combustible metabólico. Estas defensas incluyen disminución de la secreción de insulina y aumento de la secreción de adrenalina y el glucagón. Brandan, Llanos, Miño & Rodríguez, 2011: 7)

2.14.4. SOMATOSTATINA

La GHIH (Growth hormone inhibiting hormone) o somatostatina [ver Figura 2.84.] se sintetiza en forma de pro-hormona con 116 aa. A partir de ella se producen dos péptidos activos, uno de 14 aa y otro de 28 aa. La somatostatina posee receptores acoplados a proteínas G inhibitorias (G_i), además de localizarse en cerebro, también se encuentra en otros órganos, por lo que inhibe la secreción de diferentes hormonas. (Herrera, Ramos & Roca, 2014: 389)

2.14.4.1. Estructura bioquímica, función y acción

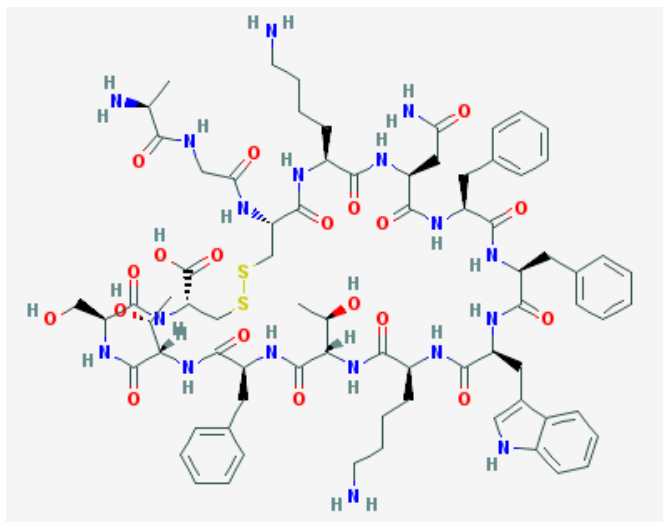


FIGURA 2.84.

ESTRUCTURA DE LA SOMATOSTATINA

Hay dos formas de la somatostatina y la mayor parte de somatostatina se encuentra en las células D, que contienen principalmente somatostatina-28, mientras que la somatostatina-14 se encuentra primordialmente en neuronas y fibras nerviosas intestinales. (Romero & Herrera, 2002: 503)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2nL7bkC>, Fecha de consulta 8 de Diciembre del 2017.

Como se mencionó anteriormente la somatostatina inhibe la secreción de numerosas hormonas, entre ellas la hormona del crecimiento, la insulina, el glucagón, la gastrina, el péptido intestinal vaso activo (VIP) [ver en 🌐 anexo] y la hormona estimulante de tiroides. (Costanzo, 2014: 446)

Sus acciones [ver Tabla 2.13.] están mediada a través de la unión a una de receptores específicos de alta afinidad acoplados a la proteína G. Se han identificado 5 subtipos de receptores para la somatostatina; SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5. Estos receptores están formados por proteínas de 364 a 418 aminoácidos, que muestran de un 42 a un 60% de identidad entre los diferentes subtipos. Estos receptores al unirse a las proteínas G inhiben la actividad adenil ciclasa. Los receptores SSTR1-4 se unen con alta afinidad tanto a la somatostatina 14 como a la somatostatina 28; sin embargo, el subtipo de receptor SSRT5 tiene mayor afinidad por la somatostatina 28. (Cnedrós, 2006: 16)

En la hipófisis se encuentran los receptores SSTR1, 2 y 5. El receptor SSTR2 es el principal mediador de la inhibición de la secreción de la GH. (Cnedrós, 2006: 17)

TABLA 2.13.
ACCIONES DE LA SOMATOSTATINA EN DIFERENTES ÓRGANOS

Tabla tomada de: Cnedrós, 2006: 17.

Órgano	Acción
Hipófisis	Inhibición de la secreción de la GH Inhibición de la secreción de la TSH
Páncreas	Endocrina: Inhibición de la secreción de la insulina. Inhibición del glucagón [ver ejemplo en Figuras 2.85. y 2.86.]. Inhibición del polipéptido pancreático. Exocrina: Inhibición del bicarbonato y secreción enzimática.
Tracto gastrointestinal	Secreción hormonal del intestino: Inhibición de la secreción de gastrina [ver ejemplo en Figuras 2.85. y 2.86.], secretina, colecistoquinina, VIP, motilina, enteroglucagón, neurotensina. Secreción exocrina: Inhibición de la secreción del ácido gástrico, pepsina y factor intrínseco, fluido colonico y bilis. Actividad motora: Inhibición del vaciado gástrico y contracción de la vesícula biliar. Absorción: Disminuye la velocidad de absorción del Ca ²⁺ , glucosa, aminoácidos, triglicéridos y agua.
Tiroides	Inhibición de la liberación de tiroxina (T4), triyodotiroxina (T3),

	inhibición de la secreción de calcitonina.
Suprarrenal	Inhibición de la angiotensina II estimulada por la secreción de aldosterona, inhibición de la acetilcolina estimulada por la secreción de catecolaminas medulares.
Riñones	Inhibición de la liberación de renina; inhibición de la hormona antidiurética mediada por la absorción de agua.

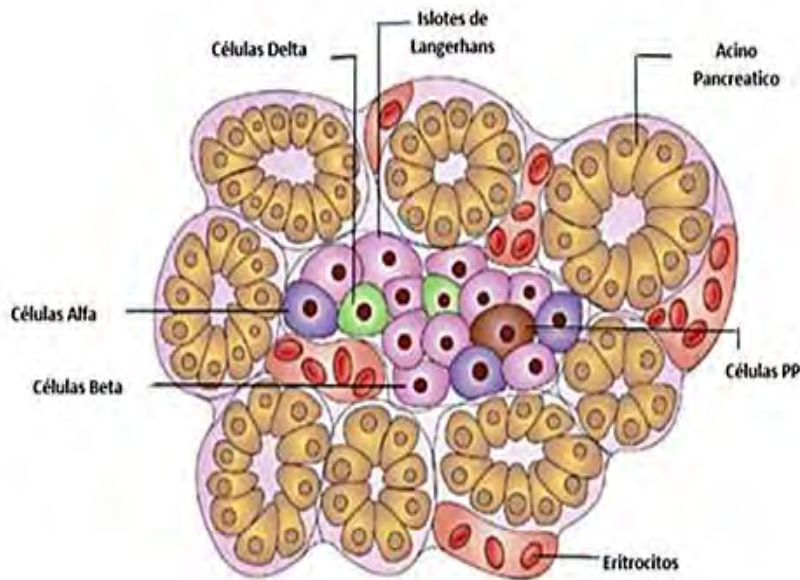


FIGURA 2.85.

ISLOTE DE LANGERHANS, INHIBICIÓN Y SECRECIÓN DE LAS CÉLULAS ALFA Y BETA

Se muestran las células α , β y γ , con su respectiva hormona que sintetiza y secreta. La somatostatina inhibe la secreción del glucagón y la insulina media la inhibición de las células α y β .

Imágenes tomadas de: <http://bit.ly/2yQtwRC>, Fecha de consulta 8 de Diciembre del 2017;

<http://go.nature.com/2n2iKBU>, Fecha de consulta 23 de enero del 2018.

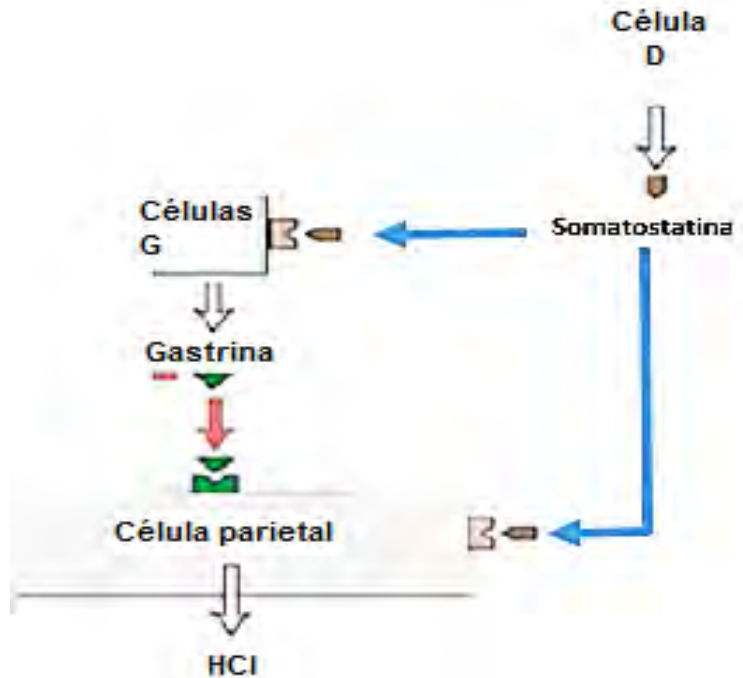


FIGURA 2.86.

INHIBICIÓN DE LA GASTRINA POR LA SOMATOSTATINA


Al ser producida por células D del estómago, que están ubicadas junto a las células G y las células parietales, inhibe la secreción de HCl. Puede hacerlo mediante la inhibición directa a la célula parietal o inhibiendo la gastrina desde la célula G
 Imagen modificada de: Sabyasachi, 2012: 432.

2.14.5. GASTRINA

La gastrina se presenta con un péptido de 34 aminoácidos o de 17 residuos, es producida por las células G ubicadas en glándulas gástricas antrales. Estimula la secreción gástrica de HCl y el pepsinógeno. (Voet, Voet, & Pratt, 2006: 1237)

La liberación de gastrina es estimulada por los aminoácidos y por las proteínas parcialmente digeridas, así como por el nervio vago en respuesta a la distensión se inhiben por el HCl y por otras hormonas gastrointestinales. (Voet, Voet, & Pratt, 2006: 1237)

2.14.5.1. Estructura bioquímica y tipos

La gastrina [ver en  anexo] [ver Figura 2.87.] es segregada por las células G en el antro del estómago. La variante de la gastrina de 17 aminoácidos, denominada G₁₇ o gastrina “pequeña”, es la que se segrega en respuesta a una comida, estas dos gastrinas pueden sulfatarse siendo gastrina tipo II o no sulfatarse siendo gastrinas tipo I. Otra variante es la minigastrina de 14 aminoácidos (G-14) que puede aparecer sulfatada siendo una gastrina tipo II. Pero en el periodo interdigestivo (entre comidas) se segrega una variante de 34 aminoácidos denominada G₃₄ o gastrina “grande”. Por lo tanto, la mayor parte de la

gastrina sérica está en forma de G₃₄, y cuando se ingiere una comida se segrega G₁₇. (Costanzo, 2014: 334)



FIGURA 2.87.
ESTRUCTURA DE LA GASTRINA “PEQUEÑA” Y “GRANDE”

La glutamina N-terminal es modificada para crear un residuo piroglutamil, esta modificación la hace resistente a carboxi- y aminopeptidasas. En el cuadro se muestra si la R es sulfatada, siendo gastrina tipo II, o no sulfatada siendo gastrina tipo I. El último fragmento presenta la actividad potente de la gastrina.


Imagen modificada de: Boron, Boulpaep, 2017: 868.

Cada variante tiene su vía biosintética que comienza por su propio precursor, una molécula de progastrina. Su actividad biológica de la gastrina lo da un fragmento mínimo llamado tetrapéptido C-terminal. (Costanzo, 2014: 335)

2.14.5.2. Función y mecanismo de acción bioquímico

Las funciones de la gastrina están coordinadas por promover la secreción de iones hidrogeno (H⁺) desde las células parietales gástricas. Liberada por las células G del antro gástrico en respuesta a un neurotransmisor específico, secretado por las terminaciones nerviosas entéricas, conocido como péptido liberador de gastrina (GRP) o bombesina, en respuesta a la presencia de oligopéptidos en la luz gástrica. Además, la liberación de la gastrina también se da por la estimulación del nervio vago a las células D. (Barrett, Barman, Boitano & Brooks, 2010: 458)

La gastrina es transportada a través de la circulación sanguínea hasta las glándulas del fondo gástrico, donde se une a los receptores no solo en las células parietales para la secreción activa, sino también en las células semejantes a las células enterocromafines (ECL), estas se hallan en la glándula y liberan histamina, esta histamina liberada activa la secreción de la célula parietal la unirse a los receptores de histamina H₂. (Barrett, Barman, Boitano & Brooks, 2010: 459)

La gastrina se une a un receptor específico de la célula parietal que ha sido identificado como el receptor de gastrina-colecistocinina de tipo 2 (CCK₂) [ver en  anexo]. Se han identificado dos receptores de CCK relacionado, CCK₁ y CCK₂. Aproximadamente el 50% de sus secuencias de aminoácidos son idénticas y ambos están acoplados a proteína G.

El receptor CCK_2 tiene más afinidad por la gastrina que el receptor CCK_1 . Una vez que el receptor CCK_2 se une con la gastrina, el receptor se acopla a una $G\alpha_q$ y activa la misma vía de la PCL que la ACh; este proceso produce un aumento de la concentración de Ca^{2+} y la activación de la PKC. [Ver Figuras 2.88. y 2.89.] (Boron & Boulpaep, 2017: 867)

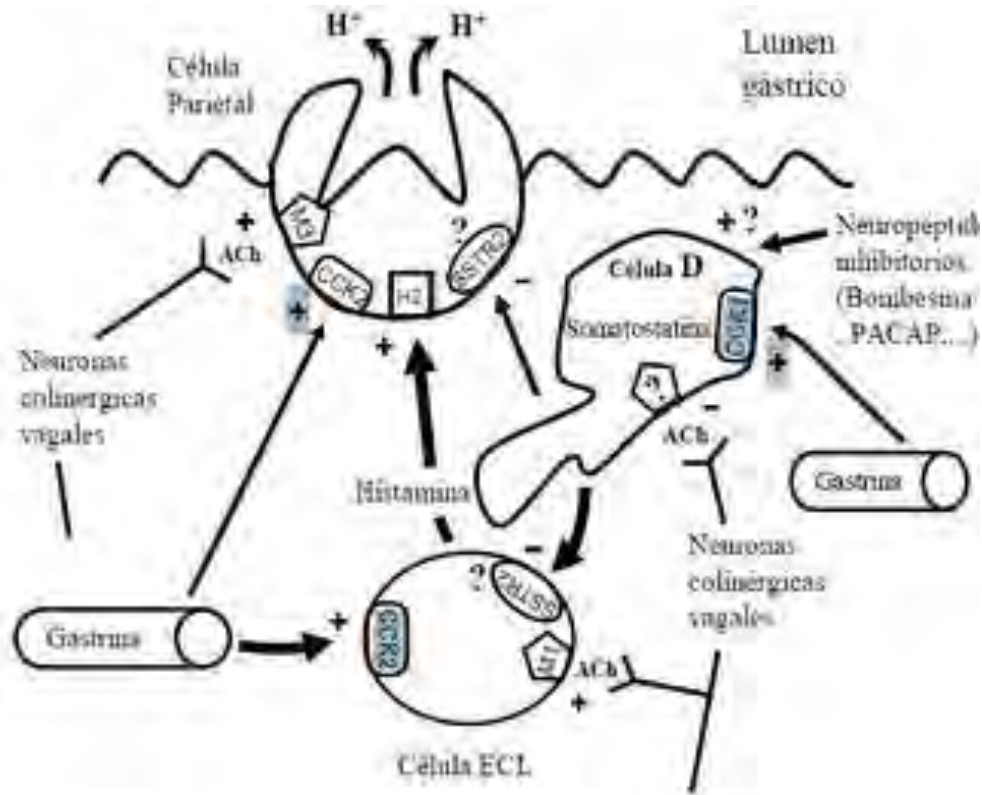


FIGURA 2.88.

ACTIVIDAD DE LA GASTRINA EN LA SECRECIÓN DE HCl

Se observa la acción de la gastrina de forma directa como indirecta. En la forma directa se une a los receptores CCK_2 presentes en la célula parietal y así promueve la liberación de iones hidrogeno. En la forma indirecta se una a los receptores CCK_2 presentes en las células ECL para liberar histamina que actúa en las células parietales mediante los receptores de histamina H_2 , igualmente promoviendo la liberación de iones hidrogeno.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2B6aXe4>, Fecha de consulta 09 de Diciembre de 2017.

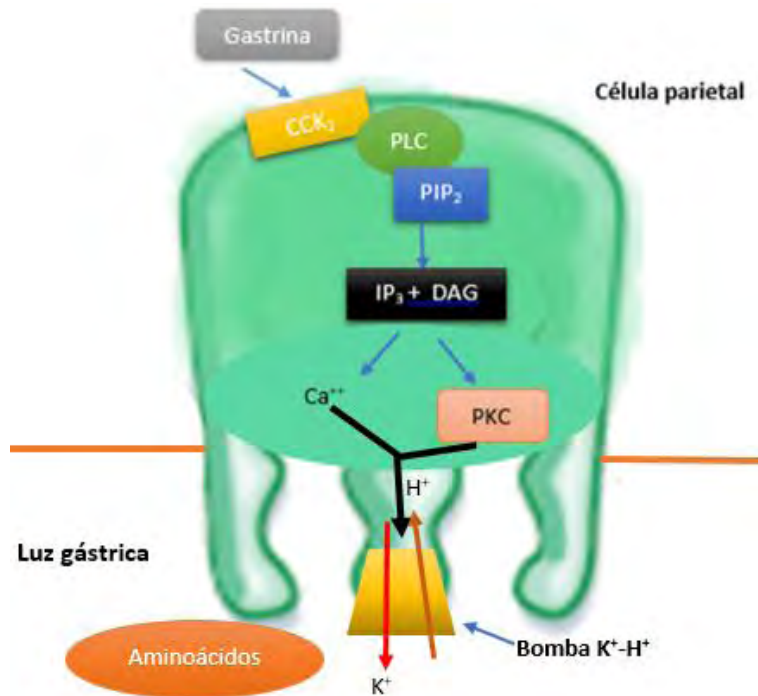



FIGURA 2.89.

MECANISMO DE ACCIÓN DIRECTA DE LA GASTRINA EN LA CÉLULA PARIETAL

La gastrina al unirse al receptor CCK₂ activa la cascada empezando por la proteinlipasa C (PLC) que transforma al fosfatidil inositol 4,5- difosfato (PIP₂) en inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ produce la liberación de Ca²⁺ de las reservas internas, mientras que el DAG activa la proteína cinasa C (PKC), ambos activan la bomba H⁺ /K⁺ para liberar iones hidrógenos en la luz gástrica para la formación de HCl. (Boron & Boulpaep, 2017: 867)

Imagen de elaboración propia.

2.14.6. POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

El polipéptido pancreático [ver Figura 2.90.] [ver en  anexo] humano es de tipo lineal y contiene 36 aminoácidos y es producido por las células F de los islotes. Tiene relación estrecha con otros dos polipéptidos con igual número de aminoácidos, que son el polipéptido YY, péptido gastrointestinal y el polipéptido Y, que se encuentra en el cerebro y el sistema nervioso autónomo. (Barrett, Barman, Boitano & Brooks, 2010: 446)

2.14.6.1. Estructura bioquímica y mecanismo de acción

Los efectos del polipéptido pancreático incluyen inhibición de la secreción exocrina pancreática, contracción de la vesícula biliar, modulación de la secreción de ácido gástrico y la motilidad gastrointestinal. (Raff & Levitzky, 2013: 678)

Las acciones del polipéptido pancreático están mediadas por receptores específicos. Se han identificado cinco receptores que se unen a NPY, PYY y PP. Son Y¹ a Y⁶, Y¹ e Y² son los receptores primarios de NPY y PYY. El receptor Y⁴ tiene especificidad por PP con una alta afinidad que los otros polipéptidos. Este receptor está presente en varios tejidos,

incluso el cerebro, pero es más abundante en el colon. Es un receptor heptahelico acoplado a la proteína G que actúa a través de Gi y Go para inhibir la formación de AMPc. (Williams, 2014: 3)

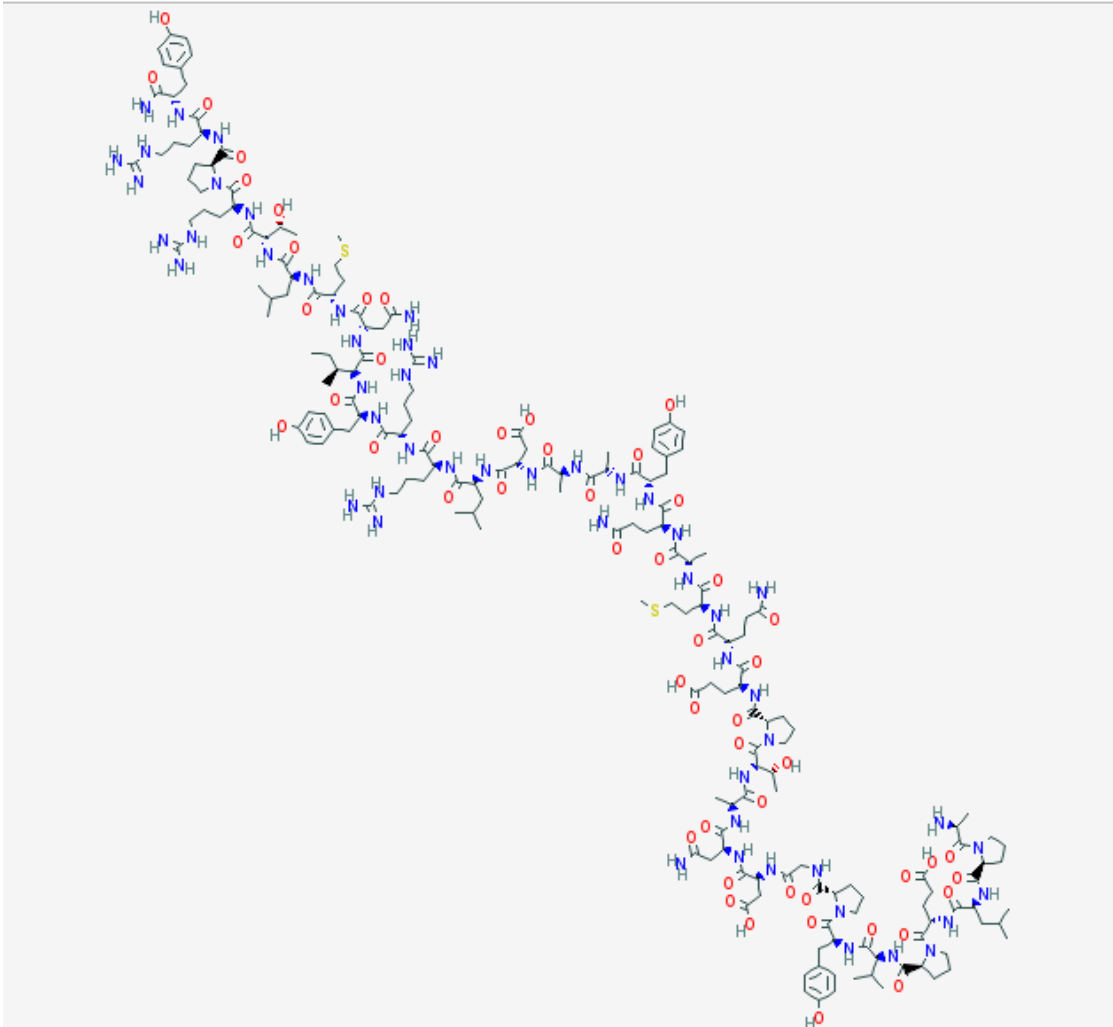


FIGURA 2.90.

ESTRUCTURA DE POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

El polipéptido pancreático (PP) es un miembro de la familia NPY. Este péptido biológicamente activo se caracteriza por una sola cadena de 36 aá. El PP tiene un peso molecular de 4,240 Da. (University of Nottingham, 2015: 1)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2jfXYiS>, Fecha de consulta 09 de Diciembre de 2017.

2.15. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO

- a) Construye una tabla donde se resuma la información de todas las hormonas vistas en el presente capítulo: glándula secretora, hormona, naturaleza química, órgano blanco, receptor, peso molecular y función.
- b) Completa el siguiente párrafo:
Las principales proteínas plasmáticas transportadoras de hormonas tiroideas son; la (1) _____, que tiene una alta afinidad por T₄, la (2) _____, que a pesar de no tener alta afinidad por estas hormonas se encuentra en grandes cantidades y la (3) _____, cuya importancia radica en el transporte de T₄ hacia el SNC.
- c) Explica brevemente, ¿qué es una gammagrafía tiroidea y cuál es su utilidad?
- d) Diga cómo se clasifican las hormonas en base a su estructura molecular y sus características generales.
- e) ¿Cuáles son las hormonas sintetizadas por las glándulas suprarrenales en cada una de sus zonas anatómicas?

CAPÍTULO 3. BIOQUÍMICA DE NEUROTRANSMISORES

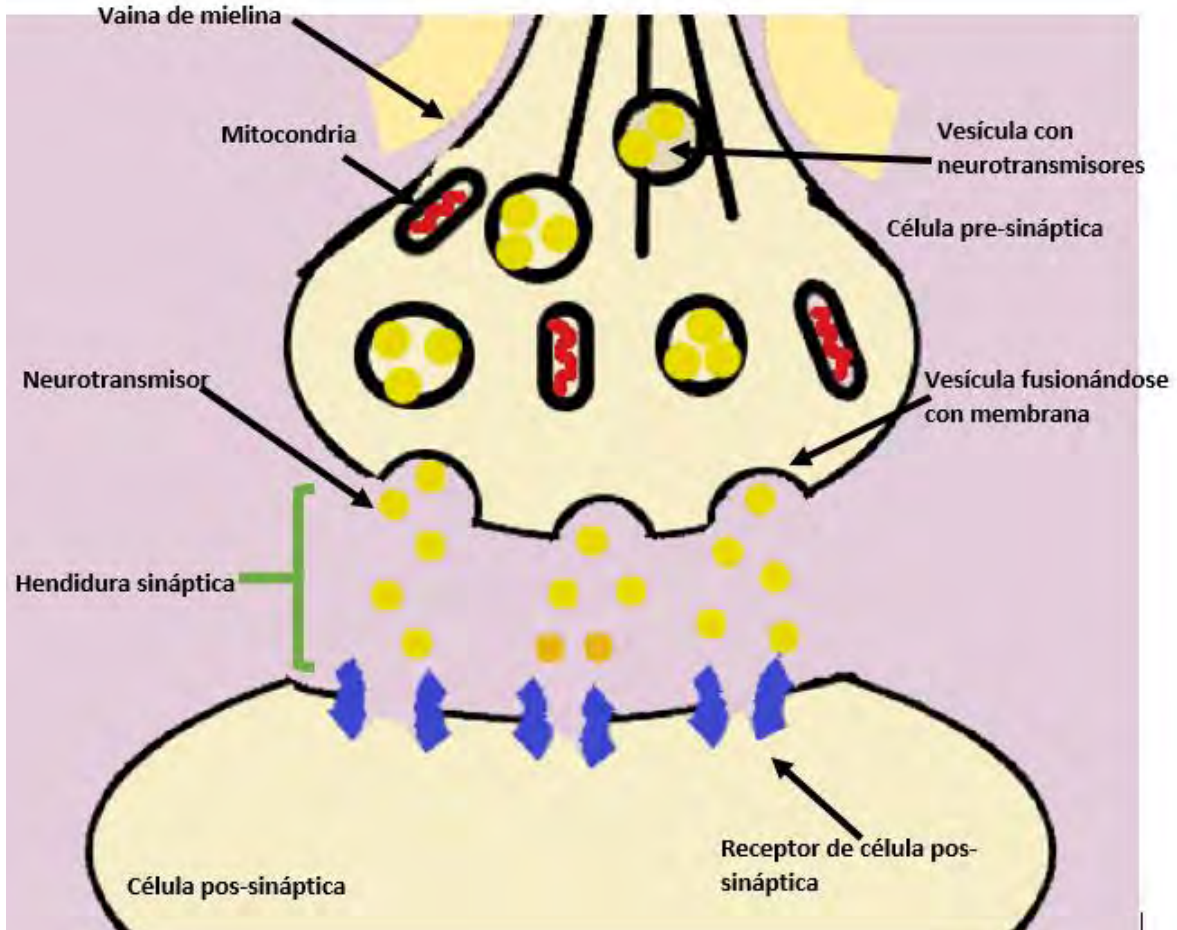


FIGURA 3.
SINAPSIS NEURONAL

La sinapsis es una región de comunicación entre una terminación del axón y una célula blanco (neurona o no), que consiste en la liberación de reguladores químicos llamados neurotransmisores por la brecha o hendidura sináptica. (Ira, 2011: 151)

Imagen de elaboración propia.

3.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO

Estudiar el proceso de comunicación neuronal que se efectúa en las sinapsis químicas, para conocer la bioquímica de los neurotransmisores desde la biosíntesis, mecanismos de acción, receptores postsinápticos y catabolismo de los mismos, enfatizando su importancia en la función del sistema nervioso, a través de esquemas, texto y un cuestionario final que reforzará los conocimientos aprendidos.

3.2. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso es un conjunto de órganos y estructuras de tejido nervioso cuya función es la de captar y procesar señales que coordinan movimientos y actividades de otros sistemas, a través de su unidad funcional básica: la neurona. [Ver Figura 3.1.] (Sánchez, 2017: 1)

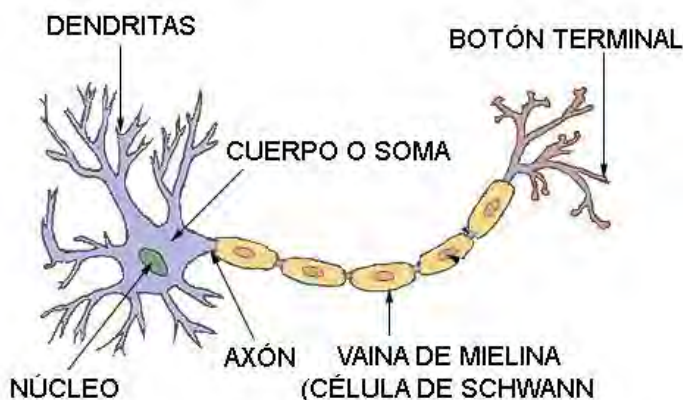


FIGURA 3.1.
ESTRUCTURA DE LA NEURONA

La neurona es la unidad funcional del sistema nervioso; en general, el botón terminal de una neurona presináptica y las dendritas de una neurona postsináptica forman la sinapsis, un sitio de comunicación neuronal.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2AtD4kA>, Fecha de consulta 4 de diciembre del 2017.

El sistema nervioso se divide estructuralmente en dos: sistema nervioso central (SNC) que se integra a su vez por el cerebro y la médula espinal; y el sistema nervioso periférico (SNP). El SNC analiza, organiza y manda señales a todo el cuerpo, mientras que el SNP envía información tanto del interior como del exterior, a través de los nervios que están fuera del SNC, sirviendo como un puente entre los dos sistemas. (Sánchez, 2017: 1)

Dentro del sistema nervioso se encuentran millones de neuronas conectadas entre sí para formar una red de comunicación que transmite señales dentro del sistema nervioso. Así el sitio donde dos neuronas mantienen una comunicación interneuronal funcional se denomina sinapsis; cada neurona es capaz de comunicarse con aproximadamente unas 1000 o más neuronas, recibiendo conexiones de todas ellas. (Snell, 2010: 49)

Esta comunicación se produce casi siempre cuando el axón de una neurona (presináptica) y la dendrita de una segunda neurona (postsináptica) se aproximan a la

sinapsis, o bien en otros tipos de comunicación, se producen entre los axones de dos neuronas diferentes. Las sinapsis también se pueden clasificar en dos tipos según su naturaleza: químicas y eléctricas. (Snell, 2010: 50)

Las sinapsis eléctricas son uniones intercelulares de comunicación que poseen canales, que van desde el citoplasma de la neurona presináptica hasta el citoplasma de la neurona postsináptica; son mucho menos frecuentes que las sinapsis químicas y en ellas se produce una corriente iónica entre las dos neuronas para que así rápidamente se disemine una actividad, pudiendo lograr que un grupo de neuronas con la misma función actúen en conjunto; por lo tanto este tipo de sinapsis puede ser bidireccional. (Snell, 2010: 53) Las sinapsis químicas son unidireccionales; en ellas una sustancia química conocida como neurotransmisor, pasa a través de las células y se fija a un receptor de membrana específico en su célula blanco; esta conexión tiene un efecto diferente según el neurotransmisor del que se hable. (Snell, 2010: 50)

3.3. DEFINICIÓN DE NEUROTRANSMISORES

Por definición un neurotransmisor es una sustancia sintetizada por una célula nerviosa presináptica, que unida a su receptor en la membrana postsináptica funciona como activador principal alterando el funcionamiento de esta célula. Adicionalmente, en esta sinapsis química se pueden transmitir otras sustancias (neuromoduladores o cotransmisores) que no funcionan como activadores principales, pero que si son capaces de modificar la actividad del activador principal. (Snell, 2010: 50) (Biblioteca Digital, 2017: 1) Una vez que el neurotransmisor ha cumplido su función, se libera del receptor y es desactivado inmediatamente; esa desactivación puede efectuarse por degradación química (catabolismo) o bien por reabsorción del neurotransmisor en el bulbo terminal presináptico. (Barr & Kiernan, 1994: 26) (Koolman & Röhm, 2012: 362)












3.3.1. CLASIFICACIÓN

Los neurotransmisores pueden agruparse de diferentes maneras, sin embargo, según su naturaleza estos pueden ser: peptídicos, aminoácidos o derivados de ellos y aminoras, ubicados por diferentes autores de acuerdo a su naturaleza química o bien de acuerdo a su función se clasifican como: inhibitorios y excitatorios.

3.3.1.1. Naturaleza química: Peptídicos, aminoácidos y derivados de aminoácidos


Según su naturaleza química los neurotransmisores pueden ser aminoácidos, derivados, aminoácidos, aminoras o peptídicos; los primeros dos son de bajo peso molecular, mientras que los peptídicos al ser estructuralmente más grandes, también tienen un peso molecular mayor. Los neurotransmisores que son derivados de aminoácidos, también se conocen como aminoras y se forman a partir de descarboxilación de aminoácidos. Existen también otros neurotransmisores como la acetilcolina [ver en 🌐 anexo], cuya naturaleza no está entre las mencionadas y solo se definen como no peptídicos. (Sonzini, 2017: 1) (Koolman & Röhm, 2012: 362) En la Tabla 3.1. se resume este tipo de clasificación:

TABLA 3.1.
CLASIFICACIÓN DE LOS NEUROTRANSMISORES
 Tabla modificada de: Sonzini, 2017: 1; Koolman & Röhm, 2012: 363.

Naturaleza	Aminoácido	
Derivados de aminoácidos o aminas	Dopamina [ver en  anexo]	
	Noradrenalina [ver en  anexo]	
	Adrenalina [ver en  anexo]	
	Idolaminas	Serotonina [ver en  anexo]
	GABA [ver en  anexo]	
	Histamina [ver en  anexo]	
	Melatonina	
Aminoácidos	Glutamato [ver en  anexo]	
	Aspartato [ver en  anexo]	
	Glicina [ver en  anexo]	
Peptídicos	Sustancia P [ver en  anexo]	
No peptídicos	Acetilcolina [ver en  anexo]	


3.3.1.2. Función: Inhibitorios y excitatorios

De acuerdo a la función que desempeñan los neurotransmisores, también se pueden clasificar como inhibidores o excitadores. (Uncor, 2017: 1)

Los excitadores actúan permeabilizando la membrana de la neurona postsináptica al sodio [ver en  anexo]; entre ellos están: acetilcolina y noradrenalina. Los neurotransmisores inhibitorios por lo contrario refuerzan la impermeabilidad de la neurona postsináptica al sodio evitando su activación; la utilidad de estos está en limitar el registro consciente de una gran cantidad de estímulos que actúan al mismo tiempo en el sistema nervioso, y permitiéndole concentrar la atención sobre un número reducido de los mismos. (Uncor, 2017: 1)



3.3.2. BIOSÍNTESIS Y CATABOLISMO DE:

3.3.2.1. Acetilcolina

La acetilcolina [ver en  anexo] fue el primer neurotransmisor que se caracterizó químicamente en 1929. Este neurotransmisor puede considerarse como excitatorio o inhibitorio según el tipo de sinapsis donde participe. (Castillero, 2017: 1)

A los elementos que se encargan de la biosíntesis y catabolismo de la acetilcolina se les conoce como sistema colinérgico, en general de un 5 a 10% del total de sinapsis son de

tipo colinérgico y deben su nombre a la actividad de la colina en estos sistemas. (Castillero, 2017: 1)

La acetilcolina es un neurotransmisor sintetizado a partir de colina, que se acumula en las neuronas colinérgicas al igual que la acetil CoA [ver en  anexo], estas dos por acción de la colina acetiltransferasa (CAT) [ver en  anexo], sintetizan a la acetilcolina en el citoplasma neuronal [ver Figura 3.2.]; posteriormente es enviada al axón y a los botones terminales donde se almacena. (Flores & Segura, 2005: 318) (Castillero, 2017: 1)

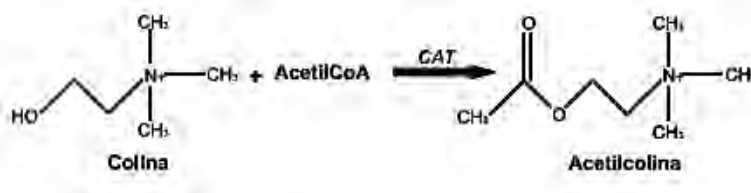







FIGURA 3.2.
BIOSÍNTESIS DE ACETILCOLINA

La acetilcolina es sintetizada a partir de colina y acetil CoA, gracias a la enzima colina acetiltransferasa (CAT), esta es una reacción que ocurre en el citoplasma de las neuronas presinápticas. (Flores & Segura, 2005: 318)


Imagen tomada de: Flores & Segura, 2005: 318.

La liberación de la acetilcolina puede ser directa o indirecta a través de vesículas presinápticas que se liberan por exocitosis el espacio sináptico; este segundo mecanismo involucra las siguientes etapas:

- Las vesículas introducen a la acetilcolina mediante una proteína transportadora y un gradiente electroquímico generado por una bomba de protones: ATPasa H^+/K^+ [ver en  anexo].
- Ya que la mayoría de estas vesículas se encuentran unidas al citoesqueleto en el botón terminal, también requieren la ayuda de otras proteínas que a través de su unión a proteínas del citoesqueleto, mueven a la vesícula hacia el espacio sináptico; estas proteínas se conocen como: sinapsinas I y II.
- Cuando el potencial de acción alcanza la sinapsis se genera a su vez un potencial de membrana que activa canales de calcio [ver en  anexo], el gradiente electroquímico junto a la calmodulina [ver en  anexo], activa las cinasas CaMK I y CaMK II, que son capaces de fosforilar a sinapsina I; mientras que también se activa la CaML II, que fosforila sinapsina II. Una cuarta cinasa que es capaz de fosforilar a las sinapsinas es la cinasa dependiente de AMPc [ver en  anexo] (PKA [ver en  anexo]).
- La unión de un grupo fosfato a las sinapsinas, debilita su unión a las vesículas presinápticas y esto facilita el paso de las mismas a la sinapsis.
- La fijación de las vesículas a la sinapsis ocurre a través del anclaje o “docking”, madurando y haciéndose aptas para la exocitosis.
- El impulso nervioso despolariza la terminal axónica y lleva su potencial de -70 mV hasta 20 o 30 mV; este voltaje abre los canales de calcio y eleva cerca de 1000 veces las concentraciones de este mineral llegado de 100 a 200 M.

- g) La elevación de la concentración de calcio activa a la proteína sinaptotagmina como un sensor de calcio que termina la fusión de la vesícula que libera a la acetilcolina.

[Ver Figura 3.3.] (Flores & Segura, 2005: 319)

La acetilcolina [ver en  anexo] liberada a la sinapsis se puede unir a sus receptores en sus células diana o bien puede ser hidrolizada (catabolismo) por acción de la enzima acetilcolinesterasa. (Flores & Segura, 2005: 318)

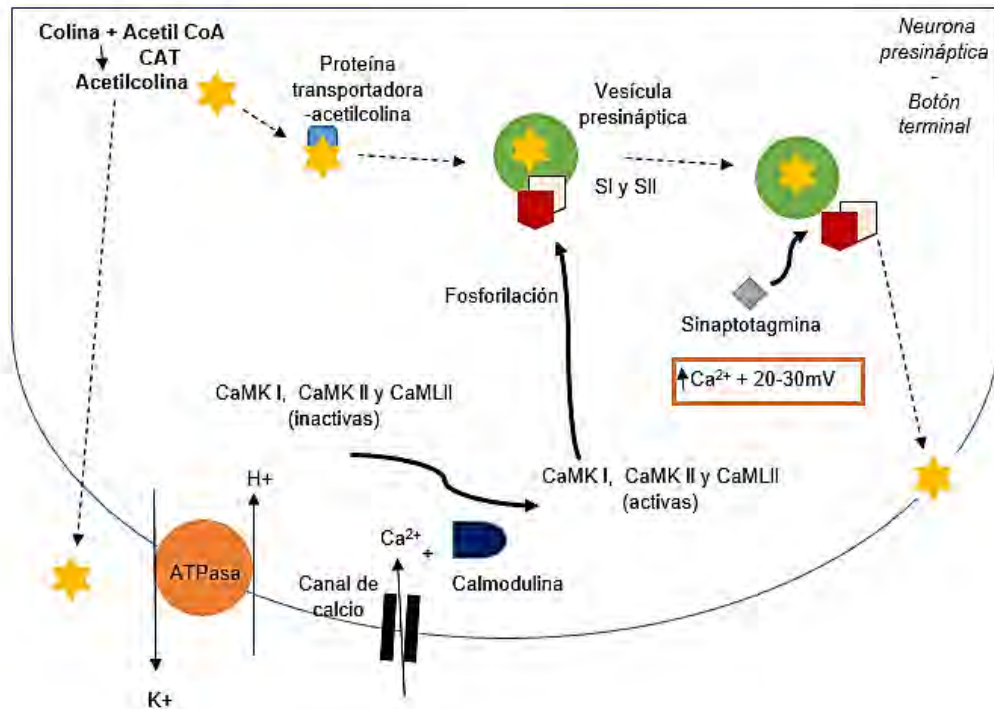


FIGURA 3.3.

BIOSÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA

La acetilcolina se sintetiza a partir de colina y acetil CoA; una parte de ella puede salir de la neurona presináptica directamente, mientras que otra parte es transportada a la vesícula presináptica (proceso favorecido por un gradiente electroquímico favorecido por la enzima ATPasa). Cuando el potencial de acción llega y activa canales de calcio, el ion junto a la calmodulina activan CaMK I, CaMK II y CaMK III, proteínas que fosforilan sinapsinas para facilitar con ello la movilidad de la vesícula presináptica; finalmente la activación de la proteína sinaptotagmina termina la fusión de la vesícula para liberar a la acetilcolina. (Flores & Segura, 2005: 319)

Imagen de elaboración propia.

La acetilcolina se une a dos tipos de receptores colinérgicos: uno de tipo muscarínico o mAChR que se encuentra acoplado a proteínas G y que requiere de segundos mensajeros para abrir canales iónicos, este se encuentra en el encéfalo y en el sistema nervioso parasimpático que controla funciones y actos involuntarios; y otro nicotínico o nAChR (nombre que recibe gracias a que puede activarse con nicotina y acetilcolina) que permite directamente la apertura de canales iónicos y que por ende actúa mucho más

rápido que el primero; sin embargo su función es solamente excitatoria, se encuentra en músculo. (Castillero, 2017: 1) (Flores & Segura, 2005: 319)

Los receptores muscarínicos (mAChR) están formados a su vez por dos subunidades alfa, una beta, una gamma y una épsilon [ver Figura 3.4.]; estas subunidades se componen a su vez de 4 regiones diferentes: M1 a M4, de las cuales M2 es la región más cercana a la luz del poro iónico y forma su revestimiento. (Flores & Segura, 2005: 319) (Karp, 2011: 169)

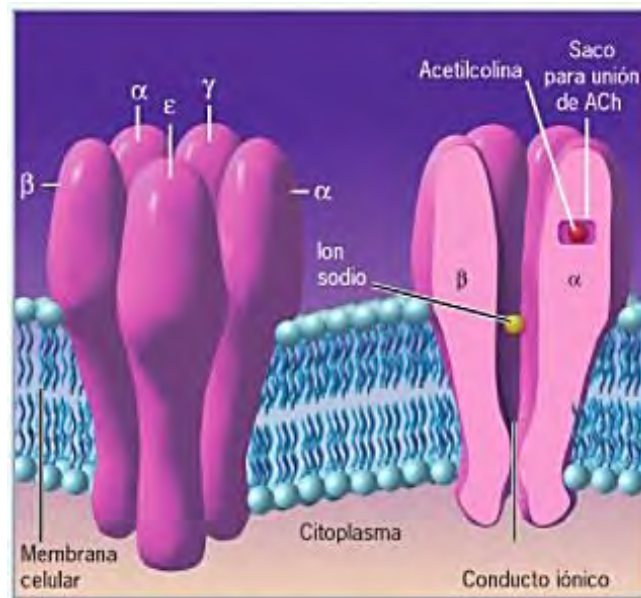


FIGURA 3.4.
RECEPTOR MUSCARÍNICO PARA ACETILCOLINA







Los receptores muscarínicos [ver en  anexo] o mAChR, para acetilcolina se forman de 5 subunidades que a su vez se componen de 4 regiones: M1, M2, M3 y M4.



Imagen tomada de: Karp, 2011: 169.

La mayoría de los receptores mAChR son acoplados a proteínas G [ver en  anexo], teniendo como segundo mensajero al AMPc, que puede tener como efecto:


- a) La activación de PKC [ver en  anexo], una enzima que cataliza la transferencia de grupos fosfato del ATP [ver en  anexo] a residuos serina o treonina de proteínas específicas; esta unión a su vez regula la activación de canales iónicos y de proteínas de la regulación de genes específicos.
- b) Regulación directa de canales iónicos como es el caso de los canales catiónicos no selectivos.
- c) Regulación de la expresión genética gracias a la fosforilación de la proteína nuclear CREB (elemento de unión de respuesta de AMPc) por parte de PKC. Este paso estimula la transcripción de varios genes que codifican la síntesis de varios neuropéptidos.


(Flores & Segura, 2005: 321)


Algunos mAChR también pueden inducir la actividad de otros segundos mensajeros como lo son el IP_3 [ver en  anexo] y DAG [ver en  anexo]; el primero de ellos promueve la liberación de iones de calcio ya que su receptor de este mensajero es un canal iónico que cambia su formación y se abre al unirse el IP_3 . (Flores & Segura, 2005: 322)

En su función inhibitoria, las regiones M2 y M4 se acoplan a proteína G [ver en  anexo] fracción beta y gama provocando la unión a adenililciclasa [ver en  anexo] tipo I, que está libre y por lo tanto no genera AMPc deteniendo todas las funciones del neurotransmisor. (Flores & Segura, 2005: 322) (Karp, 2011: 169)

3.3.2.2. Catecolaminas: dopamina, noradrenalina y adrenalina

Las catecolaminas son compuestos que poseen en su estructura un grupo catecol y en su cadena lateral un grupo amino; estas hormonas son secretadas por la médula de las glándulas adrenales. En este grupo encontramos a la dopamina (DA), la noradrenalina (NA) [ver en  anexo] y la adrenalina (A). (Brandan, Llanos, Ruiz & Rodríguez, 2010: 2)

Todas las catecolaminas son sintetizadas a partir de tirosina [ver en  anexo], un aminoácido que entra en la neurona por transporte activo, una vez dentro, la síntesis sucede en el citosol y los gránulos cromafines. Las reacciones para síntesis de estos neurotransmisores son:

- a) Hidroxilación. El aminoácido tirosina se convierte en dihidroxifenilalanina (DOPA) por acción de la tirosina-hidroxilasa (TH), en presencia de oxígeno, hierro y tetrahidropteridina (cofactor).
- b) Descarboxilación. DOPA se convierte en dopamina (DA) gracias a la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos y piridoxal fosfato como cofactor; una vez formada, DA se transporta hasta el interior de las vesículas granulares.
- c) Hidroxilación. DA pasa a convertirse en noradrenalina (NA) por la dopamina-beta-hidroxilasa y en presencia de oxígeno y ácido ascórbico como el cofactor; NA es liberada al citoplasma después de esta reacción.
- d) Metilación. En esta reacción se metila NA, en el nitrógeno del grupo amino, lo que resulta en la formación de adrenalina (A) por actividad de la feniletanolamina-N-metil-transferasa (PNMT), usando oxígeno, magnesio [ver en  anexo] y 5-adenosil-l-metionina; finalmente al término de esta reacción A se transporta al interior de vesículas granulares donde se almacena.

[Ver Figura 3.5.] (Brandan & et.al., 2010: 2)

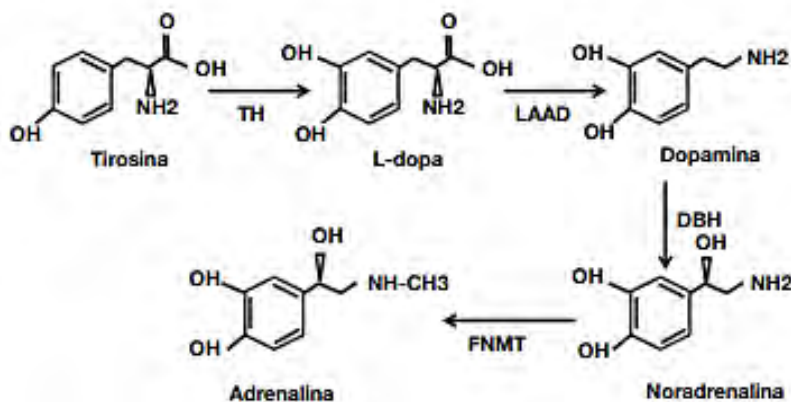


FIGURA 3.5.
SÍNTESIS DE CATECOLAMINAS

Se visualizan las reacciones de la síntesis de catecolaminas. TH: tirosina-hidroxilasa; L-dopa: dihi-droxifenilalanina; LAAD: descarboxilasa de L-aminoácidos-aromáticos; DBH: dopamina-β-hidroxilasa; FNMT: feniletanolamina-N-metil-transferasa. (Taira, Carranza, Bertera & Hocht, 2017: 95)

Imagen tomada de: Taira & et.al., 2017: 95.

El almacenamiento de NA y A, tiene lugar en las vesículas de la neurona, que también contiene a la enzima dopamina-beta-hidroxilasa, ATP y proteínas ácidas (cromograninas). Dentro de la vesícula estos neurotransmisores son protegidos del catabolismo. (Taira & et.al., 2017: 95)

El proceso de liberación de catecolaminas se favorece gracias a la despolarización neuronal, que aumenta la concentración de calcio para iniciar la exocitosis vesicular; el proceso en general se controla por la misma NA, que se liga a autorreceptores en la misma neurona (una forma de inactivación) e inhiben la liberación. En contraste son favorecedores de la liberación los receptores AT1, receptores nicotínicos y adrenoreceptores beta, que veremos más adelante. (Taira & et.al., 2017: 95)

La despolarización neuronal permite la entrada de calcio e inicia el proceso de exocitosis vesicular el cual está autorregulado por la NA, que se une a autorreceptores presinápticos que inhiben la liberación de catecolaminas. (Taira & et.al., 2017: 96)

El catabolismo de este grupo de neurotransmisores se da por inactivación enzimática con la participación de dos enzimas principalmente: COMT y MAO; MAO es una enzima mitocondrial de actividad oxidativa sobre la fracción citoplasmática de las monoaminas, razón por la cual actúa sobre DA, tiramina y triptamina, el tipo MAO-A (asociada a un aldehído reductasa) presenta selectividad para noradrenalina y serotonina, y genera metabolitos tipo glicol (3,4 dihidroxifenil etilenglicol y 3 metoxi 4 hidroximetilenglicol); mientras que el tipo MAO-B (asociada a una deshidrogenasa) la presenta para feniletilamina y bencilamina, y genera metabolitos ácidos (ácido 3,4 dihidroximandélico y ácido vanilmandélico). MAO-A y B pueden ser inhibidas por tres tipos de enzimas a su vez: pargilina (IMAO no selectivo), moclobemida (IMAO A) y selegilina (IMAO B). [Ver Figura 3.6.] (Taira & et.al., 2017: 96)

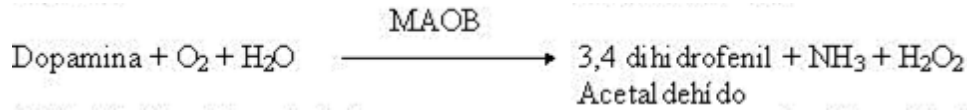


FIGURA 3.6.
REACCIÓN DE CATABOLISMO DE LA DOPAMINA

Se visualiza la reacción de catabolismo de la dopamina por la enzima MAO-B. Imagen de elaboración propia.

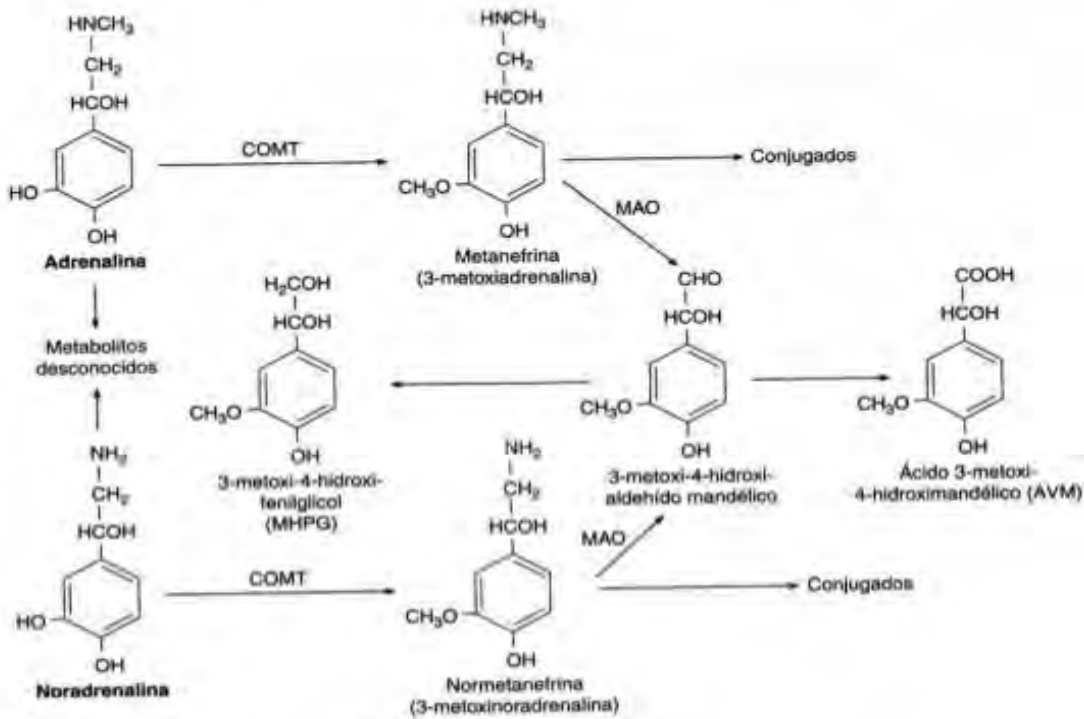


FIGURA 3.7.
CATABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS: ADRENALINA Y NORADRENALINA

Se resume el proceso de inactivación de las catecolaminas: adrenalina y noradrenalina, a través de las enzimas MAO y COMT.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2j9nt1D>, Fecha de consulta 5 de diciembre del 2017.

Por otro lado COMT es una enzima que puede estar asociada a la membrana celular, con una fracción soluble en el citoplasma; su función consiste en la metilación del grupo N-hidroxilo del núcleo catecol transfiriendo el radical metilo de la S-adenosilmetionina y precisa Mg^{2+} para su actividad, los metabolitos que genera de esa manera COMT son: metanefrina, normetanefrina, 3 metoxi 4 hidroximetilenglicol y ácido vanilmandélico, y los inhibidores son la entecapona y la tolcapona. [Ver Figura 3.7.] (Taira & et.al., 2017: 96)

Otra manera de inactivar a las catecolaminas es por captación celular, ya sea por la misma neurona en sus terminales nerviosas, que captan el neurotransmisor recién liberado por transporte activo pasando al citoplasma y siendo transportada de nuevo a los gránulos esperando ser liberada por un nuevo estímulo nervioso. La captación también puede ser extraneuronal, aunque otras células suelen tener menor afinidad por las catecolaminas es comparación con la neurona; sin embargo, una vez captada la

catecolamina por transporte activo, esta no se almacena sino que se metaboliza por MAO y COMT. (Taira & et.al., 2017: 97) La siguiente figura resume los procesos vistos en el metabolismo de las catecolaminas, desde su síntesis hasta su inactivación:

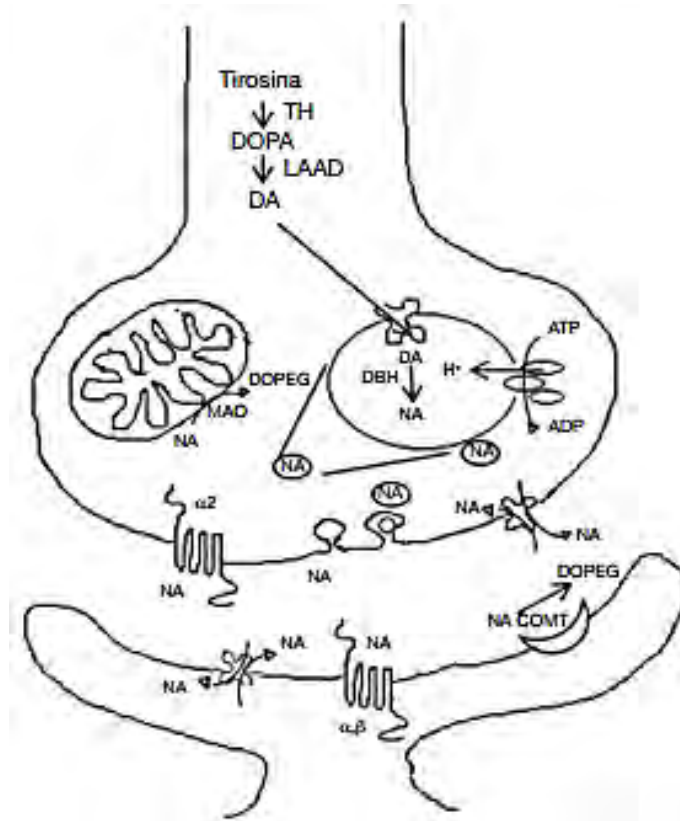


FIGURA 3.8.

ESQUEMA GENERAL DE BIOSÍNTESIS, ALMACENAMIENTO, LIBERACIÓN E INACTIVACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS: DOPAMINA Y NORADRENALINA

Se visualiza el metabolismo de las catecolaminas: dopamina y noradrenalina, que se sintetizan a partir de la tirosina en la neurona presináptica, son almacenadas en vesículas y liberadas gracias a la elevación en la concentración de calcio por el impulso nervioso. Una vez sintetizadas, estas pueden ser liberadas y captadas de nuevo por la neurona presináptica, ser inactivadas o bien ser captadas por las células blanco donde actúan.

Imagen tomada de: Taira & et.al., 2017: 96.



En las células blanco de las catecolaminas existen diferentes tipos de receptores conocidos como adrenoreceptores, que están acoplados a proteínas G [ver en  anexo] y que dependiendo del subtipo de esta proteína al que se encuentren unidos, ocasionarán distintas respuestas celulares. Los adrenoreceptores se subdividen en adrenérgicos y dopaminérgicos, que su vez también tienen diferentes subtipos, unidos a distintas fracciones de proteínas G y de afinidad a catecolaminas variable. Los subtipos, afinidad, segundos mensajeros y efectos de cada uno de ellos se resumen en la Tabla 3.2.

TABLA 3.2.
ADRENORECEPTORES: SUBTIPOS, AFINIDAD, SEGUNDOS MENSAJEROS Y EFECTOS


Tabla modificada de: Taira & et.al., 2017: 97; y Brandan & et.al., 2010: 6.

Adrenoreceptores	Afinidad	Proteína G asociada	Segundo mensajero	Efecto
Alfa 1- adrenérgicos	Mayor afinidad por adrenalina (A) que por noradrenalina (NA)	G-alfa	Vía PKC, son DAG e IP3, los que incrementan la concentración de calcio en la célula blanco	Median la contracción de musculo liso vascular, bronquial y en la pared uterina Participa en la hipertrofia cardiaca
Alfa 2- adrenérgicos	Afinidad por NA y A	G-alfa y G-0	Disminuyen la actividad de la adenilato ciclasa ya que se oponen a receptores alfa 1-adrenérgicos. Activan canales de potasio e inhiben los de calcio	Hiperpolariza la apertura de canales de potasio de terminales simpáticos cardiacos y juegan un rol importante en la homeostasis de la presión sanguínea
Beta-adrenérgicos	Tiene más afinidad para NA, que para A	G-alfa	El AMPc favorece la apertura de canales de calcio y con ellos u elevación	Produce hipertrofia y apoptosis cardiaca, su ubicación ventricular reduce apoptosis, en vasos sanguíneos produce vasodilatación, en corazón produce la liberación de NO
1-Dopaminérgicos (DA1)	Dopamina (DA)	G-alfa	El segundo mensajero es AMPc, que estimula la apertura de canales de calcio	Se ubican en cerebro y vasos renales, mesentéricos y coronarios, produciendo vasodilatación en los lechos vasculares
2-Dopaminérgicos (DA2)		G-0	El reconocimiento de este receptor produce una	Se localizan en las terminaciones nerviosas y ganglios

			inhibición de la adenilil ciclasa con apertura de canales de potasio e hiperpolarización	simpáticos, y en cerebro. Inhibe la transmisión ganglionar, así como la liberación de prolactina [ver en  anexo] y NA
--	--	--	--	--

3.3.2.3. Endorfinas

Las endorfinas también son conocidas como opiáceos endógenos debido a la similitud de su estructura con derivados del opio como heroína y morfina; son un tipo de neuropéptido endógeno (neurotransmisor) como sustancias naturales que se sintetizan en el cerebro; su función principal es aliviar el dolor y producir placer de una manera muy eficaz, similar a las drogas como la heroína y la cocaína, pero sin los riesgos que ellas imponen. Las endorfinas por lo general no producen una señal nerviosa por sí mismas, pero modulan y alternan la sensibilidad neuronal a otras sustancias. (Sánchez & Beyer, 2017: 1) (Castillero, 2017: 1)

La síntesis de estos neurotransmisores se da principalmente en la hipófisis a partir del gen de la pro-opiomelanocortina, un gen precursor hormonal que se hidroliza en varios segmentos dando lugar a varias hormonas: ACTH [ver en  anexo], lipotropina, MSH, endorfina, CLIP (péptido intermediario similar a la corticotropina) y encefalinas. [Ver Figura 3.9.] (Endorfina, 2010: 1)

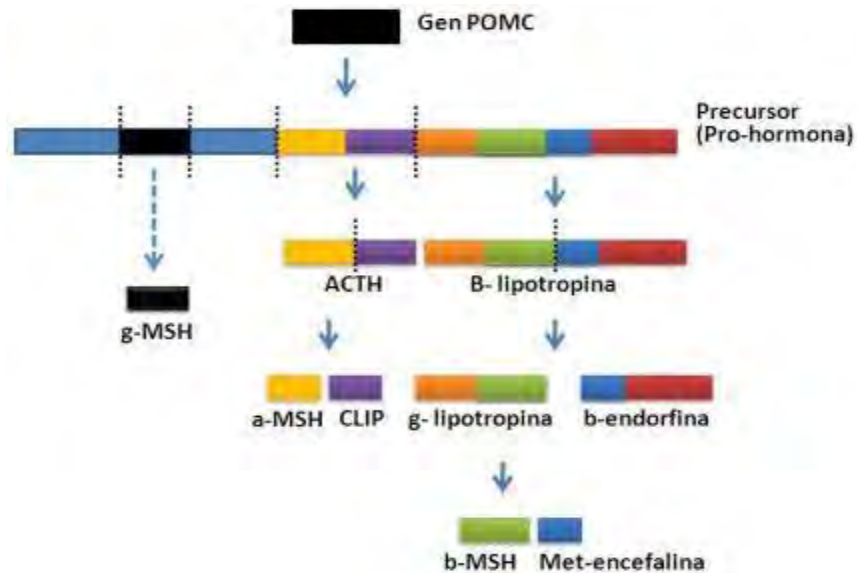







FIGURA 3.9.

SÍNTESIS DE ENDORFINA TIPO B, A PARTIR DEL GEN DE LA PROOPIOMELANOCORTINA (POMC)

El gen POMC es un precursor de distintos tipos de hormonas como la ACTH, lipotropina, MSH y endorfina.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2AJQYOM>, Fecha de consulta 5 de diciembre del 2017.

El proceso de síntesis inicia con el envío de albúminas [ver en  anexo] al cerebro, que estimulen la síntesis de la hormona CRH [ver en  anexo], al mismo tiempo el envío depende de una señal que indica en la mayoría de los caso dolor en el cuerpo. La hormona CRH estimula la adenohipófisis para sintetizar POMC, que se divide para dar lugar a ACTH [ver en  anexo] y lipotropina; la lipotropina sufre escisión para dar lugar a la endorfina tipo beta o gamma en la adenohipófisis y luego es liberada a la sangre. Es importante mencionar que no todas las hormonas mencionadas se secretan, sino que la síntesis de ellas también depende de proteasas específicas que cortan al gen en distintos puntos para su expresión. Esta síntesis puede ser inhibida con cortisol [ver en  anexo], ya que a altas concentraciones inhibe la secreción de ACTH [ver en  anexo] para impedir que siga siendo secretado, sin embargo, con ello se inhibe la síntesis de lipotropina, CRH y endorfina. (Bustamante, 2007: 106) (Endorfina, 2010: 1)

La endorfina tiene receptores conocidos como receptores opiáceos en todo el sistema nervioso central y como ya se mencionó su efecto tiene lugar en cuanto a la percepción del dolor actuando como un analgésico en ciertas circunstancias; por ejemplo, los soldados heridos en guerra que son capaces de seguir luchando y sienten dolor una vez pasada la batalla, efecto que se da en combinación con la producción de adrenalina. (Endorfina, 2010: 1) (Bustamante, 2007: 106)




3.3.2.4. Sustancia P


La sustancia P es un neuropéptido de la familia de las taquicininas que participa en las señales que el sistema nervioso requiere para la percepción del dolor. Las taquicininas (sustancia P, neurocinina A, neurocinina B, neuropéptido g y neuropéptido K) son una familia de neuropéptidos cuya secuencia en el extremo carboxilo terminal es:



Donde X es un aminoácido: Try, Phe, Val o Ile

La estructura es primordial para su unión al receptor y activación. La síntesis de la sustancia P se da a partir del gen preprotaquicininina A (PPT-A); la acción del neurotransmisor es factible gracias a su unión con el receptor neurocinina-1 (NK-1R); también se puede unir a neurocinina-2 y neurocinina-3, pero con menor afinidad. El receptor NK-1R es un receptor acoplado a proteínas G, de tal manera que el segundo mensajero es el AMPc. (Barbosa, Ramos, De Montesinos, Rodríguez, García, Jaimes, Lugo, Becerril, González, Ocharán, Beltrán & Toscano, 2015: 50) (Cerveró, 1998: 269)

La unión de la sustancia P al NK-1R da lugar a una rápida endocitosis del receptor. La estimulación agonista del NK-1R, mediante la unión a proteínas G, causa activación de la fosfolipasa C [ver en  anexo], la cual cataliza la hidrólisis de fosfoinositol 4,5 bifosfato a inositol 1, 4, 5 trifosfato [ver en  anexo] y diacilglicerol. Estos segundos mensajeros son responsables tanto de la movilización de iones calcio desde los depósitos reticulares internos como de la activación de la PKC [ver en  anexo]. [Ver Figura 3.10.] Paralelo a ello la unión de sustancia P a NK-1R activa a la adenilil ciclase mediante la unión a

proteínas G [ver en  anexo], dando lugar a la formación de AMP cíclico; esto como una segunda vía de señalización. [Ver Figura 3.11.] (Barbosa & et.al., 2015: 50)

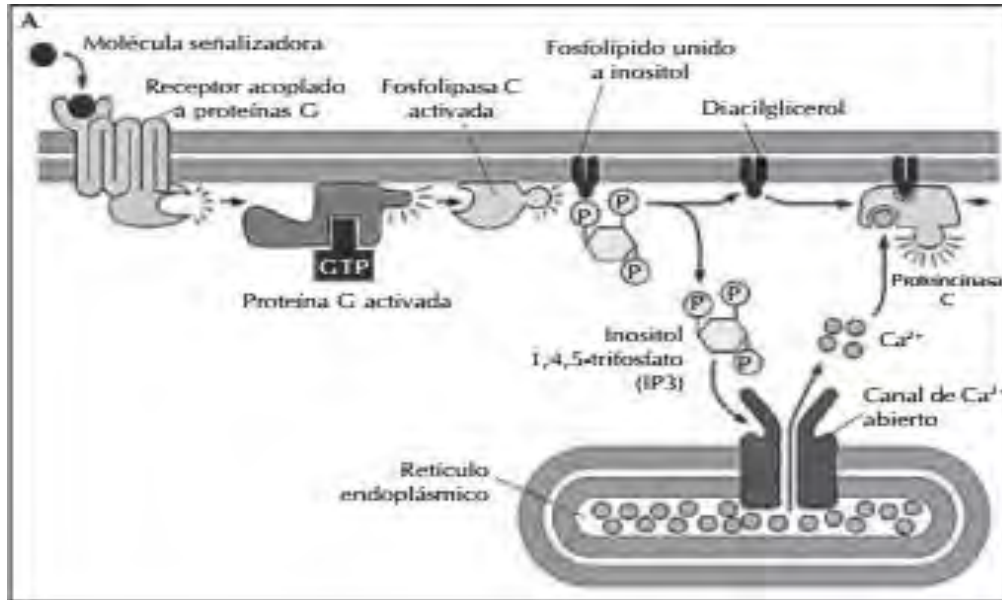


FIGURA 3.10.
VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE SUSTANCIA P: FOSFOLIPASA C
 Imagen tomada de: Barbosa & et.al., 2015: 51.

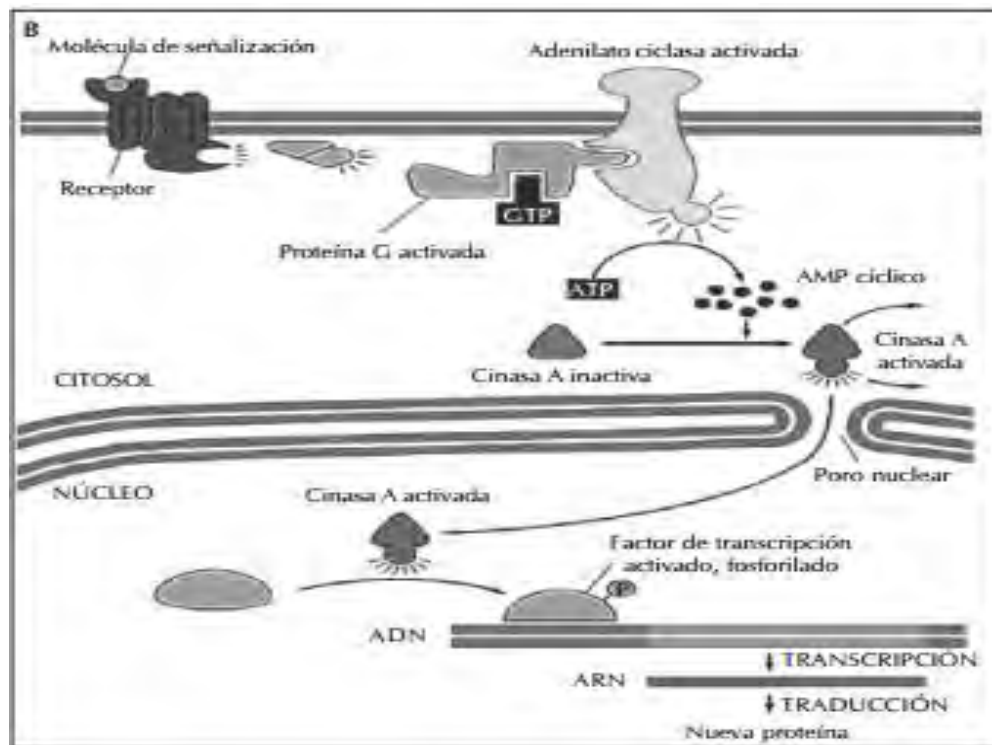


FIGURA 3.11.
VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE SUSTANCIA P: ADENILATOCICLASA
 Imagen tomada de: Barbosa & et.al., 2015: 51.

Este neurotransmisor tiene múltiples funciones: en las motoneuronas de la médula espinal la sustancia P tiene un importante efecto despolarizante; en los ganglios simpáticos la sustancia P participa en sinapsis correspondientes a fibras de origen sensorial ya que la sección de las fibras nerviosas preganglionares da lugar a la pérdida de gran contenido de sustancia P ganglionar, que está localizada en el terminal nervioso. El péptido se libera mediante un mecanismo dependiente de calcio, en un medio con niveles despolarizantes de potasio [ver en 🌐 anexo], cuando el ganglio es perfundido. Por tanto, la sustancia P ejerce una función de neurotransmisor excitador sensorial en la médula espinal y en los ganglios simpáticos. (Biopsicología, 2017: 1)

Además de eso, la sustancia P actúa como neurotransmisor del SNC y del sistema nervioso periférico (SNP): en el iris, la piel y la vía nigroestriatal, una vía que transporta dopamina desde el cerebro medio (zona conocida como sustancia negra) hasta el cuerpo estriado; donde se ha detectado la concentración más alta y se libera a partir de estímulos despolarizantes en cortes de esta sustancia negra. Esta liberación desaparece por la acción sensible del GABA a la picrotoxina, esto indica un control presináptico por medio de los receptores de GABA. (Biopsicología, 2017: 1)

3.3.2.5. Histamina

La histamina además de ser un neurotransmisor, algunos autores también la consideran una hormona ya que desempeña múltiples funciones y se autorregula. Estructuralmente la histamina es una amina idazólica involucrada principalmente en las respuestas locales del sistema inmunitario además de regular funciones normales del estómago y actuar como neurotransmisor en el SNC. (Montes, Flores & Alfonso, 2005: 165) (Caride, 2017: 3)

La histamina es el producto de la descarboxilación de histidina, un aminoácido, por la enzima L-histidina descarboxilasa (HDC); reacción que da lugar a histamina y una vez formada esta puede almacenarse en los mastocitos del tejido conjuntivo y en las células basófilas de la sangre; o bien ser catabolizada por una enzima conocida como histamina-N-metiltransferasa. [Ver Figura 3.12.] La síntesis tiene lugar en las neuronas presinápticas que se encuentran en el núcleo posterior al hipotálamo, donde una vez sintetizada se introduce a las vesículas neuronales y sale por exocitosis cuando la concentración de calcio aumenta en respuesta al estímulo neuronal. (Montes, Flores & Alfonso, 2005: 165) (Caride, 2017: 4)

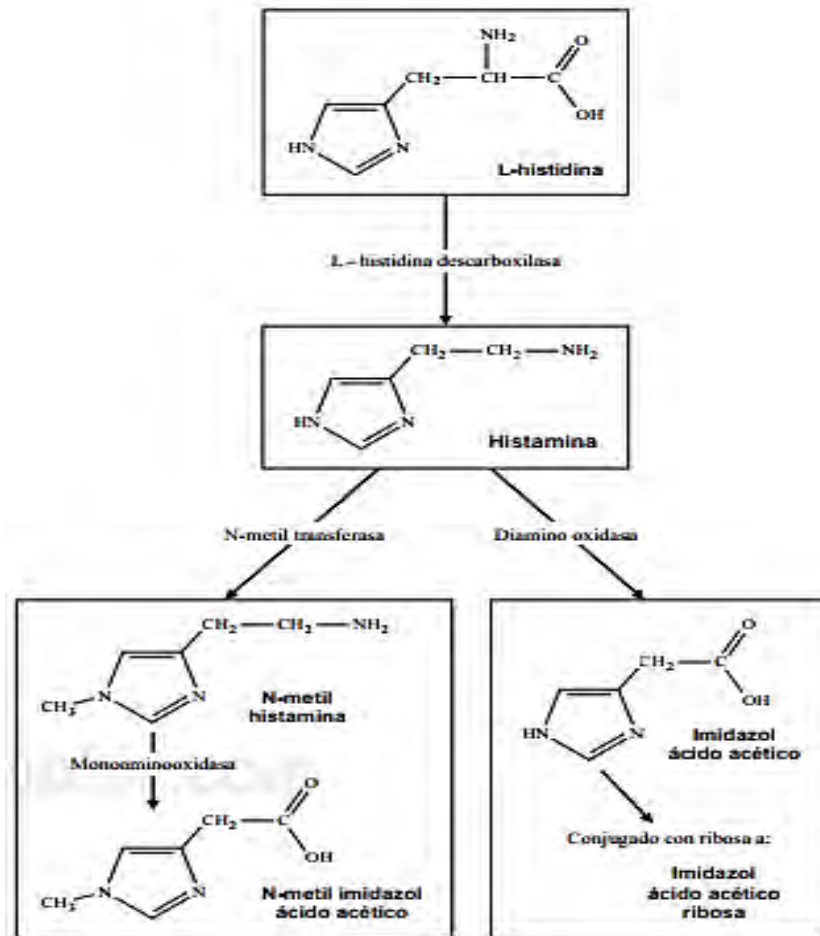


FIGURA 3.12.

BIOSÍNTESIS Y CATABOLISMO DE HISTAMINA


Imagen tomada de: Montes, Flores & Alfonso, 2005: 165.

Los receptores de histamina son de cuatro diferentes tipos: H1, H2, H3 y H4, cuya función es diferente aunque todos ellos producen una respuesta celular gracias a su acoplamiento a proteínas G. [Ver Tabla 3.3.] (Montes, Flores & Alfonso, 2005: 165)

**TABLA 3.3.
RECEPTORES DE HISTAMINA**

Tabla tomada de: Montes, Flores & Alfonso, 2005: 165.

Receptor	H1	H2	H3	H4
Localización	Músculo liso de vía aérea y gastrointestinal, aparato cardiovascular, médula suprarrenal, células endoteliales, linfocitos,	Sistema nervioso central, corazón, músculo liso de útero y vascular, basófilos, mastocitos, linfocitos B y T	Neuronas en el sistema nervioso central, nervios periféricos, mastocitos gástricos	Pulmón, hígado, bazo, sistema nervioso central, neutrófilos eosinófilos, corazón, musculo esquelético


	sistema nervioso central			
Función	<p>Contracción del músculo liso bronquial, prurito, dolor, permeabilidad vascular aumentada, hipotensión, ruboración facial excesiva, liberación de mediadores de la inflamación, generación de prostaglandinas [ver en  anexo], reclutamiento de células inflamatorias, secreción de moco de la mucosa bronquial, cefalea, taquicardia, activación de nervios aferentes vagales de vías aéreas: estimulando los receptores de la tos, tiempo de conducción del nodo atrio ventricular</p>	<p>Permeabilidad vascular aumentada, secreción gástrica del HCl, Relajación del músculo liso bronquial, producción de moco de las vías aéreas, acción cronotrópica (+) en músculo del atrio, acción inotrópica (+) en músculo ventricular, efecto lipolítico en células sebáceas, estimulación de células t supresoras, quimiotaxis de neutrófilos y basófilos y la liberación de sus enzimas, citotoxicidad y proliferación de linfocitos, actividad de los natural killer, hipotensión, rubicundez, cefalea, taquicardia</p>	<p>Previene la bronco constricción excesiva, inhibe la secreción de ácido gástrico, vasodilatación de vasos cerebrales, funciona como feedback (-) para: liberación de neurotransmisores en los nervios periféricos, controla la producción de histamina en neuronas histaminérgicas del sistema nervioso central, controla la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central</p>	<p>Presumiblemente participa en procesos inflamatorios como la alergia y el asma</p>

3.3.2.6. GABA

El ácido gamma aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor distribuido en las neuronas de la corteza cerebral y es considerado como el neurotransmisor inhibitorio por excelencia sobre el SNC. La función de GABA es inhibir o reducir la actividad neuronal, y juega un papel importante en el comportamiento, la cognición y la respuesta del cuerpo frente al estrés; GABA ayuda a controlar el miedo y la ansiedad cuando las neuronas se

sobreexcitan y sus niveles bajos se asocian a trastornos de ansiedad, problemas para dormir, depresión y esquizofrenia. (García, 2017: 1) (Valverde, 2016: 9)

GABA se sintetiza a partir de ácido glutámico en una reacción de descarboxilación por medio de la ácido glutámico descarboxilasa [ver Figura 3.13.]; su catabolismo incluye su conversión a semialdehído succínico para ser regenerado a ácido glutámico. Por otro lado, GABA una vez sintetizado puede liberarse por medio de un canal dependiente de calcio en las terminaciones nerviosas de las neuronas presinápticas, el transporte en el espacio sináptico es posible gracias a dos proteínas transportadoras, de diferente afinidad hacia GABA; por un lado GTA-A (actúa en neuronas y glía) y por otro GTA-B (actúa en neuronas). En sus células blanco GABA tiene tres tipos de receptores: A, B y C; aunque GABA-C se considera un subtipo de GABA-A rho. (Valverde, 2016: 9) Las características de ellos son:

- Receptor GABA-A: es una glucoproteína de 275 kD, localizada en cerebro en la membrana del terminal postsináptico. Sus distintas subunidades: alfa, beta, gamma, delta y épsilon tienen funciones distintas, este receptor forma parte de un complejo canal iónico regulado por el ligando.
- Receptor GABA-B: este receptor es de tipo metabotrópico, está asociado a proteínas G [ver en  anexo] e inhiben canales de calcio.

(Valverde, 2016: 11)

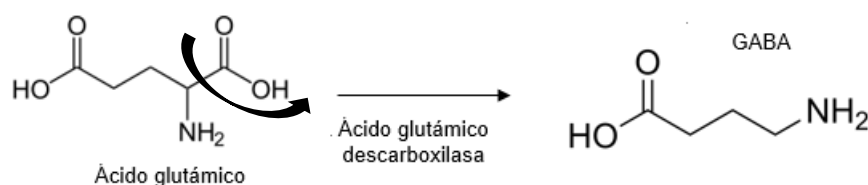


FIGURA 3.13.
SÍNTESIS DE GABA A PARTIR DE ÁCIDO GLUTÁMICO

Figura de elaboración propia.

3.3.2.7. Encefalinas

Al igual que las endorfinas, las encefalinas son péptidos opioides endógenos (se sintetizan dentro del organismo) y se encuentran en el sistema límbico, se sintetizan en la glándula pituitaria y son liberados posteriormente. La función de las encefalinas está determinada por su unión al receptor opioide (de tipo mu, delta y kappa) tienen que ver con la reducción del dolor, aumento de la secreción gástrica, relaja la musculatura del estómago, bloquean la secreción de insulina y glucagón e inhibe a la somatostatina junto con la estimulación en la producción de dopamina. (Nattural, 2013: 1) (Wayne, 2013: 2)

Actualmente se conocen dos tipos de encefalinas: una que contiene leucina (isoleucín-encefalina) y otra con metionina (metionín-encefalina) [ver Figura 3.14.], que se sintetizan a partir del gen de la proencefalina, quien se hidroliza (proceso similar al que ocurre en la síntesis de las endorfinas); se localizan en la retina, tracto intestinal, SNP y médula suprarrenal. Al contrario de las endorfinas, las encefalinas reducen la acumulación del

AMPC en células del neuroblastoma, tienen vida media corta y eso las vuelve analgésicos débiles. (Nattural, 2013: 1) El catabolismo se hace por hidrólisis a través de peptidasas del SNC. (Wayne, 2013: 2)

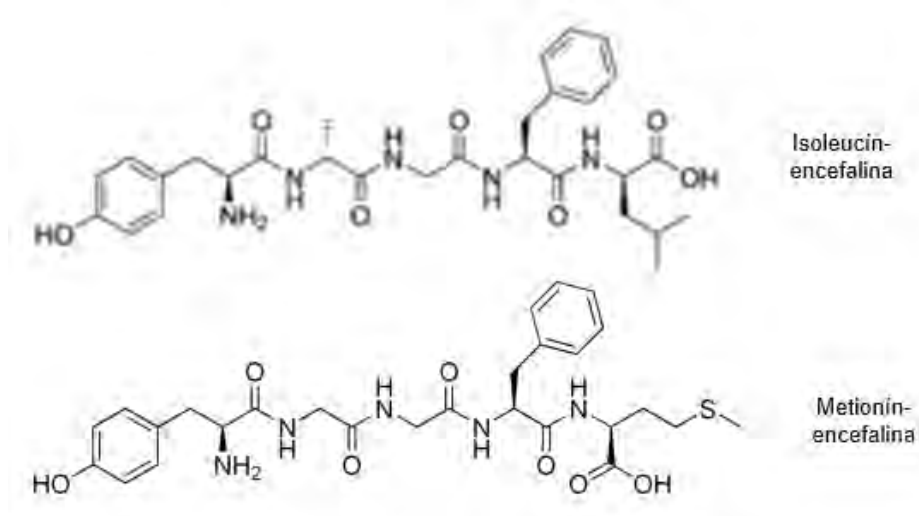







FIGURA 3.14.
ESTRUCTURA DE LAS ENCEFALINAS

Imagen de elaboración propia.

3.3.2.8. Serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) [ver en  anexo], es el neurotransmisor responsable de la felicidad, su síntesis en las neuronas presinápticas se da en el tronco cerebral y el SNC. Sus funciones consisten en regular una gran variedad de funciones sensoriales, motoras y las funciones de comportamiento en el sistema nervioso central. (Valencia, Berumen & García, 2010: 2)

5-HT se sintetiza a partir del aminoácido triptófano [ver en  anexo] en dos reacciones mediadas por la triptófano hidroxilasa [ver en  anexo] y la triptófano descarboxilasa [ver en  anexo] dando lugar a serotonina. [Ver Figura 3.15.] Una vez sintetizada, la serotonina es transportada por un transportador altamente selectivo de serotonina (SERT) ante la despolarización neuronal, hasta la hendidura sináptica donde se libera. 5-HT puede ser recapturado tanto en neuronas presinápticas como en postsinápticas, durante la sinapsis neuronal por un receptor acoplado a proteína G [ver en  anexo] que se inactiva y provoca una disminución en la concentración de AMPc. Entre los inhibidores de la recaptación de 5-HT se incluyen el éxtasis, drogas como la cocaína, el dextrometorfano (antitusígeno), antidepresivos tricíclicos (TCAs) e inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS, fármacos antidepresivos o para la ansiedad). [Ver Figura 3.16.] (Valencia, Berumen & García, 2010: 2) (Mandal, 2014: 1)

La serotonina tiene efecto modulador general e inhibidor de la conducta, influye sobre casi todas las funciones cerebrales, inhibiendo en forma directa o por estimulación del GABA (ácido gamma-amino-butírico). De este modo regula la timia que es el comportamiento exterior del individuo, el sueño, actividad sexual, apetito, ritmos

circadianos, funciones neuroendocrinas, temperatura corporal, dolor, actividad motora y funciones cognitivas. Los receptores de serotonina se clasifican en 7 grupos principales: 5-HT1 a 5-HT7, y son la clave para el desarrollo de las funciones del neurotransmisor en sus órganos diana. (García, 2016: 1)

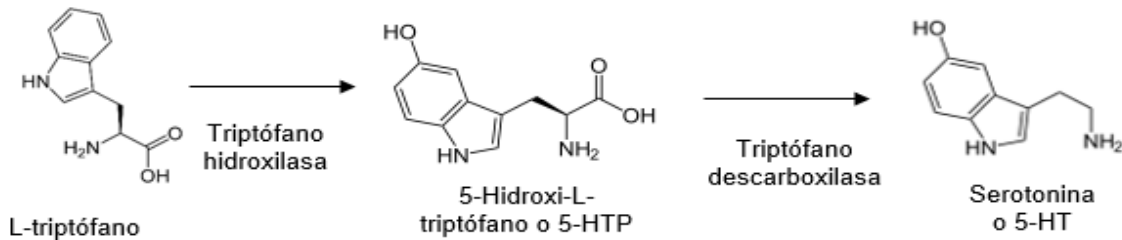


FIGURA 3.15.

SÍNTESIS DE SEROTONINA

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor que se sintetiza a partir del L-triptófano en dos reacciones mediadas por la triptófano hidroxilasa y la triptófano descarboxilasa.

Figura de elaboración propia.

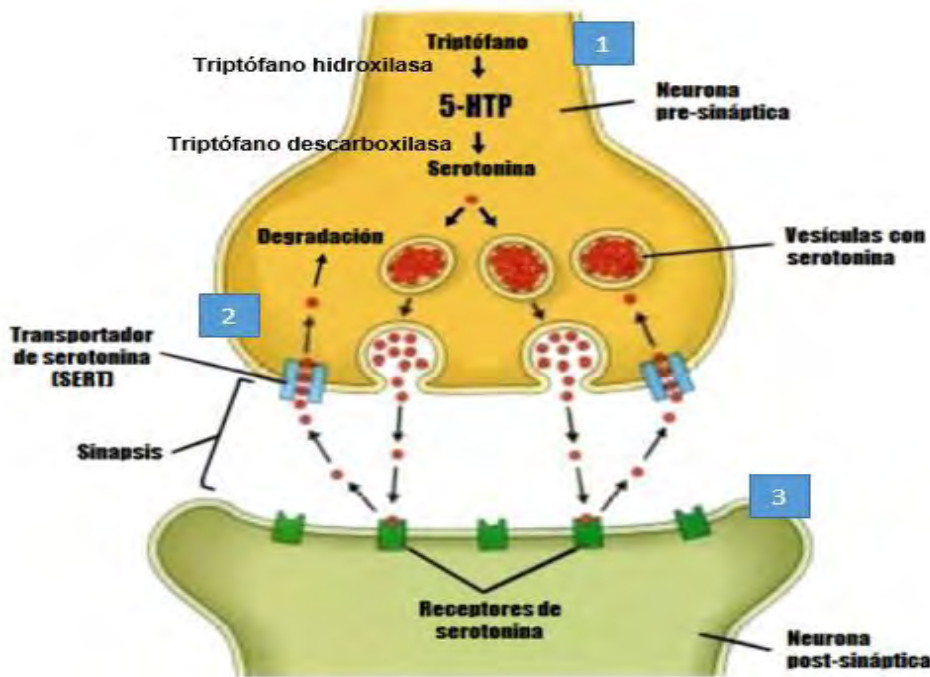


FIGURA 3.16.

BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA SEROTONINA

1. La serotonina (5-HT) se sintetiza automáticamente en presencia de triptófano; 2. El transportador de serotonina altamente selectivo (SERT), traslada al neurotransmisor durante la despolarización neuronal hasta la hendidura sináptica; 3. 5-HT puede ser recapturado tanto en neuronas presinápticas como en postsinápticas, durante la sinapsis neuronal por un receptor acoplado a proteína G que se inactiva y provoca una disminución en la concentración de AMPc. Cabe mencionar que entre los inhibidores de la recaptación de 5-HT se incluyen el éxtasis, drogas como la cocaína, el dextrometorfano (antitusígeno), antidepresivos tricíclicos (TCAs) e inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS, fármacos antidepresivos o para la ansiedad). (Mandal, 2014: 1)



Imagen modificada de: <http://bit.ly/2yqVmC3>, Fecha de consulta 16 de octubre de 2017.

3.3.2.9. Otros

Otros neurotransmisores de naturaleza amínica son: Glicina, Glutamato y Aspartato; cuyas funciones, receptores, síntesis y catabolismo se resumen en la Tabla 3.4.

TABLA 3.4.
FUNCIÓN, SÍNTESIS, RECEPTORES Y CATABOLISMO DE ALGUNOS NEUROTRANSMISORES

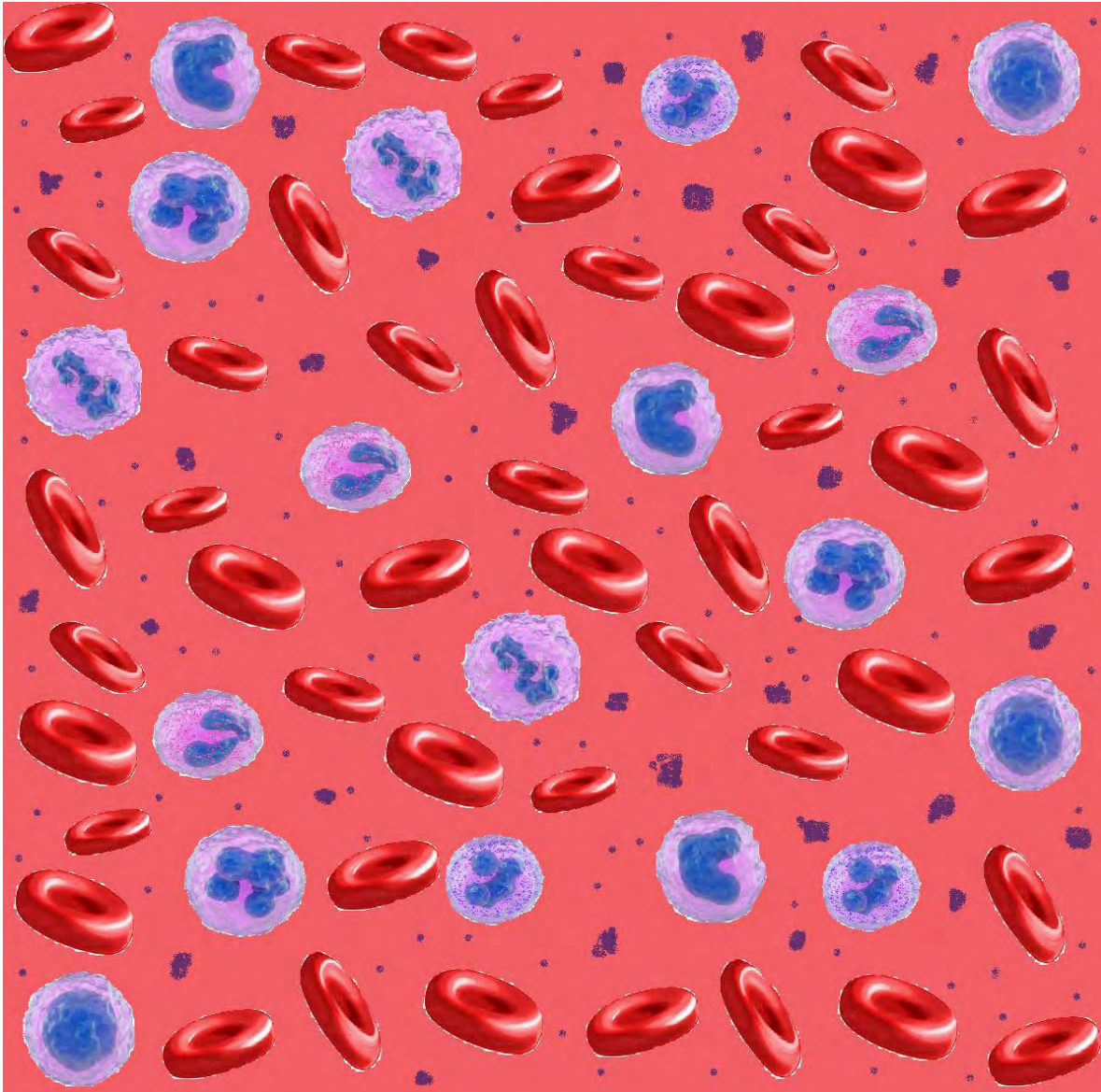
Tabla modificada de: Garrido & Teji3n, 2006: 216; UNAM, 2017: 10; y Jim3nez, 2017: 1.

Neurotransmisor	Funci3n	S3ntesis	Receptores	Catabolismo
Glutamato	Excitatoria; media la informaci3n sensorial, motora, cognitiva y emocional. Interviene en la formaci3n de memorias y su recuperaci3n; interviene en la neuroplasticidad, procesos de aprendizaje y es precursor de GABA	Inicia con el ciclo de Krebs, donde glutamato tiene como precursor al alfa-cetoglutarato. Otro precursor de este neurotransmisor es la glutamina	De tipo ionotr3picos (abre directamente canal de calcio [ver en  anexo]): NMDA, AMPA y Kainado; y metabotr3picos (actúa con segundos mensajeros)	Desaminaci3n oxidativa
Glicina	Como neurotransmisor tiene funci3n inhibitoria actuando sobre receptores espec3ficos del tronco cerebral y la m3dula	A partir de serina. La fosfo-serina fosfatasa, desfosforila a la fosfo-serina hasta serina. La enzima serina hidroximetil transferasa da lugar a la glicina a partir de la serina.	Receptor NMDA	Escisi3n en CO ₂ [ver en  anexo] y en un grupo monocarbonad o transferido al tetrahidrofolato para formar N, N-metilentetrahidrofolato
Aspartato	Funci3n excitatoria sobre el SNC	A partir del oxalacetato por una reacci3n de transaminaci3n	Receptor NMDA	

3.4. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO

- a) ¿En qué tipo de sinapsis participan los neurotransmisores como sustancias químicas?
- b) ¿Qué son las sinapsis eléctricas y químicas y de qué tipo son cada una?
- c) Como se clasifican los neurotransmisores. Mencione 2 ejemplos.
- d) Describa la biosíntesis de acetilcolina.
- e) ¿Qué son las endorfinas y cuál es su función principal?

CAPÍTULO 4. SANGRE



**FIGURA 4.
CÉLULAS SANGUÍNEAS EN CIRCULACIÓN PERIFÉRICA**

En la imagen pueden apreciarse las principales células sanguíneas: eritrocitos, leucocitos (neutrófilos segmentados, monocitos, linfocitos, neutrófilos en banda, eosinófilos y basófilos) y plaquetas, las cuales circulan de manera normal en un ser humano. Los eritrocitos se encargan del transporte de oxígeno, las plaquetas participan en el proceso hemostático para llevar a cabo la coagulación sanguínea y así evitar la pérdida de sangre, mientras que los leucocitos se encargan de la protección del cuerpo de agentes extraños.

Imagen de elaboración propia.



4.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO

Conocer la importancia de la sangre al estudiar su composición, funciones y el papel bioquímico de este tejido; la importancia del eritrocito, los procesos metabólicos que realiza y la importancia de la hemoglobina como proteína estructural, sus tipos y la función bioquímica corporal de esta molécula, además de ubicar al plasma y su composición bioquímica para la comprensión en la importancia de este coloide como fluido corporal utilizado para la evaluación de la concentración de los solutos que lo componen y relacionarlos con el estado de salud de los individuos, todo ello para que el lector comprenda que el tejido hematopoyético juega un papel fundamental en el organismo.

4.2. INTRODUCCIÓN

La sangre es un tejido líquido que se puede considerar como un tejido conectivo porque está compuesta de células y una sustancia intercelular (plasma), que es de comunicación vital entre los distintos tejidos del organismo. Su viscosidad y su densidad están relacionadas con la cantidad de hematíes y su presión osmótica, sobre todo, con su contenido en proteínas. El pH sanguíneo se encuentra entre 7.35 – 7.45. El volumen de sangre circulante o volemia (cantidad total de sangre que tiene un individuo) representa aproximadamente el 8% del peso corporal (5.5 L en un hombre de 70 Kg y 250 mL en un recién nacido que pese 3.2 Kg) y del volumen sanguíneo total, alrededor de 1 L se encuentra en los pulmones, 3 L en la circulación venosa sistémica y el litro restante se reparte entre el corazón, las arterias sistémicas, las arteriolas y los capilares. (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 1) (Reiriz, 2009: 3)


Dentro de sus principales funciones destacan las siguientes:

- a) Distribuir nutrientes desde el intestino a los tejidos
- b) Intercambio de gases: transporte de oxígeno [ver en  anexo] desde los pulmones hasta los tejidos y de dióxido de carbono [ver en  anexo] desde los tejidos hasta los pulmones
- c) Transportar productos de desecho orgánico, resultante del metabolismo celular, desde los lugares de producción hasta los de eliminación, así como el transporte del exceso de iones minerales hacia los riñones para su excreción
- d) Transportar hormonas desde las glándulas endocrinas hasta los tejidos diana
- e) Mantener el equilibrio ácido – base del cuerpo
- f) Regular el balance hídrico del organismo
- g) Participar en la regulación de la temperatura corporal
- h) Protección frente a microorganismos invasores
- i) Protección frente a hemorragias

(Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 1) (Reiriz, 2009: 3)

4.3. COMPOSICIÓN

En cuanto a su composición, la sangre consta de una parte líquida, el plasma sanguíneo, en el que se encuentran los elementos formes o células sanguíneas, en suspensión. (Reiriz, 2009: 3) Más adelante se detallan las características de estas fracciones.

Desde el punto de vista clínico, la sangre es el líquido más frecuentemente utilizado con finalidades analíticas, y puede ser obtenido por punción arterial, punción venosa y punción cutánea, extraída y recolectada en diferentes tubos dependiendo de la fracción de la sangre que desee obtenerse. Si quiere obtenerse sangre entera, se emplea un tubo con anticoagulante; el más común es el EDTA [ver en  anexo]. (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 2)




Si el tubo se centrifuga a baja velocidad, se pueden obtener dos fracciones definidas:

- a) Un precipitado de células, compuesto por eritrocitos comprimidos (aproximadamente 45% del volumen total) por encima de los cuales existe un volumen de leucocitos y plaquetas (aprox. 1%)
 - b) Un sobrenadante fluido que corresponde al plasma y representa el 54% restante
- (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 2)

En la Figura 4.1. pueden observarse los fragmentos principales de la sangre con sus correspondientes componentes.

Si no se agregan anticoagulantes al tubo de extracción de la sangre y se deja reposar el tubo durante unos minutos, se produce la coagulación de la muestra, obteniéndose también dos fracciones:

- a) El coágulo, constituido principalmente por células
 - b) El líquido excluido del coágulo denominado suero
- (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 2)

En resumen, el suero es el líquido sobrenadante que queda cuando la sangre total se coagula, por lo que tiene una composición similar a la del plasma, aunque sin fibrinógeno [ver en  anexo], protrombina [ver en  anexo] ni otros factores de la coagulación (ya que el fibrinógeno se convierte en la fibrina [ver en  anexo] del coágulo), característica que la distingue del plasma; además el suero contiene en baja concentración, sustancias de importancia fisiológica liberadas por las plaquetas durante la coagulación, por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). [Ver Figura 4.2.] (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 2) (Reiriz, 2009: 4)

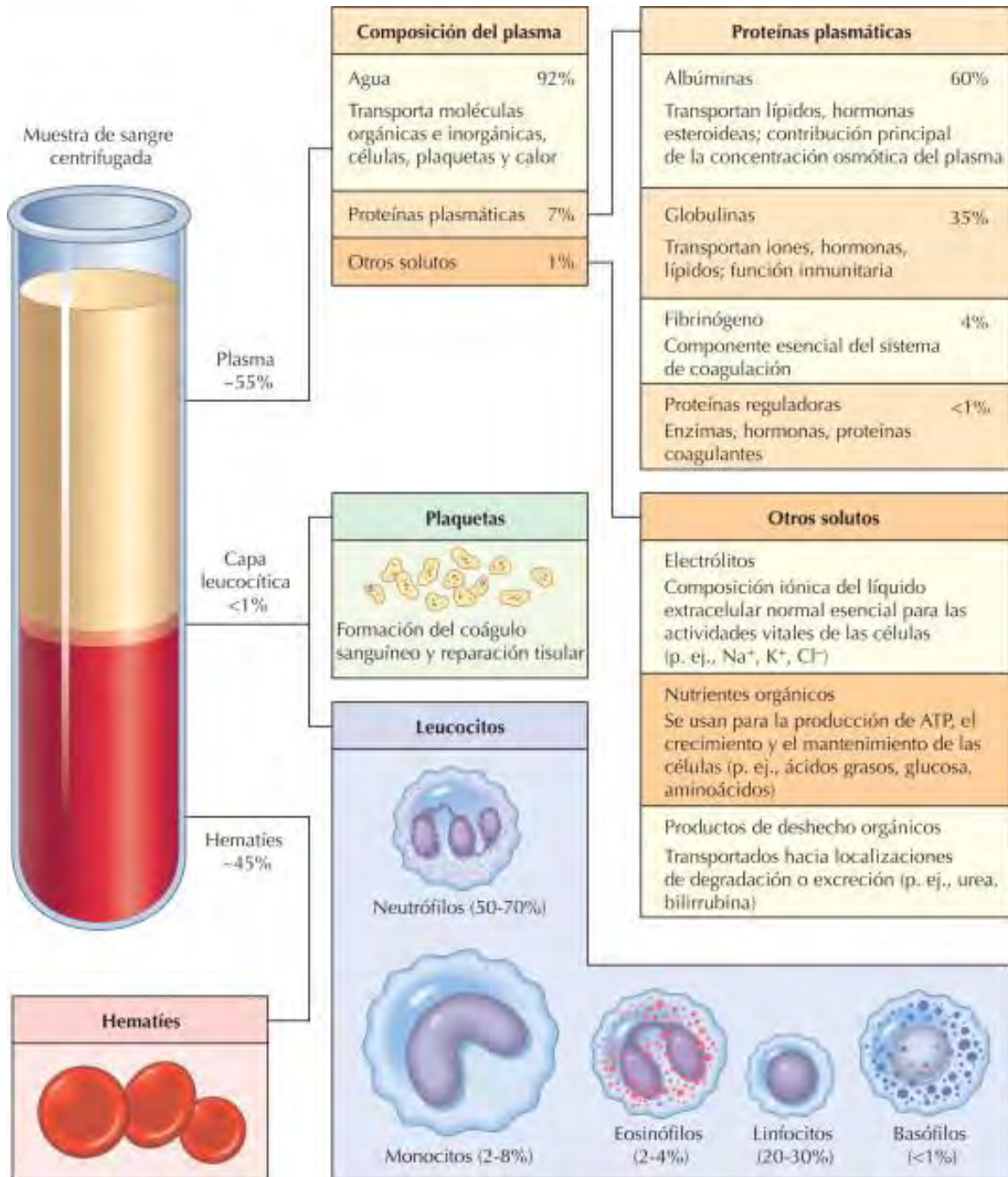


FIGURA 4.1. COMPONENTES DE LAS FRACCIONES DE LA SANGRE

La figura indica las tres principales fracciones que pueden obtenerse de la sangre. La relación entre el plasma y el paquete celular es casi un 50%. Nótese que en cada fracción se encuentra el desglose de sus componentes.

Imagen tomada de: Perkins, 2012: 1.

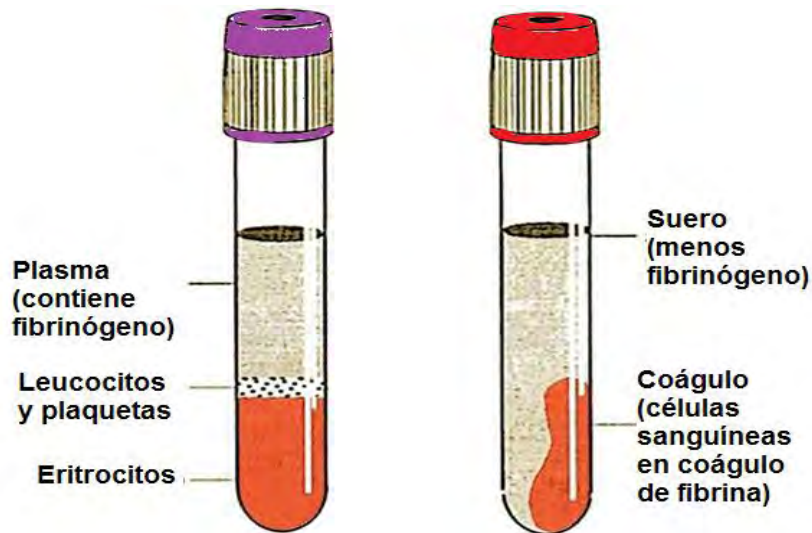


FIGURA 4.2.
DIFERENCIA ENTRE SUERO Y PLASMA

En la práctica clínica, la obtención de muestras de sangre se realiza en base a las fracciones que deseen obtenerse; de esta manera, se emplea un tubo con tapón color lila para obtener sangre completa, que, al ser centrifugada, permita obtener plasma y el paquete celular. Por el contrario, cuando se desea obtener el suero, la muestra se toma en un tubo con tapón rojo o amarillo. Obsérvese que del plasma puede obtenerse el paquete celular completo, mientras que en el suero las células quedan atrapadas en el coágulo de fibrina.

Imagen modificada de: Varela, 2017: 1.

Para entender un poco más acerca de la formación del coágulo, es necesario hablar sobre la cascada de la coagulación y el proceso hemostático, que a continuación se describe.

4.3.1. HEMOSTASIA

Se denomina hemostasia al proceso fisiológico responsable de evitar la pérdida de sangre y detener la hemorragia cuando se produce una lesión en el sistema vascular. Para que este proceso sea posible, se necesita una correcta integridad del árbol vascular, unas plaquetas normales tanto en número como en funcionalidad y un adecuado funcionamiento de los mecanismos de coagulación y fibrinólisis. Una alteración de cualquiera de estos apartados puede provocar la aparición de un cuadro hemorrágico. (Pérez & Gilsanz, 2010: 83)

La hemostasia depende de una serie de acontecimientos en la que participan las plaquetas y otras células, y en el que se produce la activación de proteínas sanguíneas específicas, denominadas factores de coagulación. (Bayer AG, 2018: 1)

Para estudiar el proceso hemostático, ha sido definido en dos fases: la hemostasia primaria y la hemostasia secundaria.





La hemostasia primaria se define como la fase en la que participa tanto el vaso sanguíneo dañado como las plaquetas, llevando a la formación de un trombo plaquetario inicial. La hemostasia secundaria, también conocida como coagulación, es la fase en la que participan los factores de la coagulación, las cuales son proteínas de la sangre que controlan el sangrado, en donde el fibrinógeno se transforma en fibrina y forma el coágulo que reforzará el trombo inicial formado en la hemostasia primaria. (Pérez & Gilsanz, 2010: 83) (Federación Mundial de Hemofilia, 2014: 1)

Así, un defecto en la hemostasia primaria se caracteriza clínicamente por una tendencia hemorrágica en piel y mucosas, de aparición espontánea o inmediata a un traumatismo previo, y suele ser prolongada en el tiempo. En cambio, las alteraciones en la hemostasia secundaria se manifiestan por hemorragias musculares o articulares, pudiendo aparecer también en localización subcutánea o retroperitoneal, asociadas a traumatismos en muchas ocasiones, de aparición en horas o días después del traumatismo, y suelen ser recurrentes. (Pérez & Gilsanz, 2010: 83)

El modelo de cascada de la coagulación propuesto en la década de los sesenta, útil para explicar el fundamento y aplicación de las pruebas de coagulación existentes (tiempo de protrombina – TP – y tiempo de tromboplastina parcial activada – TTPA), ha dado paso a un nuevo modelo para explicar la coagulación llamado modelo celular, en el que se le da un papel central al complejo factor tisular – FVIIa y a los elementos celulares implicados en el proceso, como son las células portadoras de factor tisular y a las plaquetas, en cuya superficie se generarán grandes cantidades de trombina, capaz de transformar el fibrinógeno en fibrina. (Pérez & Gilsanz, 2010: 83) Sin embargo, para fines prácticos, abordaremos sólo el modelo de la cascada de coagulación por ser el modelo más flexible y fácil para explicar lo que ocurre en el proceso de coagulación *in vitro*.

Como ya se mencionó, la hemostasia se divide en hemostasia primaria y hemostasia secundaria.

4.3.1.1. Hemostasia primaria

Dado que la circulación de la sangre ocurre en un circuito cerrado en el cual el volumen del fluido circulante se mantiene mediante unos mecanismos de homeostasis finamente regulados, cualquier daño a la solución de continuidad debe corregirse de inmediato. Una vez que se ha producido un daño a un vaso sanguíneo, el primer fenómeno que acontece es la vasoconstricción, que tiene como finalidad producir estasis en la circulación para disminuir el flujo sanguíneo y por tanto las pérdidas. Una vez expuesta la matriz subendotelial, las plaquetas se pegan mediante un proceso denominado adhesión plaquetaria, dependiente del factor de Von Willebrand [ver en  anexo], para el cual las plaquetas tienen receptores en su superficie, como son las glicoproteínas Ib [ver en  anexo], V y IX. Otras proteínas implicadas en este fenómeno de adhesión son los colágenos de la membrana basal endotelial, la fibronectina I [ver en  anexo] y las lamininas [ver en  anexo]. [Ver Figura 4.3.] (Pérez & Gilsanz, 2010: 84)

**FIGURA 4.3.****RESUMEN DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA**

Como se ha explicado, la hemostasia primaria es la primera fase que impide la pérdida de sangre ante una lesión. De manera resumida, los pasos que sigue son: 1) el vaso se contrae para reducir el flujo de sangre; 2) las plaquetas circulantes se adhieren a la pared del vaso en la zona del traumatismo; 3) las plaquetas se activan y agregan; 4) se produce una serie intrincada de reacciones enzimáticas en la que participan las proteínas de la coagulación; 5) se produce fibrina para formar un tapón hemostático inicial. (Bayer AG, 2018: 1)

Imagen tomada de: Federación Mundial de Hemofilia, 2014: 1.

Una vez producida la adhesión plaquetaria, las plaquetas experimentan un cambio morfológico con formación de prolongaciones de su citoplasma y liberación de los gránulos que almacenan, que favorecen la unión de las membranas plaquetarias entre sí y la vasoconstricción mediada por serotonina. Este fenómeno se denomina agregación plaquetaria, interviniendo el fibrinógeno y el complejo glicoproteico IIb/IIIa [ver en 🌐 anexo]. Este fenómeno irá acompañado de una nueva reacción de liberación que favorecerá la posterior agregación. Esta agregación inicial es un proceso reversible, pudiendo desagregarse si el estímulo no es lo suficientemente intenso. La irreversibilidad de la agregación viene mediada por la trombina [ver en 🌐 anexo]. (Pérez & Gilsanz, 2010: 84)

Simultáneamente se libera ácido araquidónico [ver en 🌐 anexo] procedente de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, y por su posterior metabolismo por la ciclooxigenasa [ver en 🌐 anexo] y la lipoxigenasa [ver en 🌐 anexo], se transformará en tromboxano A₂ [ver en 🌐 anexo], que es un potente agente proagregante y vasoconstrictor. Este proceso está estrictamente regulado por factores antiadhesivos y antiagregantes en la medida en la que hay resolución del daño. Es así como tanto la prostaciclina [ver en 🌐 anexo] liberada por la plaqueta, como el óxido nítrico liberado por el endotelio vascular pueden favorecer la antiagregación. Las plaquetas también liberan citosinas quimiotácticas como el factor plaquetario 4 [ver en 🌐 anexo], que recluta a células del sistema inmune como los neutrófilos y monocitos para favorecer una respuesta inmunológica y la degradación del tejido dañado. (Pérez & Gilsanz, 2010: 84)

La Figura 4.4. detalla las fases de la hemostasia primaria, es decir, la adhesión, activación y secreción, así como la agregación para formar el trombo inicial para detener la salida de sangre.

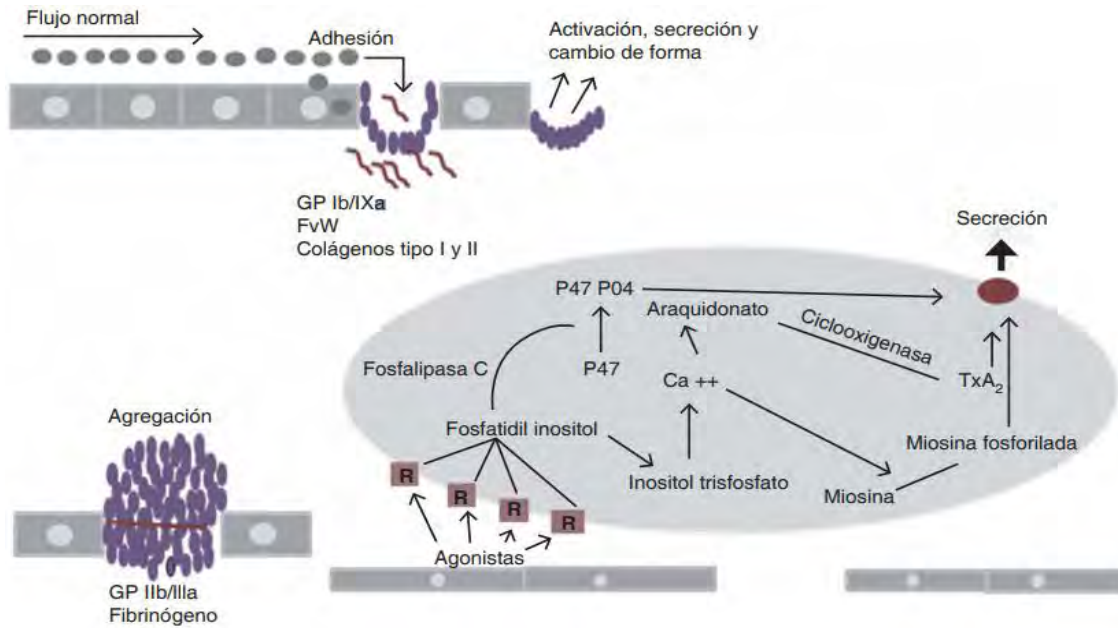


FIGURA 4.4.

FASES DE LA RESPUESTA PLAQUETARIA POSTERIOR A LA LESIÓN VASCULAR

La adhesión plaquetaria al subendotelio depende del colágeno, el factor de von Willebrand (FvW) y el complejo GPIb/IXa. La agregación depende de la GPIIb/IIIa y el fibrinógeno es el puente. La enzima ciclooxigenasa convierte al araquidonato en tromboxano A₂ (TxA₂), un agente agonista y vasoconstrictor. (Flores, Ramírez, Meza & Nava, 2014: S383).
 Imagen tomada de: Flores, Ramírez, Meza & Nava, 2014: S383.

4.3.1.2. Hemostasia secundaria

La segunda etapa, la hemostasia secundaria, involucra el modelo de la vía intrínseca y extrínseca. La vía extrínseca se considera que es la responsable de la generación del factor X activado (factor Xa), mientras que la vía intrínseca lleva a la amplificación de la generación del factor Xa. El factor Xa desempeña un papel central en la cascada de coagulación debido a que ocupa un punto en el que converge la vía intrínseca con la vía extrínseca. (Bayer AG, 2018: 1)

La formación de fibrina es el paso final de la hemostasia secundaria o coagulación propiamente dicha. Tradicionalmente se ha descrito como una cascada de activación secuencial en la que unos factores activan a otros y desembocan en la generación de trombina. La generación de trombina puede llevarse a cabo mediante dos vías: la vía extrínseca, llamada así porque se precisa un componente exógeno a la sangre como el factor tisular y una vía intrínseca, para cuya actuación únicamente son necesarios factores plasmáticos. (Pérez & Gilsanz, 2010: 84)

La vía extrínseca se inicia con la exposición del factor tisular por los tejidos lesionados, el cual, junto al factor VII, actuará directamente sobre el factor X. El factor Xa, junto con el factor V (que actúa como cofactor), calcio y fosfolípidos plaquetarios convertirá la

protrombina (factor II) en trombina (factor IIa). La importancia de esta vía está dada por la clínica hemorrágica de los pacientes con déficit de factor VII. Sin embargo, esta vía debe estar reforzada mediante la vía intrínseca, más lenta, pero que asegura la formación más eficiente de trombina. (Pérez & Gilsanz, 2010: 84)

La vía intrínseca requiere de los factores de coagulación VIII, IX, X, XI y XII. También requiere de proteínas tales como la precalicreina (PK) [ver en anexo] y el quinínogeno de alto peso molecular (HK o HMWK), al igual que iones de calcio [ver en anexo] y fosfolípidos secretados por las plaquetas. La iniciación de la vía intrínseca ocurre cuando la precalicreina, el quinínogeno de alto peso molecular, y los factores XI y XII son expuestos a una superficie de carga negativa. A esto se lo denomina como fase de contacto y puede ocurrir como el resultado de una interacción con los fosfolípidos (principalmente fosfatidiletanolamina, PE [ver en anexo]) [ver en anexo] de las partículas lipoproteicas circulantes tales como los quilomicrones, VLDL y LDL oxidada. (King, 2016: 1)

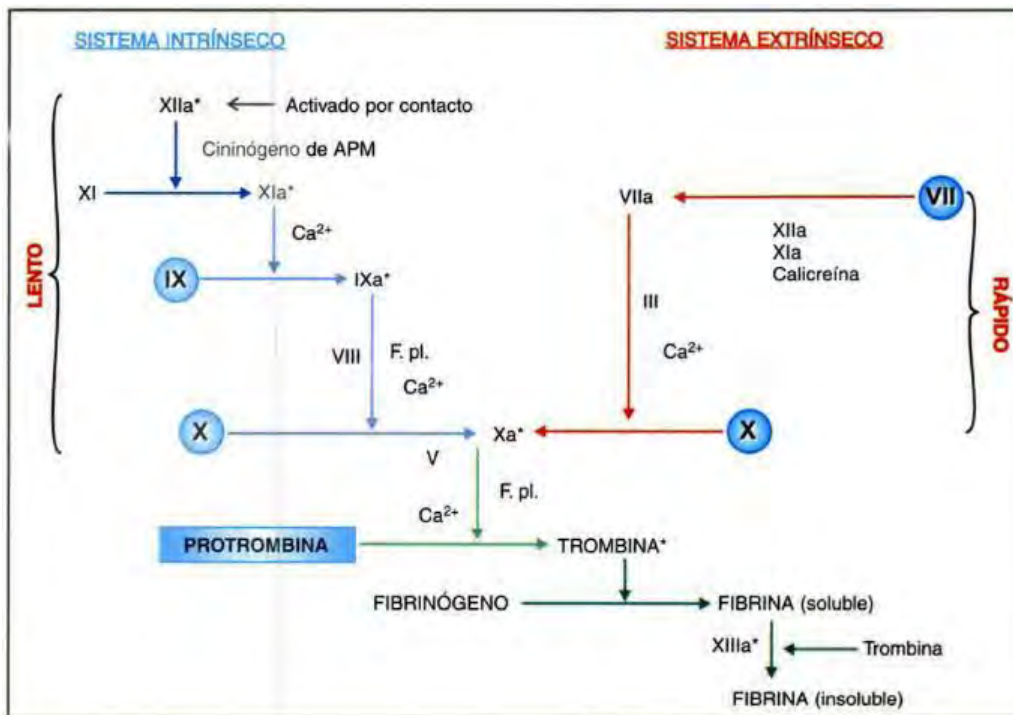


FIGURA 4.5.
CASCADA DE LA COAGULACIÓN


Se han rodeado con un círculo los factores vitamina K-dependientes; *inactivado por heparina; a, forma activada del factor; F.pl., fosfolípido plaquetario; APM, alto peso molecular. (Tripathi, 2008: 267).

Imagen tomada de: Tripathi, 2008: 267.

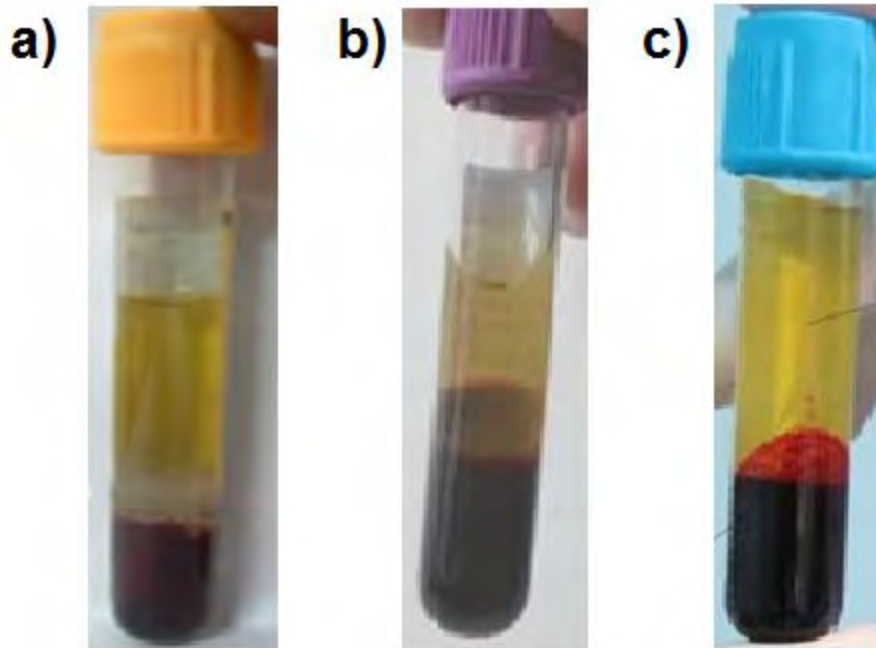
Una vez llevado esto a cabo, se inicia la activación del factor XII, que activará al factor XI, y éste al factor IX. Es el factor IX activado, junto al factor VIII que actúa como cofactor, calcio y fosfolípidos plaquetarios, el que activará al factor X, entrelazándose en este punto con la vía extrínseca para seguir en una vía común de transformación de protrombina en

trombina, y ésta transforme el fibrinógeno en fibrina. [Ver Figura 4.5.] (Pérez & Gilsanz, 2010: 84)

A pesar de que el modelo de cascada de coagulación es el más usado y conocido, no explica la hemostasia tal como sucede *in vivo* y es inconsistente con estudios clínicos y experimentales. Es por ello que actualmente se utiliza el modelo celular de la coagulación, la cual rompe con el paradigma anterior y establece que la coagulación es regulada por la interacción del complejo FVIIa-FT y las propiedades de la superficie celular, y no por dos vías humorales distintas. En éste, se enfatiza el papel que tienen los receptores específicos para factores de coagulación, sobre todo en la plaqueta y en la célula endotelial, las cuales tienen un contenido similar de fosfatidilserina. (Pérez & Gilsanz, 2010: 85)

Con estos detalles, puede ahora explicarse cómo se forma el coágulo en los tubos de ensayo donde es tomada la muestra de sangre. Retomemos que el plasma se puede obtener preferentemente en un tubo tapón lila, aunque también puede emplearse un tubo tapón azul; el primero contiene un anticoagulante abreviado como EDTA-K₂ aplicado por aspersión en las paredes del tubo y el segundo contiene citrato de sodio [ver en  anexo] líquido 0.109, 0.105 M ó al 3.2%. El tubo lila permite obtener sangre total mientras que el tubo azul permite obtener el plasma que se utiliza para determinar los tiempos de coagulación de la muestra. Por otro lado, los tubos que pueden utilizarse para obtener el suero de una muestra de sangre son tubo tapón rojo o tubo tapón amarillo; el tubo tapón rojo contiene un activador de coagulación aplicado por aspersión en la pared del tubo para acelerar la formación y retracción del coágulo en un tiempo de 60 minutos, una vez que han sido homogenizados, mientras que el tubo tapón amarillo contiene igual un activador de coagulación que permite coagular una muestra en 30 minutos, lo cual brinda una reducción del 50% del tiempo total del proceso comparado con los tubos tapón rojo, además de tener un gel separador inerte que permite separar el suero en la parte superior del tubo. Ambos contienen partículas de sílice como activadores de coagulación. [Ver Figura 4.6.] (Becton Dickinson, 2014: 1)

Dado que los tubos para la obtención de suero contienen partículas de sílice, puede considerarse que la vía de la cascada de la coagulación que se activa es la vía intrínseca, porque las partículas de sílice, al encontrarse dispersas en todo el tubo de ensayo para recolectar suero, proporcionan las cargas negativas que se requieren para activar al factor XII de la vía intrínseca, retomando que la fase de contacto se da gracias a la exposición de la precalicreína, quininógenos de alto peso molecular y el factor XIII a una superficie con cargas negativas, que *in vivo* son proporcionadas por los fosfolípidos plaquetarios. Los fosfolípidos cargados negativamente, como la fosfatidilserina o el fosfatidilinositol, se encuentran normalmente en la parte interior de la doble capa lipídica de las células, sin embargo, como consecuencia de la agregación, las plaquetas pierden su integridad, de manera que los fosfolípidos internos quedan accesibles. (Müller, 2008: 189)

**FIGURA 4.6.****MUESTRAS DE SANGRE HUMANA OBTENIDAS CON SISTEMA VACUTAINER**

En la imagen se observan tres muestras de sangre obtenidas con sistema vacutainer: a) tubo tapón amarillo, con gel separador donde se obtuvo el suero de la muestra de sangre humana; b) tubo tapón lila, con anticoagulante EDTA para la obtención de sangre completa y que al ser centrifugada, permitió obtener el plasma de la muestra de sangre humana; c) tubo tapón azul, con anticoagulante citrato de sodio para obtener el plasma de la muestra de sangre humana.

Imagen de elaboración propia.

In vitro, la sangre coagula mediante el simple contacto con una superficie cargada negativamente, como el vidrio o el caolín. Los componentes del sistema de contacto son las enzimas factor XII y precalicreína (PK), así como el factor auxiliar que se une a superficies de carga negativa, el quinínogeno de alto peso molecular (HK). Es posible que el FXII se autoactive parcialmente por la unión a la superficie. Una pequeña cantidad del factor XIIa transforma la PK (que por medio de HK se acopla a la superficie) en calicreína (PKa), que a su vez activa en gran cantidad el FXII a FXIIa. Este último activa después al factor XI, iniciando así la vía intrínseca de la coagulación sanguínea. (Müller, 2008: 190)

En cambio, si se obtiene una muestra de sangre con anticoagulante EDTA, no hay activación de la cascada de coagulación, lo que explica que la sangre obtenida en los tubos de ensayo tapón lila o azul se mantenga completa y no se formen coágulos.

Las sales de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) realizan su acción mediante un efecto quelante sobre el calcio, fijándolo pero sin llegar a precipitarlo. Como se muestra en la Figura 4.7., el EDTA “atrapa” al metal en su interior. En la práctica, se han empleado sales de EDTA ($C_{10}H_{16}N_2O_8$) disódicas (EDTA- Na_2), EDTA- K_2 y EDTA- K_3 , siendo las de potasio

más recomendables que las de sodio por su mayor solubilidad en la sangre especialmente en su forma seca. (Vives & Aguilar, 2006: 25)

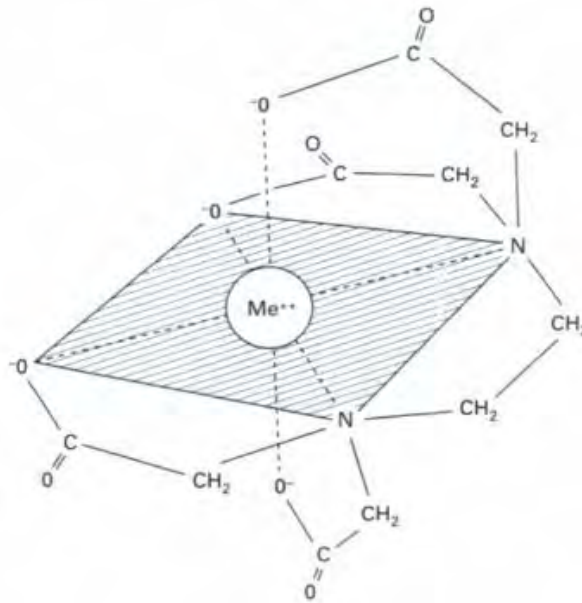


FIGURA 4.7.

ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA MOLÉCULA DEL EDTA

La imagen demuestra cómo el EDTA es capaz de “secuestrar” a un metal, en este caso, al calcio que se involucra en la cascada de coagulación. Al no estar presente como cofactor en las reacciones de activación de los factores de coagulación, no se puede llevar a cabo dicha activación, por lo que la coagulación se detiene, permaneciendo así la sangre completa en su estado líquido.

Imagen tomada de: Vives & Aguilar, 2006: 26.

De estas tres sales se considera al EDTA-K₂ como anticoagulante de elección en hematología por poseer cuatro ventajas:

- a) Respeta la morfología eritrocitaria y leucocitaria, de manera que permite una demora de 2 horas en la realización de la extensión sanguínea después de la extracción
- b) Asegura la conservación de las células sanguíneas durante 24 horas si la sangre se mantiene a 4°C
- c) Al suministrarse en forma seca no ejerce efecto alguno de dilución sobre la sangre total
- d) Al inhibir la aglutinación de las plaquetas, facilita el recuento de las mismas o su apreciación semicuantitativa a partir de la extensión

(Vives & Aguilar, 2006: 26)

La concentración de EDTA-K₂ recomendada es de 1.5 a 2.2. mg (3.7 – 5.4 μmol) por cada mililitro de sangre. Esta proporción debe cumplirse siempre, ya que un exceso de anticoagulante puede inducir modificaciones leucocitarias o de la morfología eritrocitaria. Por el contrario, un exceso de sangre en relación con la cantidad de anticoagulante produce

una insuficiente coagulación sanguínea y la formación de microcoágulos que pueden alterar los resultados de diversas pruebas diagnósticas. (Vives & Aguilar, 2006: 26)

El citrato sódico es el anticoagulante de elección para determinar la velocidad de sedimentación globular (VSG) y para las pruebas de coagulación; a diferencia del EDTA, éste actúa a través de la precipitación del calcio. Se emplea en forma de solución de citrato trisódico 0.109, 0.105 M ó al 3.2%. (Vives & Aguilar, 2006: 27)

4.3.2. BIOQUÍMICA DEL PLASMA: COMPONENTES E IMPORTANCIA

El plasma sanguíneo es un líquido amarillento claro que corresponde al 54% del volumen sanguíneo constituido por un 90 - 95% de agua y el 5 - 10% restante por diversas sustancias orgánicas (9%) e inorgánicas (1%) en solución y suspensión. (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 1) (Reiriz, 2009: 3)

Estas sustancias incluyen: iones minerales (sodio, potasio, calcio, cloro, magnesio, fósforo y bicarbonato [verlos en 🌐 anexo]) en una cantidad de 900 mg aproximadamente, bajas concentraciones de pequeñas moléculas orgánicas (aminoácidos; ácidos grasos como lípidos, triacilglicéridos, fosfolípidos, colesterol; glucosa [ver en 🌐 anexo] aproximadamente 100 mg; productos de desechos nitrogenados no proteicos, principalmente la urea [ver en 🌐 anexo] en aproximadamente 25 mg) y proteínas plasmáticas (albúminas, fibrinógeno, etc.). [Ver Figura 4.8.] (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 2) (Reiriz, 2009: 3)

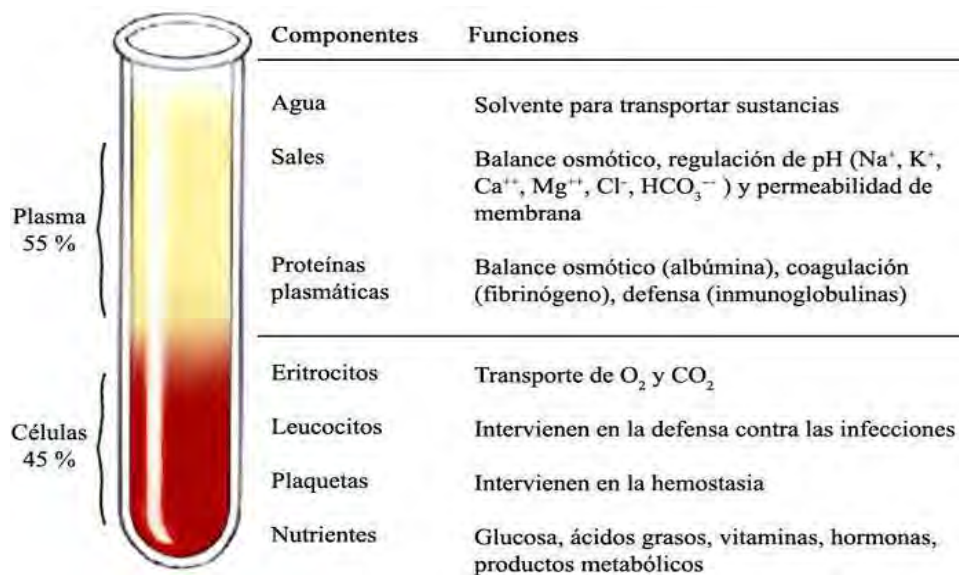



FIGURA 4.8.
COMPONENTES DEL PLASMA


En la figura se observa la composición general del plasma; obsérvese que en general, los componentes incluyen agua, sales y proteínas plasmáticas. También se muestra la fracción celular. Imagen tomada de: <http://bit.ly/2nzEAiv>, Fecha de consulta 4 de diciembre de 2017.

Los componentes inorgánicos le dan la osmolaridad al plasma (concentración de sustancias, expresada en osmoles / litro, que se encuentran disueltas en la sangre). El ión sodio es el más importante, seguido del potasio, bicarbonato, fosfato, calcio, magnesio, entre otros. (Valencia, 2010: 5)




Los componentes orgánicos no electrolíticos y compuestos de desecho incluyen principalmente los siguientes:

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| a) Fosfolípidos (280 mg/dL) | f) Ácido láctico (10 mg/dL) |
| b) Colesterol (150 mg/dL) | g) Ácido úrico (3 mg/dL) |
| c) Triacilgliceroles (125 mg/dL) | h) Creatinina (1.5 mg/dL) |
| d) Glucosa (100 mg/dL) | i) Bilirrubina (0.5 mg/dL) |
| e) Urea (15 mg/dL) | j) Sales biliares (trazas) |

(Valencia, 2010: 5) [Ver en  anexo]

En condiciones normales, las proteínas del plasma constituyen el 7 – 9% del mismo (6 – 8 g/100 mL), destacando tres grandes grupos de proteínas: albúminas [ver en  anexo], globulinas y factores de la coagulación como el fibrinógeno y la protrombina. (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 2) (Reiriz, 2009: 3)

Las albúminas son las más pequeñas y abundantes, y representan el 60% de las proteínas del plasma. Las sintetiza el hígado y actúan como transportadoras de lípidos y hormonas esteroides en la sangre, entre otras sustancias siendo responsables de la mayor parte de la presión osmótica (presión oncótica) que regula el paso de agua y solutos a través de los capilares. (Reiriz, 2009: 3)


Las globulinas representan el 40% de las proteínas del plasma. Se dividen en α -globulinas [ver en  anexo], β -globulinas [ver en  anexo] y γ -globulinas [ver en  anexo]. Las α y β -globulinas se sintetizan en el hígado y transportan lípidos y vitaminas liposolubles en la sangre. Las γ -globulinas son anticuerpos producidos por las células plasmáticas y resultan fundamentales en la defensa del organismo frente a las infecciones. (Reiriz, 2009: 4)

Respecto a las proteínas responsables de la coagulación se destaca al fibrinógeno por ser el más abundante dentro de los factores de la coagulación. Es sintetizado por el hígado y representa el 2 – 4% de las proteínas del plasma. (Reiriz, 2009: 4)

Las proteínas plasmáticas cumplen una serie de funciones entre las que se encuentran las siguientes:

- a) Se encargan del mantenimiento de la presión oncótica: presión hidroestática a consecuencia del efecto osmótico ejercido por las proteínas dentro de los vasos sanguíneos. La razón de que las proteínas ejerzan una presión se debe a que el agua se dirige siempre desde donde hay un mayor potencial hídrico al lugar donde haya uno menor (gradiente). Así, el agua del cuerpo humano se dirigirá siempre al lugar donde haya una mayor concentración de alguna sustancia disuelta, por poseer

un menor potencial hídrico. En el caso de las proteínas plasmáticas, el hecho de que el plasma sanguíneo contenga más proteínas que el líquido intersticial hace que el agua del líquido intersticial tienda a entrar para regular la presión hídrica de ambos lados de la pared capilar. De esta manera, se mantiene el volumen plasmático y la volemia (volumen total de sangre de una persona)

- b) Función electroquímica: debido a la naturaleza semi-permeable del endotelio capilar, las proteínas plasmáticas son retenidas en el compartimento vascular y su influencia sobre la actividad osmótica es importante para los movimientos de fluidos entre los compartimentos capilar e intersticial
- c) Función de tampón o de buffer: los tampones están presentes en todos los líquidos corporales y actúan de inmediato si se produce una anomalía del pH. Se combinan con el exceso de ácidos o bases para formar sustancias que no afecten el pH. La hemoglobina [ver en  anexo] es la proteína tampón más grande

(Valencia, 2010: 4)

Dentro de las principales funciones del plasma se encuentran las que a continuación se presentan:

- a) Nutritiva: el plasma transporta sustancias alimenticias que cede a los tejidos: glucosa para obtener energía rápida; ácidos grasos y aminoácidos para la reconstrucción tisular, vitaminas y minerales
- b) Excretora: a través del plasma se transportan productos de desecho procedente del metabolismo celular (urea, ácido ureico, creatinina) eliminado por la orina
- c) Homeostática: la homeostasis es la capacidad del organismo de mantener relativamente constantes las variables controladas del medio interno correspondientes a cada situación fisiológica: temperatura, glucemia, pH, paO_2 (presión parcial de oxígeno) y $paCO_2$ (presión parcial de dióxido de carbono)
- d) Regulación de la temperatura corporal: el plasma transporta calor e interviene en la regulación de la temperatura corporal
- e) Química o protectora frente a las infecciones: en el plasma circulan las inmunoglobulinas que tienen la función inmunitaria

(Valencia, 2010: 6)

En el ámbito clínico, existe una prueba de laboratorio que nos permite conocer la cantidad de la mayoría de las moléculas presentes en el plasma o suero de una muestra de sangre; esta prueba es llamada química sanguínea. Este estudio suministra información al médico por medio de una serie de pruebas acerca del metabolismo en el cuerpo humano y el funcionamiento de ciertos órganos como el hígado y los riñones. (Olab, 2017: 1)

Comprende un alto número de determinaciones de concentraciones circulantes de compuestos orgánicos y enzimas, implicados en una amplia variedad de procesos metabólicos. Algunas determinaciones suelen agruparse según el aspecto que evalúan. Así, se denomina hepatograma al conjunto de pruebas que evalúan la función hepática: bilirrubina total y directa, transaminasas (TGO y TGP), fosfatasa alcalina, colesterol, proteínas totales y albúmina. La función renal se evalúa determinando las concentraciones

de urea y creatinina, junto con el ionograma plasmático y urinario. Las enzimas CPK, LDH y GPT suelen agruparse para evaluar daño cardíaco. Además de metabolitos, se pueden determinar concentraciones circulantes de marcadores tumorales, fármacos y tóxicos. (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 7)

4.3.3. PAQUETE CELULAR SANGUÍNEO Y CÉLULAS QUE LO COMPONENTEN

La porción celular de la sangre representa un 46% del volumen sanguíneo total. (Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina, 2014: 1)

En general, existen tres tipos de células en la sangre:

- a) Glóbulos rojos, eritrocitos o hematíes: transportan el oxígeno (O_2) de los pulmones hacia los tejidos y captan el anhídrido carbónico (CO_2) producido en los tejidos que es eliminado luego por las vías respiratorias [ver Figura 4.9.]
- b) Glóbulos blancos o leucocitos: granulocitos o leucocitos granulares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y agranulocitos o leucocitos agranulares (linfocitos y monocitos): defienden al organismo contra las infecciones bacterianas y virales [ver Figuras 4.10. y 4.11.]
- c) Trombocitos o plaquetas: impiden las hemorragias, favoreciendo la coagulación de la sangre [ver Figura 4.11.]

(Ministerio de Salud, 2017: 1) (Reiriz, 2009: 4)

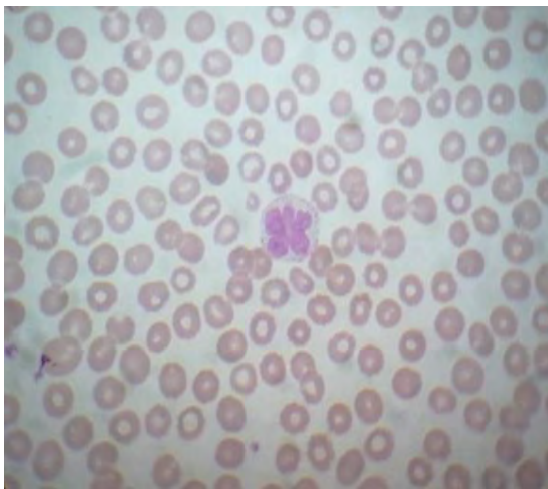


FIGURA 4.9.
GLÓBULOS ROJOS, ERITROCITOS

Imagen observada en campo de microscopio óptico de un frotis de sangre periférica teñido con colorante de Wright; puede apreciarse la biconcavidad del eritrocito porque en el centro de las células rojas hay un "circulo" sin teñir, que corresponde al centro del eritrocito y a la morfología típica de esta célula. En el centro de la figura se encuentra un leucocito del tipo polimorfonuclear.

Imagen de elaboración propia.

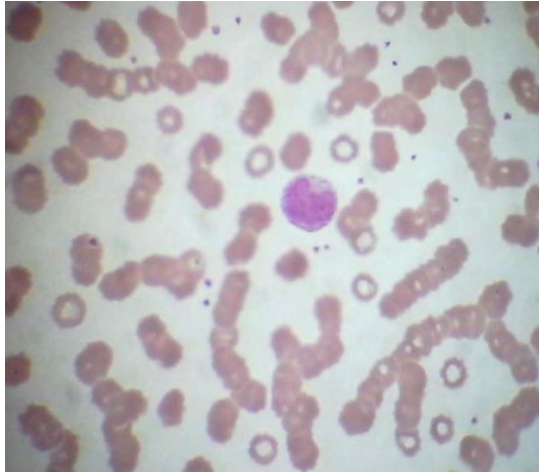


FIGURA 4.10.
LEUCOCITO: MONOCITO

La imagen izquierda es una fotografía obtenida al observar al microscopio óptico de un frotis de sangre periférica teñido con colorante de Wright; en el centro se encuentra un leucocito, el cual es de la línea agranulocítica (por no tener gránulos) y pertenece a un monocito, el cual se identifica por tener un núcleo en forma de riñón.

Imagen de elaboración propia.

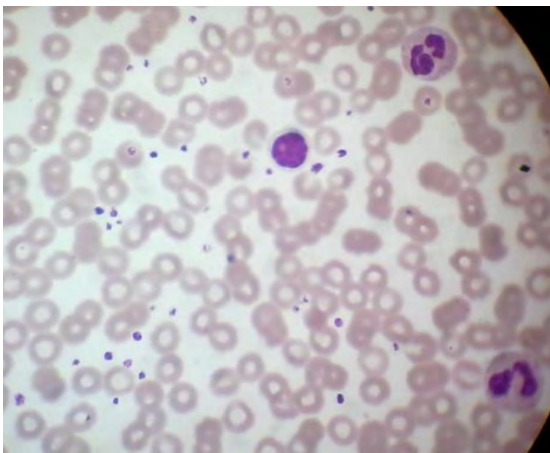


FIGURA 4.11.
TROMBOCITOS, PLAQUETAS

Imagen al microscopio de un frotis de sangre periférica teñido con colorante de Wright, en el cual se encuentra una gran cantidad de plaquetas, las cuales asemejan puntos morados en todo el campo. Dentro del campo se presentan tres leucocitos: tomando en cuenta las manecillas del reloj, a la 1 y a las 4 se encuentran dos polimorfonucleares correspondientes a dos neutrófilos segmentados, mientras que de la 1 hacia el centro se encuentra un linfocito.

Imagen de elaboración propia.

Las células sanguíneas no se originan en la sangre, sino en el tejido hematopoyético de la médula ósea, ya que ahí es donde se encuentra el precursor común o célula madre, cuya característica es la pluripotencialidad porque puede diferenciarse en cualquier tipo de célula sanguínea dependiendo de las señales que reciba, principalmente de interleucinas, factores de crecimiento y factores estimulantes de colonias. (Reiriz, 2009: 4)

Para que se lleve a cabo la formación de las células, deben pasar por el proceso de hematopoyesis, el cual consiste en la formación, maduración y paso a la circulación sistémica de las células de la sangre. [Ver Figura 4.12.] (Reiriz, 2009: 4) De acuerdo con el doctor Ruiz Argüelles, la hematopoyesis puede definirse como la serie de fenómenos que se inician a nivel de la célula tronco hematopoyética (CTH) con la auto – renovación, seguidos de diferenciación y maduración, culminando con la producción de elementos formes sanguíneos funcionales. La maduración es la secuencia de fenómenos bioquímicos y morfológicos iniciados por la diferenciación y que confieren capacidad funcional a la célula.

La hematopoyesis se lleva a cabo en diferentes sitios dependiendo de las etapas de vida. En la vida embrionaria o fetal, la hematopoyesis tiene lugar en el hígado (a partir de las 6 semanas de la concepción hasta el nacimiento), bazo (desde la décima semana hasta la semana 26 del embarazo) y ganglios linfáticos (a partir de la semana 24 hasta el nacimiento y poco después). (Reiriz, 2009: 4)

En la última parte del embarazo (a partir de la semana 24) y después del nacimiento tiene lugar en la médula ósea de todos los huesos. (Reiriz, 2009: 4)

A partir de los 20 años, la médula ósea de los huesos de las extremidades es invadida por células adiposas (médula amarilla) y la médula ósea activa persiste en algunos huesos como son las vértebras, el esternón, las costillas, los huesos planos de la pelvis y los extremos del húmero y el fémur, sólo en las epífisis de los huesos. A medida que pasan los años, la médula ósea de estas zonas se va haciendo menos productiva. (Reiriz, 2009: 4)

Por la importancia de la médula ósea en este tema, a continuación se abordarán las generalidades sobre la misma.

En las primeras etapas de la formación ósea queda un espacio en el centro del hueso, por la reabsorción, primero de cartílago y luego del hueso endóstico. El mesénquima invade el espacio y se convierte en una entidad separada. El mesénquima se diferencia en tres tipos celulares que dan lugar al tejido reticular, el tejido adiposo y el tejido hematopoyético, siendo este último el de nuestro interés principal. (Rodak, 2005: 66)

La médula ósea (MO) se encarga de la producción de las células sanguíneas, así como de los macrófagos y las células plasmáticas. El peso aproximado de la MO en el adulto, calculado en estudios de necropsia, es de 3.4% a 5.9% del peso corporal total. Con el empleo de coloides radiactivos se ha estimado que el peso aproximado de la MO hematopoyéticamente activa es de 1000 g y que ésta se distribuya en la pelvis (34%), vértebras (28%), cráneo y mandíbula (13%), esternón y costillas (10%), húmeros, escápulas y clavículas (8%) y en los fémures (4%). [Ver Figura 4.13.] (Ruíz, 2009: 1)

La médula ósea se divide en médula amarilla y médula roja; la médula amarilla en sí es una de grasas y mesenquémicas indiferenciadas y macrófagos, dispersas en la médula roja. Sirve como órgano de depósito (grasa) y reserva de tejido hematopoyético. Al contrario, la médula roja presenta cordones extravasculares compuestos por todas las líneas celulares en desarrollo, células troncales, células de la adventicia y macrófagos. La médula ósea roja es productora activa de elementos sanguíneos. No existe un límite de separación preciso entre los dos tejidos medulares; la médula ósea amarilla puede convertirse en médula ósea roja cuando existe un requerimiento prolongado de incrementar la producción de eritrocitos. (Chamizo, 1995: 59; Rodak, 2005: 66)

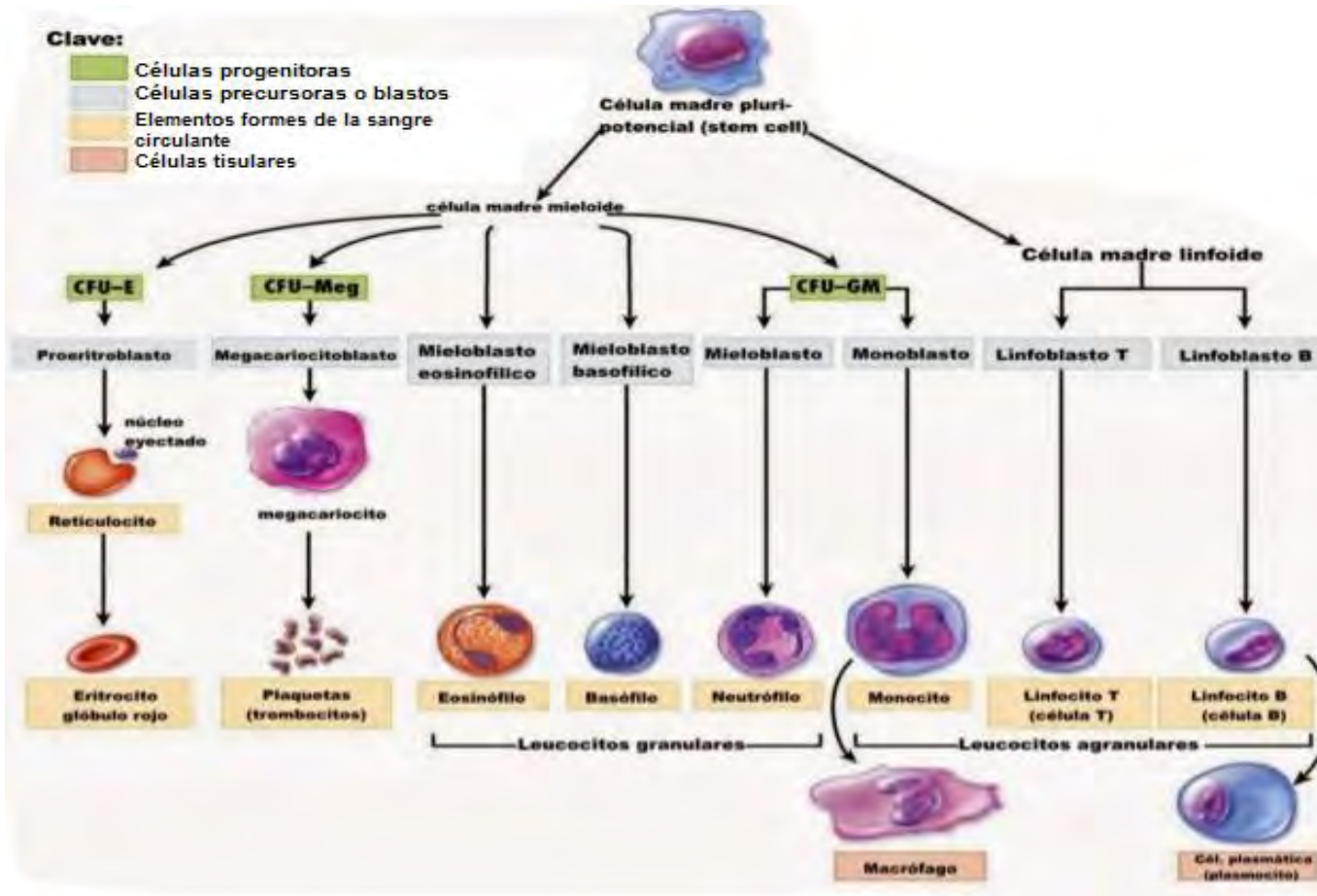


FIGURA 4.12.
PROCESO HEMATOPOYÉTICO

En la imagen se puede apreciar el proceso general de maduración de todas las líneas celulares que se encuentran en la sangre. Nótese que todas provienen de la célula madre pluripotencial, la cual, dependiendo de las señales que reciba, se puede diferenciar a célula madre mieloide o célula madre linfóide. CFU-E: Unidad formadora de colonias eritroides; CFU-Meg: Unidad formadora de colonias megacariocíticas; CFU-GM: Unidad formadora de colonias granulocíticas / macrófagas.

Imagen tomada de: Denisse, 2014: 1.



FIGURA 4.13.
ESTRUCTURA DE LA MÉDULA ÓSEA

En la imagen se muestran las partes que conforman a la médula ósea. Nótese la diferencia entre la médula amarilla y la médula roja, que es donde se producen las células sanguíneas.

Imagen tomada de: Gómez, 2013: 1.

Sabemos que la hematopoyesis es el proceso general de síntesis de células sanguíneas, sin embargo, cada linaje celular tiene su propia serie de eventos para dar origen a las células que conforman el paquete celular de la sangre. Para fines prácticos, se abordarán los eventos de síntesis de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, ya que son las células de mayor importancia en la sangre; además, el estudio de la sangre es muy amplio, por lo que si desea conocer más detalles sobre la misma, es recomendable adentrarse a la rama de la Hematología.

La eritropoyesis es el término usado para designar la actividad proliferativa eritroide de la médula ósea. El proceso de eritropoyesis en los humanos se divide en tres fases bien diferenciadas. La primera fase de la eritropoyesis se produce durante la embriogénesis primitiva, hacia el séptimo día de gestación, y ocurre a nivel de los islotes del saco vitelino. Esta fase es independiente de la eritropoyetina [ver en 🌐 anexo], y los precursores se diferencian y maduran en el torrente circulatorio. En un segundo periodo, la eritropoyesis definitiva, que comienza hacia el décimo día de gestación, se inicia una rápida y marcada proliferación de los precursores eritroides a nivel del hígado fetal. En la tercera fase los progenitores hematopoyéticos migran a la médula ósea, donde se desarrollará la hematopoyesis adulta. (Alegre, García, Giraldo, Remacha, De la Rubia & Steegmann, 2005: 29) Las células troncales pluripotenciales dan origen a blastos reconocibles comprometidos con la eritropoyesis. Esta línea celular sufre tres divisiones, con maduración nuclear y citoplasmática simultáneas. Con la maduración de las células el desarrollo de la hemoglobina aumenta de manera progresiva, con reducción del RNA. (Rodak, 2005: 86) De manera general, las fases de división y maduración para originar a los eritrocitos se resumen en la Tabla 4.1. y en la Figura 4.14.:

TABLA 4.1.
SERIE ERITROBLASTICA: NOMENCLATURA DE LOS PRECURSORES ERITROIDES E INFORMACIÓN COMPARATIVA

Tabla tomada de: Rodak, 2005: 89.

Célula	Tamaño (µm)	Relación entre el núcleo y citoplasma	Nucleólo	% en médula ósea	Tiempo de tránsito (horas en la médula ósea)
Pronormoblasto (proeritroblasto)	12 – 20	8:1	1 – 2	1	12
Normoblasto basófilo (eritroblasto basófilo)	10 – 15	6:1	0 – 1	1 – 4	20
Normoblasto policromático (eritroblasto policromático)	10 – 12	4:1	0	10 – 20	30
Normoblasto ortocromático (eritroblasto ortocromático)	8 – 10	1:2	0	5 – 10	48
Reticulocito	8 – 8.5	-	0	-	24 – 48*

* Tiempo de tránsito en sangre periférica.

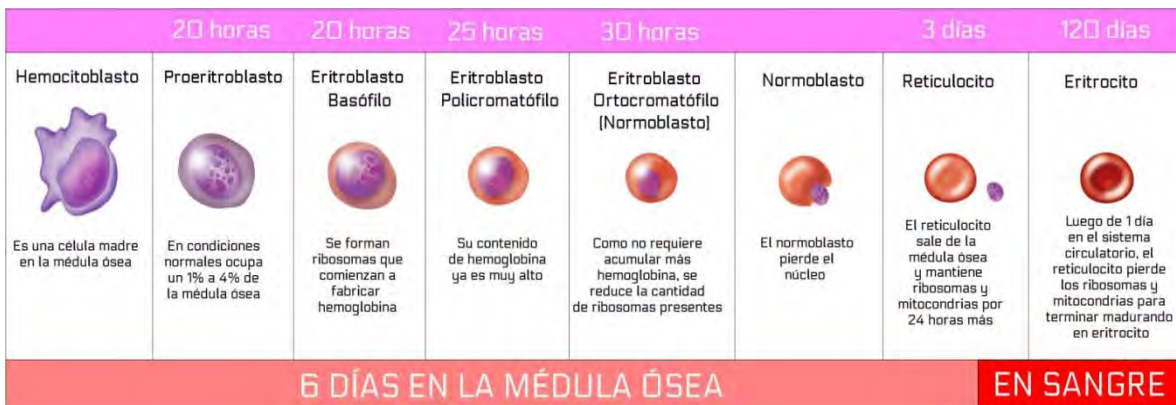


FIGURA 4.14.
PROCESO DE MADURACIÓN DEL ERITROCITO: ERITROPOYESIS

En la figura se observa el proceso de maduración de los eritrocitos, desde que se encuentran en médula ósea hasta que son liberados en sangre periférica. Es importante saber el tiempo en horas que se requiere para que se lleve a cabo su formación eficaz.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2AGyqjh>, Fecha de consulta 4 de diciembre de 2017.

Cada tipo de célula tiene diferentes características físicas que permiten diferenciarlas en un frotis de sangre periférica teñido con colorante de Wright; estos detalles se abordan más profundamente en el área de Hematología.

El siguiente linaje de células corresponde a todos los leucocitos que pueden dividirse en varias categorías sobre la base de sus funciones específicas, sitio de origen o morfología. (Rodak, 2005: 125)

La función de los leucocitos es defender al organismo contra agentes extraños. (Rodak, 2005: 125) A este grupo de células corresponden los linfocitos, los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y los monocitos, cada uno con su correspondiente proceso de síntesis.

En la Tabla 4.2. y en la Figura 4.15. se resume cada una de las fases de síntesis de estas células.

TABLA 4.2.
PROCESO DE MADURACIÓN DE LOS LEUCOCITOS: LEUCOPOYESIS

Tabla tomada de: Rodak, 2005: 127 – 136

Maduración del neutrófilo	Maduración del eosinófilo y basófilo	Maduración del monocito	Maduración del linfocito
Mieloblasto	Mieloblasto	Monoblasto	Linfoblasto
Promielocito	Promielocito	Promonocito	Prolinfocito
Mielocito	Mielocito	Monocito	Linfocito
Metamielocito	Metamielocito	-	-
Neutrófilo en banda	Eosinófilo o Basófilo	-	-
Neutrófilo segmentado	-	-	-

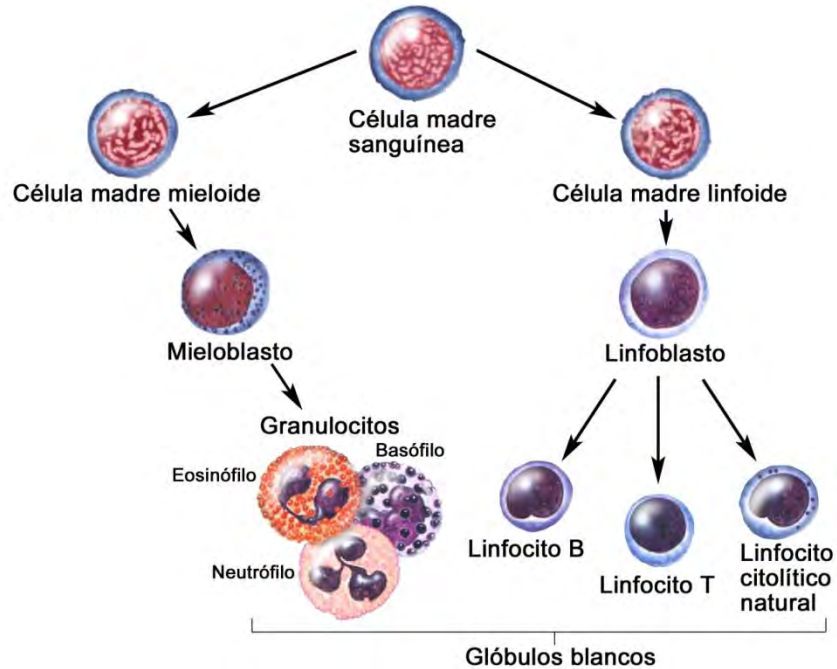


FIGURA 4.15.

PROCESO DE SÍNTESIS DE LA SERIE MIELOIDE Y LINFOIDE: LEUCOPOYESIS

La figura muestra el proceso general de la leucopoyesis dependiendo de la serie a la que pertenezca la célula: mieloide o linfoide.

Imagen tomada de: Winslow, 2007: 1.

Finalmente, el siguiente linaje de células de mayor importancia de la sangre corresponde a las plaquetas o trombocitos. La producción de plaquetas presenta otras características que son únicas de las otras células hematopoyéticas. Los precursores del eritrocito y el granulocito en general se dividen cuatro veces durante su maduración, y producen 16 células maduras a partir de cada célula troncal diferenciada. Los megacariocitos no presentan división celular completa. Un proceso denominado endomitosis o endoreduplicación, en la que falta la telofase normal, crea una célula con un núcleo multilobulado, del cual se producen las plaquetas.

El proceso general es el siguiente:

- a) Megarioblasto (MK1)
- b) Promegacariocito (MK2)
- c) Megacariocito (MK3 y MK4)
- d) Plaquetas (500 a 4 000 unidades)

[Ver Figura 4.16.] (Rodak, 2005: 144)

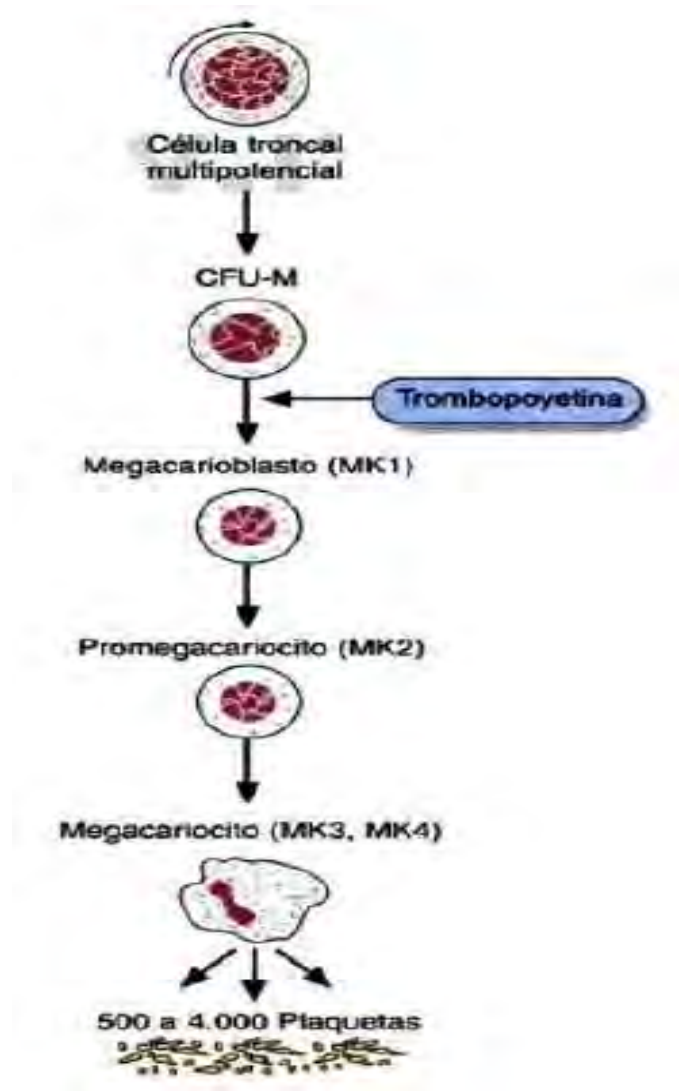


FIGURA 4.16.

PROCESO DE FORMACIÓN DE LAS PLAQUETAS: MEGACARIOPOYESIS

La imagen indica las fases de maduración y diferenciación desde la célula multipotencial hasta plaquetas. Se destaca que la señal para convertirse en plaquetas es la trombopoyetina.

Imagen tomada de: Rodak, 2005: 144.

4.3.3.1. Eritrocito

Para conocer la importancia de esta célula es necesario conocer un poco acerca de su historia y evolución a través de los años, es por ello que la Figura 4.17. resume algunos de los acontecimientos más importantes.

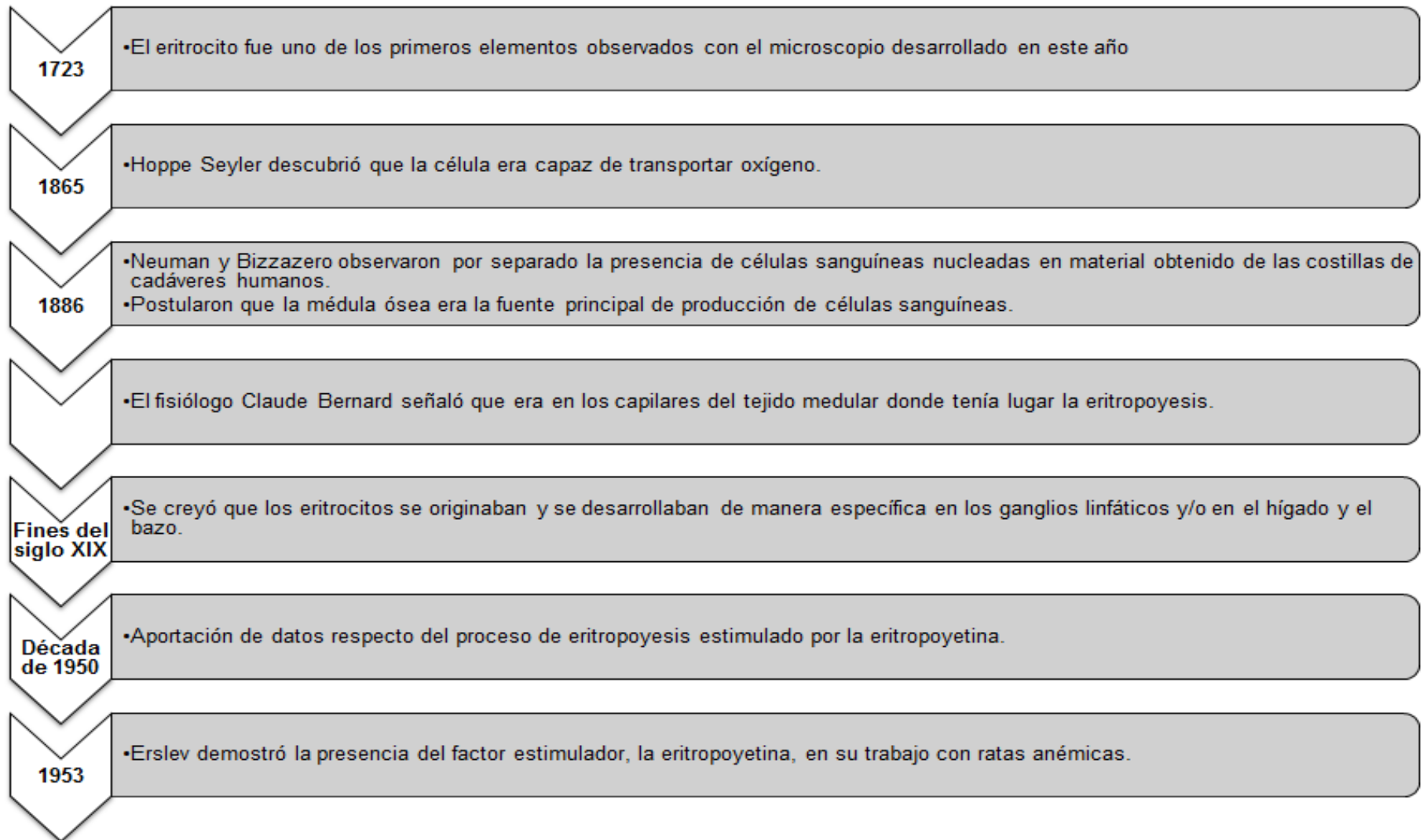


FIGURA 4.17.
BREVE HISTORIA DE LOS HALLAZGOS DEL ERITROCITO
 Esquema de elaboración propia con información tomada de: Rodak, 2005: 83.

El eritrocito circulante maduro es un disco bicóncavo que mide de 7 a 8 μm de diámetro, con un grosor de 1.5 a 2.5 μm . [Ver Figura 4.18.] La relación entre la superficie y el volumen permite el intercambio gaseoso óptimo. Tiene un volumen de 90 fL. y tiene la capacidad de deformarse al pasar por la microcirculación. (Dvorkin, Cardinali & Iermoli, 2010: 379; Rodak, 2005: 90)

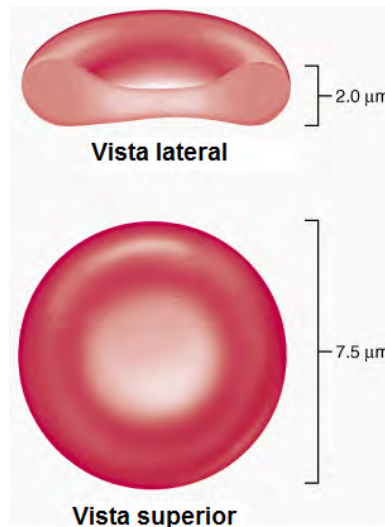


FIGURA 4.18.
ERITROCITO


Se observan dos vistas el eritrocito: lateral y superior. Su diámetro en promedio es de 7.5 micrómetros, mientras que su espesor es de 2 micrómetros.

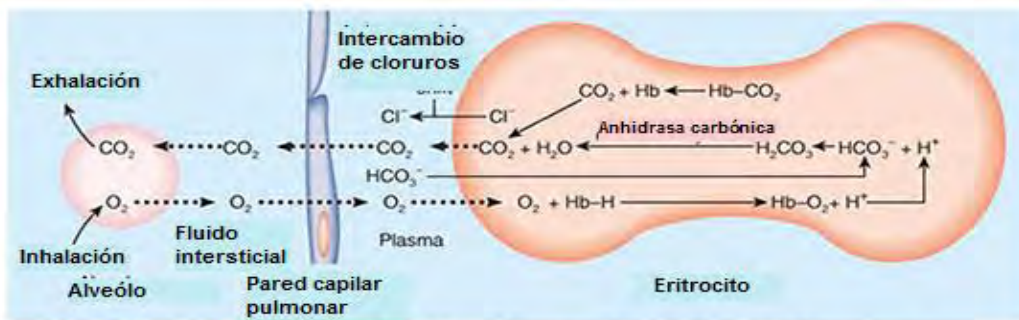
Imagen tomada de: Cummings, 2001: 1.

Los eritrocitos poseen varias funciones, pero la más importante es la de transportar oxígeno de los pulmones a las células y tejidos del organismo. (Montalvo, 2013: 5)

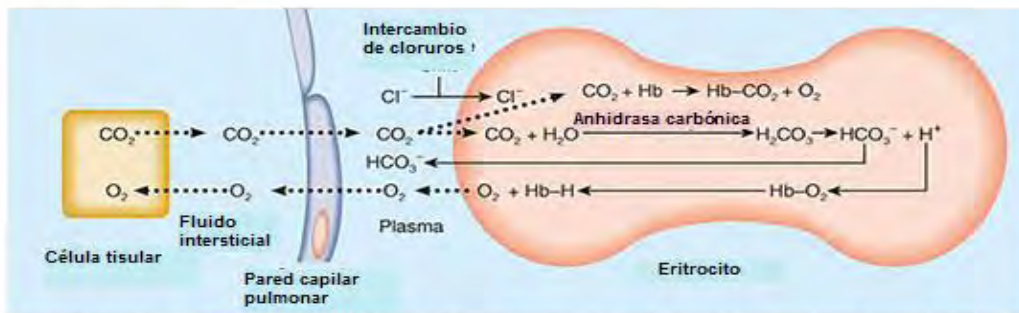
En los alvéolos pulmonares, la hemoglobina capta el oxígeno transformándose en oxihemoglobina; en los tejidos (sustancia intersticial), libera este oxígeno y capta el dióxido de carbono que, en el interior de los eritrocitos y mediante la anhidrasa carbónica [ver en 🌐 anexo], cataliza la acción del agua con el dióxido de carbono, formándose ácido carbónico que se disocia rápidamente en iones hidrógeno y bicarbonato. Una pequeña cantidad de dióxido de carbono se une a la hemoglobina y se transforma en carbamilhemoglobina [ver en 🌐 anexo]. Así son conducidos por la sangre a los pulmones, liberan el dióxido de carbono y el bicarbonato, y vuelven a oxigenarse. (Montalvo, 2013: 5,6)

El sistema cardiovascular mantiene la circulación de sangre a lo largo de todo el cuerpo, pero es la microcirculación en particular, la que activa y pasivamente regula la distribución de glóbulos rojos y plasma a través de los órganos en forma individual. (Dvorkin & et.al., 2010: 57) El objetivo principal es aportar O_2 a los tejidos para poder realizar sus procesos metabólicos y eliminar el CO_2 producido. El oxígeno es llevado por los glóbulos rojos desde la microcirculación pulmonar hasta la microcirculación periférica. El O_2 que difunde desde

los alvéolos a la sangre capilar, se disuelve en el plasma; de esta forma se transportan 0.3 ml de O_2 /100 ml de sangre. Esta cantidad es muy baja e insuficiente para cubrir las necesidades del organismo, sin embargo, cumple una función importante, ya que determina la presión parcial de oxígeno (pO_2) en plasma de la que dependerá la forma fundamental de transporte. Dado que la solubilidad del oxígeno en el plasma es baja, éste no se comporta como una molécula en solución en su totalidad, por lo que debe llegar a los tejidos transportado por la hemoglobina de los eritrocitos, siendo el principal sistema de transporte de O_2 (98%) transportándose 20 ml de O_2 /100 ml de sangre. Cuando el oxígeno se une a la hemoglobina se forma la oxihemoglobina (HbO_2), mientras que la forma desoxigenada se llama desoxihemoglobina [ver en  anexo]. La unión de la hemoglobina es reversible y depende de la pO_2 en la sangre, es decir, del oxígeno que va en disolución. (Universidad de Cantabria, 2014: 1) A medida que los glóbulos rojos atraviesan el lecho vascular descargan oxígeno a los tejidos circundantes. El oxígeno luego difunde desde el capilar hasta la mitocondria tisular. Esto se conoce como transporte difusivo y depende principalmente del gradiente local de oxígeno: la difusión es mayor en los lechos más hipóxicos. [Ver Figura 4.19.] (Dvorkin & et.al., 2010: 58)



Intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los capilares pulmonares (respiración externa)



Intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en capilares sistémicos (respiración interna)

FIGURA 4.19.

TRANSPORTE DE OXÍGENO POR MEDIO DE LOS ERITROCITOS

Se visualiza el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono tanto en los capilares pulmonares, como sistémicos, el objetivo principal de los eritrocitos es aportar O_2 a los tejidos para poder realizar sus procesos metabólicos y eliminar el CO_2 producido.

Imagen modificada de: Universidad de Cantabria, 2014: 1.

4.3.3.1.1. Hemoglobina, tipos y función

La sangre es de color rojo debido a la presencia de hemoglobina en los hematíes. (Reiriz, 2009: 3) La molécula de hemoglobina está formada por la globina, que es la parte proteica, y por el hemo que contiene un átomo de hierro. La hemoglobina se sintetiza dentro del eritrocito durante su fase de maduración en la médula ósea. Se conocen tres variantes fundamentales de hemoglobina normales en el adulto:

Hemoglobina A	Hemoglobina A2	Hemoglobina F
<ul style="list-style-type: none"> • Comprende más del 95% de la hemoglobina • Formada por 2 cadenas α de 141 aa, 2 cadenas β de 146 aa y 4 grupos hemo que contienen hierro 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprende menos del 3% de la hemoglobina del adulto • Formada por 2 cadenas α, 2 cadenas δ de 146 aa y 4 grupos hemo 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprende menos del 2% de la hemoglobina del adulto • Formada por 2 cadenas α, 2 cadenas γ de 146 aa y 4 grupos hemo

(Dvorkin & et.al., 2010: 380)

La hemoglobina es el componente principal de los eritrocitos; su concentración en ellos es de alrededor de 34 g/dL. Es un pigmento rojo con un peso molecular de 68 000 daltons y actúa como vehículo para el transporte de oxígeno en el organismo. (Rodak, 2005: 108) La molécula de hemoglobina es una proteína conjugada; cada molécula está compuesta por cuatro grupos hemo y dos pares de cadenas diferentes de polipéptidos. [Ver Figura 4.20.] (Rodak, 2005: 107)

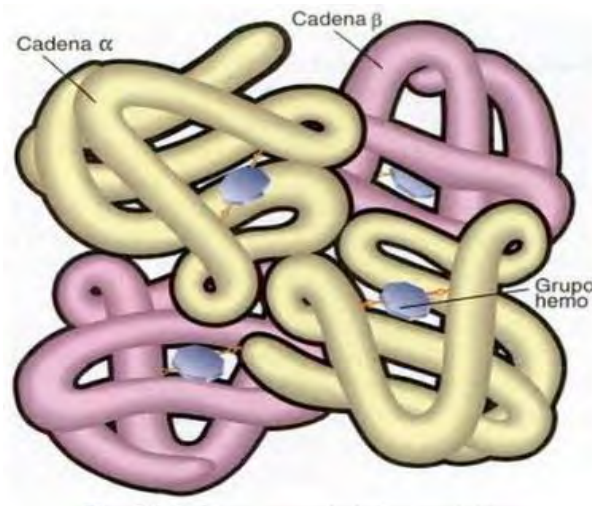




FIGURA 4.20.
ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA A

Se observa la estructura de la hemoglobina; se encuentran cuatro cadenas polipeptídicas, dos alfa y dos beta en el caso de la hemoglobina A; al centro se encuentra el grupo hemo, el cual contiene al grupo hierro en estado ferroso.

Imagen tomada de: Dvorkin, Cardinali & Iermoli, 2010: 381

Las cadenas de la globina son curvas para formar una hendidura para el grupo hemo. Este se encuentra suspendido entre las hélices E y F de la cadena de polipéptidos. El átomo de hierro que se encuentra en el centro del anillo de protoporfirina IX [ver en  anexo] forma una unión con F8 (histidina proximal) y, por medio del oxígeno ligado, con E7 (residuo histidina distal). [Ver Figura 4.21.] Los aminoácidos en la hendidura son hidrófobos, y cada cadena contiene un grupo hemo [ver en  anexo] con el hierro posicionado entre dos radicales de histidina. Los aminoácidos en el exterior son hidrófobos, lo que hace que la molécula sea hidrosoluble. La organización también colabora para que el hierro se mantenga en estado ferroso. La molécula completa de hemoglobina es esférica, posee cuatro grupos hemo unidos a cuatro cadenas de polipéptidos, y puede portar hasta cuatro moléculas de oxígeno. (Rodak, 2005: 108)

La globina de la molécula de hemoglobina presenta dos pares de cadenas de polipéptidos. Estas se forman por 141 y 146 aa cada una. Las variaciones a las secuencias de aminoácidos dan origen a diferentes tipos de cadenas polipeptídicas y cada tipo de ellas se designa con una letra griega. En la Tabla 4.3. se muestra la nomenclatura correspondiente a las cadenas polipeptídicas globínicas de la hemoglobina. (Rodak, 2005: 108)

TABLA 4.3.
NOMENCLATURA DE LAS CADENAS DE GLOBINA
 Tabla tomada de: Rodak, 2005: 108

Símbolo	Nombre	No. De aminoácidos
α	Alfa	141
β	Beta	146
γ_a	Gamma A	146 (posición 136: alanina)
γ_b	Gamma G	146 (posición 136: glicina)
δ	Delta	146
ϵ	Épsilon	-
ζ	Zeta	141
θ	Theta	-

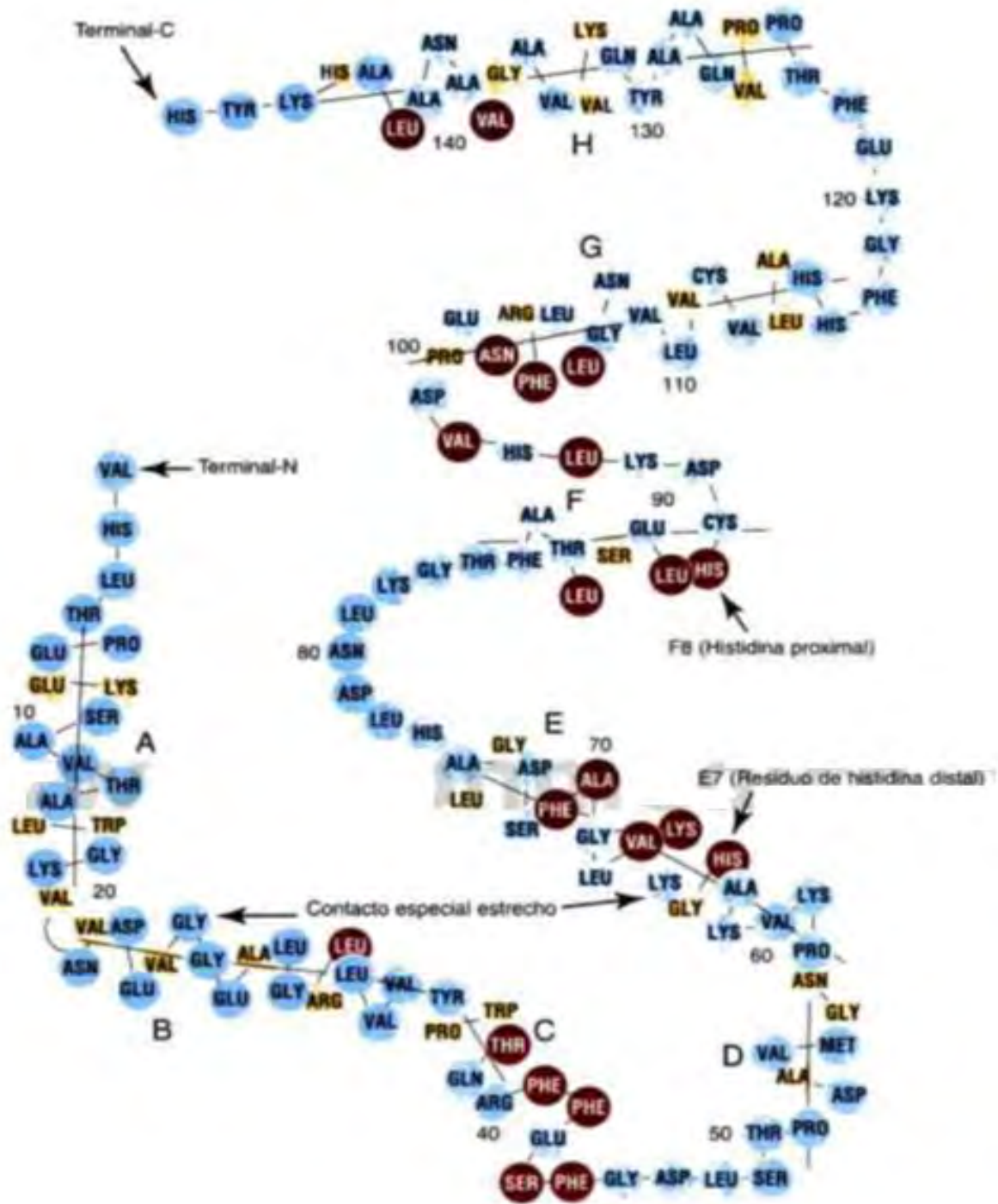


FIGURA 4.21
CADENA POLIPEPTÍDICA DE LA GLOBINA BETA

Es una cadena polipeptídica que tiene segmentos helicoidales y no helicoidales. En esta imagen se rescata lo que en la explicación anterior se menciona, los residuos de histidinas proximal y distal.

Imagen tomada de: Rodak, 2005: 109.

4.3.3.1.1. Grupo hemo, síntesis y función

La estructura hemo es un anillo de átomos de carbón, hidrógeno y nitrógeno denominado protoporfirina IX con un átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}) unido (ferroprotoporfirina). Cada grupo hemo se ubica en un área de la cadena de polipéptidos cerca de la superficie de la molécula de hemoglobina. El componente hemo puede combinarse de forma reversible con una molécula de oxígeno. [Ver Figura 4.22.] (Rodak, 2005: 108)

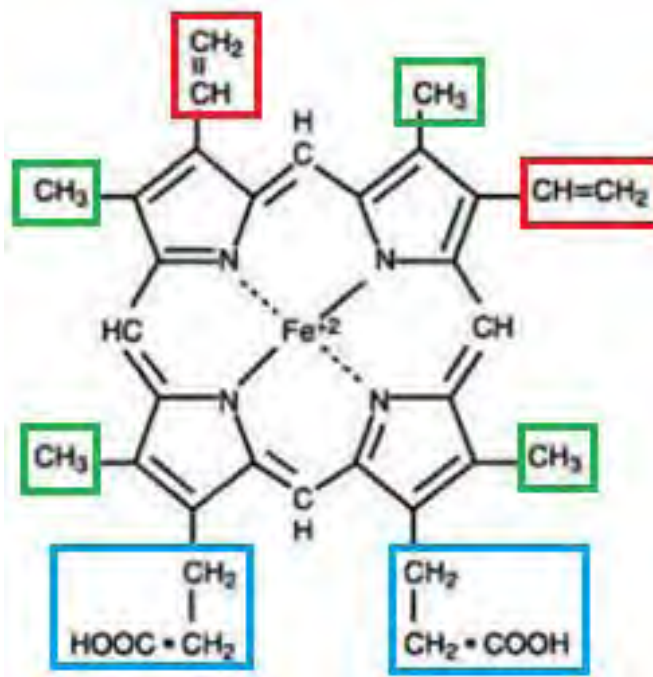



FIGURA 4.22.
MOLÉCULA DEL GRUPO HEMO

En la estructura puede observarse la protoporfirina IX unida al ion ferroso que en conjunto conforman el grupo hemo. También se aprecia que contiene dos grupos vinilo (rojo), cuatro grupos metilo (verde) y dos grupos propionilo (azul).

Imagen tomada de: Rodak, 2005: 108

El hemo se sintetiza prácticamente en todos los tejidos de mamíferos. Su síntesis es más pronunciada en la médula ósea y en el hígado debido a las necesidades de incorporación en la hemoglobina y en los citocromos, respectivamente. (Devlin, 2008: 1063)

La biosíntesis del hemo se produce en la mitocondria y el citoplasma de los precursores del eritrocito, del proeritroblasto al reticulocito en la médula ósea. [Ver Figura 4.23.] Los eritrocitos maduros no pueden producir hemoglobina debido a que pierden su núcleo, que es el organelo que le permite realizar la síntesis de proteínas necesarias para llevar a cabo la síntesis de la hemoglobina, las mitocondrias y la capacidad para utilizar el ciclo del ácido tricarbóxico necesario para la síntesis de hemoglobina. (Rodak, 2005: 109)

La biosíntesis del hemo comienza con la condensación de la glicina y la succinil coenzima A (CoA), catalizada por el ácido aminolevulínico (ALA) sintetasa [ver en  anexo] para formar ALA. La ALA sintasa requiere piridoxal 5'-fosfato como cofactor. Esta vía continúa hasta que en el último paso de la producción final del hemo el Fe^{2+} se combina con la protoporfirina IX en presencia de la ferroquelatasa para producir hemo. [Ver Figura 4.24.] (Rodak, 2005: 109)

Los aspectos importantes que han de tenerse en cuenta son los siguientes: primero, el paso enzimático inicial, así como los tres últimos, están catalizados por enzimas que se encuentran en la mitocondria, mientras que los pasos intermedios tienen lugar en el citosol. Esto es importante al considerar la regulación por el hemo de su primer paso biosintético. (Devlin, 2008: 1065)

Segundo, la porción orgánica del hemo proviene en su totalidad de ocho residuos de glicina y succinil CoA. Tercero, las reacciones que tienen lugar sobre los grupos laterales unidos al anillo tetrapirrólico implican a intermediarios incoloros conocidos como porfirinógenos. Estos compuestos, si bien muestran características de resonancia dentro de cada anillo pirrólico, no muestran resonancia entre los grupos pirrólicos. En consecuencia, los porfirinógenos son inestables y se pueden oxidar fácilmente, especialmente en presencia de luz, por medios no enzimáticos, dando sus productos de porfirina estables. En estos últimos casos, la resonancia entre los grupos pirrólicos se establece por oxidación de los cuatro puentes metileno. Esta es la única oxidación de porfirinógeno conocida en el ser humano que está regulada enzimáticamente; las restantes conversiones de porfirinógeno a porfirina no son enzimáticas, y están catalizadas por la luz. (Devlin, 2008: 1065)

Cuarto, una vez formado el anillo tetrapirrólico, el orden de los grupos R alrededor del anillo tetrapirrólico en el sentido de las agujas del reloj define cuál de los cuatro tipos posibles de uro o coproporfirinógeno se está sintetizando. (Devlin, 2008: 1065)

La transferrina, una proteína plasmática, transporta hierro en estado férrico (Fe^{3+}) para producir eritrocitos. El hierro se dirige a través de la membrana eritrocitaria hacia la mitocondria y se une a la protoporfirina IX para producir hemo. Éste abandona la mitocondria y se une a las cadenas de globina en el citoplasma. (Rodak, 2005: 109)

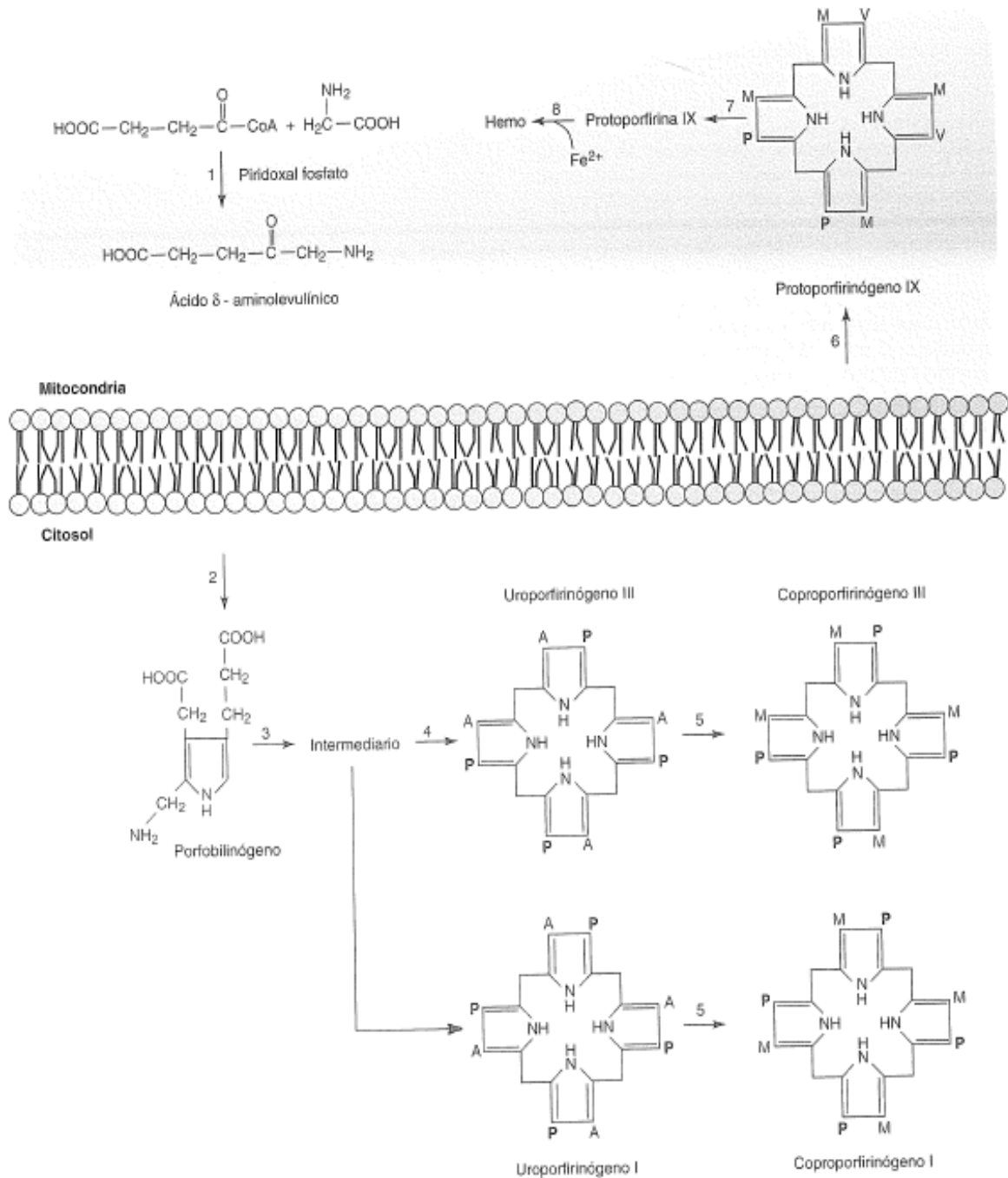


FIGURA 4.23.
RUTA DE BIOSÍNTESIS DEL HEMO

Los números indican las enzimas que intervienen en cada uno de los pasos según el código siguiente: 1. ALA sintasa; 2. ALA deshidratasa; 3. Porphobilinógeno desaminasa; 4. Uroporfirinógeno III cosintasa; 5. Uroporfirinógeno descarboxilasa; 6. Coproporfirinógeno III oxidasa; 7. Protoporfirinógeno IX oxidasa; 8. Ferroquelatasa. Los ligandos pirrólicos se indican según las abreviaturas siguientes: P, propiónico; A, acético; M, metilo; V, vinilo. (Devlin, 2008: 1064)
Imagen tomada de: Devlin, 2008: 1064.

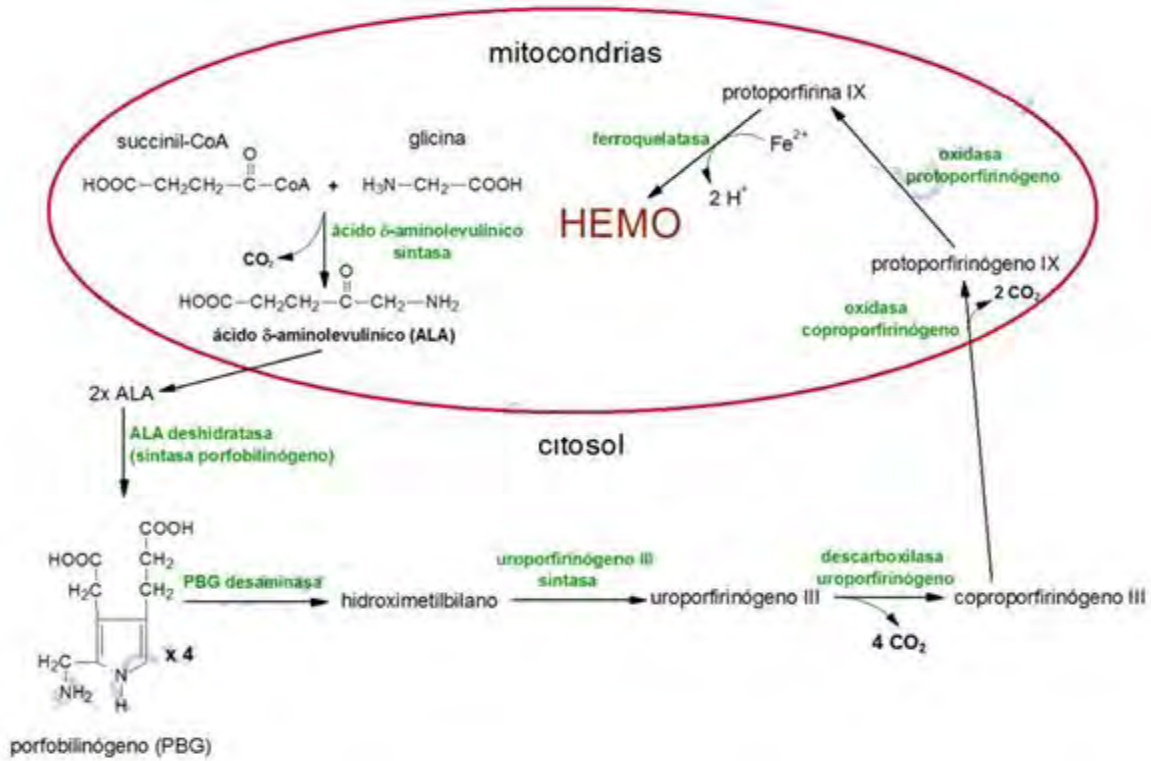


FIGURA 4.24.

SÍNTESIS DEL GRUPO HEMO DENTRO DE LAS CÉLULAS INMADURAS ERITROIDES

En la imagen se encuentran una serie de reacciones necesarias para la síntesis del grupo hemo, distinguiendo aquellas que se llevan a cabo en la mitocondria y en el citosol, así como las enzimas necesarias para catalizar cada una de las reacciones (verde).

Imagen tomada de: Cadena, 2012: 1.

4.3.3.2. Metabolismo del eritrocito

El metabolismo del eritrocito es relativamente simple. El eritrocito depende mucho de la glucosa como su fuente de energía ya que, al momento de expulsar su núcleo, los orgánulos celulares también son empaquetados y expulsados de la célula. Sin mitocondrias, el eritrocito se basa en la glucólisis para la producción de energía. (Rodak, 2014: 118)

El proceso de entrada de glucosa hacia los eritrocitos tiene gran importancia porque es el principal aporte de combustible para estas células por lo que utiliza un sistema de transporte por difusión facilitada. Esta se metaboliza por vía aerobia y anaerobia. Es llevada dentro del eritrocito por un transportador de glucosa en su membrana llamada transportador de glucosa (GLUT1) o glucosa permeasa. En la tabla 4.4. se presentan las propiedades de este transportador. (Murray, Bender, Botham, Kennelly, & Rodwell, 2010: 663)

TABLA 4.4.
PROPIEDADES DE GLUT1 EN EL ERITROCITO

Tabla tomada de: Murray, Bender, Botham, Kennelly, & Rodwell, 2010: 664.

Propiedades del transportador de glucosa de la membrana del eritrocito (GLUT1)
Constituye alrededor de 2% de la proteína de la membrana del eritrocito.
No depende de la insulina, al contrario del acarreador correspondiente en los tejidos muscular y adiposo.
Se ha determinado su secuencia de aminoácidos completa (492 aminoácidos).
Se estima que contiene 12 segmentos helicoidales transmembrana.
Funciona al generar un poro con compuerta en la membrana para permitir el paso de la glucosa.

En la glucólisis anaerobia, [ver Figura 4.25.] la glucosa se cataboliza implicando una fosforilación, la isomerización y la desfosforilación para producir fructosa 1,6 bifosfato [ver en 🌐 anexo], que actúa como sustrato para la escisión de la aldosa para dar un primer producto: el gliceraldehído 3-fosfato (G3P) [ver en 🌐 anexo]. El G3P se convierte a 3 fosfoglicerato (3PG) [ver en 🌐 anexo] comenzando por una deshidrogenasa (gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa) produciendo 1,3-bisfosfoglicerato después la fosfoglicerato cinasa transfiere al ADP un grupo fosfato de la 1,3-Bisfosfoglicerato produciendo finalmente la 3PG. La 3PG puede también ser producida por la vía de Rapoport-Luebering por la isomerasa bisfosfoglicerato mutasa que transfiere internamente el grupo fosfato de la posición C-1 a la posición C-2 obteniéndose 2,3-Bisfosfoglicerato por consiguiente con la enzima bisfosfoglicerato fosfatasa se cataliza la eliminación de un grupo fosfato produciendo finalmente la 3-fosfoglicerato (3PG). (Rodak, 2014: 119)

Por último, el 3PG se convierte en piruvato con la generación de ATP [ver en 🌐 anexo]. Se isomeriza por la fosfogliceromutasa a 2-fosfoglicerato, después la enolasa lo convierte a fosfoenolpiruvato y por la piruvato cinasa que transfiere el grupo fosfato al ADP se produce el piruvato. (Rodak, 2014: 119)

En la glucólisis aerobia se desvía el metabolismo de la glucosa hacia la vía de la hexosa monofosfato (VHM) [ver Figura 4.26.] con el propósito de mantener el glutatión y el NADP reducidos y prolongar la vida funcional del eritrocito. Esta vía inactiva y elimina el peróxido acumulado, un agente que oxida el hierro del hemo, las proteínas y los lípidos, sobre todo a los que contienen grupos “tiol”. (Rodak, 2014: 121)

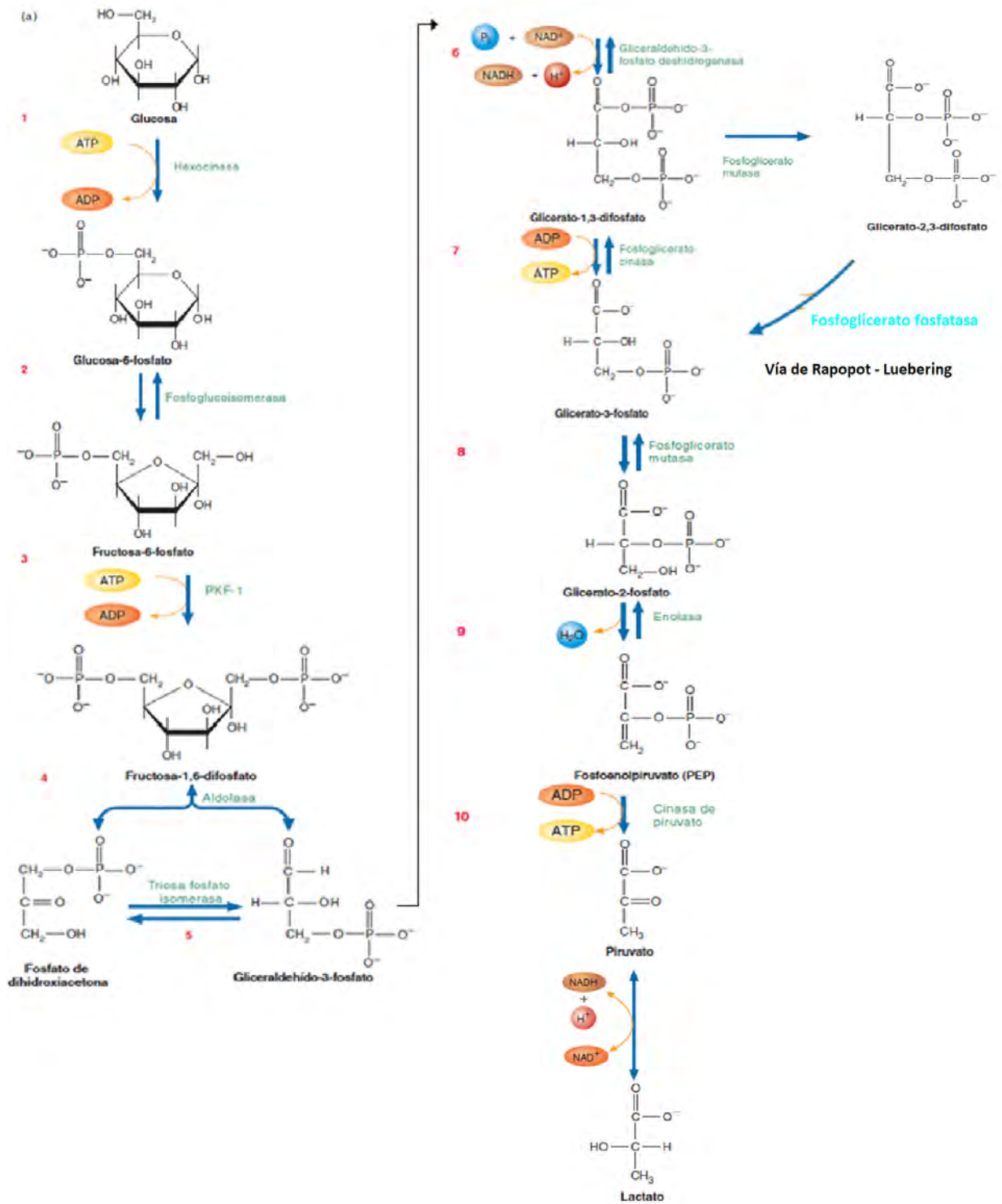


FIGURA 4.25.

VÍA ANAEROBIA DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN EL ERITROCITO

ADP, adenosindifosfato; ATP, adenosintrifosfato; NAD, nicotinamida adenina dinucleótido;

NADH, nicotinamida adenina dinucleótido (forma reducida).

Imagen modificada de: Mckee & McKee, 2013: 248; Rodak, 2004: 120.

La vía VHM desvía la glucosa 6-fosfato a pentosa fosfato por la acción de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. En este proceso, el NADP⁺ oxidado se convierte en la forma reducida NADPH. Entonces está disponible para reducir la forma oxidada de glutatión a su forma reducida mediante el uso del glutatión reductasa. Una vez que el glutatión se reduce, es utilizado para la reducción de peróxido en agua y oxígeno a través del glutatión peroxidasa. La G6PD proporciona el único medio de generación de NADPH para la reducción de glutatión y, en su ausencia, los eritrocitos son particularmente vulnerables al daño oxidativo. (Rodak, 2014: 121)

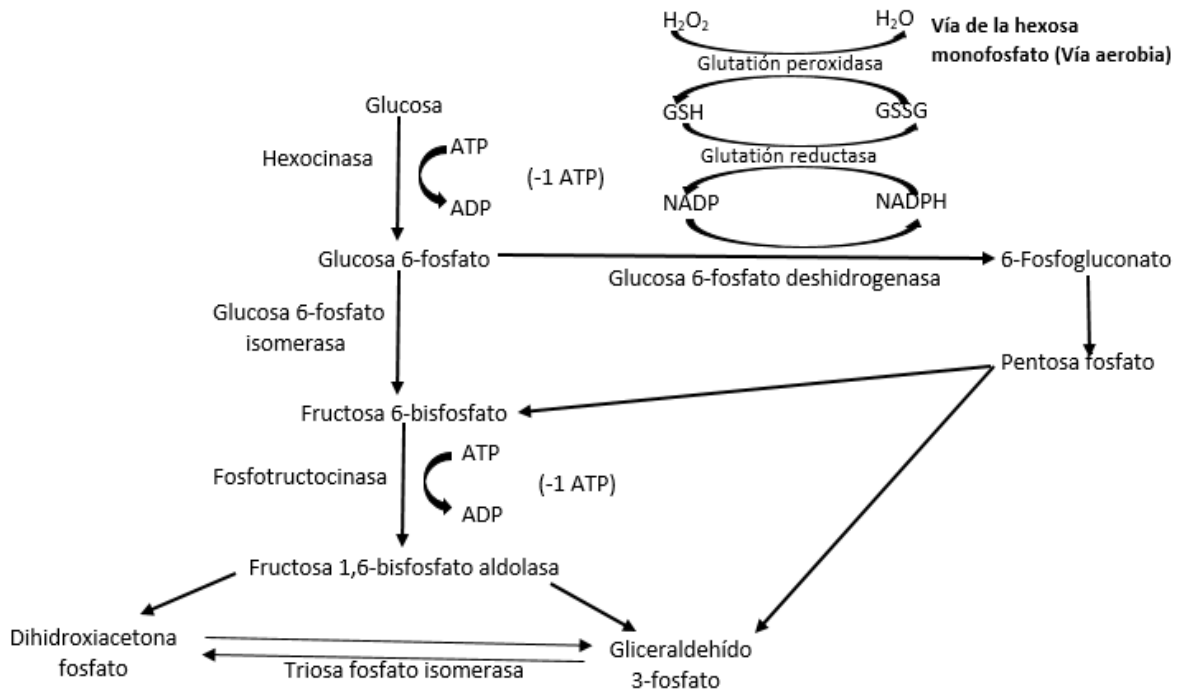


FIGURA 4.26.

METABOLISMO AEROBIO DE LA GLUCOSA EN EL ERITROCITO POR LA VÍA DE LA HEXOSA MONOFOSFATO.

NADP, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma oxidada); NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma reducida); GSH, glutatión (forma reducida); GSSG, glutatión (forma oxidada) H₂O₂, peróxido; G6PD, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Imagen modificada de: (Rodak, 2004:120).




4.3.3.3. Bioquímica de la membrana del eritrocito

La función principal de la célula, que es el aporte de oxígeno a todo el organismo, requiere una membrana cuyos componentes interactúen, para conferir a la célula las capacidades de permeabilidad selectiva y deformabilidad. Se estima que en los 120 días de vida de los eritrocitos, recorren más de 480 kilómetros, siempre sujetos a cambios en el pH, la concentración de la glucosa, la presión osmótica, las superficies, los gases y así sucesivamente. (Rodak, 2005: 90)

La membrana del eritrocito posee 5 μm de espesor, es 100 veces más elástica que una membrana de látex comparable. Esta capacidad proporciona la amplia área de superficie y el contacto con el tejido cercano necesarios para sostener la provisión del oxígeno desde los pulmones a los tejidos del cuerpo. (Arif, Mufti & Griffin, 2012: 16)

Esta deformidad no solo depende de la geometría del eritrocito, sino también de la viscosidad citoplasmática relativa (hemoglobina). La concentración de hemoglobina corpuscular media varía entre 32 y 36%, así que las concentraciones de hemoglobina por encima del 36% afecta la deformidad y acorta la vida útil del eritrocito, ya que las células más viscosas no tienen la capacidad de adaptarse a los capilares estrechos o a los poros esplénicos. (Rodak, 2014:122)

La membrana del eritrocito está formada por tres elementos: en la parte interna tiene un esqueleto, en la parte intermedia tiene una capa de proteínas y la parte externa está formada por una doble capa de fosfolípidos y colesterol. (Dvorkin & et.al., 2010: 379) Está compuesta por alrededor de un 8% de hidratos de carbono, 52% de proteínas y 40% de lípidos. El colesterol confiere resistencia a la tracción a la bicapa lipídica, tiene una relación con los fosfolípidos que permanece relativamente constante y equilibran la necesidad de resistencia y deformabilidad. (Rodak, 2014:123)

El esqueleto interior, que tiene como función mantener la integridad celular y proporcionar apoyo para la capa de lípidos, está formado por proteínas como espectrina [ver en  anexo], anquirina [ver en  anexo], proteína 4.1, proteína 4.2, proteína P55 y aductina [ver en  anexo]. Los defectos en estas proteínas originan anemias hemolíticas hereditarias, como la esferocitosis y eliptocitosis. (Dvorkin & et.al., 2010: 380)

La capa intermedia de proteínas está incrustada en la capa de lípidos. Las proteínas transmembranas [ver Tabla 4.5. y Figura 4.27.] cumplen varias funciones en los eritrocitos. A través de la glucosilación, brindan sostén a los hidratos de carbono de superficie, que se unen con glucolípidos para formar el glucocaliz de protección. Actúan como sitios de transporte y de adhesión y como receptores señalización. Cualquier cambio que afecte a las proteínas de adhesión permite que los eritrocitos se adhieran entre si y a las paredes de los vasos, lo que promueve la fragmentación. (Rodak, 2014:123)

Los lípidos ocupan el 60% de la membrana en condiciones fisiológicas se encuentran en estado líquido, funcionando como una barrera permeable entre el citoplasma del eritrocito y el medio ambiente exterior. La membrana del eritrocito se hace rígida conforme envejece la célula provocando que sea secuestrado en el bazo en donde es eliminado de la circulación. (Dvorkin & et.al., 2010: 380)

Los fosfolípidos están distribuidos de modo asimétrico. La fosfatidilcolina y la esfingomielinina predominan en la capa externa; la fosfatidilserina y la fosfatidiletanolamida forman la mayor parte de la capa interna. (Rodak, 2014:122)

Los glucolípidos (lípidos que poseen azúcares) constituyen el 5% de la mitad externa de la membrana del eritrocito. Confieren sostén a las cadenas laterales de hidratos de carbono que se extienden en el plasma acuoso para ayudar a formar el glucocáliz. Esta capa cuya carga negativa evita el ataque microbiano y protege al eritrocito del daño mecánico causado por la adhesión a eritrocitos vecinos o endotelio. (Rodak, 2014:122)

Aunque el colesterol y los fosfolípidos constituyen la principal estructura de la membrana del eritrocito, las proteínas transmembrana (integrales) y esqueléticas (citoesqueléticas, periféricas) representan el 52% de la estructura total de la membrana. Un estudio proteómico revela que hay al menos 300 proteínas de membrana del eritrocito, que comprenden 105 proteínas transmembrana. (Rodack, 2014:122)

TABLA 4.5.
PRINCIPALES PROTEÍNAS DE MEMBRANA DEL ERITROCITO

Tabla tomada de: Rodak, 2014:123

Proteína	Peso molecular (D)	Función
Acuaporina 1	-	Transportar agua
Banda 3 (intercambiador aniónico 1)	90.000-102.000	Transportador aniónico, sostén de antígenos ABH
Ca²⁺ ATPasa	-	Transportador de Ca ²⁺
Duffy	35.000-43.000	Receptor acoplado a proteína G, sostén de los antígenos Duffy.
GLUT1	45.000-75.000	Transportador de la glucosa, sostén de los antígenos ABH.
ICAM-4	-	Adhesión a integrina
Glucoforinas A, B y C	36.000, 20.000 y 14.000-32.000	Transporta ácido siálico con carga negativa. A: sostén de determinantes MN, B: sostén de determinantes Ss, C: sostén de determinantes del sistema Gerbich.
Kell	93.000	Endopeptidasa de unión al Zn ²⁺ , antígenos kell.
Kidd	46.000-50.000	Transportador de urea. Antígenos kidd.

Otras proteínas presentes son las esqueléticas [Ver Tabla 4.6. y Figura 4.27.] teniendo principalmente a la α- espectrina y la β- espectrina, que se ensamblan para formar un



heterodímero antiparalelo unido por una serie de enlaces laterales. Los enlaces del dímero de espectrina que aparecen a lo largo de las moléculas se disocian y se vuelven asociar durante la deformación del eritrocito. Otras proteínas esenciales para el citoesqueleto es la anquirina, aducina, proteína 4.1 y dematina [ver en  anexo]. La actina forma filamentos cortos de 14 a 16 monómeros cuya longitud es regulada por la tropomiosina [ver en  anexo]. La aducina y la tropomodulina cubren los extremos de actina y la dematina parece estabilizar a la actina. (Rodak, 2014: 126)

TABLA 4.6.
PRINCIPALES PROTEÍNAS ESQUELÉTICAS DEL ERITROCITO

Tabla tomada de: Rodak, 2014:127

Proteína	Peso molecular (D)	Función
α -Espectrina	240.000-280.000	Heterodímero antiparalelo filamentosos, esqueleto celular principal.
β- Espectrina	220.000-246.000	
Aducina	80.000-103.000	Cubre el filamento de actina.
Proteína 4.1	66.000-80.000	Fija complemento 4.1 R
Dematina	43.000-52.000	Proteína que favorece la formación de haces de actina.
Anquirina	206.000-210.000	Fija la banda 3 y la proteína 4.2.
F-actina	42.000-43.000	Une la β- Espectrina.
Tropomodulina	41.000-43.000	Cubre el filamento de actina.
Tropomiosina	27.000-38.000	Regula la polimerización de actina.

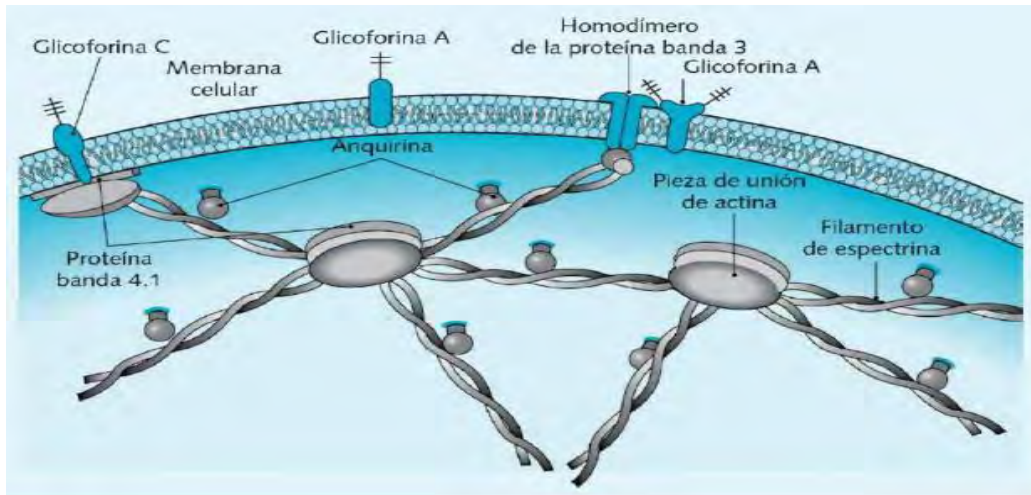


FIGURA 4.27.

ESTRUCTURA DE LA MEMBRANA Y EL CITOESQUELETO ERITROCITARIO.

Principales proteínas estructurales del citoesqueleto y proteínas transmembrana del eritrocito.

Imagen tomada de: Arif, Mufti, & Griffin, 2012: 17.

4.3.4. RECEPTORES DE SUPERFICIE Y GRUPOS SANGUÍNEOS

Las superficies de los eritrocitos están cubiertas de moléculas antigénicas. Estos antígenos eritrocitarios están constituidos por inmunoglobulinas, fundamentalmente IgG, IgM y, más raramente, IgA. Se han reconocido alrededor de 30 sistemas de grupos sanguíneos en seres humanos, los mejor conocidos de los cuales son los sistemas ABO, Rh (Rhesus) y MN. El término “grupo sanguíneo” se aplica a un sistema definido de antígenos eritrocitarios [ver Tabla 4.7.] controlados por un locus genético que tiene un número variable de alelos. (Murray, Bender, Botham, Kennelly, & Rodwell, 2010: 669)

TABLA 4.7.

PRINCIPALES SISTEMAS SANGUÍNEOS

Tabla tomada de: Sans, Besses, & Vives, 2007: 810

Sistemas	Antígenos más importantes
ABO	A, B, AB, O
Rh	D, C, c, E, e
MNSs	M, N, S, s, U
Lewis	Le ^a , Le ^b
P	P ₁ , P ₂

En comparación con la sustancia H de grupo sanguíneo, la sustancia A contiene un GalNAc adicional, y la sustancia B un Gal adicional. Ya que el cuerpo por lo general no produce anticuerpos contra sus propios constituyentes, los anticuerpos anti-A se dirigen contra el residuo GalNAc adicional que se encuentra en A, y los anticuerpos anti-B se dirigen hacia el residuo Gal adicional que se encuentra en la sustancia B. Para los individuos que presentan el tipo AB poseen ambas cadenas de oligosacáridos, una determinada por un GalNAc, y la otra por un Gal. [Ver Figura 4.29.] (Murray , Bender, Botham, Kennelly & Rodwell, 2010: 671)

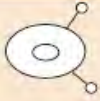
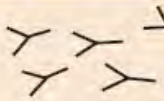

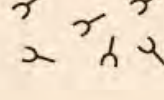


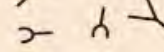
	Feno-tipo	Genotipo	Eritrocitos con antígeno	Anticuerpos producidos	Receptores			
					A	B	AB	O
D o n a d o r e s	A	$I^A I^A$ $I^A i$	 A	 B	✓	×	✓	×
	B	$I^B I^B$ $I^B i$	 B	 A	×	✓	✓	×
	AB	$I^A I^B$	 (A,B)	—	×	×	✓	×
	O	ii	 sin antígeno		✓	✓	✓	✓

FIGURA 4.29.
GRUPOS SANGUÍNEOS, SISTEMA ABO

Presentación de anticuerpos y antígenos eritrocitarios del sistema ABO con respecto a la transfusión.

Imagen modificada de: De erice & González, 2012: 194.

4.3.4.1. Sistema Rh

Este sistema está constituido por más de 40 especificidades antigénicas de los cuales destacan cinco: D, C, E, c y e son responsables de más del 99% de los problemas transfusiones. Se transmite hereditariamente con carácter autosómico codominante mediante dos genes homólogos que se asientan en el brazo corto del cromosoma 1: RHD y RHCE. El gen RHD determina la presencia del antígeno D en los hematíes, una proteína ampliamente extendida en la membrana celular., mientras que los distintos alelos del gen RHCE determinan la producción de los antígenos C, E, c y e. (Sans, Besses, & Vives, 2007: 814)

Aunque se han descrito anticuerpos naturales, la mayoría de los anticuerpos del sistema Rh son inmunes y se producen como consecuencia de estímulos originados por embarazos o transfusiones. Se trata, generalmente, de anticuerpos de naturales IgG que, salvo

excepciones, no suelen activar el complemento y no producen hemólisis intravascular. (Sans, Besses & Vives, 2007: 815)

4.3.4.2. Sistema Kell

En este sistema se han definido alrededor de 20 antígenos. Siendo los principales K y k, Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b. El antígeno K ocupa el segundo lugar, después del antígeno D, en cuanto a poder inmungénico. El anti-K puede activar el complemento y ser causa de reacciones hemolíticas graves, puesto que más del 90% de los donantes son K-negativos, resulta sencillo encontrar sangre compatible para los pacientes aloimmunizados. (Sans, Besses & Vives, 2007: 815)

4.3.4.3. Sistema Kidd

Está formado por dos antígenos, Jk^a, Jk^b. La herencia tiene carácter autosómico codominante. Los anticuerpos son, generalmente, de tipo IgG. Pueden provocar reacciones transfusionales importantes. (Sans, Besses & Vives, 2007: 815)

4.3.4.4. Sistema Duffy

Este sistema se definió como dialélico (Fy^a y Fy^b). Puede presentar el fenotipo silencioso Fy(a-b-), en el cual los individuos con este fenotipo son resistentes a la infección por *Plasmodium vivax*, ya que este parásito invade hematíes Fy^a y/o Fy^b, lo que sugiere que estos antígenos, o una estructura relacionada con ellos, actúan como receptor de membrana para la invasión parasitaria. (Sans, Besses & Vives, 2007: 816)

4.3.4.5. Sistema MNS

Al principio era un sistema dialélico con M y N transmitidos de forma autosómica dominante, pero estudios posteriores añadieron a este sistema otro locus con dos alelos nuevos, S y s. Los anticuerpos anti-M y anti-N reaccionan más intensamente con hematíes homocigotos que con heterocigotos. (Sans, Besses & Vives, 2007: 816)

4.3.4.6. Sistema P

Pertencen aquí tres antígenos, P₁, P y P^k, que dan lugar a 5 fenotipos: P₁, P₂, P₁^k, P₂^k, y p. Los individuos que poseen estos fenotipos presentan constantemente anti-P en el suero. Este anticuerpo reacciona fundamentalmente a 4 °C, aunque en ocasiones mantiene su actividad a 37° C. (Sans, Besses & Vives, 2007: 816)

4.3.4.7. Sistema Lewis

Constituye un sistema peculiar de antígenos solubles presentes en diferentes secreciones del organismo y en el plasma. El fenotipo Lewis es el resultado de la interacción de tres sistemas genéticos independientes: Hh, Lele (Lewis) y Sese (secretor). El sistema Hh codifica la producción del sustrato n(sustancia H) sobre la cual actúa el sistema Lewis, como

sucede también con el sistema ABO. El sistema Lewis está constituido por un par de alelos: Le (dominante, y le (que es amorfo). (Sans, Besses & Vives, 2007: 816)

Los anticuerpos de este sistema son, generalmente, de tipo IgM, y pueden presentar gran amplitud térmica. El análisis de un número reducido de casos sugirió que los anticuerpos anti-Lewis podían ser responsables de rechazos de los trasplantes renales. (Sans, Besses & Vives, 2007: 816)

4.3.4.8. Sistema li

Sistema li: Algunos autores no consideran como tal este sistema, sino como una colección de antígenos, está formado por dos antígenos principales, l e i, cuyos genes pueden interaccionar con los sistemas ABO y P formando productos intermedios. Los anticuerpos anti-l actúan, a bajas temperaturas y la aparición de anticuerpos anti-i suele estar relacionada con hemopatías malignas y procesos vitales. Por lo general son de tipo IgM, excepto los que aparecen transitoriamente en la mononucleosis, los cuales son de tipo IgG. (Sans, Besses & Vives, 2007: 816-817)

4.3.4.9. Sistema Lutheran

En este sistema se incluyen alrededor de 20 antígenos. Los anticuerpos del sistema Lutheran no son muy frecuentes, son generalmente inmunes, pero se encuentran en ocasiones como anticuerpos naturales. La mayoría son de tipo IgM y tipo IgG. (Sans, Besses & Vives, 2007: 817)

4.4. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO

- a) Mencione los principales componentes del plasma sanguíneo.
- b) Los _____ se encargan del transporte de oxígeno de los pulmones hacia los tejidos; los _____ son los responsables de defender al organismo contra las infecciones causadas por virus, bacterias e inclusive hongos y se dividen en _____ que incluyen a los _____, _____ y _____ y _____, que incluyen a los _____ y _____. Finalmente están los _____ que impiden las hemorragias, favoreciendo la coagulación de la sangre.
- c) Mencione el proceso de maduración de los eritrocitos.
- d) Diga cuáles son las proteínas más importantes de la membrana del eritrocito.
- e) Indique los nueve sistemas más importantes en el que se puede tipificar una muestra de sangre humana.

CAPÍTULO 5. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA MUSCULAR

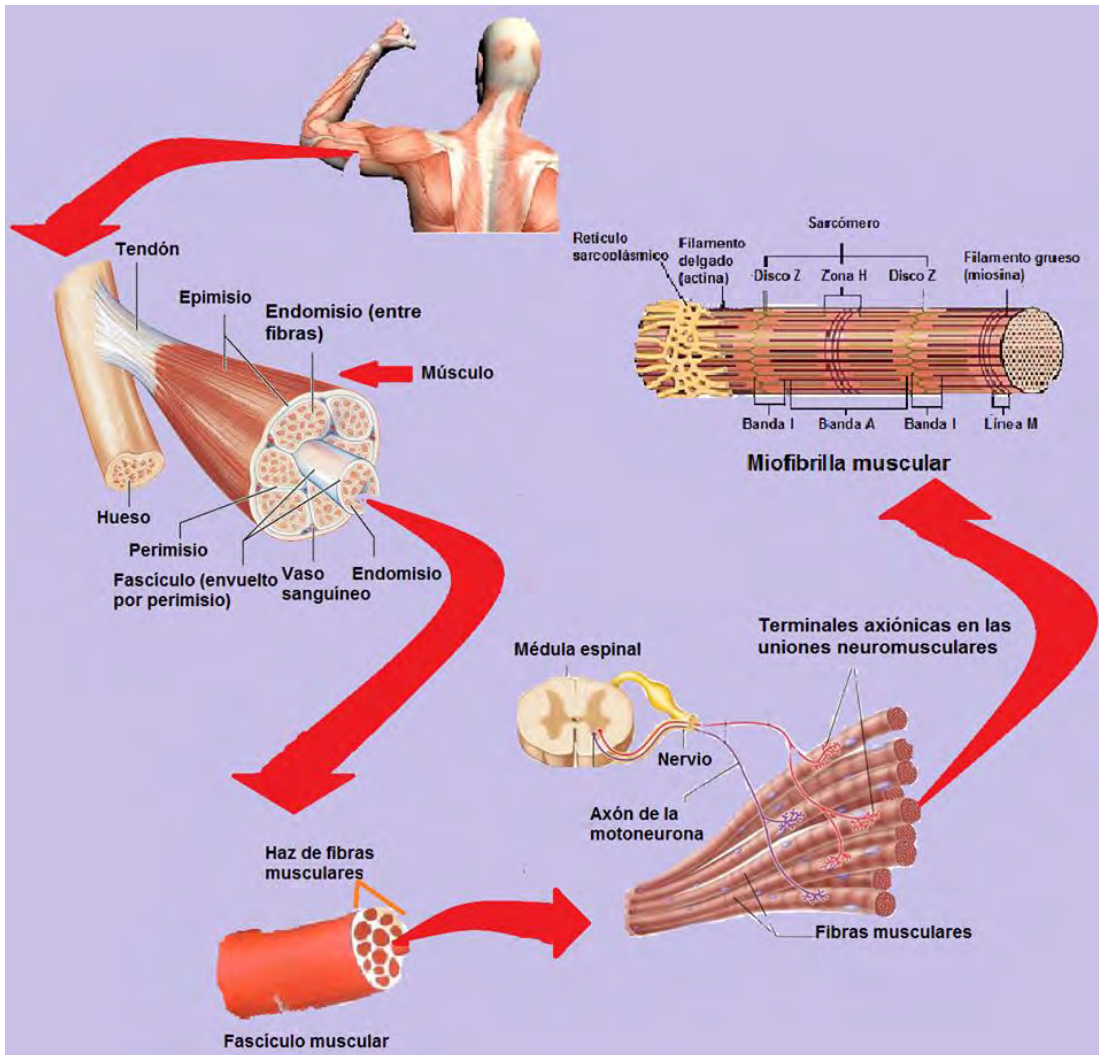


FIGURA 5.

ESTRUCTURA DEL MUSCULO ESQUELÉTICO ESTRIADO

El músculo esquelético se encuentra unido al hueso mediante tendones; los músculos están recubiertos de tejido conectivo, esta capa conocida como epimisio lo mantiene unido entre sí; dentro, cada músculo se compone de haces de fibras musculares conocidas como fascículos; al microscopio estos fascículos se componen de células funcionales llamadas fibras musculares, que son multinucleadas, rodeadas de nervios y capilares sanguíneos necesarios para la función contráctil del músculo; la unidad funcional de cada fibra muscular es la miofibrilla muscular (o sarcómero), la cual es una máquina contráctil responsable del movimiento muscular. (Larry, Wilmore & Costill, 2012: 28)

Imágenes modificadas de: <http://bit.ly/2zHREYp>, <http://bit.ly/2ztPPKA>, <http://bit.ly/2AcfPOa>, Fecha de consulta 27 de noviembre del 2017.

5.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO

Estudiar la composición y función contráctil del músculo, así como todos los procesos bioquímicos que se llevan a cabo en él a través de información y esquemas que permitan visualizarlos, y finalmente para que con ello se pueda comprender la importancia del sistema muscular.

5.2. INTRODUCCIÓN

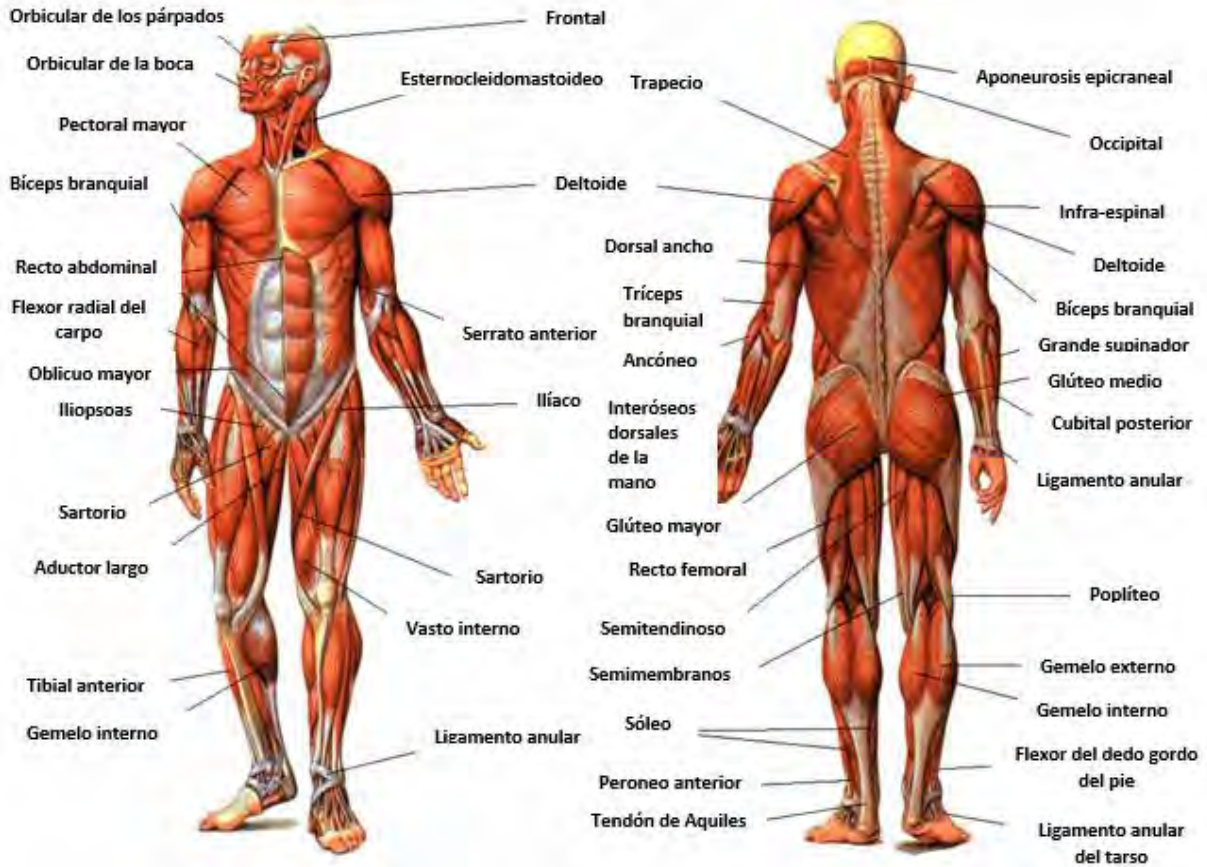




FIGURA 5.1.
SISTEMA MUSCULAR DEL CUERPO HUMANO

Se observan en la imagen los músculos superficiales que existen en el cuerpo humano. Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ATtq9K>, Fecha de consulta 24 de noviembre del 2017.

El sistema de locomoción autónoma o mejor conocido como sistema muscular, es un sistema compuesto por más de 600 músculos diferentes que junto con la colaboración del sistema óseo y el sistema nervioso, se encarga de los movimientos del cuerpo. [Ver Figura 5.1.] Este sistema se compone de tejido conjuntivo denso (cápsulas, tendones, ligamentos, fascias y aponeurosis), tejido cartilaginoso (superficies articulares, inserciones tendinosas) y tejido muscular de tres tipos: estriado, liso y cardíaco. (Montalvo, 2011: 1) A todos esos componentes se les unen vasos sanguíneos linfáticos y nervios, aunque a nivel histológico la unidad funcional son los miocitos o fibras musculares, que se

caracterizan por su capacidad de contracción. (Universidad de Vigo, 2017: 1) (Langman, 2007: 149)

La capacidad contráctil de los miocitos se debe a la asociación que existe entre filamentos de actina [ver en  anexo] y filamentos formados por las proteínas de miosina tipo II [ver en  anexo] presentes en el citoesqueleto de la célula (Universidad de Vigo, 2017: 1); el conjunto de procesos que se llevan a cabo para esto, es lo que se conoce como bioquímica del sistema muscular y que se verán en el presente capítulo.

5.3. GENERALIDADES DE MUSCULO ESTRIADO, LISO Y CARDIACO

Los tres tipos de tejido muscular que existen se dividen así de acuerdo a su aspecto y forma. El músculo estriado corresponde a la mayor cantidad de masa muscular, en su mayoría está unido al hueso a través de tendones y sus células (células musculares estriadas esqueléticas) se caracterizan por ser largas (llegando hasta los 30 cm de longitud), multinucleadas y estriadas, con bandas perpendiculares al eje longitudinal celular cuando se ven al microscopio [Ver Figura 5.2.], razón por la cual también se le conoce a este tejido como músculo esquelético estriado; otra característica distintiva de este músculo es que todos los movimientos que este realiza son voluntarios, es decir, en él también se encuentran fibras nerviosas que parten del SNC. (Universidad de Vigo, 2017: 1)

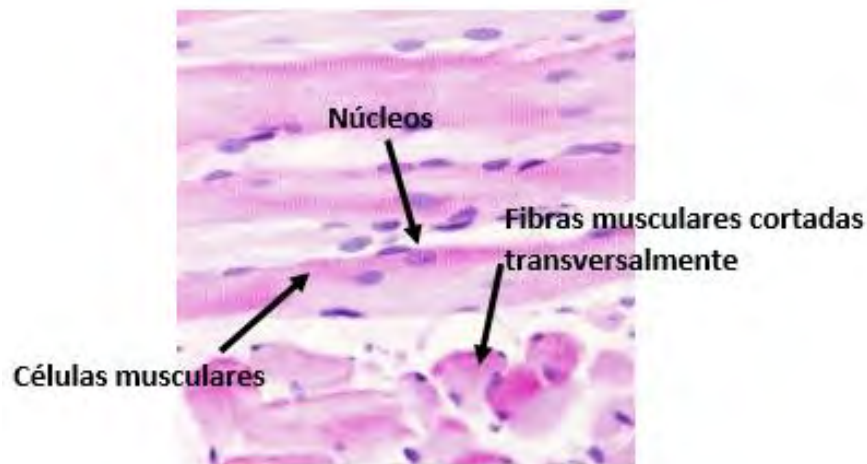


FIGURA 5.2.
MÚSCULO ESQUELÉTICO ESTRIADO

Se observa el músculo esquelético estriado que rodea el esófago de un ratón, en la imagen se muestran células musculares estriadas esqueléticas multinucleadas y largas.

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2fjNcUv>, Fecha de consulta 24 de noviembre del 2017.

Las células del tejido muscular liso son fusiformes, sin bandas, mononucleares, tienen una longitud variable (entre los 20 a 500 μm), en ocasiones se encuentran ramificadas, no presentan estrías y sus movimientos son involuntarios. [Ver Figura 5.3.] Se encuentra en: aparato digestivo, vías respiratorias, algunas glándulas, vesícula biliar, vejiga urinaria, vasos sanguíneos y linfáticos, útero, etc. (Universidad de Vigo, 2017: 1)

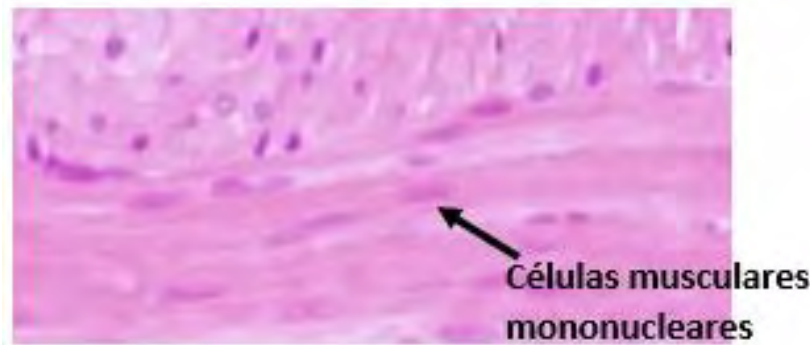


FIGURA 5.3.
MÚSCULO LISO

Se aprecia un corte de músculo liso del intestino de un ratón, donde las células no presentan estrías y son mononucleares.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2fjNcUv>, Fecha de consulta 24 de noviembre del 2017.

Finalmente, las células que forman parte del músculo cardíaco (cardiomiocitos), aunque también tienen estrías suelen ser más cortas, ramificadas y mononucleares. Este tipo de músculo integra las paredes del corazón y tiene como principal función bombear sangre al mismo a través de la contracción de sus paredes. [Ver Figura 5.4.] (Universidad de Vigo, 2017: 1)

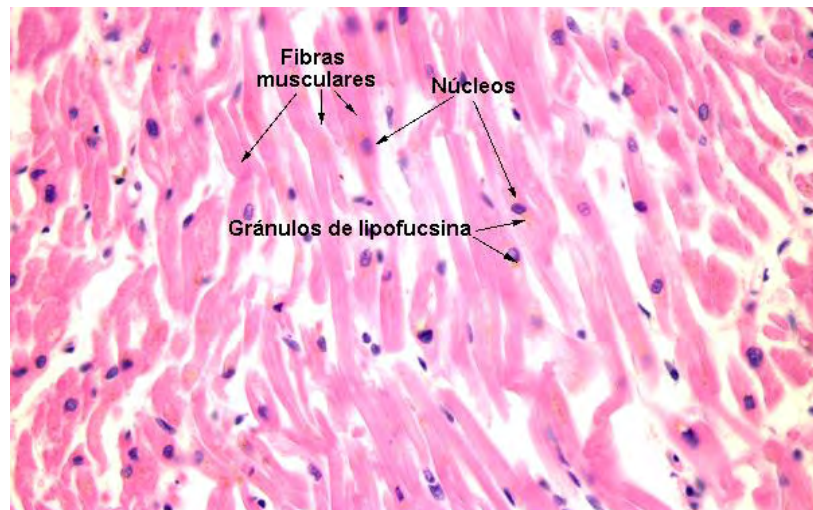



FIGURA 5.4.
MÚSCULO CARDÍACO

Corte de músculo cardíaco, presentando sus ramificaciones formando una red tridimensional, se observa también las células mononucleadas.

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2miWZMB>, Fecha de consulta 11 de Enero del 2018.

La contracción que requiere este músculo está regulada por el sistema autónomo, es involuntaria y se genera por cardiomiocitos especiales; al tener bajos niveles de glucógeno la mayor parte de su energía procede de la fosforilación oxidativa, que requiere a su vez de un alto consumo de oxígeno [ver en 🌐 anexo]. (Universidad de Vigo, 2017: 1)

5.4. BIOQUÍMICA DE LA FIBRA MUSCULAR

La contracción de las fibras musculares depende primordialmente de la interacción que existe entre dos tipos de microfilamentos proteínicos: actina y miosina, encontrados en el citoplasma de las células junto con algunas proteínas accesorias. Para llevar a cabo estos procesos, se requiere la conversión de energía química en energía mecánica por degradación de ATP [ver en  anexo].

Es importante destacar que la estructura de la fibra muscular es la de cualquier otra célula, sin embargo, a algunas partes de esta se le agrega el prefijo “sarco”: sarcolemma (membrana plasmática), sarcoplasma (citoplasma), retículo sarcoplásmico (retículo endoplásmico) y sarcosoma (mitocondrias). [Ver Figura 5.5.] (Facultad de Estudios Vizcaya, 2017: 1)

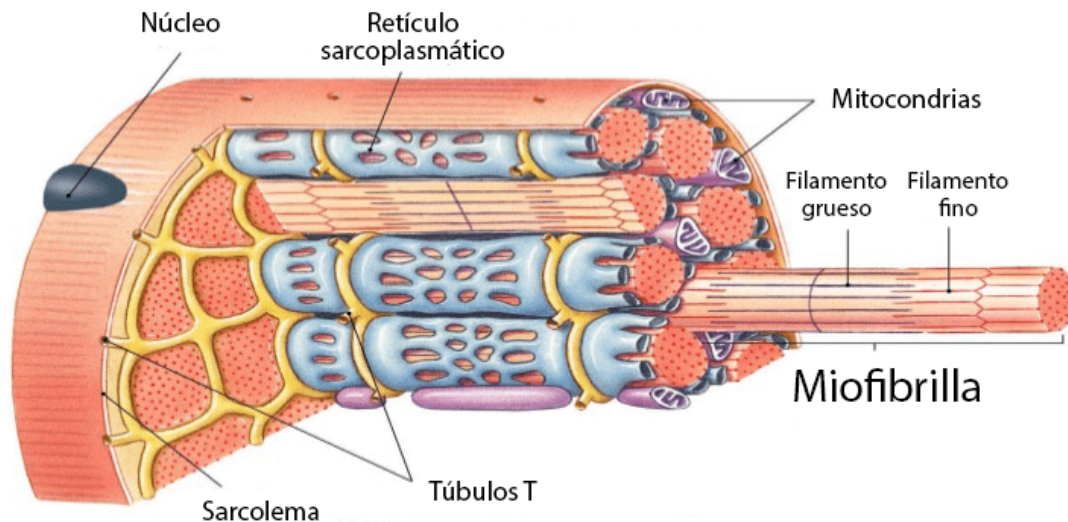







FIGURA 5.5.
ESTRUCTURA DE LA FIBRA MUSCULAR

Se observa la estructura de una fibra muscular del músculo esquelético estriado, donde encontramos al retículo sarcoplásmico, sarcosomas (mitocondrias), sarcolemma, túbulos T, miofibrillas y núcleo, este último al tratarse de músculo esquelético estriado se encuentra en el sarcolemma.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2hRUclm>, Fecha de consulta 24 de noviembre del 2017.

En el sarcoplasma se encuentran grandes cantidades de filamentos (miofibrillas), que son un conjunto de diferentes tipos de proteínas: actina, miosina [ver en  anexo], nebulina [ver en  anexo], troponina [ver en  anexo], tropomiosina [ver en  anexo] y titina [ver en  anexo]; unidas de manera particular. (Facultad de Estudios Vizcaya, 2017: 1) A excepción del músculo cardíaco, en todo el tejido muscular existe una gran cantidad de glucógeno y ácidos grasos, necesarios para la fabricación de ATP.

En las fibras musculares también se encuentran túbulos T (túbulos transversales), los cuales conectan a la célula con el medio extracelular y tienen la función de permitir que llegue hasta la máquina contráctil (sarcómero), el potencial de acción, una señal emitida por una motoneurona del sistema nervioso, hallada en la médula espinal. (Facultad de

Estudios Vizcaya, 2017: 1) (Langman, 2007: 150) En el músculo esquelético los túbulos T se organizan en triadas: dos túbulos T y la vesícula terminal del retículo sarcoplásmico dispuesto paralelamente a la fibra muscular, en las vesículas hay calcio [ver en 🌐 anexo] que se libera cuando el potencial de acción llega hasta el interior de la fibra muscular. (Facultad de Estudios Vizcaya, 2017: 1)

5.5. ESTRUCTURA BIOQUÍMICA DEL SARCÓMERO

La unidad funcional de la fibra muscular es la máquina contráctil, el sarcómero, cuya estructura bioquímica observada en la Figura 5.6., consiste en:

- a) Línea Z. A los lados del sarcómero se encuentran dos líneas Z ancladas a filamentos de actina, los cuales no se encuentran en el centro.
- b) Línea M. Se encuentra al centro del sarcómero paralela a las líneas Z, anclada a filamentos de miosina, esto hace que los filamentos de actina y miosina también sean paralelos.
- c) Banda I. Corresponde a la zona donde se encuentran los filamentos de actina, anclados a las líneas Z, por lo tanto, en cada sarcómero se encuentran dos bandas I, divididas por una línea Z.
- d) Banda A. Al microscopio esta banda corresponde a una zona oscura del músculo, ya que en ella hay filamentos de actina y miosina que se solapan entre sí.
- e) Zona H. Parte de la banda A donde solo hay filamentos de miosina y ocupa por lo tanto la zona centro del sarcómero, dividida por la línea M.

(Facultad de Estudios Vizcaya, 2017: 1)

Existen dos tipos de contracción muscular durante los cuales los filamentos de actina y miosina tienen que interactuar:

- a) Concéntrica; cuando la distancia que existe entre las líneas Z disminuye y la banda I se acorta.
- b) Excéntrica; cuando la distancia que existe entre las líneas Z aumenta.

(Facultad de Estudios Vizcaya, 2017: 1)

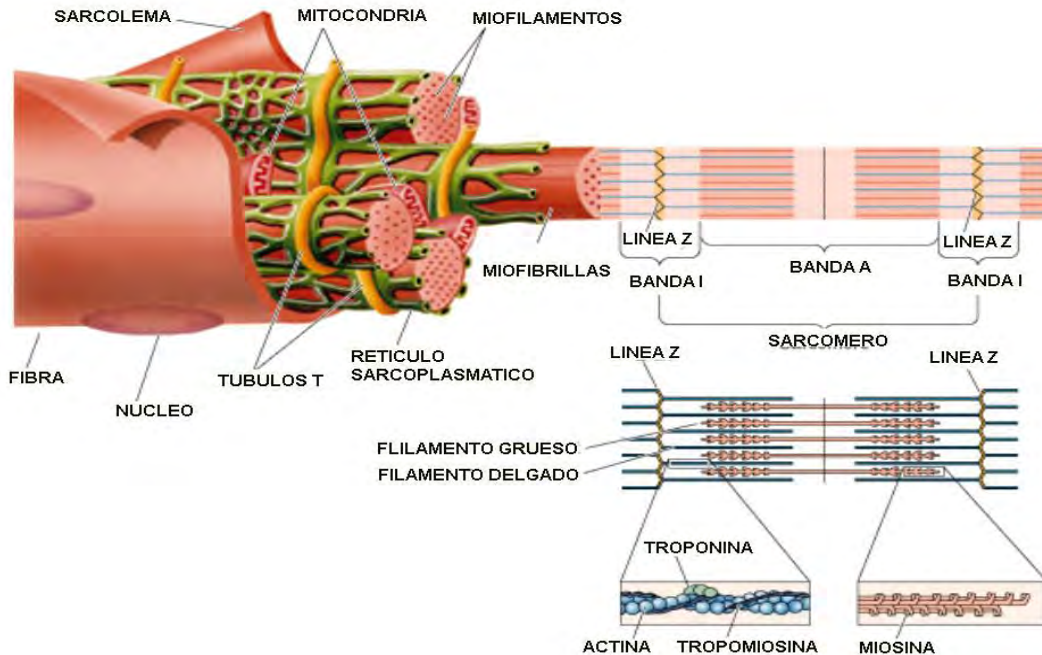


FIGURA 5.6.
ESTRUCTURA DEL SARCÓMERO




Se observa la estructura del sarcómero en una fibra muscular de músculo esquelético estriado, destacando: línea Z, banda I y banda A.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2jqUtiT>, Fecha de consulta 25 de noviembre del 2017.

5.5.1. PROTEÍNAS CONTRÁCTILES

Las proteínas que integran al sarcómero se conocen como proteínas contráctiles debido a sus propiedades; aunque la miosina y la actina organizadas en filamentos son las principales de ellas, en la fibra muscular existen otras: troponina, tropomiosina, alfa actinina, beta actinina, proteína C y proteína de la línea M (miomesina), además de titina (Facultad de Estudios Vizcaya, 2017: 1) (King, 2015: 1), cuyas funciones se verán a continuación:

5.5.1.1. Miosina

Se conocen 2 tipos de miosinas, la I y la II. Las miosinas I [ver en  anexo] son las moléculas más pequeñas que la miosina II [ver en  anexo], son ligeramente diferentes entre sí, pero se puede decir que están constituidas por una cadena pesada de 120,000 a 140,000 daltones, y, dependiendo de la forma de miosina de que se trate, hablando de miosinas I, tienen asociadas 1 o 2 cadenas ligeras de aproximadamente 15,000 a 30,000 daltones, en algunas de estas miosinas, las cadenas ligeras son moléculas de calmodulina [ver en  anexo]. La miosina II o miosina convencional está formada por 6 polipéptidos, 2 cadenas pesadas de 200,000 daltones y 2 pares de ligeras de 16,000 y 20,000 daltones. Las cadenas pesadas forman fibras con extremos globulares o cabezas que se asocian a los filamentos de actina para producir la contracción del sarcómero. (Jimenez L., 2003: 281-282) Todos los filamentos de miosina se unen unos a otros

gracias a enlaces delgados cruzados formados por las proteínas accesorias: miomesina y proteína C; los enlaces formados integran una línea electrodensa que divide a la banda H y se conoce como línea M; finalmente en cada extremo de las moléculas de miosina se encuentra la cabeza, una zona de unión a la enzima ATPasa. [Ver Figura 5.7.] (King, 2015: 1)

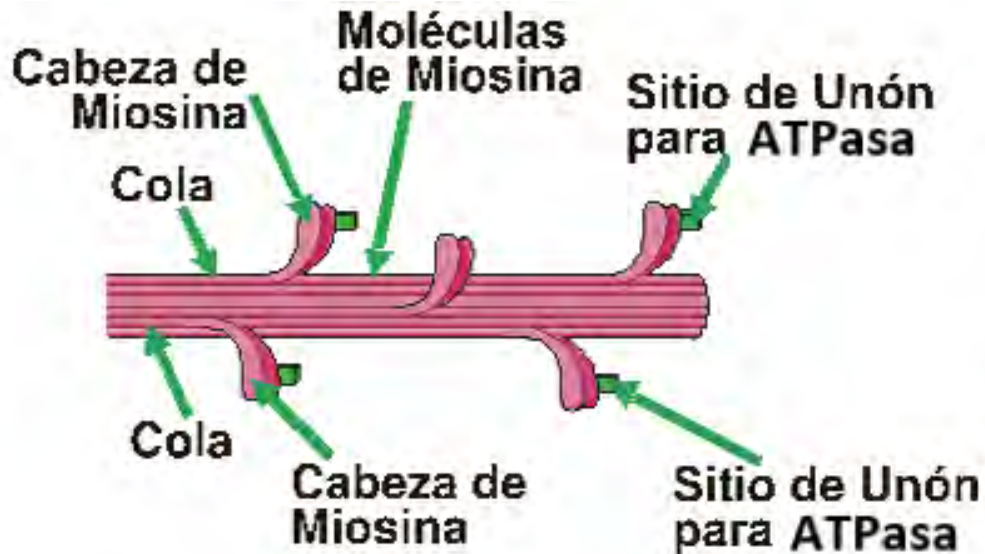


FIGURA 5.7.
ESTRUCTURA DE UN FILAMENTO DE MIOSINA

Se observa la estructura de un filamento de miosina, destacando sus componentes más importantes: cola, cabeza de miosina y sitio de unión a la enzima ATPasa.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Acxl5a>, Fecha de consulta 25 de noviembre del 2017.

Los filamentos de miosina tienen dos porciones [ver Figura 5.8.]: fibrilar y globular; a través de digestión con tripsina [ver Figura 5.9.] se separan en una porción en forma de bastón, la meromiosina ligera (porción fibrilar-cola de miosina), y otra con forma globular, la meromiosina pesada (porción globular-cabeza de miosina). Bioquímicamente esta última parte está diseñada para su unión a la enzima ATPasa. [Ver Figura 5.10.] (King, 2015: 1) Los filamentos de miosina que se encuentran en la banda A, son capaces de intercalarse con filamentos de actina. (Montalvo, 2011: 10)

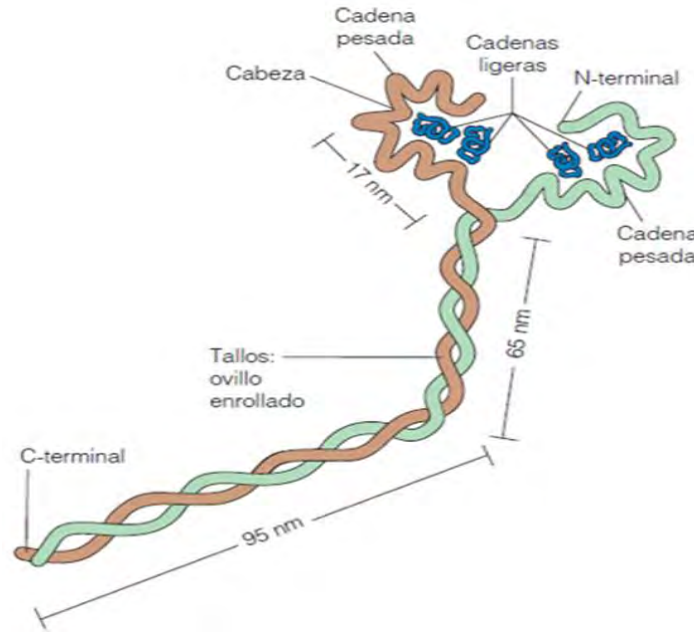


FIGURA 5.8.
MOLÉCULA DE MIOSINA

Se observan las seis cadenas polipeptídicas de la miosina. Las dos subunidades grandes de la molécula están conectadas mediante el entrelazamiento de las dos hélices α de las cadenas pesadas en la cola larga.

Imagen tomada de: Mathews & Van, 2002: 289.

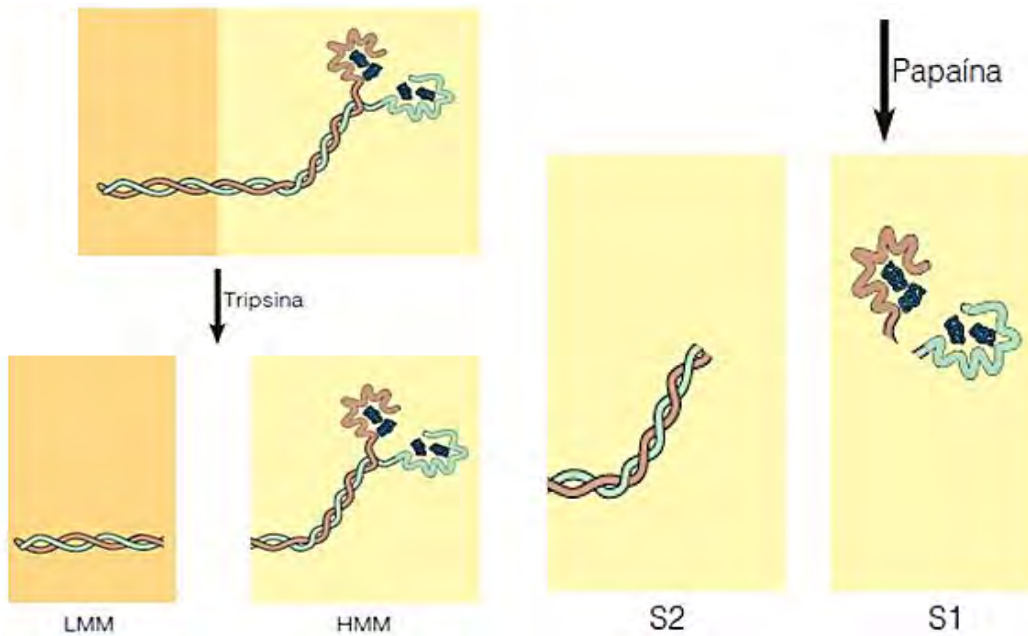


FIGURA 5.9.
DISECCIÓN DE LA MIOSINA MEDIANTE PROTEASAS

La tripsina rompe la cola de la miosina para dar meromiosina ligera (LMM) y meromiosina pesada (HMM). La papaína digiere parte de la estructura del tallo, permitiendo la separación de las dos cabezas globulares. S1 (cabezas separadas), S2 (resto de la cola).

Imagen modificada de: Mathews & Van, 2002: 289.

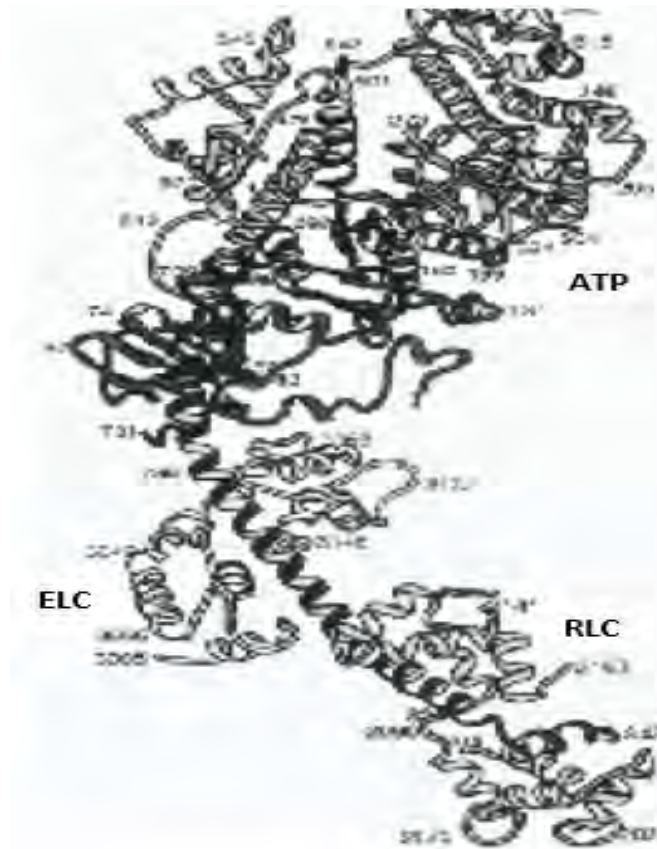


FIGURA 5.10.
ESTRUCTURA DEL FRAGMENTO S1 DE LA MIOSINA

ELC y RLC indican las dos cadenas ligeras. Se observa el sitio de unión del ATP. En presencia de actina, las moléculas completas de miosina o los fragmentos S1 aislados tienen actividad ATPasa, y la hidrólisis de ATP rompe la unión.

Imagen modificada de: Mathews & Van, 2002: 290.

5.5.1.2. Actina

Los filamentos de proteínas de actina, también conocida como actina globular (actina G) son delgados, miden de 6 a 8 nm de diámetro. La forma filamentosa o polimérica, conocida como actina F, consta de la polimerización de 300 o más monómeros de actina G, además dentro de esta estructura se encuentran otras proteínas accesorias reguladoras como la tropomiosina, que se encuentra en medio de dos filamentos de actina F, y la Troponina (T, I y C) situada a los extremos de la tropomiosina. [Ver Figura 5.11.] (King, 2015: 1)

Las proteínas de adhesión que se encargan de la unión de los filamentos de actina a la línea Z del sarcómero, se conocen como alfa actininas en su mayoría. (Montalvo, 2011: 8)

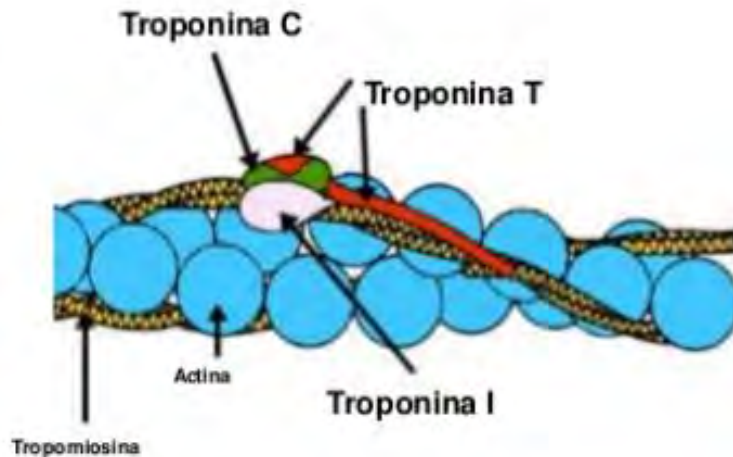


FIGURA 5.11.

ESTRUCTURA DE LOS FILAMENTOS DE ACTINA

Se observa la estructura de los filamentos de actina, donde se ven tres tipos de proteínas: troponina (con sus tres variantes: t, c e i), actina y tropomiosina.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BrFZKC>, Fecha de consulta 25 de noviembre del 2017.

5.5.1.3. Tropomiosina

Es una proteína filamentosa de 40 nm de longitud, en doble cadena, esta entrelazada y se encuentra entre dos cadenas de filamentos de actina F. [Ver Figura 5.11.] En el extremo de estas proteínas se encuentran otras tres proteínas, las troponinas [ver en 🌐 anexo] (T, I y C); en conjunto estas tres moléculas, y en ausencia de calcio, inhiben la contracción muscular. (Montalvo, 2011: 8)


5.5.1.4. Troponina

La troponina es una proteína reguladora del movimiento muscular cuya estructura consta de tres subunidades:

- Troponina C (TnC) [ver en 🌐 anexo]; tiene un peso de 18 kDa, es la más pequeña subunidad y su función es la de fijar el Ca^{2+} necesario para la contracción del músculo, aunque cuando el ion no está presente se inhibe el proceso de contracción muscular.
- Troponina T (TnT) [ver en 🌐 anexo]; tiene un peso de 30 kDa, esta subunidad es la que mantiene la unión con la Tropomiosina.
- Troponina I (TnI) [ver en 🌐 anexo]; también tiene un peso de 30 kDa, inhibe la función contráctil del músculo a través de su unión a los filamentos de actina impidiendo su interacción con la miosina.

(King, 2015: 1)

5.5.1.5. Alfa y Beta Actinina

La mayor parte de las proteínas accesorias tienen función estructural, en el caso de la alfa y beta actinina, las cortas proteínas tienen además la función de regular la polimerización de actina. Alfa actinina [ver en  anexo] pesa 190 kDa, es bipolar y tiene la función de organizar a los filamentos de actina paralelamente para fijarlos a la línea Z. En contra parte la beta actinina tiene la función de limitar el extremo puntiagudo de los filamentos de actina. [Ver figura 5.12] (Takashi, Yoko & Shin'ichi, 1988: 61) (Calderón & Legido, 2002: 97) (King, 2015: 1)

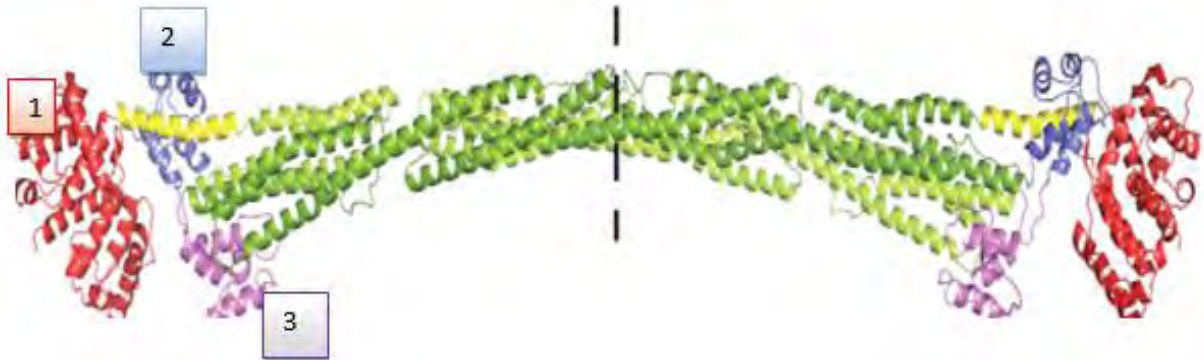


FIGURA 5.12.
ESTRUCTURA DE α ACTININA

1. Estructura de unión a actina, 2. Y 3. Motivos de mano EF.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2rFKBvW> , Fecha de consulta 25 de enero del 2018.

5.5.1.6. Otras

Otras proteínas accesorias presentes en el músculo se requieren para mantener la eficacia y rapidez de la contracción muscular, así como para regular la distancia que existe entre los miofilamentos, su fijación y alineación (Montalvo, 2011: 11); estas se resumen en la Tabla 5.1.

TABLA 5.1.
PROTEÍNAS ACCESORIAS DEL SISTEMA MUSCULAR

Tabla modificada de: Montalvo, 2011: 11; Takashi, Yoko & Shin'ichi, 1988: 62; Boron & Boulpaep, 2017: 60.


Proteína	Características	Función
Titina	PM: 2 500 kDa	Rodea a los filamentos de miosina para anclarlos a la línea Z. Impide la distensión excesiva del sarcómero.
Nebulina	PM: 600 kDa Alargada, rígida, no elástica	Ayudar a la alfa-actinina a fijar actina a la línea Z.
Tropomodulina	PM: menos de 40 kDa	Regula y mantiene la longitud del filamento de actina, por ello también se le conoce como proteína coronaria.
Desmina	PM: 53 kDa	Es un filamento intermedio encontrado alrededor de las líneas Z, formando enlaces cruzados que

		estabilizan a las miofibrillas adyacentes.
Miomesina	PM: 185 kDa	Es una proteína fijadora de miosina a la línea M.
Proteína C		También es una proteína que fija miosina a la línea M.
Distrofina	PM: 427 kDa	Aunque su función no está bien definida, su ausencia se relaciona con una debilidad muscular progresiva conocida como distrofia muscular de Duchenne. Esta proteína esta codificada por genes presentes en el cromosoma X, razón por la cual la enfermedad solo la padecen los varones.
Calmodulina	PM: 16 706 Da Compuesta de 148 aminoácidos y tiene cuatro sitios de unión a calcio	Unida al calcio produce: activación de cinasas dependientes de calcio (calmodulinas cinasas) que fosforilan residuos serina y treonina específicos de diversas proteínas; por ejemplo: la glucógeno fosforilasa cinasa que interviene en la degradación del glucógeno.

5.5.2. BIOQUÍMICA DEL MECANISMO DE CONTRACCIÓN

A nivel bioquímico el proceso de contracción muscular inicia cuando una motoneurona recibe un estímulo del SNC que genera un potencial de acción (energía eléctrica) que recorre el axón de la neurona y llega hasta el sarcómero de una fibra muscular construyendo una placa neuromotora. En la placa se libera acetilcolina, neurotransmisor que favorece una despolarización localizada que a su vez estimula la apertura de canales de sodio en la fibra muscular; la misma despolarización se propaga por el sarcolema hasta encontrar una triada, un orificio del túbulo T, dejando entrar la carga eléctrica que activa proteínas del mismo túbulo, las cuales funcionan como canales de calcio y favorecen la liberación de iones Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico adyacente al túbulo T. Al incrementar la concentración de los iones de calcio estos se unen a la troponina C, y se inicia la contracción del sarcómero. (Montalvo, 2011: 18) (Toro, Miñano & Sulca, 2010: 1)

Ese cambio en el tejido muscular requiere de varios rápidos ciclos de contracción, donde cada uno se forma de cinco etapas:

- a) Adhesión: El calcio se une a la troponina C que se separa de la tropomiosina y sufre un cambio en su conformación para dejar visible a la actina de unión a miosina.
- b) Separación: La cabeza de miosina con actividad ATPasa se une a ATP, esto cambia la conformación del sitio de unión a la actina y rápidamente la separación de ambos sitios.
- c) Flexión: El ATP sufre una hidroxilación y pasa a ser ADP con la liberación de un fósforo inorgánico [ver en  anexo]; la cabeza se flexiona y se endereza avanzando 5 nm, para acercarse al filamento de actina nuevamente.

- d) Golpe: Se produce una nueva unión entre los filamentos de actina y miosina, liberando el fosforo inorgánico de la cabeza de miosina junto con el ADP. La cabeza de miosina vuelve a su posición originalmente flexionada en un movimiento conocido como “golpe de fuerza”.
- e) Readhesión: El ADP se une al fósforo inorgánico para formar ATP, esto hace que la cabeza de miosina se pueda unir nuevamente a actina y se repita el ciclo. La quinta etapa es similar a la etapa de descanso una etapa basal.

[Ver Figura 5.13.] (Montalvo, 2011: 18) (Toro, Miñano & Sulca, 2010: 1)

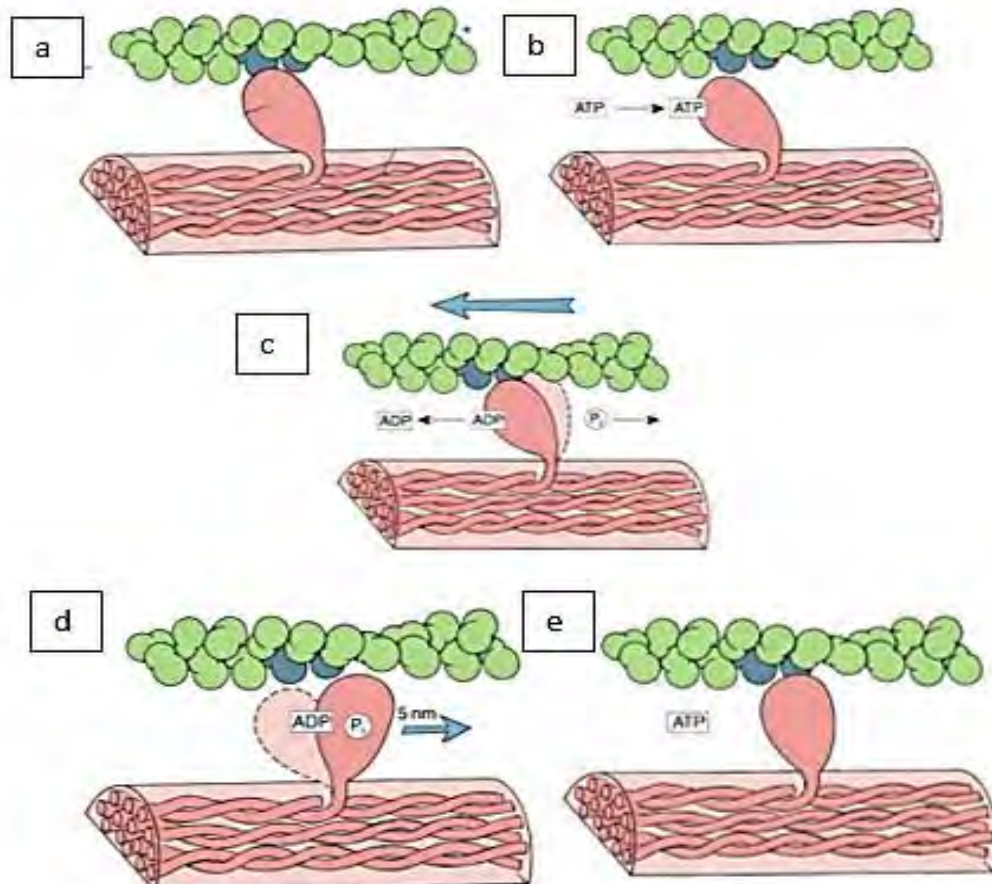


FIGURA 5.13.

PROCESO DE CONTRACCIÓN EN EL MUSCULO ESQUELÉTICO ESTRIADO

Se observa en la imagen el proceso de contracción y sus etapas: a) Adhesión, b) Separación, c) Flexión, d) Golpe y e) Readhesión.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2jhVufY>, Fecha de consulta 25 de noviembre del 2017.

El proceso de contracción continua así hasta que la concentración de calcio disminuye, es decir, hasta que cese el estímulo inicial, lo que puede ocurrir hasta en 20 milisegundos. (Montalvo, 2011: 18) (Toro, Miñano & Sulca, 2010: 1)

5.6. METABOLISMO MUSCULAR


Al conjunto de reacciones químicas necesarias para la producción de energía que se utiliza en el proceso de contracción en la fibra muscular, se le conoce como metabolismo muscular. (Bentancur, 2009: 1) Como ya hemos visto en el proceso de contracción muscular se requiere de ATP, como fuente de energía para que se lleve a cabo el proceso; la reacción de descomposición de esta molécula es:



Reacción que cataliza la enzima ATPasa (cabeza de miosina); sin embargo, las reservas que tiene nuestro cuerpo de ATP son limitadas. El principal objetivo del metabolismo entonces, consiste en mantener siempre una reserva de esta molécula. (Telmosilva, 2013: 1) (Bentancur, 2009: 1)

En un adulto sano las reservas de ATP son de aproximadamente 5 mMol/Kg de músculo, estas se crean a través del consumo de alimentos (dieta), principalmente hidratos de carbono, aunque también de grasas, proteínas y minerales, que genera a su vez biomoléculas esenciales para el mantenimiento de reservas de ATP. (Telmosilva, 2013: 1)

En el cuerpo humano existen tres sistemas que se encargan de la resíntesis de ATP, y son:

- a) Anaeróbico Aláctico. Este sistema produce energía en base a las reservas de ATP y P_i en el cuerpo, casi siempre es la energía que se ocupa en los breves esfuerzos intensos.
- b) Anaeróbico Láctico. Este sistema obtiene energía con el proceso de glucólisis (degradación de la glucosa en ausencia de oxígeno) en el sarcoplasma de la fibra muscular; el sustrato necesario en este caso está condicionado en cantidad de acuerdo al entrenamiento y la dieta de cada individuo, así como la disponibilidad de una reserva de glucógeno en el hígado. Como resultado de este proceso de genera ácido láctico [ver en  anexo] (una momentánea acidez intracelular) y ATP, energía que se ocupa ante esfuerzos intensos medianamente prolongados. Como mecanismo de regulación, cuando el pH disminuye (por la producción de lactato) se inhibe la actividad enzimática de la glucólisis y la contracción muscular es menor; el lactato puede ser eliminado por excreción, oxidación o gluconeogénesis.
- c) Aeróbico. Este último sistema produce la energía necesaria para cubrir esfuerzos físicos prolongados; y depende de la oxidación de hidratos de carbono y grasas en presencia de oxígeno; O_2 oxida la glucosa o el ácido graso, libres obteniendo un alto nivel energético. El proceso se lleva a cabo en los sarcosomas de la fibra muscular y su capacidad de producción de energía depende de la potencia aeróbica máxima (capacidad máxima de utilizar O_2 para producir energía), cuyo valor es variable e individual, modificable con el entrenamiento.

(Telmosilva, 2013: 1)

TABLA 5.2.
DIFERENCIAS BIOQUÍMICAS ENTRE EL MUSCULO ESQUELÉTICO, CARDIACO Y LISO
 Tabla modificada de: Marieb, 2008: 184; Stanfield, 2011: 356.

TIPO DE MUSCULO	ESQUELÉTICO	CARDIACO	LISO
Nivel de control	Es voluntario	Es involuntario	Es involuntario
Localización	Músculos locomotores del organismo.	En las paredes del corazón	Principalmente en las paredes de los órganos viscerales huecos
Tipo de células	Células multinucleadas con sus núcleos en la periferia, cilíndricas, largas con estriaciones claramente visibles.	Son cadenas ramificadas de células; mononucleares, con estriaciones. Presentan discos intercalares que unen a las células.	Son fusiformes, mononucleares, no presentan estriaciones. Su núcleo es alargado y central.
Proteínas reguladoras que se unen a calcio	Troponina	Troponina	Calmodulina
Velocidad de contracción y contracción rítmica	Es de lenta a rápida y no es rítmica	Es lenta y rítmica	Es muy lenta y en algunos casos rítmica.
Fuente de calcio	Retículo sarcoplasmico	Retículo sarcoplasmico y liquido extracelular	Retículo sarcoplasmico y liquido extracelular.
Componentes del tejido conectivo	Epimisio, perimisio y endomisio.	Endomisio adherido al esqueleto fibroso del corazón.	Endomisio
Regulación de la contracción	A través de los controles del sistema nervioso.	El corazón tiene un pacificador; tiene controles del sistema nervioso; hormonal	Control del sistema nervioso; hormonal; neurotransmisores.

5.7. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO

Completa las oraciones.

- a) La cabeza de miosina tiene actividad (1) _____, que (2) _____ ATP en la fase de (3) _____, del ciclo de contracción muscular.
- b) Los movimientos del músculo esquelético estriado son (1) _____, además sus fibras musculares se caracterizan por ser (2) _____ y (3) _____. En este tipo de músculo el ciclo de contracción muscular se inicia por (4) _____.
- c) La función principal de los túbulos T es: (1) _____.
- d) La (1) _____, corresponde a la zona donde se encuentran los filamentos de actina, anclados a las líneas Z.
- e) En el mecanismo de resíntesis (1) _____, la glucosa se (2) _____ en presencia de oxígeno, en los (3) _____; el proceso depende de (4) _____.

CAPÍTULO 6. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA DIGESTIVO

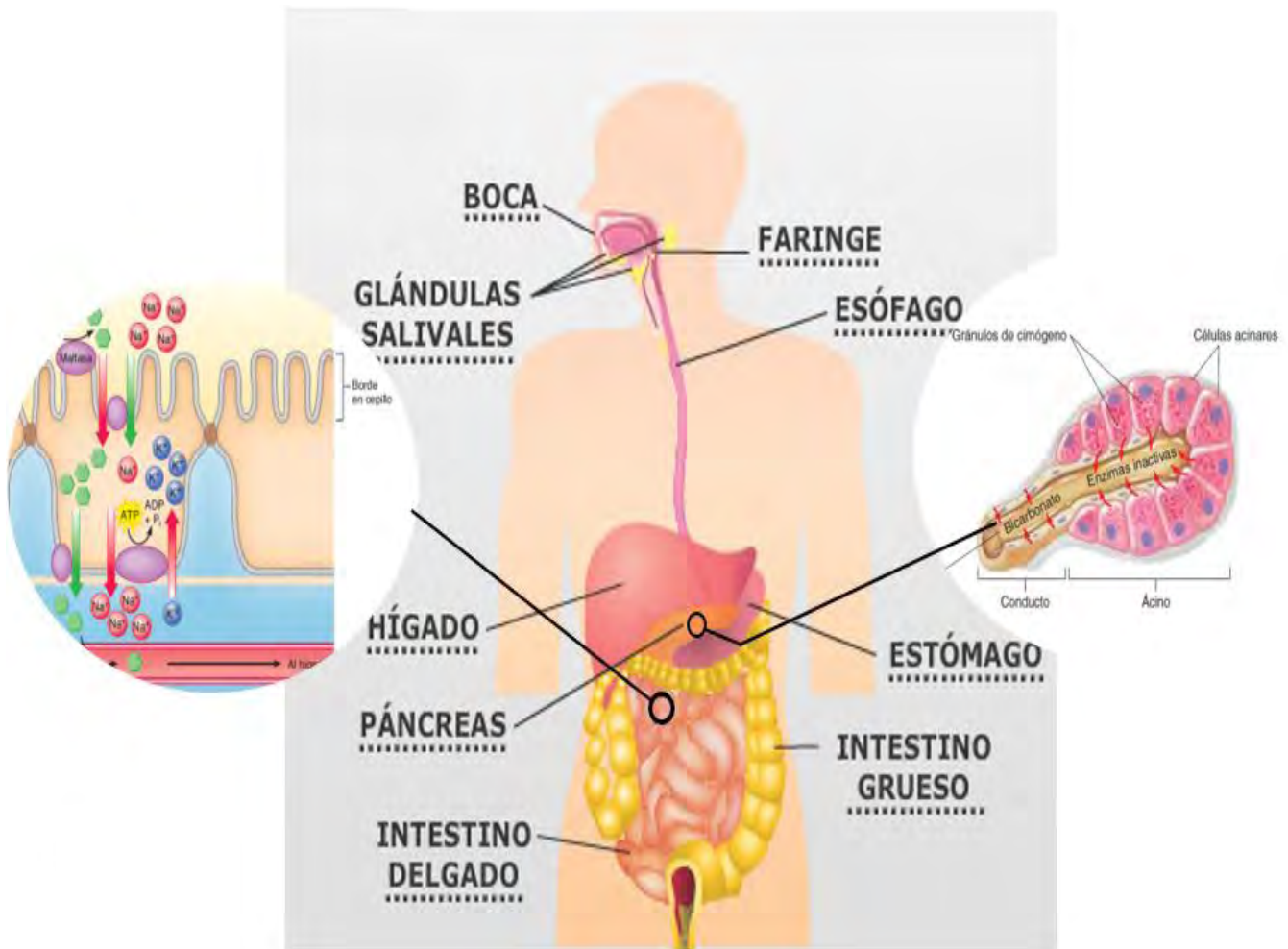


FIGURA 6.

LA BIOQUÍMICA DEL SISTEMA DIGESTIVO

El sistema digestivo reduce los nutrientes de la dieta a formas moleculares que las células pueden absorber y usar para producir ATP y formar tejidos. Absorbe agua, minerales y vitaminas necesarias para el crecimiento y las funciones de los tejidos corporales y elimina desechos orgánicos mediante las heces. Todas estas funciones bioquímicas se detallarán en este capítulo.










Imagen de elaboración propia.

6.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO

Conocer la bioquímica del proceso digestivo, lo cual involucra la digestión de los nutrientes (proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos), la absorción de las unidades monoméricas obtenidas, y el papel bioquímico que tienen las secreciones salivales, digestivas, pancreáticas, biliares e intestinales; a través de texto y esquemas, que ayuden al lector a visualizar y comprender estos procesos.

6.2. INTRODUCCIÓN

El aparato digestivo o sistema digestivo, es el sistema encargado de la digestión, proceso mediante el cual se convierte a los alimentos ingeridos de la dieta, en biomoléculas funcionales como: aminoácidos, monosacáridos, ácidos grasos, glicerol, fosfato, bases nitrogenadas, azúcares pentosa, vitaminas, iones, agua y otros. La utilidad que tiene cada uno de ellos es:

- a) Aminoácidos. Son requeridos para la síntesis de proteínas en el cuerpo (como hemoglobina [ver en  anexo], neurotransmisores, hormonas, enzimas, etc.), muchos de ellos se obtienen de la dieta puesto que el propio organismo no los sintetiza (aminoácidos esenciales) y otros se sintetizan en nuestro cuerpo (no esenciales), biomoléculas requeridas metabólicamente para biosíntesis de neurotransmisores, hormonas derivadas de ellos y como sustratos anabólicos
- b) Monosacáridos. La fructosa [ver en  anexo], galactosa [ver en  anexo] y glucosa [ver en  anexo] son ejemplos de monosacáridos (hexosas) necesarios para la producción de energía en forma de ATP [ver en  anexo] en el cuerpo, esta energía se utiliza para llevar a cabo la síntesis de proteínas, enzimas, neurotransmisores, ácidos nucleicos, entre otros
- c) Lípidos. Casi todos los lípidos funcionan como una reserva energética además de estructural, en ese sentido forman parte de las membranas celulares. Ellos también son moléculas que actúan como hormonas esteroides, ejemplos: glucocorticoides, mineralocorticoides, hormonas sexuales y 1,25-dihidroxicolecalciferol, que es considerada un factor de transcripción actualmente u hormona D
- d) Nutrientes inorgánicos. Que se refieren principalmente a los electrolitos (cloro [ver en  anexo], sodio [ver en  anexo], potasio [ver en  anexo] y bicarbonato [ver en  anexo]), los cuales se encargan de la regulación del pH corporal y se requieren para la síntesis proteica u hormonal
- e) Derivados de ácidos nucleicos: bases nitrogenadas, pentosas y grupo fosfato (NIH, 2008: 1) (España, 2017: 1)

Las alteraciones en el proceso digestivo, así como en la absorción de nutrientes, pueden producirse a distintos niveles y afectar a diversos componentes de los alimentos; algunas de estas alteraciones se conocerán a continuación. El proceso digestivo comienza con la ingesta de alimentos en la cavidad oral. (Mugueta, 2015: 1)

6.3. GENERALIDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO

El sistema digestivo comienza en la boca o cavidad oral, la faringe, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso, recto y ano (Overend, 2017: 8) esfínteres y órganos accesorios como el hígado y el páncreas. Este sistema es en general un ducto hueco abierto por sus extremos, llamado tracto digestivo que mide de 5 a 6 metros de largo, y con estructuras accesorias que le ayudan a cumplir sus funciones. [Ver Figura 6.1.] (Reiriz, 2017: 2)

La histología del tracto digestivo distingue cuatro capas, que de adentro hacia afuera son:

- a) Mucosa; una capa de epitelio especializado según la región donde se encuentre (la boca, el estómago, etc.), otra de tejido conectivo laxo, lámina propia y una capa de músculo liso
- b) Submucosa; consiste en una capa de tejido conectivo laxo vascularizado, con nervios, vasos linfáticos y ganglios linfáticos, estas estructuras suministran oxígeno y sustancias necesarias para sostener sus funciones, además de trasladar los productos absorbidos de la digestión hacia el hígado y la circulación sistémica
- c) Dos capas de músculo liso; una más externa con células longitudinales y otra con células dispuestas circularmente que es de 3 a 4 veces más gruesa que la primera, estas capas se encargan de las funciones motoras del sistema digestivo, es decir mezclan el alimento con las secreciones digestivas
- d) Capa adventicia; en boca, esófago y recto esta capa es de tejido conectivo laxo que une a estas estructuras a órganos accesorios, en estómago e intestinos la capa adventicia es una membrana serosa que les permite deslizarse libremente dentro de la cavidad abdominal

(Reiriz, 2017: 3)

El sistema nervioso entérico, es un complejo de plexos nerviosos, intrínseco al tubo digestivo, y que en general se encarga de la coordinación de los movimientos del digestivo, que establece conexiones con el sistema nervioso simpático y parasimpático, quienes estimulan o inhiben los procesos de secreción. El sistema nervioso entérico se conforma de:

- a) Plexo submucoso Meissner, encontrado en la capa submucosa y controla la actividad secretora
- b) Plexo mientérico de Auerbach, encontrado entre las dos capas de músculo liso, regula la motilidad del tubo digestivo

(Reiriz, 2017: 4)

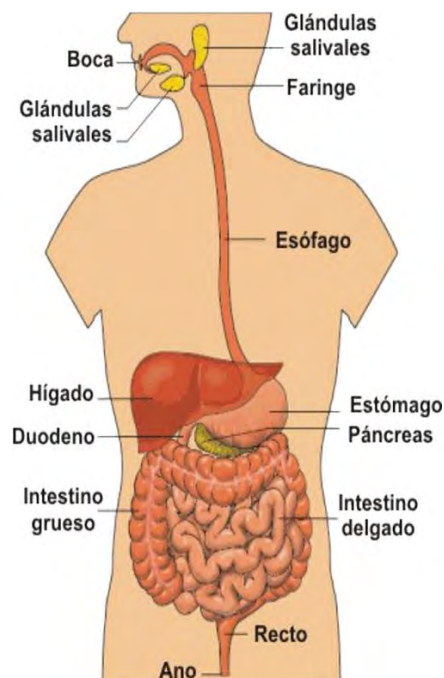


FIGURA 6.1.
SISTEMA DIGESTIVO

Se muestra la anatomía del sistema digestivo, desde la boca hasta el intestino delgado; así como sus estructuras accesorias: dientes, lengua, glándulas salivales, páncreas, hígado, sistema biliar y peritoneo. (Reiriz, 2017: 1)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2zXHsk8>, Fecha de consulta 21 de noviembre del 2017.

6.4. BIOQUÍMICA DE LA CAVIDAD ORAL

El primer paso del proceso digestivo comienza en la boca, junto con la lengua y los dientes (estructuras accesorias), la comida es triturada hasta convertirse en trozos pequeños; este primer movimiento muscular está a cargo de los nervios. La saliva ayuda a digerir los alimentos gracias a las sustancias químicas que la componen. (Overend, 2017: 10) (NIH, 2008: 2)

6.4.1. SALIVA, COMPOSICIÓN Y FUNCIÓN BIOQUÍMICA

Desde el punto de vista bioquímico, la saliva es un líquido viscoso formado de, agua, iones proteínas, glucoproteínas y lípidos, secretado por tres pares de glándulas: parótida, submandibular y sublingual [ver Figura 6.2.], y glándulas salivales menores, desde el interior de la cavidad oral. Un adulto sano secreta alrededor de 1 a 1,5 litros de saliva diarios. (Alcántara, 2010: 1) La saliva además de proporcionar lubricación a la cavidad bucal, también es un amortiguador del pH en la misma y tiene acción antimicrobiana. (García, Delfín, Lavandero & Saldaña, 2012: 451)

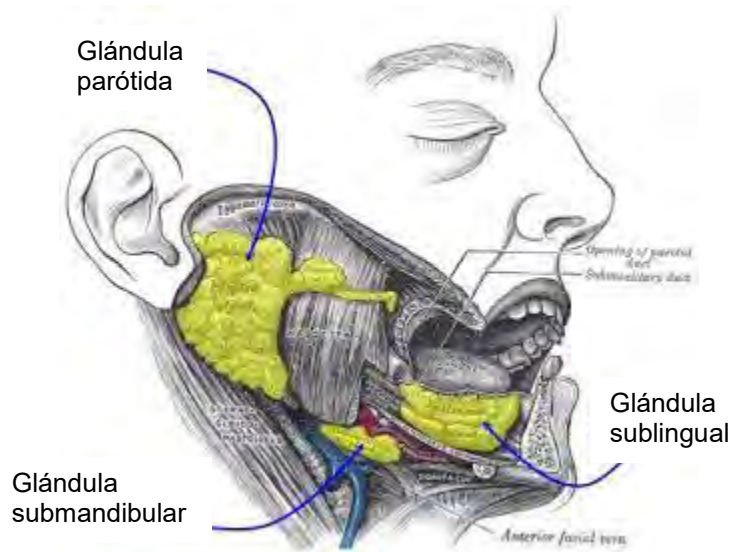


FIGURA 6.2.
GLÁNDULAS SALIVALES

Se destacan los tres pares de glándulas principales, que secretan saliva.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2zplyRo>, Fecha de consulta 21 de noviembre del 2017.

El principal constituyente de la saliva es el agua (en un 99.5 %), aunque otros componentes inorgánicos también están presentes en mayor cantidad, estos son iones cloruro, sodio y potasio. Los componentes orgánicos en su mayoría son proteínas, aunque también encontramos algunos hidratos de carbono como la glucosa, el colesterol [ver en 🌐 anexo], la urea [ver en 🌐 anexo], el ácido úrico [ver en 🌐 anexo], el citrato y el lactato. (Alcántara, 2010: 1) A continuación se describirán brevemente a las principales proteínas que componen a la saliva:

6.4.1.1. Alfa amilasa

La alfa amilasa [ver en 🌐 anexo] es una enzima que cataliza la ruptura de los enlaces polimerizantes $\alpha(1-4)$ del almidón proveniente de la dieta, por lo tanto desempeña un papel importante en la nutrición. Se tiene conocimiento además de que la expresión genética de esta enzima está relacionada con el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, que se puede alterar por tanto ante el estrés físico y psicológico. (García, Delfín, Lavandero & Saldaña, 2012: 454)

6.4.1.2. Lisozima

La lisozima [ver en 🌐 anexo] es una proteína con un peso molecular de 14.6 daltones, presente en el sudor, las lágrimas, la saliva, las secreciones nasales y los líquidos tisulares; la función de esta proteína es catalizar la hidrólisis de los polisacáridos en la pared de las bacterias, por lo tanto su acción es antimicrobiana. [Ver Figura 6.3.] (García, Delfín, Lavandero & Saldaña, 2012: 453)



FIGURA 6.3.
REACCIÓN DE HIDROLISIS DE LA LISOZIMA

Hidroliza el enlace entre ácido N-acetilmurámico, y N-acetil-D-glucosamina que se encuentra en ciertas paredes de células bacterianas.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2DcBzeA> , Fecha de consulta 12 de enero del 2018.

6.4.1.3. Iones salivales

La composición iónica de la saliva es muy similar a la plasmática, incluyendo iones sodio (Na^+), cloruro (Cl^-), potasio (K^+) y bicarbonato (HCO_3^-); cuya función es equilibrar el pH. El líquido salival se forma por la trasudación de plasma y por tanto es isotónico cuando se acaba de formar. Desde su secreción hasta su salida a la cavidad oral se produce una reabsorción de sodio (por transporte activo en la bomba sodio/potasio [ver en 🌐 anexo]) al mismo tiempo se secretan activamente iones potasio, esta actividad es regulada hormonalmente por la aldosterona. (Contreras, 2014: 1) De este modo, se reduce mucho la concentración salival de iones sodio, al tiempo que aumenta la de potasio. Sin embargo, la reabsorción de sodio supera a la secreción de potasio, por lo que la saliva adquiere cierta carga negativa alrededor de -70 mV , esta negatividad facilita la reabsorción de iones cloruro de forma pasiva. Debido a que la absorción de NaCl es más rápida que la secreción de KHCO_3 y que el epitelio del conducto no es libremente permeable al agua, la saliva se vuelve hipotónica debido a la pérdida de cloruro de sodio sobre todo a bajas intensidades de secreción. (Guyton & Hall, 2016: 1999) (Sabyasachi, 2012: 427)

6.4.1.4. Mucinas





Las mucinas salivales son glicoproteínas sintetizadas en las glándulas submandibulares, de ellas se distinguen dos tipos: MG1 y MG2. (Alcántara, 2010: 1) (García, Delfín, Lavandero & Saldaña, 2012: 452) MG1 [ver en 🌐 anexo] está compuesta por monómeros unidos por puentes disulfuro, tiene un alto contenido de glúcidos y forma un gel viscoso que funciona como una barrera protectora en el epitelio subyacente al daño mecánico, previniendo la entrada de virus, bacterias y otros patógenos. MG2 [ver en 🌐 anexo] se subdivide en dos tipos MG2a y MG2b, ambos son capaces de unirse a receptores bacterianos causando la aglutinación de una gran variedad de microorganismos. Por lo tanto, el papel de las mucinas forma una capa mucosa que desempeña un papel protector hacia la colonización sitio-específica de algunas bacterias. (García, Delfín, Lavandero & Saldaña, 2012: 452)

6.4.2. SECRECIÓN GÁSTRICA O JUGO GÁSTRICO

Una vez ingeridos, los alimentos pasan al esófago que conecta a la garganta con el estómago, en esta unión se encuentra el esfínter cardioesofágico, que se relaja para permitir el paso de los alimentos. Una vez en el estómago este debe almacenar los alimentos y líquidos ingeridos, para posteriormente mezclarlos con el jugo gástrico producido por el estómago. El jugo gástrico es básicamente una solución de cloruro de sodio (NaCl) con pequeñas cantidades de H^+ y K^+ , además de otros componentes. (NIH, 2008: 2) (Cienfuegos, 2010: 94)

6.4.2.1. Composición química


Durante la ingesta de alimentos se eleva la concentración de H^+ en forma de HCl, disminuyendo también la concentración de NaCl llegando hasta un pH de 1. Este nivel de pH facilita la acción de otros componentes del jugo gástrico, los cuales son:









- a) HCl; secretado por las células parietales para la hidrólisis y esterilización de alimento
- b) Factor intrínseco (necesario para la absorción de la vitamina B12); secretado por células parietales
- c) Pepsinógeno; secretado por célula principal para la digestión de proteína
- d) HCO_3^- ; secretado por células mucosas de superficie para la protección del estómago
- e) Factores trébol; secretados por células mucosas de superficie, son pequeños péptidos que interactúan con las cadenas laterales de carbohidratos de las moléculas de mucina con la finalidad de dar protección al estómago
- f) Histamina [ver en  anexo], secretado por células ECL (células enterocromafín) para la regulación de la secreción gástrica
- g) Gastrina [ver en  anexo]; secretado por células G para regular la secreción gástrica
- h) Somatostatina [ver en  anexo]; secretado por células D para la regulación de secreción gástrica
- i) Mucina; es segregada por células mucosas del cuello localizadas en los cuellos de las glándulas gástricas, contribuye a la viscosidad del moco encontrado sobre las superficies gastrointestinales
- j) Renina; también conocida como quimosina, es producida por las células principales del estómago, convierte la leche en partículas más pequeñas para una mejor absorción
- k) Gelatinasa [ver en  anexo]; degrada la gelatina y colágeno presente como proteoglicanos en la carne


(Cienfuegos, 2010: 94) (Raff & Levitzky, 2013: 508)



6.4.2.1.1 Ácido clorhídrico

6.4.2.1.1.1 Biosíntesis

La producción de ácido clorhídrico está a cargo de las células parietales del estómago, y está regulada por la presencia de los receptores: H₂, M₃, CCK₂ [ver en  anexo] y sst₂, para hormonas como la histamina y gastrina, y neurotransmisores como catecolaminas y neuropéptidos. (Rodríguez & Alfaro, 2010: 61) La acción de estos secretagogos sobre la secreción ácida gástrica tiene lugar por medio de al menos dos mecanismos paralelos. Mediante el primero, la acetilcolina, la gastrina y la histamina se unen directamente a sus respectivos receptores, mencionados anteriormente, en la membrana de la célula parietal y estimulan sinérgicamente la secreción ácida. Mediante el segundo mecanismo, la acetilcolina y la gastrina inducen indirectamente la secreción ácida como resultado de la estimulación de la liberación de histamina por parte de las células ECL. (Boron & Boulpaep, 2017: 866-870)

Estos secretagogos actúan a través de Ca²⁺/diacilglicerol o a través de AMPc [ver en  anexo]. [Ver Figura 6.4.] La acetilcolina [ver en  anexo] se une al receptor muscarínico M₃ de la membrana basolateral de la célula parietal. Este receptor se encuentra acoplado a una proteína de unión a GTP (G_{αq}) y activa la fosfolipasa C (PLC) [ver en  anexo], que transforma el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) [ver en  anexo] en inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) [ver en  anexo] y diacilglicerol [ver en  anexo]. El 1,4,5-trifosfato produce liberación de Ca²⁺ de las reservas internas, y el diacilglicerol activa la proteína cinasa C [ver en  anexo]. La gastrina se une a gastrina-colecistocinina tipo 2 (CCK₂), mencionado en el capítulo 2 la CCK₂ tiene más afinidad que CCK₁, se une igualmente a la proteína de unión a GTP como la acetilcolina y activa la misma vía de la PLC y activa la proteína cinasa C (PKC). Por otro lado, la histamina de la célula parietal con su receptor H₂ acoplado a la proteína de unión GTP (G_{αs}) estimulan la enzima adenilato-ciclase, que a su vez genera AMPc y así activa la proteína cinasa A [ver en  anexo] que produce la fosforilación de la bomba H-K. (Boron & Boulpaep, 2017: 866-870)

Los inhibidores en la secreción gástrica son la somatostatina, prostaglandinas [ver en  anexo] y hormonas entéricas. La somatostatina sintetizada en las células D, inhibe la secreción ácida mediante mecanismos directos e indirectos. En la directa la somatostatina se une a un receptor acoplado a G_{αi} (SST) e inhibe la adenilato-ciclase. En cuanto a las vías indirectas, se realiza por un mecanismo paracrino en ambos casos ya que en el estómago las células D liberan somatostatina lo que inhibe la liberación de histamina a partir de las células ECL y en el antro del estómago, las células D liberan somatostatina, que inhiben la liberación de gastrina a partir de las células G.

En la inhibición de la secreción gástrica ácida, se han sugerido varias hormonas mediadoras, entre ellas se incluye CCK, la secretina [ver en  anexo], el péptido intestinal vasoactivo, el péptido inhibidor gástrico, la neurotensina y el péptido YY [ver en  anexo]. También la prostaglandina E₂ inhibe la secreción, posiblemente debido a la inhibición de la

activación dependiente de histamina ya que estimula una G_{α} quien a su vez inhibe la adenilciclasa. (Boron & Boulpaep, 2017: 866-870)

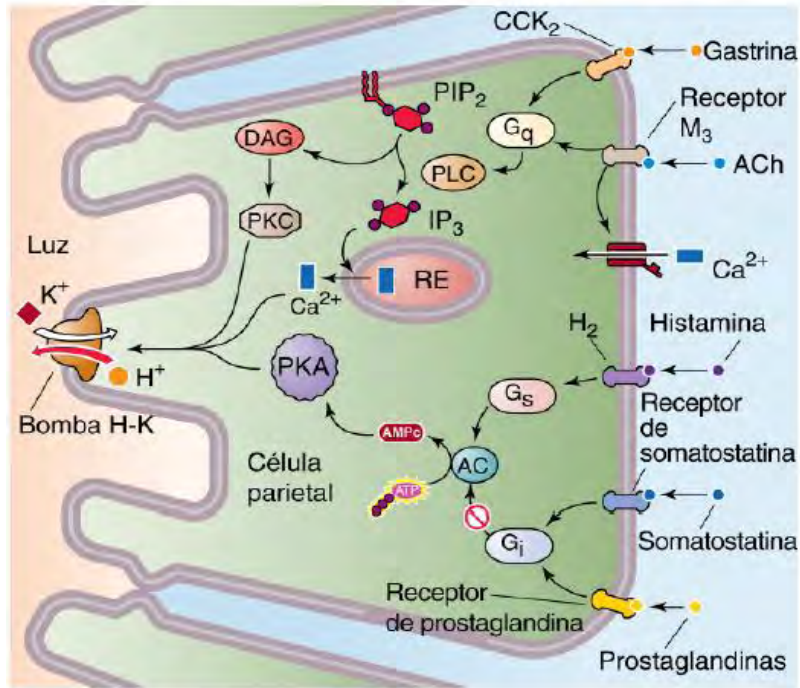


FIGURA 6.4.
ACCIÓN DE SECRETAGOGOS E INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN DE HCl



La célula parietal presentan los receptores distintos para los tres secretagogos y para los dos inhibidores de la secreción acida.

Imagen tomada de: Boron & Boulpaep, 2017: 867.

La secreción de HCl se divide en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal. (Rodríguez & Alfaro, 2010: 61)

La primera fase consiste en una estimulación de la secreción del ácido, por imaginación o percepción visual de la comida, olerla o probarla, iniciando la actividad gastrointestinal. La segunda fase, fase gástrica, esta mediada por la gastrina y es producto del efecto químico de los alimentos y la digestión. Durante la última fase solo se produce una pequeña cantidad de ácido en respuesta a la comida, aunque sus mediadores aún no están claros. Es importante destacar que los carbohidratos y las grasas inhiben la secreción de HCl, estimulando la liberación de CCK. (Rodríguez & Alfaro, 2010: 61)

La secreción de HCl se realiza de forma disociada, secretando contra gradiente de concentración protones (H^+), y contra un gradiente eléctrico aniones (Cl^-), disueltos en medio acuoso, esta secreción se realiza mediante transporte activo con consumo de ATP. Los pasos durante la secreción son:

- a) Al interior de la célula parietal por disociación del agua se forman protones y un grupo hidroxilo (OH^-) que se combina con CO_2 [ver en  anexo] para formar HCO_3^- reacción que cataliza la anhidrasa carbónica [ver en  anexo]

- b) El bicarbonato formado se intercambia por iones cloruro mediante un transportador de bicarbonato ubicado en la membrana basolateral de la célula parietal
- c) Los protones se secretan a la luz estomacal por la bomba de protones (enzima ATPasa H^+/K^+ [ver en 🌐 anexo]) e introduce iones potasio con consumo de ATP
- d) Los iones cloruro se secretan por canales iónicos como el potasio, quien es reciclado volviendo a estar disponible para intercambiarse por H^+ .

[Ver Figura 6.5.] (Curiosoando, 2016: 1)

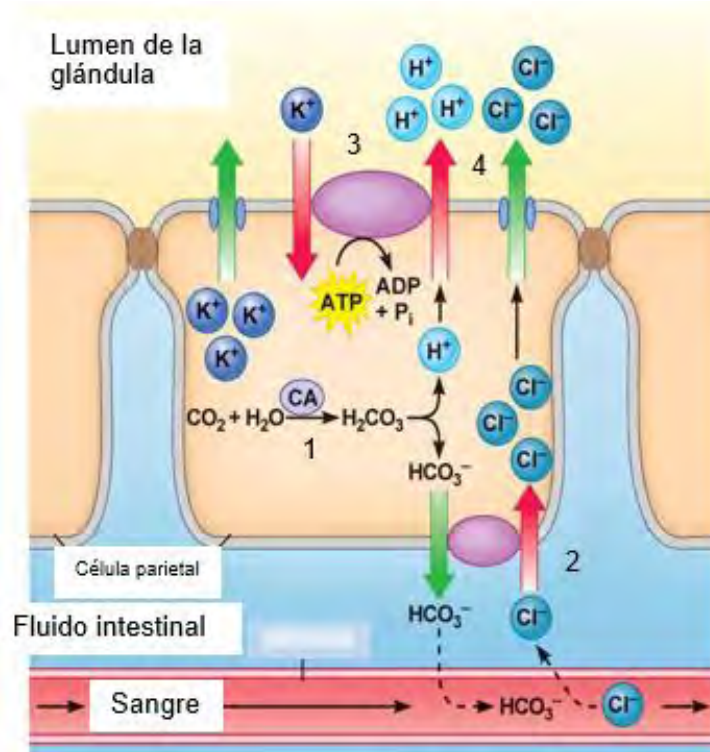


FIGURA 6.5.

SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO EN LA CÉLULA PARIETAL

Se esquematiza a nivel bioquímico el proceso de secreción de ácido clorhídrico (HCl): 1. Los grupos hidroxilo formados al interior de la célula parietal se combinan con dióxido de carbono para formar bicarbonato, 2. El bicarbonato se intercambia por iones cloruro gracias a un transportador de bicarbonato ubicado en la membrana basolateral, 3. Los protones son secretados por la bomba de protones, introduciendo a su vez iones potasio mientras que, 4. Los iones cloruro se secretan a través de canales iónicos. (Curiosoando, 2016: 1)

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2jhgnYz>, Fecha de consulta 22 de noviembre del 2017.

6.4.2.1.1.2. Función

Como ya hemos visto la concentración de HCl se eleva ante la entrada de los alimentos al estómago, esto para facilitar la digestión de proteínas [ver Figura 6.6.] y la absorción de calcio [ver en 🌐 anexo], hierro y vitamina B12, además tiene actividad protectora contra microorganismos patógenos. (Cienfuegos, 2010: 94) (Rodríguez & Alfaro, 2010: 61)

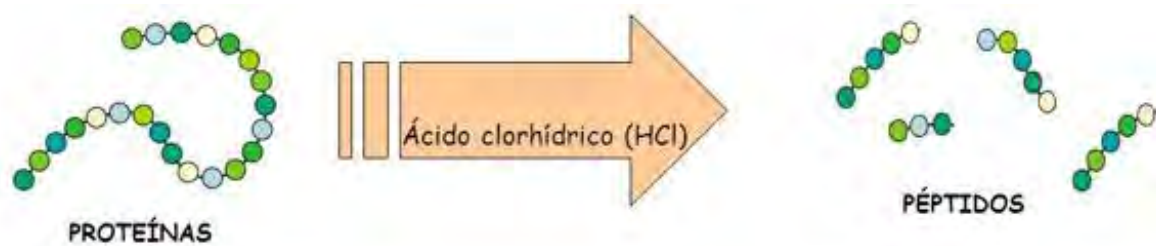



FIGURA 6.6.

REACCIÓN DE HCL CON LAS PROTEÍNAS DE LA DIETA (EN LA DIGESTIÓN)

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2Dbn6jS> , Fecha de consulta 12 de enero del 2018.

6.4.2.1.2 Pepsina

El pepsinógeno, es secretado por las células pépticas y la mucosa de las glándulas estomacales; este se activa en presencia del HCl formando pepsina. La pepsina [ver en  anexo] es una enzima proteolítica que se activa a pH bajos, por lo tanto esta enzima digiere las proteínas de la dieta, principalmente aminoácidos que a su vez estimulan la producción de gastrina y ácido clorhídrico. [Ver Figura 6.7] (Rodríguez & Alfaro, 2010: 63)

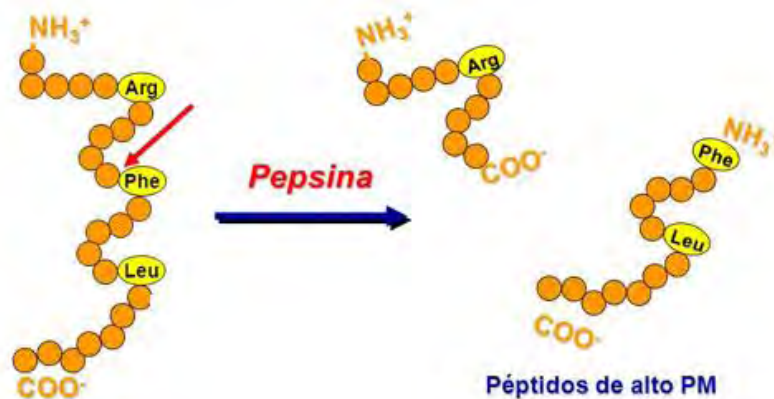


FIGURA 6.7.

REACCIÓN DE PEPSINA CON PROTEÍNAS

Es una enzima proteolítica que degrada las proteínas en el estómago.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ra68wG>, Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

6.4.2.1.3 Gastrina



La gastrina es una hormona secretada por las células G del estómago, aunque también se produce en el intestino delgado y el páncreas. Se libera ante la presencia de péptidos y aminoácidos provenientes de la dieta. Gracias a su unión al receptor CCK2 en la célula parietal, estimula la secreción de HCl y la liberación de histamina. (Rodríguez & Alfaro, 2010: 60)

6.4.2.1.4 Histamina

La histamina es una hormona producida en las células conocidas como células similares a las enterocromafines (ELC) en respuesta a la gastrina que actúa en los receptores CCK2 de las mismas. Con la unión de histamina a los receptores H2 de la célula parietal, se favorece la secreción del HCl. (Rodríguez & Alfaro, 2010: 60)

6.4.3 MUCCUS ENTERICUS (SECRECIÓN DUODENAL)

Una vez que los alimentos se mezclan con el jugo gástrico y forman el quimo, el estómago vacía su contenido lentamente al intestino delgado, en esta actividad el tiempo que pasan los alimentos en el estómago depende del tipo de alimento del que se trate; dado que los carbohidratos inhiben la secreción de jugo gástrico, esto hace que el paso de los mismos por el estómago sea breve, las grasas suelen pasar la mayor cantidad de tiempo en el estómago, mientras que las proteínas solo permanecen el tiempo suficiente para su degradación. A medida que los alimentos pasan a la primera parte del intestino delgado, el duodeno, se mezclan con las secreciones biliares y pancreáticas, para facilitar la digestión posterior. (NIH, 2008: 2)

Los péptidos, aminoácidos y el ácido del jugo gástrico, son en general activadores de la secreción pancreática y biliar, aunque en el duodeno también se secretan otras sustancias: la secretina [ver en  anexo], la colecistocinina [ver en  anexo] y las disacaridasas. (NIH, 2008: 2)


6.4.3.1 Secretina

La secretina es una hormona de 27 aminoácidos secretada por las células C del duodeno cuya función principal es regular el pH controlando la secreción de bicarbonato para que este neutralice el ácido del quimo e inhibiendo la secreción de gastrina, estas dos acciones neutralizan el pH y ayuda a que las enzimas digestivas del páncreas se activen. Esta hormona también potencia los efectos de la colecistoquinina y dispara la liberación de insulina. (Pérez, 2017: 1)

6.4.3.2 Colecistocinina

La colecistocinina o CCK es una hormona producida por las células I del duodeno ante la presencia de ácidos grasos y aminoácidos; CCK tiene la función de estimular la secreción de bilis y jugo pancreático. (Nutricionpediatria, 2017: 1)

6.4.3.3 Disacaridasas

Las disacaridasas son un grupo de enzimas que se encargan de romper a los disacáridos en monosacáridos durante la digestión; por su importancia destacan principalmente tres: sacarasa, lactasa y maltasa [ver en  anexo] (S/A, 2013: 21)

6.4.3.3.1 Sacarasa

Esta enzima cataliza la reacción de conversión de sacarosa, azúcar común, en fructosa y glucosa. [Ver Figura 6.8.] (S/A, 2013: 27)

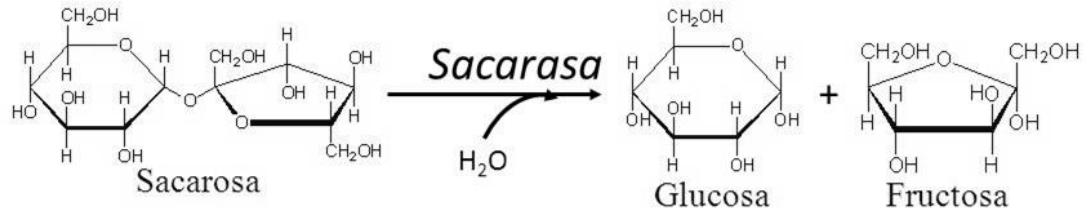


FIGURA 6.8.
REACCIÓN DE SACARASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2FBh7IE> , Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

6.4.3.3.2 Lactasa

Lactasa cataliza la reacción de conversión de lactosa en glucosa y galactosa; esta enzima aparece alrededor de la semana 36 de gestación, por ellos es que los bebés que son prematuros suelen ser intolerantes a fórmulas lácteas, aunque igualmente la concentración de esta enzima disminuye cuando los niños comienzan a crecer. [Ver Figura 6.9.] (S/A, 2013: 25)

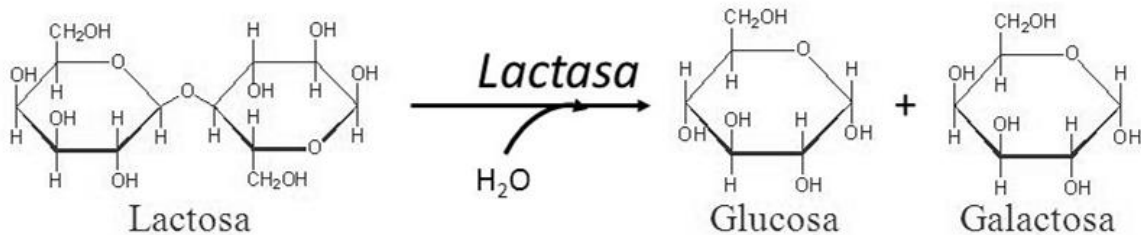


FIGURA 6.9.
REACCIÓN DE LACTASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2FBh7IE> , Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

6.4.3.3.3 Maltasa

La enzima maltasa se encarga de romper la maltosa en dos unidades de glucosa. [Ver Figura 6.10.] (S/A, 2013: 30)

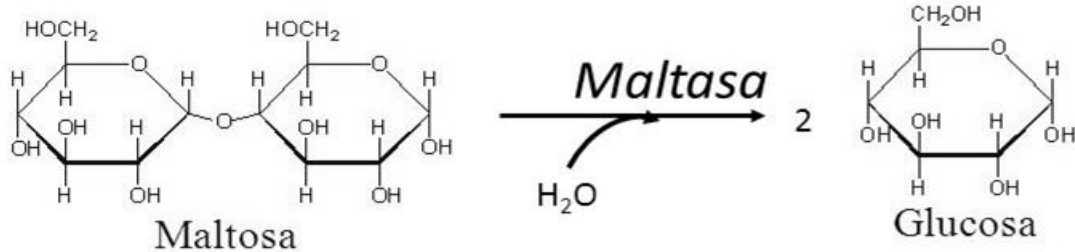



FIGURA 6.10.
REACCIÓN DE MALTASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2FBh7IE> , Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

6.4.4 BILIS

El hígado es una glándula anexa al sistema digestivo, es un órgano rojo oscuro situado bajo el diafragma, encima del duodeno y delante del estómago, y pesa aproximadamente 1.5 Kg en un adulto sano. El hígado está recubierto por una capa de tejido conectivo fibroso que lo penetra para dividirlo en lóbulos y lobulillos, formados de hepatocitos los cuales histológicamente son la unidad funcional del órgano. La mayor parte de la sangre (15mL/min) que llega al hígado lo hace a través de la vena porta [ver Figura 6.11.], esta sangre contiene los productos de la digestión que han sido absorbidos, en contra parte la arteria central drena el resultado de la actividad de los hepatocitos. (Universidad de Vigo, 2013: 1) Una de las principales funciones del hígado es la de sintetizar la bilis, la cual es un líquido verde que interviene en los procesos de la digestión como emulsionante de los ácidos grasos. La bilis es secretada por los conductos biliares hacia la vesícula biliar. (Leite, 2013: 2)

La bilis está compuesta por un 97.5 % agua, sales biliares un 1.1 %, bilirrubina [ver en  anexo] en 0.04 %, colesterol un 0.1 %, ácidos grasos el 0.12 %, lecitina el 0.04 % y en menor cantidad iones sodio, potasio, calcio, cloruro y bicarbonato. (Editorial Fundapoyarte, 2017: 3)

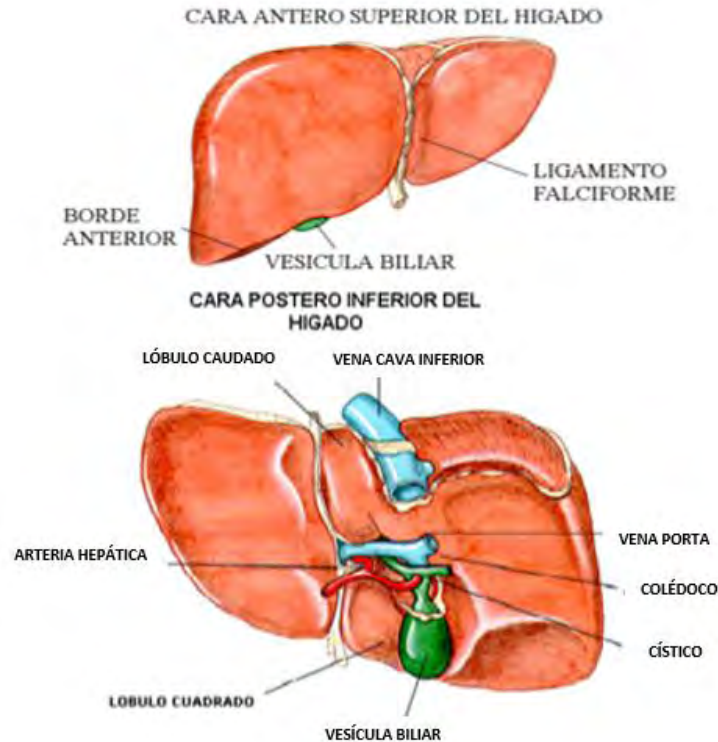


FIGURA 6.11.
ANATOMÍA DEL HÍGADO

Se muestran las partes anatómicas del hígado, primero la cara antero superior y posteriormente la cara posterior-inferior donde se ve la vena porta que es la suministradora de gran parte de la sangre que llega al hígado.

Imagen tomada de: Editorial Fundapoyarte, 2017: 3.

6.4.4.1 Ácidos biliares

Los ácidos biliares son uno de los componentes principales de la bilis y derivan del colesterol, forman sales que disminuyen la tensión superficial de las grasas emulsionándolas para que posteriormente se degraden por la acción de las lipasas, entre otras funciones también están la de evitar la presencia de infecciones y mejorar la absorción de las vitaminas liposolubles. (Leite, 2013: 3)

6.4.4.1.1 Síntesis y función bioquímica

Los ácidos biliares son derivados de colesterol y se sintetizan en los hepatocitos, el colesterol por actividad enzimática de la colesterol 7 α -hidroxilasa, se hidroxila para acortar su cadena lateral alquilo y dar lugar a los ácidos biliares primarios: ácido quenodesoxicólico y ácido cólico, que se secretan con glicina o taurina hacia el intestino delgado (en el duodeno), formando el ácido glicocólico, taurocolico, glicoquenodesoxicolato y tauroquenodesoxicolato, donde emulsionan las grasas y las vitaminas liposolubles para facilitar su absorción, y regresan al hígado para su reutilización varias veces al día. Una parte de los ácidos biliares primarios no se reutilizan si no que se metabolizan por la flora

intestinal para dar lugar a los ácidos biliares secundarios: ácido litocólico, ácido ursodesoxicólico y ácido desoxicólico; que se excretan posteriormente, destacando que esta es la única forma en la que se excreta el colesterol en los mamíferos. [Ver Figuras 6.12, 6.13 y 6.14] (Leite, 2013: 3) (Barrett, 2017: 1)

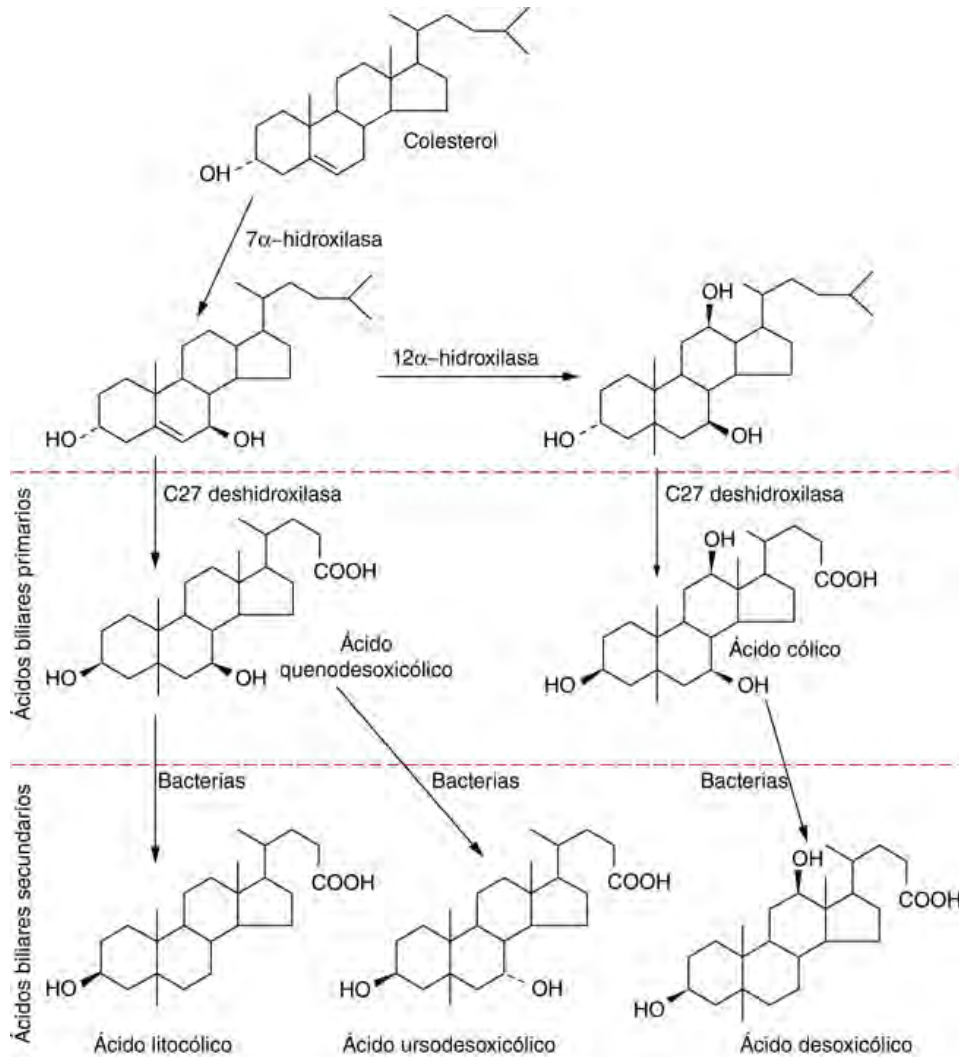


FIGURA 6.12.
SÍNTESIS DE ÁCIDOS BILIARES

Se resume la síntesis de ácidos biliares en el hepatocito los cuales derivan del colesterol, que se hidroxila para dar lugar a ácidos biliares primarios y estos a su vez son convertidos en secundarios por las bacterias.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2A6O9rO>, Fecha de consulta 23 de noviembre del 2017.

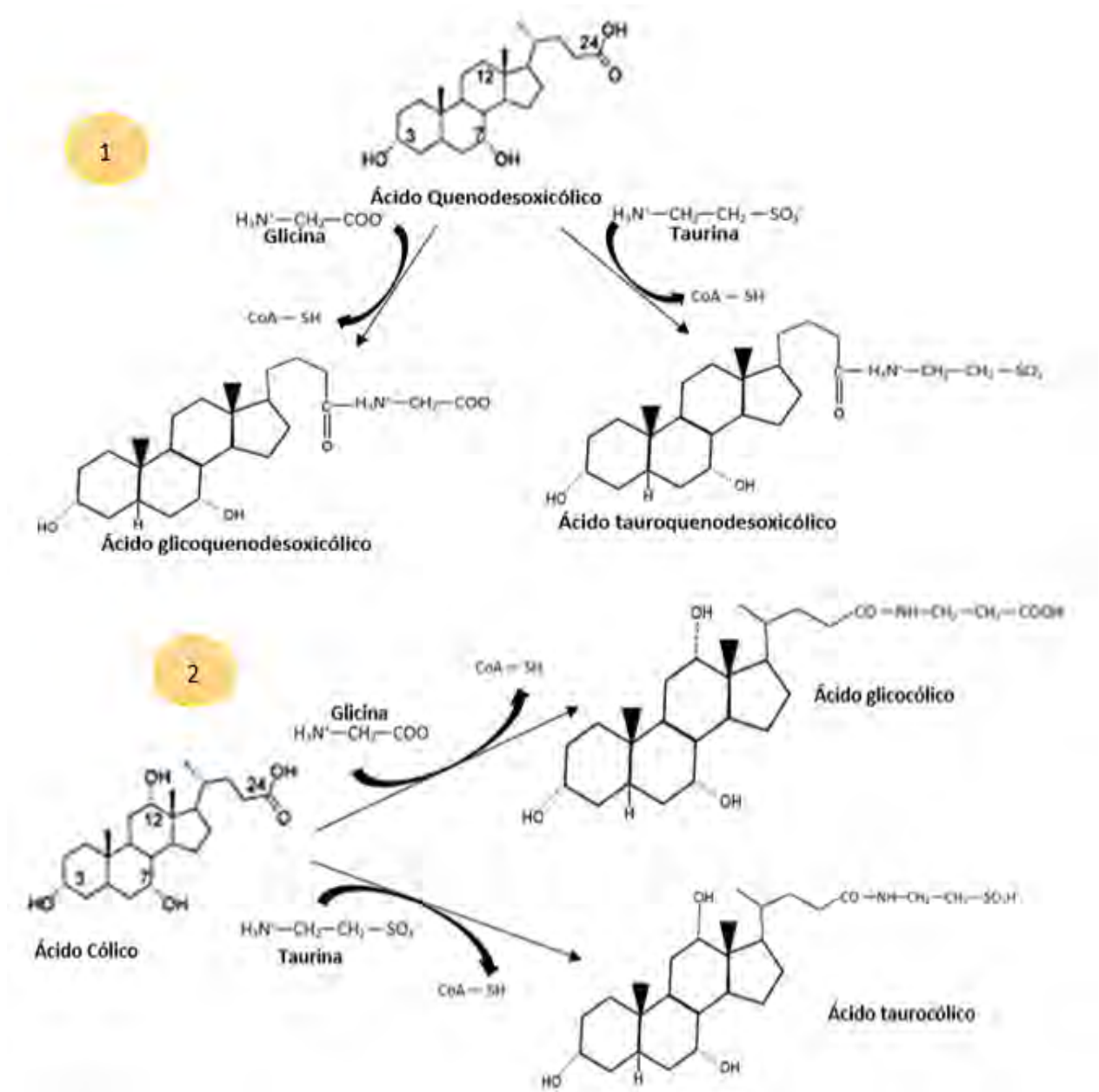


FIGURA 6.13.

CONJUGACIÓN DE ÁCIDOS BILIARES CON TAURINA Y GLICINA

1. Ácido quenodesoxicólico conjugado con taurina y glicina para dar ácido glicoquenodesoxicólico y ácido tauroquenodesoxicólico.
2. Conjugación del ácido cólico con taurina y glicina dando ácido glicocólico y ácido taurocólico.

Imagen de elaboración propia.

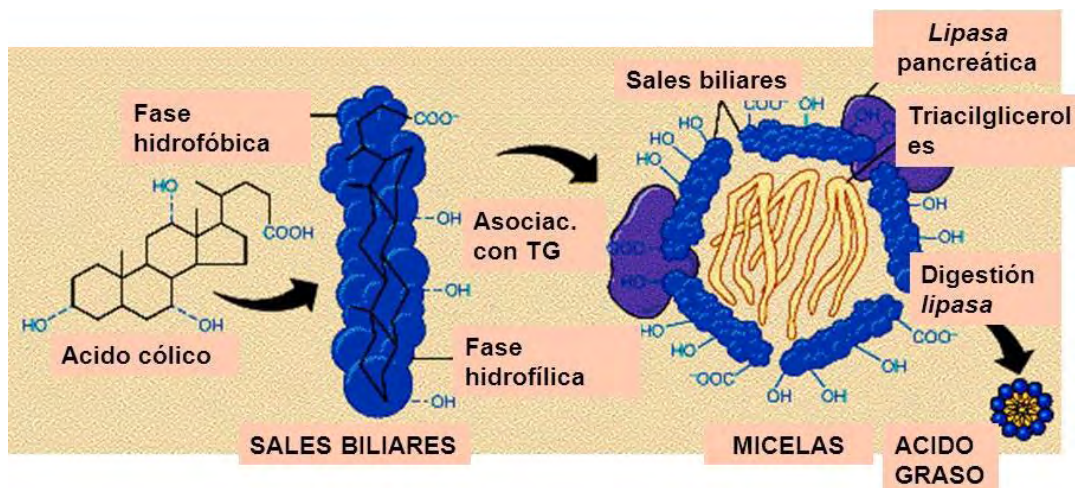


FIGURA 6.14.
EMULSIÓN DE GRASAS

Las grasas de la dieta pasan a ser una emulsión descomponiéndose en ácidos grasos. Esto tiene lugar mediante una simple hidrólisis de los enlaces éster en los triglicéridos. Las grasas se descomponen en pequeñas partículas por la acción detergente y la agitación mecánica dentro del estómago.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2D2lpQs>, Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

6.4.4.2 Bilirrubinas

La bilirrubina es un pigmento color amarillo naranja que se sintetiza a partir de la degradación de los eritrocitos, que contienen hemoglobina y al degradarse se obtiene globinas (4) y grupo hemo (4); las globinas se catabolizan a aminoácidos y los grupos hemo a bilirrubinas, en el bazo se produce bilirrubina libre y en el hígado la bilirrubina conjugada. (Leite, 2013: 8) Estas reacciones se describen a continuación.


6.4.4.2.1 Bazo y catabolismo de grupo Hemo

El bazo es el órgano encargado de la destrucción de las células sanguíneas (serie roja o eritrocitos). Es un órgano cuyas dimensiones aproximadamente son de 13 cm de longitud, 8.5 cm de ancho y 3.5 cm de grosor, se sitúa en el hipocondrio izquierdo de la cavidad abdominal. Forma parte del sistema linfático y del sistema inmune. (Leite, 2013: 8)

Cada hora el bazo destruye entre 1 y 2 x 10⁸ eritrocitos, durante esa destrucción surgen distintas porciones: proteínica, el grupo hemo y porfirínica (grupo hemo); esta última es degradada y eliminada por reacciones que implican la biosíntesis de la bilirrubina en sus dos formas no conjugada y conjugada. Se describe la primera reacción catabólica del grupo hemo. (UNSE, 2017: 1)

6.4.4.2.2 Síntesis de bilirrubina no conjugada

Los glóbulos rojos lisados son retirados de la circulación y destruidos por macrófagos fijos del bazo e hígado. La hemoglobina libre, producto de la degradación de los eritrocitos, mediante la enzima hemo-oxigenasa degrada al grupo hemo en monóxido de carbono,

hierro y biliverdina [ver en  anexo]. El hierro se libera al torrente sanguíneo donde es transportado por la transferrina hacia la médula ósea para la formación de hemoglobina y producción consecuente de nuevos eritrocitos; la biliverdina se convierte en bilirrubina no conjugada o bilirrubina indirecta, por la enzima biliverdina reductasa. [Ver Figura 6.15.] (UNSE, 2017: 1)

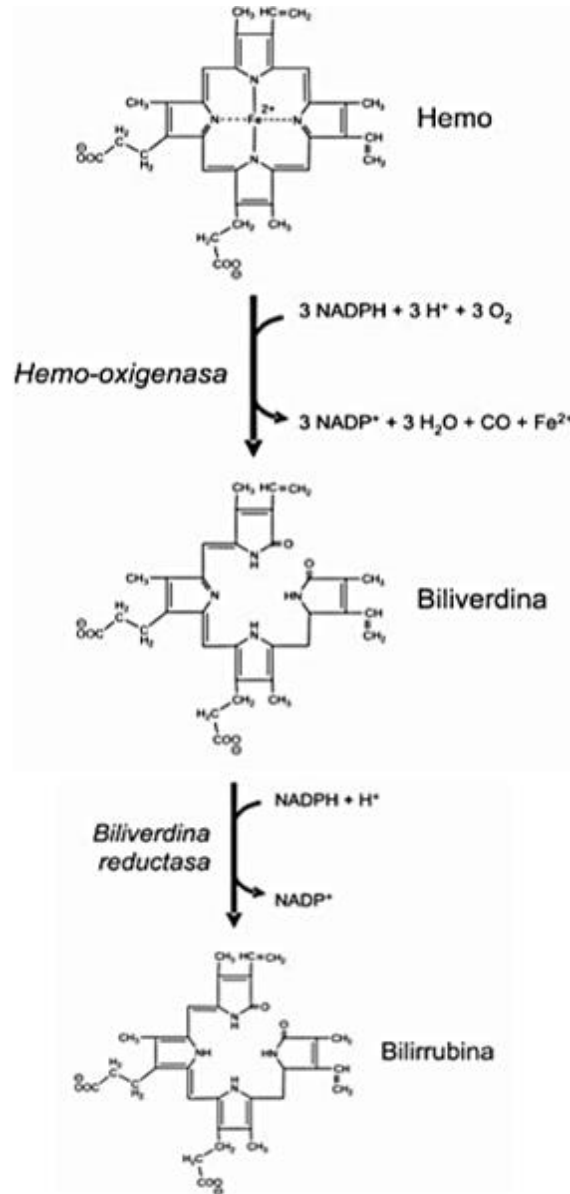


FIGURA 6.15.

SÍNTESIS DE BILIRRUBINA NO CONJUGADA (O INDIRECTA)

El grupo hemo a través de una reacción de oxidación y otra de reducción se convierte en biliverdina no conjugada o biliverdina libre.

Imagen tomada de: UNSE, 2017: 2.

Una vez sintetizada la bilirrubina no conjugada tiene que ser excretada al hígado, este proceso implica varios pasos siendo el primero de ellos el transporte hacia el hepatocito:


6.4.4.2.3 Transporte

La bilirrubina no conjugada circula en plasma unida a la albúmina, se denomina bilirrubina libre o indirecta y su destino es trasladarse al hígado específicamente al hepatocito (cuando la cantidad de bilirrubina indirecta supera los niveles de albúmina, ya sea por una alta producción de bilirrubina o por hipoalbuminemia, la bilirrubina libre puede llegar al SNC y eventualmente dañarlo). (UNSE, 2017: 4)

6.4.4.2.4 Captación en hepatocito

Los hepatocitos poseen receptores específicos para bilirrubina libre, con ellos esta puede entrar a la célula separándose de la albúmina y uniéndose a ligandinas y proteínas y-z; posteriormente estas proteínas la transportaran hasta el retículo endoplásmico donde se conjuga para elevar su solubilidad en agua. (UNSE, 2017: 4)

6.4.4.2.5 Síntesis de diglucuronido de bilirrubina

En el retículo endoplásmico de los hepatocitos la bilirrubina no conjugada se conjuga con ácido glucurónico, así se forma el diglucuronido de bilirrubina (bilirrubina conjugada o directa), que es soluble en agua, por una reacción que cataliza la enzima UDP-glucuronil transferasa [ver en  anexo]; al mismo tiempo y en bajas cantidades se forma sulfato de bilirrubina. [Ver Figura 6.16.] (UNSE, 2017: 4)

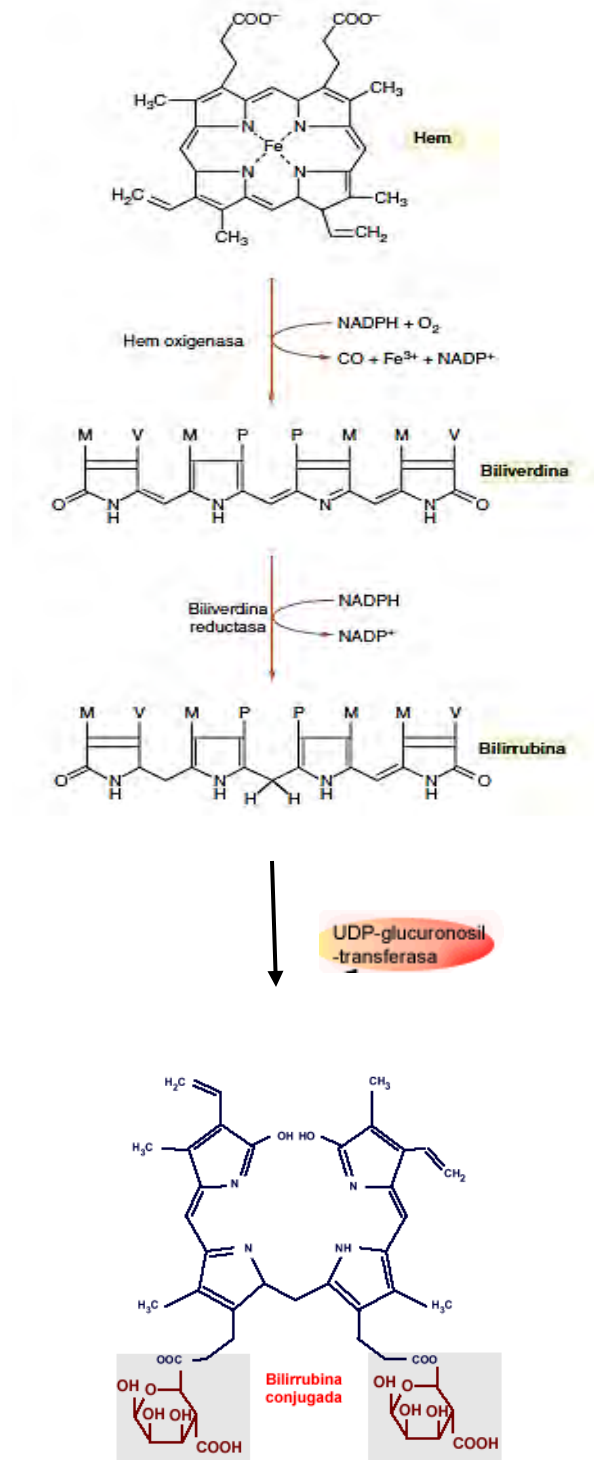


FIGURA 6.16.

REACCIÓN PARA LA FORMACIÓN DE BILIRRUBINA CONJUGADA Y NO CONJUGADA

Mediante la UDP -glucuronil-transferasa la bilirrubina se conjuga con al ácido glucurónico en dos fases para formar el diglucuronido de bilirrubina.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2myxcjn> , Fecha de consulta 14 de enero del 2018; Raff & Levitzky, 2013: 576.

6.4.4.2.6 Liberación

La bilirrubina conjugada es tomada por los lisosomas y el aparato de Golgi para salir hacia los canálculos biliares, luego a la vesícula biliar y finalmente al intestino delgado. En condiciones fisiológicas solo la bilirrubina conjugada es la que se excreta en la bilis (UNSE, 2017: 4) y es componente catabólico de las heces fecales.

6.4.4.2.7 Producción de urobilinógeno y coprobilinógeno

La producción de urobilinógeno y coprobilinógeno, responsables del color de heces y orina, se da por acción de las bacterias, quienes los forman a partir de la bilirrubina conjugada que llega hasta el intestino grueso. Aunque la mayor parte (un 90 % del total) de esta bilirrubina es reabsorbida en el duodeno por la mucosa intestinal volviendo al hígado para reiniciar el circuito en dirección al intestino. El urobilinógeno en el intestino grueso pasa a circulación general y llega al riñón filtrándose en el glomérulo renal para ser excretado en orina. [Ver Figura 6.17.] (UNSE, 2017: 4)

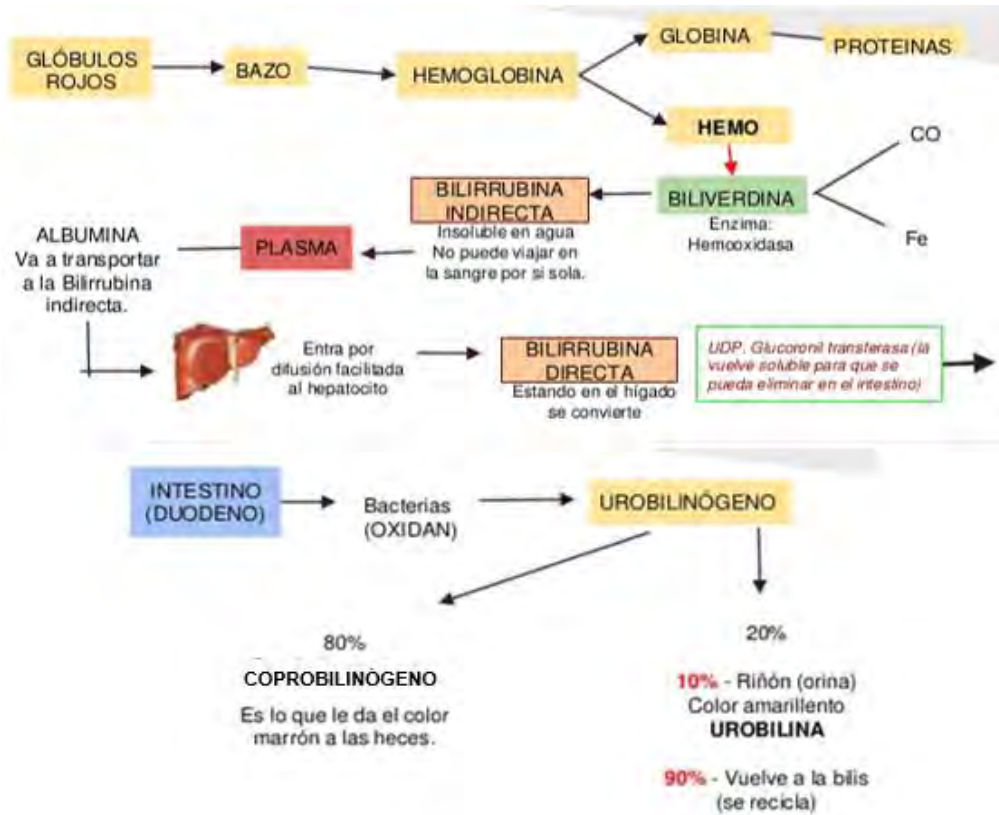


FIGURA 6.17.
METABOLISMO DE BILIRRUBINAS




Se muestra el esquema general del metabolismo de las bilirrubinas el cual comienza con la degradación de los eritrocitos, el grupo hemo se transforma en bilirrubina no conjugada y llega a los hepatocitos para ser conjugada y finalmente por acción bacteriana se transforma en urobilinógeno y coprobilinógeno, en el intestino grueso y se excretan dando el color a las heces y la orina. (UNSE, 2017: 4)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2A2iERZ>, Fecha de consulta 23 de noviembre del 2017.

6.4.5 JUGO PANCREÁTICO

El jugo pancreático es una secreción que se forma en los acinos pancreáticos y es transportada por el conducto pancreático hacia el duodeno. (Huesca, 2015: 2); para que esta secreción active sus contenidos moleculares que son las enzimas digestivas y ocurra el proceso digestivo como conjunto de reacciones que degraden a las macromoléculas que se ingieren en la dieta y se obtengan las unidades monoméricas de los alimentos que actúan como nutrientes y se absorban.

6.4.5.1 Secreción exocrina y composición

El jugo pancreático se compone principalmente de agua, bicarbonato, sales minerales y enzimas (Huesca, 2015: 2), como lipasas, fosfolipasas [ver en  anexo], proteasas: endopeptidasas como tripsina [ver en  anexo] y quimotripsina [ver en  anexo], exopeptidasas como carboxipeptidasa a, amilasa pancreática, DNAsas, RNAasas, nucleotidasas, nucleosidasas, entre otras), de funciones variadas que ayudan a la digestión de carbohidratos, proteínas, grasas y ácidos nucleicos.

6.4.5.1.1 Proteasas, generalidades y clasificación

Las proteasas son un grupo de enzimas que se encargan de la degradación de péptidos (provenientes de proteínas que ya han sido hidrolizadas en el estómago) rompiendo sus enlaces peptídicos hasta convertirlos en aminoácidos; se clasifican en endo o exopeptidasas según su punto de corte. (UNSAM, 2017: 4)

6.4.5.1.1.1 Endopeptidasas

Las endopeptidasas hidrolizan las uniones peptídicas convirtiendo a los péptidos y proteínas en cadenas polipeptídicas menores ya que suelen actuar lejos del N-terminal y el C-terminal; entre este tipo de enzimas esta la tripsina y la quimotripsina. [Ver Figura 6.18.] (UNSAM, 2017: 4)

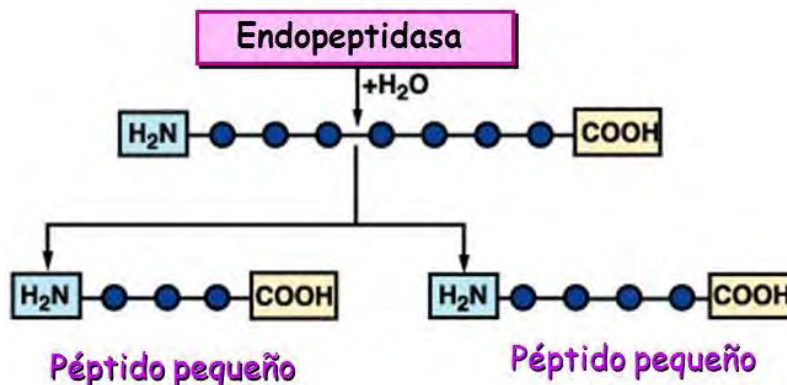


FIGURA 6.18.

REACCIONES DE LAS ENDOPEPTIDASAS

Se visualizan las reacciones de las endopeptidasas, que actúan lejos del N-terminal y C-terminal.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2r1Z2Kg>, Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

6.4.5.1.1.1 Tripsina

La tripsina es una enzima peptidasa que actúa a un pH de 8 y temperatura de 37 °C. Se produce en el páncreas en forma de tripsinógeno (forma inactiva) y se activa en el duodeno por la enzima enteroquinasa, una vez activa realiza la hidrólisis de los enlaces peptídicos y activa más tripsinógeno de tal manera que para comenzar la reacción sólo se requiere una pequeña cantidad de enteroquinasa. La tripsina principalmente corta al péptido en el extremo C-terminal de lisinas y argininas, excepto cuando el residuo siguiente es una prolina. [Ver Figura 6.19.] (Navarro, 2016: 1)



FIGURA 6.19.
REACCIÓN DE TRIPSINA

Realiza hidrolisis en los enlaces peptídicos de las proteínas.
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2B14Rr2>, Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

6.4.5.1.1.2 Quimotripsina

Quimotripsina es una enzima que se produce en el páncreas como quimotripsinógeno, que constituye la forma inactiva de la quimotripsina; el precursor se rompe gracias a la tripsina en dos partes unidas por un puente disulfuro, tras una trans-proteólisis se produce quimotripsina, que es una molécula tripeptídica interconectada por enlaces disulfuro. La quimotripsina hidroliza en el C-terminal a los aminoácidos triptófano, tirosina, fenilalanina y metionina. [Ver Figura 6.20.] (Navarro, 2016: 1)

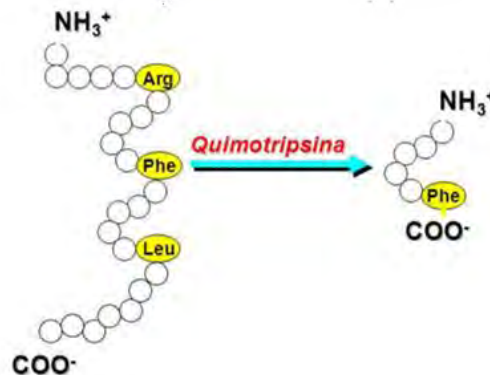


FIGURA 6.20.
REACCIÓN DE QUIMOTRIPSINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2mwxKpT>, Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

Como dato adicional la fenilalanilclorometilcetona (TPCK), es un potente inhibidor de la quimotripsina, razón por la que es utilizado en estudios de espectrometría de masas por su especificidad de corte que no inactiva a la tripsina. (Navarro, 2016: 1)

6.4.5.1.1.2 Exopeptidasas, Amino y Carboxipeptidasas

Al contrario de las endopeptidasas, las exopeptidasas actúan en los extremos libres del N-terminal o C-terminal dejando libre el aminoácido terminal, estas enzimas se subdividen según el extremo en que cortan, en aminopeptidasas o carboxipeptidasas. (UNSAM, 2017: 4)

Las aminopeptidasas hidroxilan el extremo N-terminal de los péptidos, mientras que las carboxipeptidasas hidroxilan el extremo C-terminal; estas últimas son metaloproteasas (requieren de Zinc para realizar sus funciones) que tienen preferencia por los residuos de lisina y arginina, se pueden clasificar según la preferencia del sustrato en tipo A y B. [Ver Figura 6.21.] (ULA, 2017: 1)

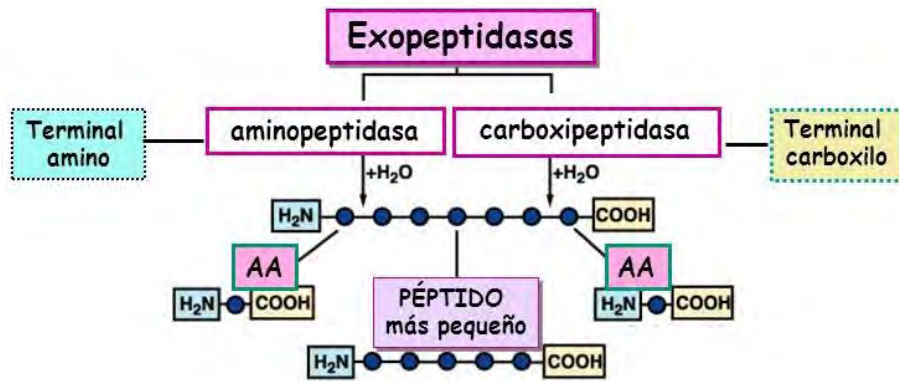


FIGURA 6.21.
REACCIÓN DE LAS EXOPEPTIDASAS

Las aminopeptidasas hidroxilan el extremo N-terminal de los péptidos, mientras que las carboxipeptidasas hidroxilan el extremo C-terminal.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2r1Z2Kg>, Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

6.4.5.1.1.2.1 Carboxipeptidasas A

Las carboxipeptidasas tipo A deben su nombre a la preferencia que presentan por aminoácidos que tienen residuos aromáticos o alifáticos. Esta enzima se sintetiza de forma inactiva como pro-carboxipeptidasa y se activa por la enzima enteropeptidasa, aunque una vez presente la carboxipeptidasa A favorece su auto-activación, este es un mecanismo de control muy similar al que tiene la tripsina con la enteroquinasa, que evita que la enzima no sea digerida por su producto. (ULA, 2017: 1)

6.4.5.1.2 Amilasa pancreática

La alfa amilasa que es secretada en forma activa por el páncreas rompe a un pH óptimo de 6.8, las moléculas de almidón en oligosacáridos a través de la hidrólisis de los enlaces de polímeros de glucosa. [Ver Figura 6.22.] (Javeriana, 2017: 4)

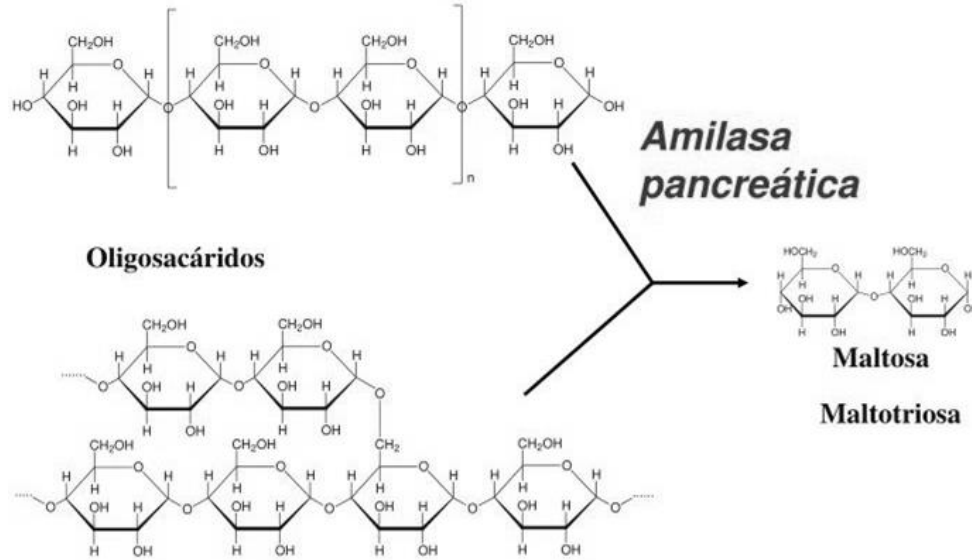



FIGURA 6.22.

REACCIÓN DE AMILASA PANCREÁTICA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2B1ErFP>, Fecha de consulta 14 de enero del 2018

6.4.5.1.3 Lipasa pancreática

Las lipasas pancreáticas [ver en  anexo] ayudan a la digestión de lípidos, entre las principales enzimas de este tipo están: la triaglicérol hidrolasa, el colesterol éster hidrolasa y fosfolipasa A2; este grupo de enzimas hidrolizan los enlaces éster (ácido-glicerol), y su actividad es mejor a pH de entre 7 y 9, y temperatura de 37 °C. [Ver Figura 6.23.] (Javeriana, 2017: 4)

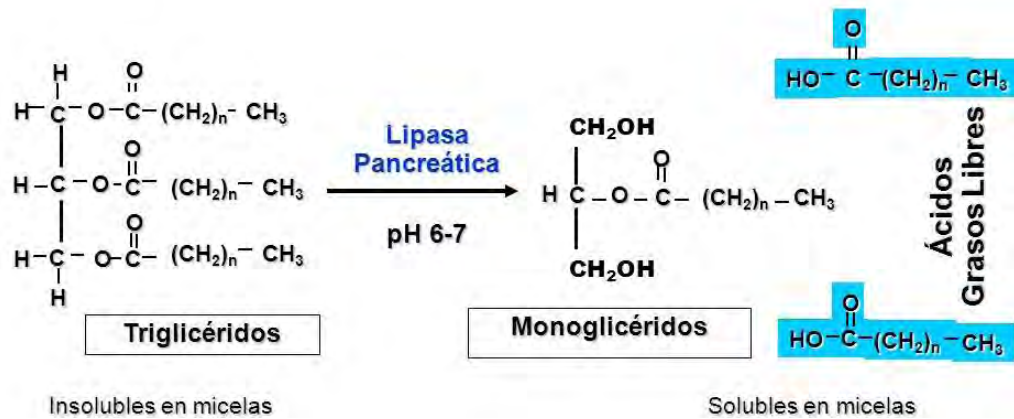


FIGURA 6.23.

REACCIÓN DE LIPASA PANCREÁTICA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2D5cLBE>, Fecha de consulta 14 de enero del 2018

6.4.5.1.4 Fosfolipasas

Las fosfolipasas son una serie de enzimas que hidrolizan los enlaces éster, al igual que la lipasa pancreática, de los fosfolípidos. Se clasifican dependiendo de la posición del enlace éster que hidrolizan. [Ver Tabla 6.1.] [Ver Figuras 6.24. y 6.25.] (Javeriana, 2017: 4)

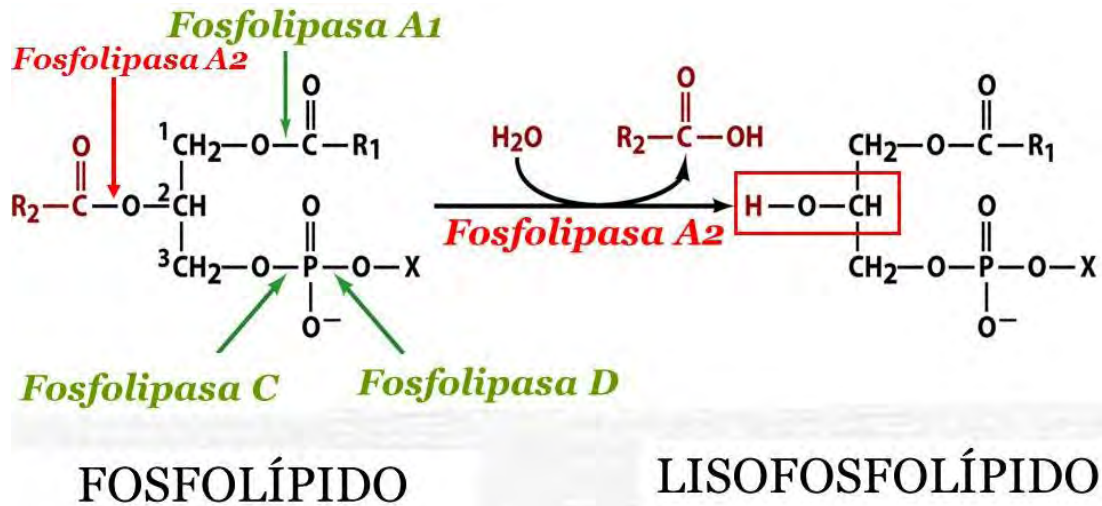


FIGURA 6.24.
REACCIÓN DE FOSFOLIPASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2r754cF>, Fecha de consulta 14 de enero del 2018.

6.4.5.1.4.1 Tipos (A, B, C, D)

TABLA 6.1.
CLASIFICACIÓN DE LAS FOSFOLIPASAS

Tipo	Posición del enlace éster
A	Entre el primero (tipo A1) o segundo (tipo A2) acilo con el glicerol
B	Entre el primer y segundo acilo con glicerol
C	Entre el glicerol y el grupo fosfato
D	Entre el fosfato y el radical (grupo variable)

Tabla tomada de: Javeriana, 2017: 4.

La siguiente figura muestra los sitios catalíticos de los tipos de fosfolipasas:

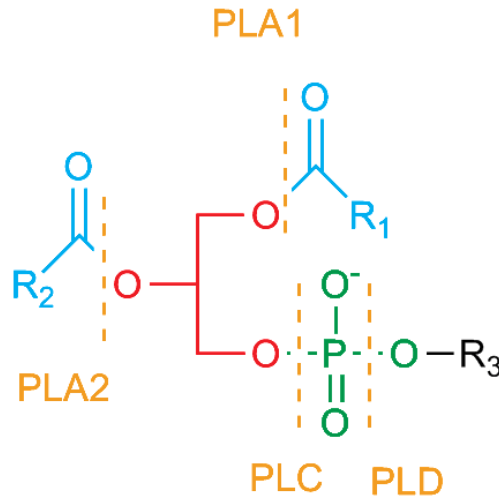


FIGURA 6.25.

SITIOS HIDROLIZADOS POR LAS FOSFOLIPASAS

Se muestran los sitios catalíticos de los diferentes tipos de fosfolipasas, donde: PLA1: fosfolipasa A1, PLA2: fosfolipasa A2, PLC: fosfolipasa C y PLD: fosfolipasa D; la fosfolipasa B es capaz de hidrolizar en ambos sitios de PLA1 y PLA2. (Roadnottaken, 2017: 1)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2A7wEaQ>, Fecha de consulta 23 de noviembre del 2017.

6.4.5.1.5 DNAsas, RNAsas y Nucleotidasas

Una menor parte de las enzimas que componen al jugo pancreático, son las enzimas que se encargan de la digestión de ácidos nucleicos: DNAsas [ver en anexo], RNAsas [ver en anexo] y nucleotidasas (la 5'-Nucleotidasa [ver en anexo]); están asociadas a los canalículos biliares (Almirón, 2017: 19), la Tabla 6.2. detalla las reacciones que catalizan estas enzimas.

TABLA 6.2.

TIPOS DE ENZIMAS QUE DIGIEREN LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Tabla tomada de: Almirón, 2017: 19.

Enzima	Reacción que cataliza
DNAsas	Ruptura del enlace fosfodiéster en el DNA
RNAsas	Hidrólisis de RNA en componentes más pequeños
5'-Nucleotidasa	5'-ribonucleótido + H ₂ O → ribonucleósido + fosfato

6.5 MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE ABSORCIÓN DE NUTRIENTES EN INTESTINO DELGADO

Al finalizar la digestión de nutrientes, en el intestino delgado estos se absorben de distintas maneras según su origen. (ULA, 2017: 2)

6.5.1 MONOSACÁRIDOS O CARBOHIDRATOS

El resultado de la digestión de los carbohidratos son moléculas de monosacáridos que son transportados de acuerdo al tipo de carbohidrato de que se trate; estos requieren ser hidrolizados por enzimas presentes en el intestino: dextrina por glucoamilasa, maltosa por isomaltosa, lactosa por lactasa, sacarosa por sacarasa y trealosa por trealasa (enzimas del mucus entericus); el producto de su digestión son glucosa, galactosa y fructosa, monosacáridos hexosas que los enterocitos del intestino las absorben. Tanto glucosa como galactosa se absorben por transporte activo: una unidad de glucosa, otra de galactosa y dos de sodio, son transportadas por la proteína SGLT1 al interior de la célula. La fructosa por otro lado entra por difusión facilitada por otra proteína transportadora conocida como GLUT5. Todos estos monosacáridos se transportan a través de la membrana basolateral de la célula intestinal a la circulación por GLUT2. [Ver Figura 6.26.] (García & López, 2007: 7)

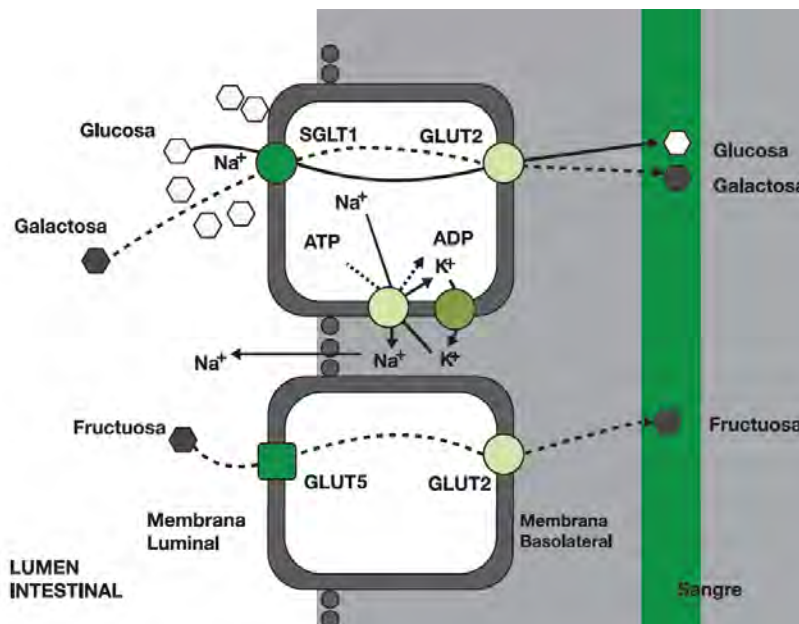


FIGURA 6.26.

ABSORCIÓN INTESTINAL DE GLUCOSA, GALACTOSA Y FRUCTOSA

La glucosa y galactosa son absorbidas por transporte activo hacia el enterocito con un transportador dependiente de sodio; la fructosa entra por difusión facilitada y finalmente los tres monosacáridos pueden llegar a circulación general a través del transportador GLUT2. (García & López, 2007: 7)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2zjw6gQ>, Fecha de consulta 24 de noviembre del 2017.

No todos los carbohidratos se absorben por los enterocitos; aproximadamente el 20 % de almidón, un polisacárido, que llega al colon donde se fermenta gracias a las bacterias resultando en ácidos grasos de cadena corta, iones hidrógeno, CO₂ y metano. En algunas personas con mala absorción de hidratos de carbono y como resultado de la excesiva fermentación bacteriana, se producen heces ácidas, flatulencias y distensión abdominal (hinchazón). (García & López, 2007: 7)

6.5.2 ÁCIDOS GRASOS, GLICEROL, FOSFATO Y DERIVADOS DE GRASAS

Los productos que resultan de la digestión de lípidos se unen a los ácidos biliares para ser solubilizados en el intestino delgado en forma de micelas mixtas. La absorción posterior se realiza con transportadores activos como la proteína FATP4 que se ubica en la membrana apical de los enterocitos del intestino delgado; dentro de la célula se unen a proteínas y se llevan al retículo endoplásmico liso donde se sintetizan triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol, estos posteriormente se unen a apoproteínas (A, B y C) formando quilomicrones que salen de la célula por exocitosis y llegan a los capilares linfáticos; los ácidos grasos de cadenas cortas pasan directamente a los capilares sanguíneos sin ser solubilizados. [Ver Figura 6.27.] (García & López, 2007: 6)

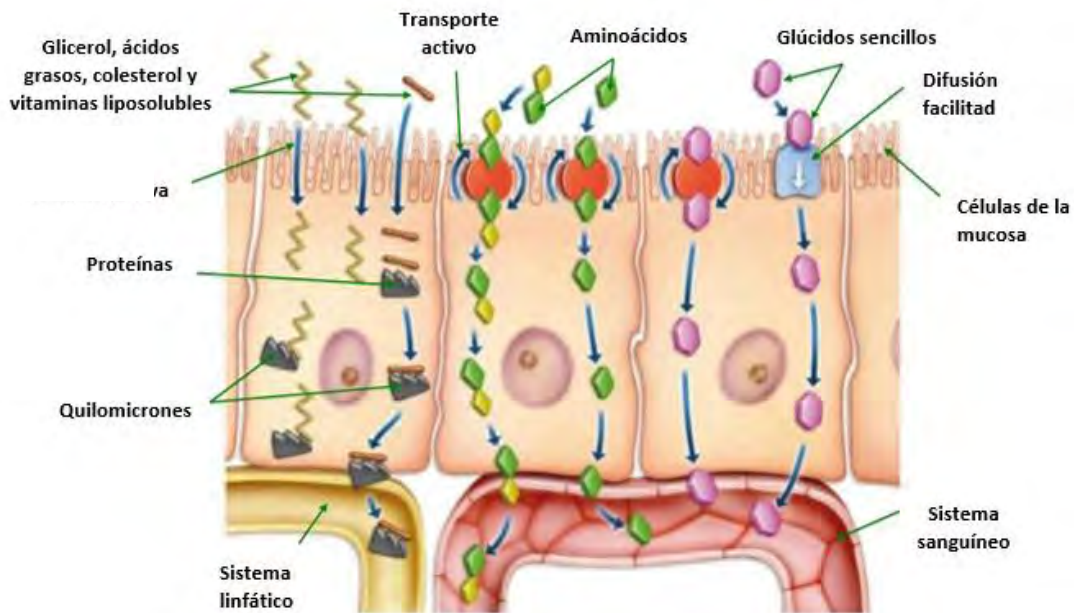


FIGURA 6.27.
ABSORCIÓN DE GLICEROL, ÁCIDOS GRASOS, COLESTEROL Y VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Se esquematiza el proceso de absorción de las grasas en el intestino delgado; los ácidos grasos de cadenas largas necesitan ser solubilizados para su entrada a los capilares linfáticos, estos entran a los enterocitos del intestino por transporte activo y forman quilomicrones que salen hacia los conductos linfáticos; los glúcidos sencillos entran por transporte pasivo a los enterocitos y salen hacia el sistema sanguíneo. (García & López, 2007: 6)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2B654tO>, Fecha de consulta 23 de noviembre del 2017.

6.5.3 AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS

La digestión de proteínas produce aminoácidos libres y oligopéptidos, estos últimos se degradan igualmente hasta aminoácidos por la acción de enzimas presentes en el intestino delgado. (García & López, 2007: 7) La digestión-absorción tiene lugar a través de cuatro vías principales, en estas vías las enzimas liminales digieren proteínas para obtener péptidos y oligopéptidos, mencionado anteriormente. [Ver Figura 6.28.] Las proteasas gástricas y las pancreáticas son segregadas como proenzimas entre ellas está el tripsinogeno, tripsina, quimiotripsinogeno, proelastasa, procarboxipeptidasa A y B, son activadas posteriormente en la luz. Las enzimas proteolíticas pancreáticas, como ya se ha visto anteriormente, son exopeptidasas o endopeptidasas. (Boron & Boulpaep, 2017: 920-922)

Los péptidos de pequeño tamaño presentes en la luz del intestino delgado tras la digestión dependiente de las proteasas gástricas y pancreáticas sufren mayor hidrólisis por las peptidasas del borde en cepillo. Tanto en el borde en cepillo como el citoplasma de las células epiteliales de las vellosidades se encuentran múltiples peptidasas. Esta distribución contrasta con la de las oligosacaridasas, que solo se encuentran en el borde en cepillo. Las peptidasas del borde en cepillo y citoplasmáticas poseen características muy diferentes, debido a que las péptidas del borde en cepillo poseen afinidad por oligopéptidos relativamente más largo (de tres a ocho aminoácidos), mientras que las peptidasas citoplasmáticas hidrolizan principalmente dipéptidos y tripéptidos. (Boron & Boulpaep, 2017: 920-922)

Se han caracterizado tanto estructural como funcionalmente al menos siete transportadores diferentes y específicos para determinados aminoácidos o pequeños péptidos. [Ver Tabla 6.3.] Hay transportadores para aminoácidos neutros con cadenas laterales pequeñas o polares, o bien aromáticas o hidrófobas; también hay transportadores para casos especiales, como con los iminoácidos o los β -aminoácidos; así como de los que se ocupan de aminoácidos básicos o ácidos. (Herrera, Ramos, & Roca, 2014: 259)

Todos estos transportadores se encuentran en la mucosa ileal, mientras que en la mucosa yeyunal se sitúa un sistema de transporte inespecífico con gran afinidad para péptidos y tripéptidos. Varios de estos transportes son dependientes de Na^+ , de manera que este catión es absorbido a favor de un gradiente de potencial electroquímico a la vez que arrastra aminoácidos en contra de su gradiente de concentración. En en la membrana basolateral hay también transportadores de aminoácidos que participan en procesos de difusión facilitada, a favor de gradiente. También se destaca que la difusión simple tienen un papel importante en el transporte de muchos aminoácidos a través de las dos membranas, luminal y contraluminal, es más relevante con gradientes de concentración elevados y en el caso de aminoácidos hidrofóbicos. (Herrera, Ramos, & Roca, 2014: 259)

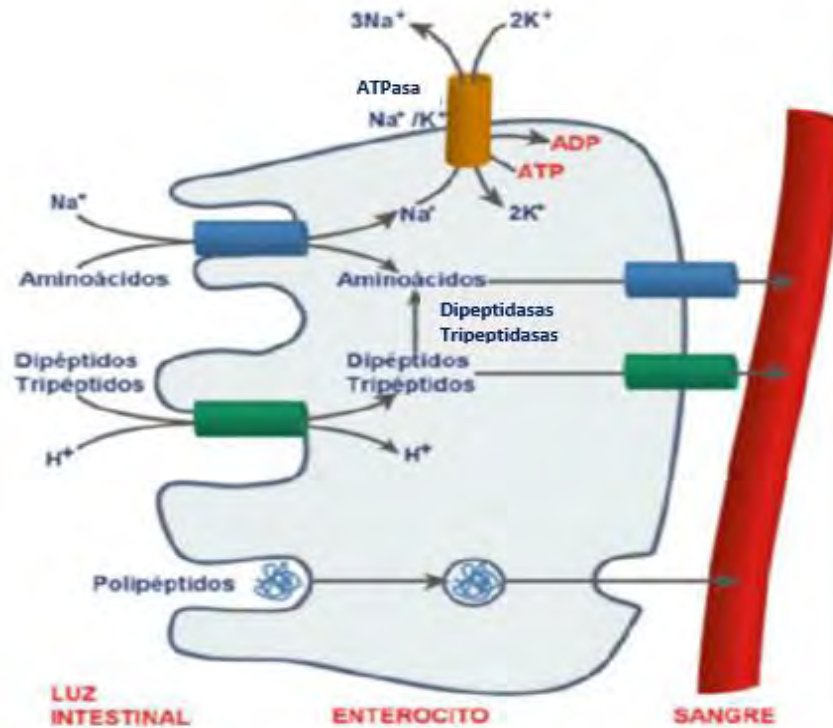


FIGURA 6.28.
ABSORCIÓN INTESTINAL DE AMINOÁCIDOS, DIPÉPTIDOS Y TRIPÉPTIDOS POR MECANISMOS DE COTRANORTE

La absorción de aminoácidos y péptidos se da por diferentes mecanismos, se observa también la posibilidad de absorción de polipéptidos por transcitosis.
 Imagen tomada de: Herrera, Ramos & Roca, 2014: 258.

TABLA 6.3.
TRANSPORTADORES DE AMINOÁCIDOS, DIPÉPTIDOS Y TRIPÉPTIDOS PRESENTES EN LA MEMBRANA LUMINAL DE LOS ENTEROCITOS

Tabla tomada de: Herrera, Ramos & Roca, 2014: 259.

Tipo de transportador	Moléculas transportadas
Simportador para aminoácidos neutros con cadenas laterales pequeños o polares (ASCT-1)	Alanina, serina, treonina
Simportador para aminoácidos neutros con cadenas laterales aromáticas o hidrófobas	Fenilalanina, tirosina, metionina, valina, leucina, isoleucina
Simportador para iminoácidos	Prolina, hidroxiprolina
Simportador para β- aminoácidos.	B- alanina, taurina
Simportador para aminoácidos básicos y cistina	Lisina, arginina, cistina
Simportador para aminoácidos (EAAT-3)	Ácido aspártico, ácido glutámico
Simportador para dipéptidos y tripéptidos (PepT1)	Glicina-sarcosina, etc.

Aunque los aminoácidos tienen transportadores altamente específicos a comparación de los transportadores de di y tripéptidos; luego de su entrada a los enterocitos salen hacia circulación general. En algunas patologías como la fibrosis quística o la pancreatitis crónica, la digestión y absorción de las proteínas es inadecuada ya que la secreción o bien la activación de enzimas pancreáticas suelen ser insuficientes; los efectos clínicos en ese caso son hipoalbuminemia o malnutrición. (García & López, 2007: 7)

6.5.4 DERIVADOS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Los resultantes de la digestión de los ácidos nucleicos son las nucleobases, que incluyen a los derivados de las purinas: adenina y guanina (en DNA y RNA) y las pirimidinas: citosina y timina para DNA y uracilo para RNA, las pentosas, ribosa y desoxirribosa, fosfatos y nucleósidos. En su mayoría esos compuestos son degradados por la flora normal bacteriana mientras que el resto se absorbe por las células epiteliales del intestino delgado, en el yeyuno para pasar a la circulación portal. (Koolman & Röhm, 2012: 266)

6.5.5 OTROS (AGUA, VITAMINAS, IONES)

Los componentes inorgánicos de la dieta que han llegado al intestino grueso sin pasar por la digestión que requieren las biomoléculas más complejas; dichos compuestos como el agua, las vitaminas y los iones o electrolitos son absorbidos directamente por los enterocitos del intestino delgado y pasan a circulación general. (Koolman & Röhm, 2012: 266) Las vitaminas se pueden agrupar en dos clases según su solubilidad: las hidrosolubles como las vitaminas del complejo B y la vitamina C, casi no se almacenan y se eliminan en la orina; las vitaminas liposolubles como la A, D, E y K, se almacenan en hígado y el tejido adiposo. (NIH, 2008: 4)

Las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) están presentes en los lípidos ingeridos en las micelas y se absorben por difusión simple, al igual que la mayoría de las vitaminas hidrosolubles, la vitamina B₁₂, sin embargo, se combina con el factor intrínseco producido por el estómago, y así se absorbe en el íleon por un mecanismo de transporte activo. (Tortora, 2006: 1003)

El agua total que ingresa en el intestino delgado cada día [ver Figura 6.29.] alrededor de 9.3 litros, proviene de la ingestión de líquido (2.3 aproximadamente) y de las secreciones gastrointestinales (aproximadamente 7 litros). Toda la absorción de agua se produce por osmosis desde la luz del intestino a través de las células absortivas y hacia los capilares sanguíneos. Como el agua puede atravesar la mucosa en ambas direcciones, la absorción desde el intestino delgado depende de la absorción de electrolitos y los nutrientes que mantienen el equilibrio osmótico con la sangre. El intestino delgado absorbe alrededor de 8.3 litros; el resto pasa al intestino grueso, donde alrededor de 0.9 litros también se absorben. Solo 0.1 litros de agua se excreta diariamente con las heces. (Tortora, 2006: 1003)

En cuanto a los electrolitos absorbidos, estos provienen de secreciones gastrointestinales y de un parte del alimento y liquido ingeridos. Los iones sodio se transportan activamente hacia el exterior de la célula absortiva por una bomba de sodio-potasio basolateral, de esta

forma la mayor parte de los iones sodio de las secreciones se recuperan y no se pierden en las heces. Los iones con carga negativa como el bicarbonato, cloro, yodo y el nitrato pueden pasar por transporte pasivo siguiendo el Na^+ o transporte activo. Los iones calcio también se absorben activamente mediante un proceso estimulado por calcitriol. Mientras que otros iones como el hierro, potasio, magnesio y fosfato se absorben por mecanismo de transporte activo. (Tortora, 2006: 1003)

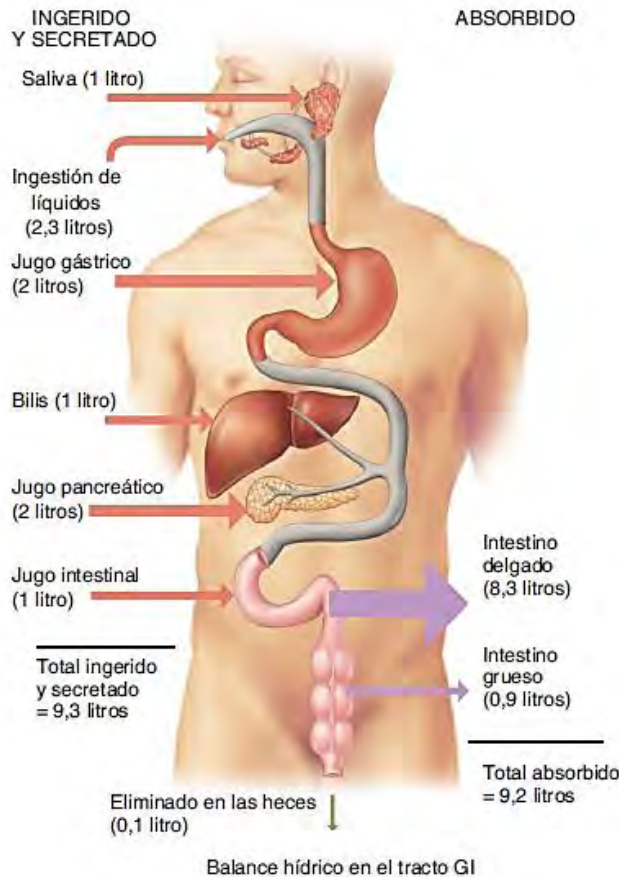


FIGURA 6.29.
CANTIDAD DE LÍQUIDO INGERIDO, SECRETADO, ABSORBIDO Y EXCRETADO POR EL TUBO DIGESTIVO

Se presentan los volúmenes de líquido ingerido y absorbido total.

Imagen tomada de: Tortora, 2006: 1004.

6.6 BIOQUÍMICA DEL INTESTINO GRUESO

El intestino grueso constituye a la última porción del tracto digestivo, al cabo de aproximadamente dos horas después de la ingesta, el quimo llega, pero ya no hay digestión de nutrientes si no solo absorción de minerales, agua y algunas vitaminas. Los componentes que no fueron absorbidos con anterioridad pueden ser fermentados por la flora bacteriana, tal es el caso de aproximadamente 20 % del almidón ingerido, produciendo gases. (Carbajal, 2013: 1)

6.7 CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO

- a) ¿Cuál es la utilidad de la alfa amilasa?
- b) Explica brevemente el mecanismo bioquímico de secreción de ácido clorhídrico.
- c) La reacción que cataliza la enzima lipasa presente en la secreción duodenal es:
- d) La biliverdina reductasa cataliza una reacción donde la biliverdina proveniente de la degradación del grupo hemo de la hemoglobina, se convierte en:
- e) Explica porque en una pancreatitis crónica suelen encontrarse niveles bajos de proteínas (hipoalbuminemia).

CAPÍTULO 7. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

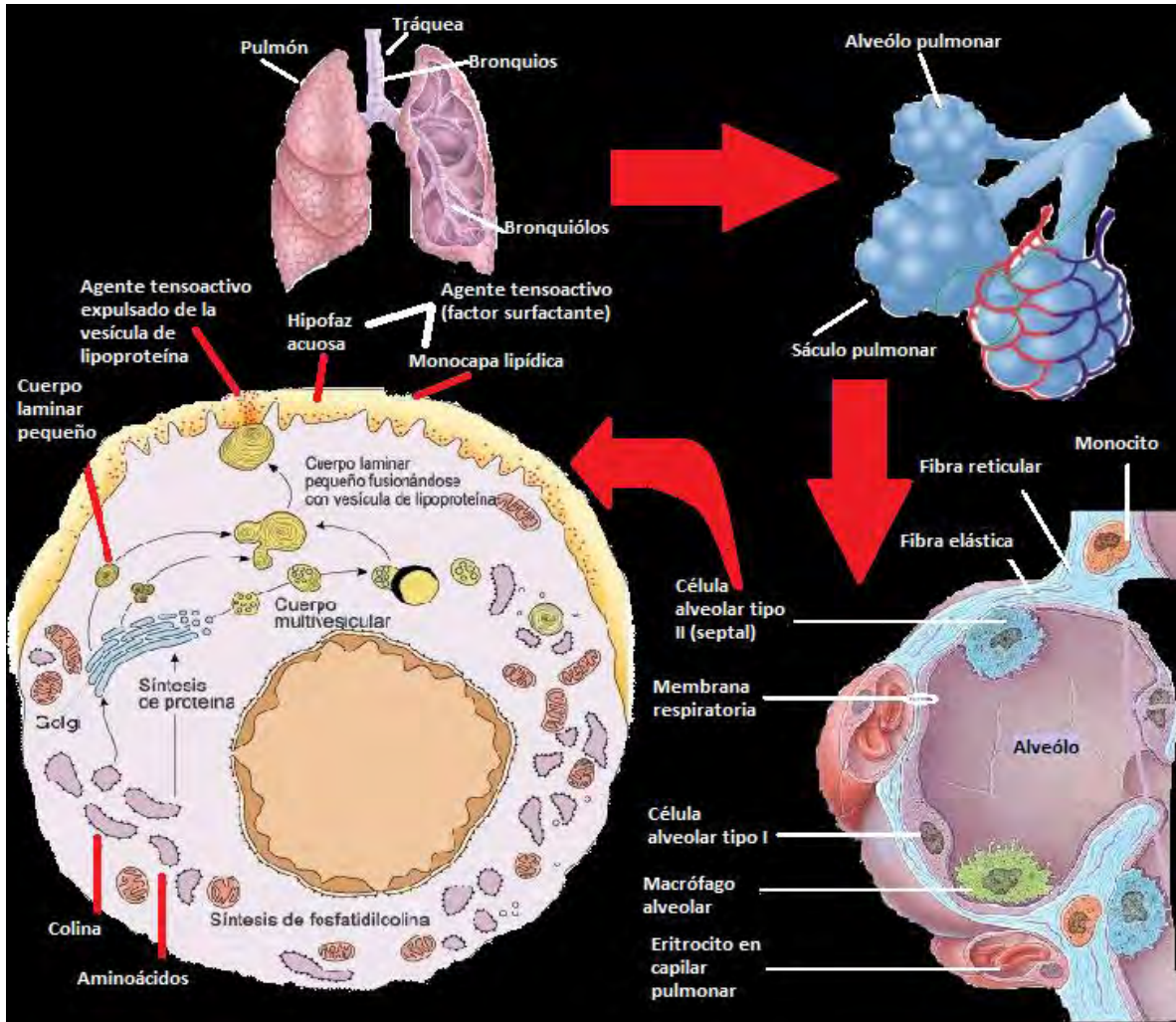


FIGURA 7.

ESQUEMA GENERAL DE LA ANATOMÍA DEL PULMÓN, DESDE UN NIVEL MACROSCÓPICO HASTA EL MICROSCÓPICO (NEUMOCITO TIPO II)



Los alveolos son el sitio en el que se lleva a cabo el intercambio gaseoso; el epitelio alveolar está compuesto por neumocitos tipos I y II (septales) respectivamente. La síntesis, almacenamiento y secreción de los componentes del factor surfactante, surfactante pulmonar o tensoactivo corren a cargo de los neumocitos tipo II, que está formado en 90% por fosfolípidos, principalmente fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol, así como colesterol y proteínas (10%) entre las que se encuentra una proteína hidrófila SP-A y dos hidrófobas SP-B y SP-C entre otras. (Sepúlveda, 2012: 223) (Fernández, 2000: 1.10)

Imágenes modificadas de: <http://bit.ly/2HIW9T4>, Fecha de consulta 10 de noviembre de 2017; <http://bit.ly/2BNgFBz>, Fecha de consulta 10 de noviembre de 2017; Nájera, 2013: 1 & Valencia, 2010: 11.

7.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO

Describir brevemente las características anatómicas e histológicas del sistema respiratorio con la finalidad de comprender las funciones bioquímico-metabólicas del mismo, al enfatizar lo que es el factor surfactante, su composición bioquímica y el papel funcional que éste posee para el funcionamiento alveolar; a través de información, figuras y un cuestionario final que ayudará a integrar los conocimientos aprendidos al lector.

7.2. INTRODUCCIÓN



El sistema respiratorio está dividido en dos porciones: la conductora, que incluye a la nariz, nasofaringe, laringe, tráquea, bronquios y bronquiolos; se encarga de llevar el oxígeno [ver en  anexo] contenido en el aire a los pulmones eliminando microorganismos y partículas extrañas del aire; y la respiratoria, que incluye a los bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares y alveolos [ver Figura 7.1.], que transportan el oxígeno de los pulmones a la sangre y eliminan el dióxido de carbono [ver en  anexo]. (Iglesias, 2011: 2)

El intercambio de gases llevado a cabo en los cúmulos alveolares [se destacan en la Figura 7.1.], se compone de las siguientes etapas:

- a) Ventilación o respiración, es el intercambio de gases entre los pulmones y la atmósfera, en este caso, la porción conductora que no permite la difusión transporta el aire hacia y desde los alveolos donde se produce el intercambio de gases;
- b) Respiración externa, cuando el oxígeno se mueve desde los alveolos hasta la sangre y el dióxido de carbono sale de la sangre a los alveolos y;
- c) Respiración interna, que es el intercambio de gases entre la sangre y las células corporales además del uso subsiguiente de oxígeno y producción de dióxido de carbono.

(Donnersberger & Lesak, 2002: 327)

Este sistema además de proveer de oxígeno a los pulmones también cumple otras funciones que no están del todo relacionadas con el intercambio gaseoso, estas son:

- a) Elaboración y secreción de inmunoglobulina A (IgA);
- b) Participación en la regulación de la presión arterial mediante la producción de la enzima convertidora de la angiotensina I [ver en  anexo] en angiotensina II [ver en  anexo] (como se verá en el siguiente capítulo);
- c) Participa en la fonación y el olfato.

(Iglesias, 2011: 2)

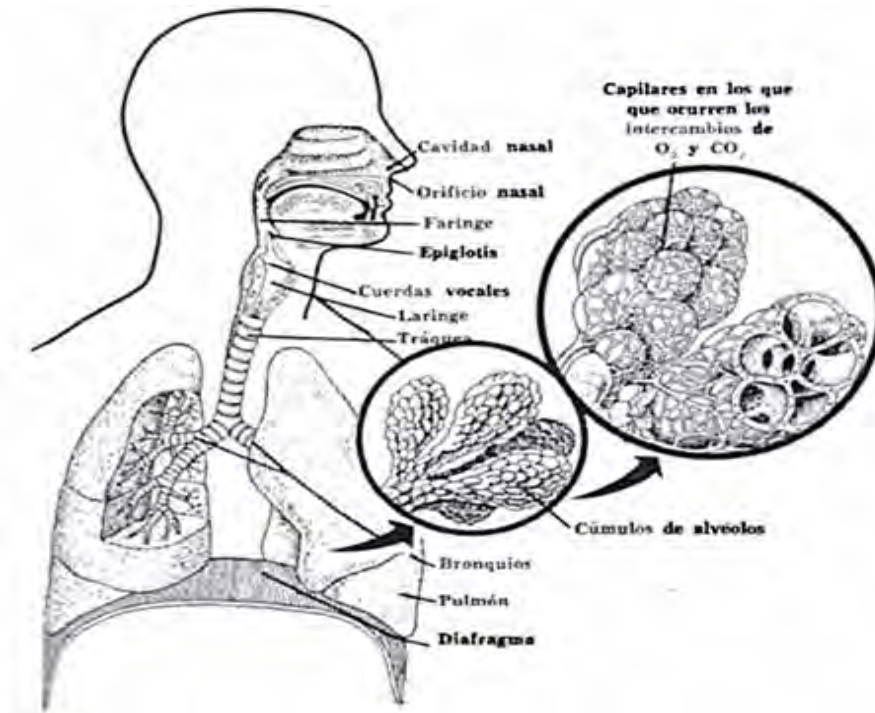



FIGURA 7.1.
ANATOMÍA DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Se observa al sistema respiratorio destacando los cúmulos alveolares donde ocurre el intercambio de gases.

Imagen tomada de: Gartner & Hiatt, 2008: 314.

Durante la respiración el aire entra a los pulmones a través de la cavidad nasal, pasa a la faringe, luego a la laringe y la tráquea; esta última se divide en dos bronquios extra-pulmonares y estos a su vez en bronquios intra-pulmonares, finalmente estos se dividen en bronquiolos. (Iglesias, 2011: 14) Los bronquiolos dan lugar a cúmulos de alveolos; el alveolo por sí mismo es la última porción del árbol bronquial cuyo diámetro es de aproximadamente 0.25 mm, cada pulmón posee alrededor de 300 millones de alveolos cuya histología incluye dos tipos de células: los macrófagos alveolares, que protegen la región respiratoria de la contaminación por microorganismos o partículas extrañas, y los neumocitos. (Pérez, 2010: 40) (Iglesias, 2011: 24) A su vez existen dos tipos de neumocitos:

- a) Los neumocitos tipo I, las cuales están presentes 50 veces más que los neumocitos tipo II, y cuya función es difundir a los gases de oxígeno y dióxido de carbono por su citoplasma.
- b) Los neumocitos tipo II o neumocitos granulares [ver Figura 7.2.], que se identifican por su citoplasma vacuolado y núcleos vesiculares; la vacuola posee cuerpos multilamelares, los cuales en su interior almacenan fosfolípidos [ver en  anexo], mucopolisacáridos y proteínas (incluyendo hidrolasas lisosómicas); los cuerpos laminares son productos en la síntesis de un componente tensoactivo del material que reviste los alveolos: el factor surfactante.

(Iglesias, 2011: 24)

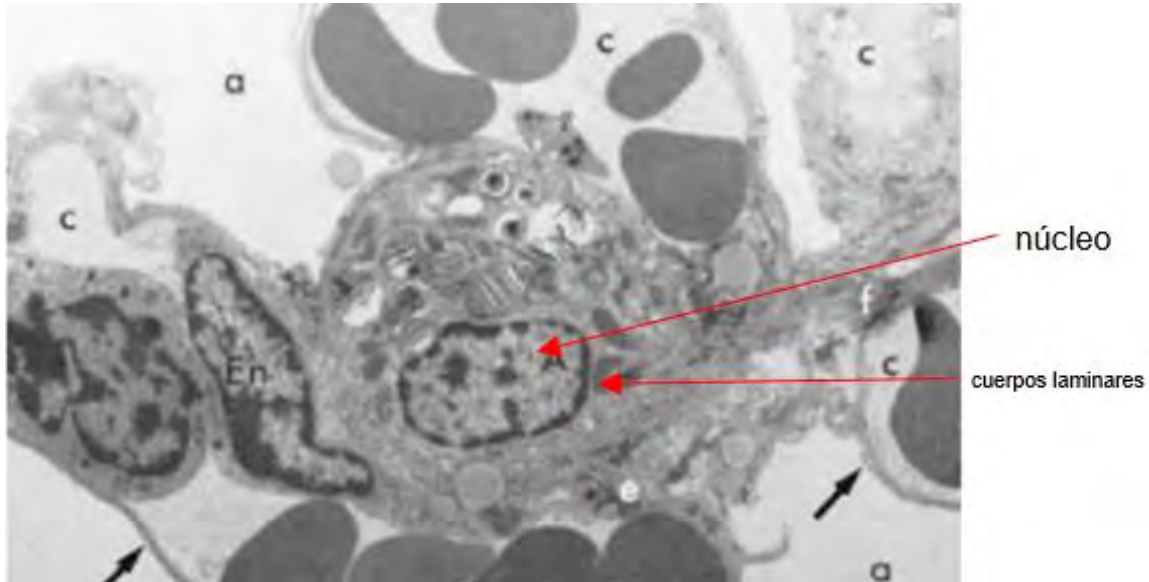


FIGURA 7.2.
NEUMOCITO TIPO II

Se destacan las estructuras de un neumocito tipo II; el núcleo y los cuerpos lamelares (o cuerpos lamelares).

Imagen tomada de: Gartner & Hiatt, 2008: 316.

7.3. FACTOR SURFACTANTE

El factor surfactante [ver en 🌐 anexo] es un complejo lipoproteico que reviste las paredes de los alveolos, y que es producido por los neumocitos tipo II. (Iglesias, 2011: 24) Los neumocitos tipo II están situados en el epitelio alveolar y almacenan al factor surfactante en sus cuerpos lamelares; estos cuerpos contienen fosfolípidos, proteínas específicas del factor surfactante y otras proteínas, enzimas lisosomales, un medio interno ácido y rico en calcio [ver en 🌐 anexo]. (Fernández; 2000: 1.10) Gracias a las propiedades tensoactivas del factor surfactante, este puede cumplir con las siguientes funciones:

- a) Reduce la tensión superficial.
- b) Estabiliza la gran superficie de intercambio gaseoso del pulmón a lo largo de los ciclos de inspiración-expiración.
- c) Establece una barrera de defensa innata frente a la entrada de microorganismos gracias a sus proteínas hidrofílicas.
- d) Evita la trasudación de líquido intersticial al espacio alveolar.

(Fernández, 2000: 1.3)

Kurt von Neergaard en 1929 reconoció la importancia de las fuerzas de tensión superficial dentro de las propiedades mecánicas del pulmón;

La superficie de cualquier líquido se comporta como si sobre esta existiera una membrana en tensión. A este fenómeno se le conoce como tensión superficial. La tensión superficial de un líquido está asociada a la cantidad de energía necesaria para aumentar su superficie por unidad de área. Dado que las fuerzas intermoleculares de atracción entre moléculas de agua se deben a los enlaces de hidrógeno y éstos representan una alta energía, la tensión superficial del agua (72 mN/m) es mayor que la de muchos otros líquidos. (Universidad de Florida, 2017: 1)

treinta años después, en 1961, Clements y colaboradores propusieron un modelo basado en la ley de Laplace, que explica las fuerzas que actúan en el interior del alveolo durante la respiración; es así como según este modelo el pulmón se integra de pequeñas cámaras esféricas (alveolos) conectadas al exterior por conductos, relacionando entonces, según la ley de Laplace, a la presión de aire necesaria para abrir la cámara (P) con su radio (r) y la tensión superficial en su interior (γ). [Ver Figura 7.3.] (Fernández, 2000: 1.3)

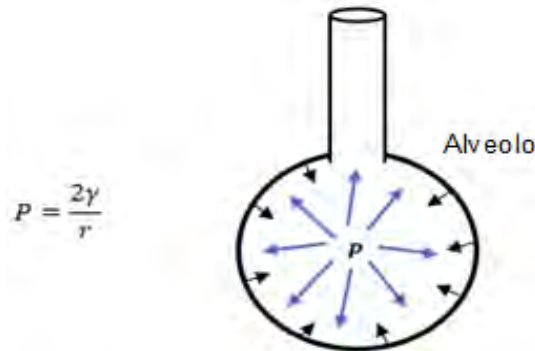


FIGURA 7.3.
LEY DE LAPLACE

Se muestra un esquema del alveolo pulmonar según el modelo descrito por Clements y colaboradores; las fuerzas que actúan en el interior del mismo se muestran con flechas; es importante mencionar que el agua alveolar tiende a colapsar el alveolo debido a fuerzas de tensión superficial (flechas negras), que son las que el pulmón debe vencer durante la respiración (flechas azules). (Fernández, 2000: 1.3)
Imagen de elaboración propia.

Según la Figura 7.3., la presión necesaria para expandir los alveolos de menor radio después de una expiración, es mayor a la que se requiere para expandir los alveolos de mayor tamaño; es por esa razón que los alveolos de menor tamaño tienden a colapsar, situación que compromete la función respiratoria. Por lo tanto, la estabilidad de los alveolos pulmonares es posible gracias a la presencia del factor surfactante en ellos, este factor reduce la tensión superficial en la interfase aire/agua del alveolo hasta menos de 10 mN/m al final de la espiración (valor para el agua de 72 mN/m), evitando que el alveolo colapse. (Fernández, 2000: 1.3)

La regulación de la producción del surfactante pulmonar está a cargo de diversas hormonas y otras sustancias, como la prolactina [ver en 🌐 anexo], estradiol [ver en 🌐 anexo], tiroxina y los glucocorticoides, que regulan la producción de manera positiva; mientras que la insulina y los andrógenos la regulan negativamente. El factor surfactante, una vez secretado por los neumocitos tipo II por exocitosis, forma una película superficial en el epitelio y en contacto con el aire cumple sus principales funciones, como estabilizar la superficie pulmonar y bloquear el acceso a los microorganismos patógenos. (Pérez, 2010: 38)

7.3.1. COMPOSICIÓN BIOQUÍMICA

El factor surfactante pulmonar es un líquido compuesto de un 90% lípidos [ver en 🌐 anexo] y de un 8 a 10% proteínas, descritas en la Figura 7.4.

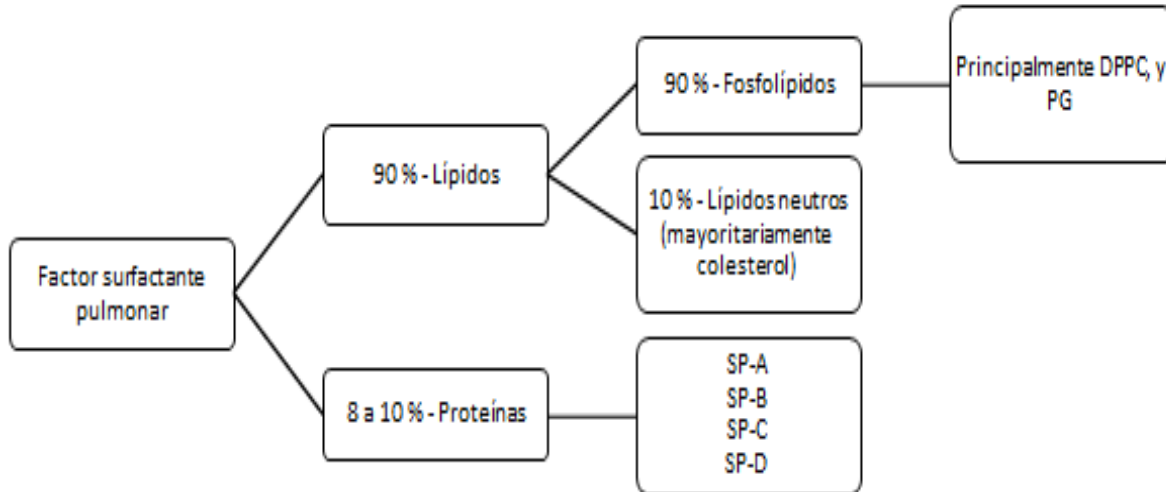


FIGURA 7.4.

COMPOSICIÓN BIOQUÍMICA DEL FACTOR SURFACTANTE PULMONAR

Se observa la composición del factor surfactante: 90% lípidos; de los cuales 90% son fosfolípidos, donde encontramos a la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) que es el principal componente del factor surfactante (integra el 40% del total de este factor), el fosfatidilglicerol (PG), y 10% lípidos neutros (mayoritariamente el colesterol [ver en 🌐 anexo]). El 10% restante del total son proteínas como la proteína surfactante A, o SP-A (del inglés “Surfactant Protein A”), SP-B (del inglés “Surfactant Protein B”), SP-C (del inglés “Surfactant Protein C”) y SP-D (del inglés “Surfactant Protein D”).

(Pérez, 2010: 39)

Figura de elaboración propia.

Las proteínas que conforman a este factor se pueden clasificar en dos familias de acuerdo a su estructura, propiedades y función en el alveolo:

- a) SP-A [ver en 🌐 anexo] y SP-D [ver en 🌐 anexo]; forman oligómeros grandes y son hidrofílicas; son parte del grupo de las colectinas y su actividad les permite reconocer cadenas de oligosacáridos en sus dominios globulares, en presencia de calcio participando en la defensa innata del pulmón.
- b) SP-B [ver en 🌐 anexo] y SP-C [ver en 🌐 anexo]; son pequeños polipéptidos catiónicos, solubles en disolventes orgánicos gracias a su carácter hidrofóbico; ambas proteínas participan en la modulación de las propiedades biofísicas de los lípidos del surfactante.

[Ver Figura 7.5.] (Pérez, 2010: 40) (Fernández, 2000: 1.7)

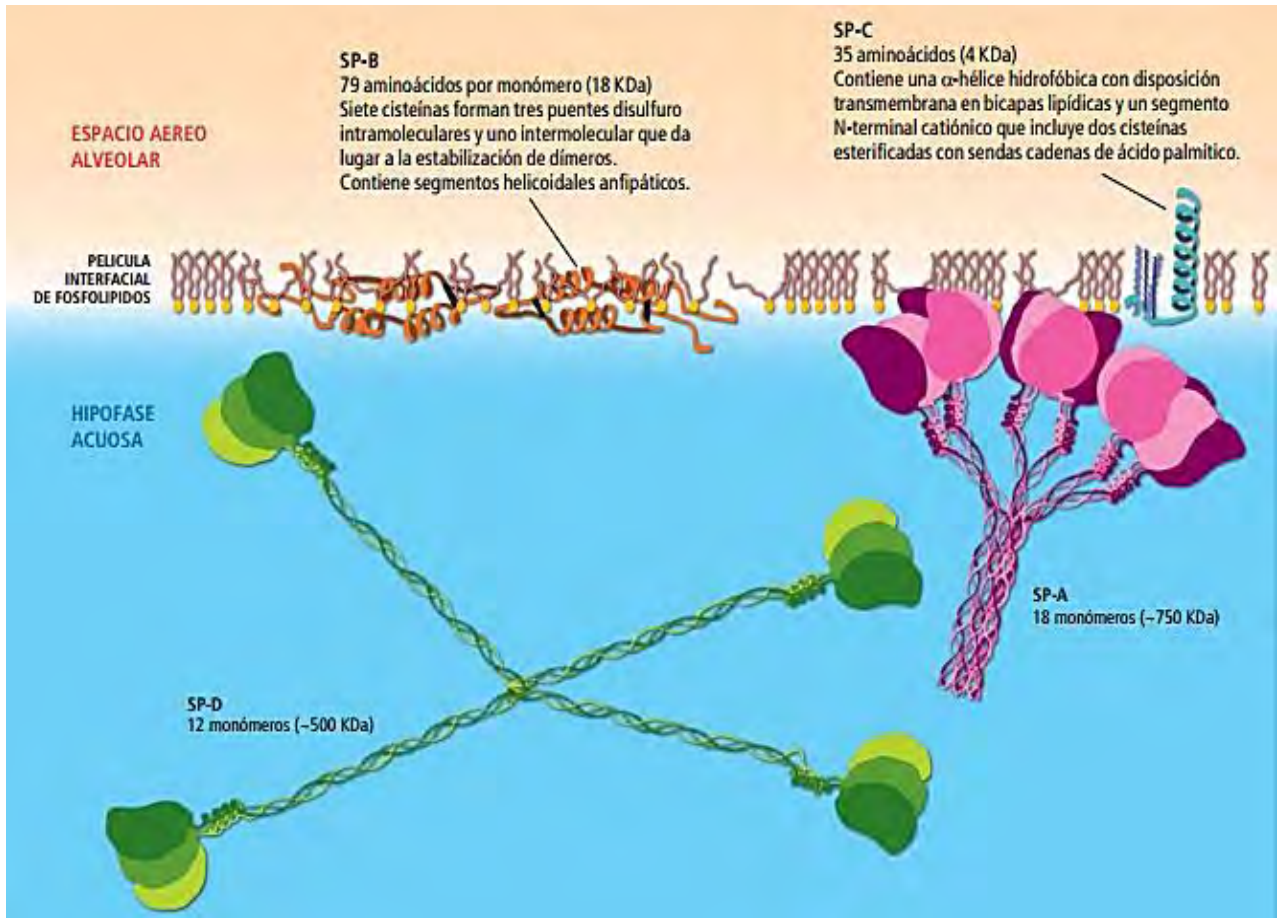


FIGURA 7.5.
PROTEÍNAS DEL FACTOR SURFACTANTE

En esta figura se observan las cuatro proteínas que integran al factor surfactante: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D; así como su distribución en el alveolo. (Pérez, 2010: 40)

Imagen tomada de: Pérez, 2010: 40.

7.3.2. FUNCIÓN ALVEOLAR

El factor surfactante en los alveolos apareció gracias a la evolución cuando se establece la respiración aérea, apareciendo una interfase aire - líquido en los alveolos con propiedades físicoquímicas muy distintas entre las cuales está la tensión superficial. (Pérez, 2010: 41)



Los componentes estructurales del factor surfactante son los que le permiten cumplir sus funciones. En general, las fosfatidilcolinas poseen ácidos grasos tanto insaturados como saturados, por lo cual las células animales ofrecen la capacidad de fluidez, en el seno de la membrana, a proteínas y otros lípidos, para interactuar entre sí con otras moléculas; la DPPC es, sin embargo, un fosfolípido doblemente saturado que ayuda primordialmente al factor surfactante a cumplir sus funciones. (Pérez, 2010: 39)

Como hemos visto DPPC es el componente lipídico que existe en mayor cantidad y es el principal responsable de las propiedades tensoactivas del factor surfactante; en una suspensión de agua los fosfolípidos siempre formarán de manera espontánea una capa

entre la interfase aire/agua, sin embargo, el desplazamiento de las moléculas de agua en la interfase reduce la tensión superficial, la cual es de 70 mN/m (tensión superficial del agua pura). Ante un exceso de fosfolípidos la tensión disminuye hasta aproximadamente 25 mN/m, que es un punto de equilibrio constante, aun aumentando todavía más la concentración de los fosfolípidos; sólo al comprimir esta monocapa se logra ocupar un menor espacio molecular y reducir la tensión superficial hasta 0 mN/m, pudiendo expulsar aún más moléculas de agua. (Fernández, 2000: 1.20) (Pérez, 2010: 42)

Sin embargo, lo anterior no es un sistema estable, sino que de manera espontánea se expulsan fosfolípidos de la monocapa hasta volver a llegar al punto de equilibrio; en este caso, los lípidos con cadenas saturadas tienden a tener un mejor empaquetamiento y soportan mejor las tensiones superficiales más bajas, que es lo que ocurre en el caso de la DPPC que es disaturada y esto aumenta su estabilidad ante el colapso. La transición de DPPC hacia la interfase aire-líquido es un proceso que depende de la temperatura; su temperatura de transición es de 41°C, a 37°C DPPC existe en un estado de gel y se adsorbe muy lentamente, por otro lado los fosfolípidos insaturados como el colesterol y otros, tienen una temperatura de transición mucho menor a la de DPPC, ese hecho hace que primero se forme una monocapa de fosfolípidos insaturados y posterior a ello se integre a ella la DPPC, es decir que se mejora su fluidez en cada ciclo de compresión-expansión. (Fernández, 2000: 1.20) (Pérez, 2010: 42)

Por otro lado, la proteína SP-A desempeña varias funciones en el alveolo que se pueden dividir en tres partes:

- a) Actividad biofísica; junto con la presencia de SP-B y Ca^{2+} participa en la formación de la mielina tubular a partir del factor surfactante, contrarresta la inhibición de las propiedades tensoactivas del factor surfactante provocada por proteínas plasmáticas como el fibrinógeno [ver en  anexo] y albúmina [ver en  anexo], y favorece el enriquecimiento de la monocapa por la DPPC.
- b) Ciclo metabólico del factor surfactante; estas funciones están mediadas por la unión de la proteína SP-A a un receptor de membrana en los neumocitos tipo II, unión dependiente de Ca^{2+} , inhibe la secreción del factor surfactante participando en un mecanismo de retroalimentación negativa, y estimula la transcripción de los genes de SP-B y SP-C.
- c) Defensa contra agentes patógenos; favorece la quimiotaxis y la aparición de marcadores de superficie en los macrófagos, acelera la maduración de linfocitos incrementando también la secreción de citoquinas, y favorece la fagocitosis de virus y bacterias por opsonización.

(Fernández, 2000: 1.21)

Aunque el papel de SP-B no está descrito concretamente sus propiedades orientan acerca de sus funciones:

- a) Junto con SP-A y Ca^{2+} , participa en la formación de la mielina tubular.
- b) Incrementa la adsorción de lípidos en la interfase aire/agua.
- c) Aumenta la estabilidad de la monocapa de fosfolípidos.

- d) Y tras producirse el colapso de una monocapa de DPPC al ser comprimida, esta proteína favorece la redispersión de la DPPC en la interfase.

(Fernández, 2000: 1.28)

Durante la formación de la monocapa en la interfase aire/agua la proteína SP-C, gracias a sus cargas positivas, favorece una temperatura de transición baja y con ello la incorporación de los fosfolípidos a la misma monocapa. Finalmente en cuanto a las funciones de SP-D, todas ellas se medían por su capacidad de unión a carbohidratos dependiente de Ca^{2+} , SP-D se une, agrega, neutraliza y aumenta la unión de virus a neutrófilos, además de aglutinar a bacterias Gram (-) por su unión al LPS. (Fernández, 2000: 1.29)

7.3.3. DEFICIENCIA

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) o bien enfermedad de la membrana hialina, es una patología que se asocia directamente a las bajas concentraciones del factor surfactante en niños prematuros. El surfactante se comienza a producir en la semana 26 del embarazo, razón por la cual los fetos que nacen de manera prematura antes de la semana 28, no tienen las cantidades adecuadas de este factor en su organismo, haciendo que el alveolo colapse y las células dañadas se acumulen en las vías respiratorias, afectando seriamente la capacidad respiratoria. A medida que esta capacidad se afecta, los pulmones tienen menos oxígeno y acumulan dióxido de carbono provocando acidosis y afectando a otros órganos del cuerpo; la falta de un tratamiento inmediato empeora la condición y el bebé se agota intentando respirar, dejando eventualmente de hacerlo. (Stanford Children's Health, 2017: 1) (Yasalud, 2011: 1)



FIGURA 7.6.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (SDR)

Se observa a un bebé prematuro con SDR al que fue necesario conectar a un respirador artificial; igualmente, se puede ver la presencia de cianosis.

Imagen tomada de: <http://bit.ly/1mAgCel>, Fecha de consulta el 29 de octubre del 2017.

La sintomatología del SDR es la siguiente [ver Figura 7.6.]:

- a) Dificultad respiratoria al momento del nacimiento y que empeora progresivamente,
- b) Cianosis (color azul en la piel del bebé),
- c) Ensanchamiento de orificios nasales,
- d) Respiración rápida, y
- e) Retracción del pecho.

(Stanford Children's Health, 2017: 1)

El tratamiento para el SDR depende de la edad gestacional, la magnitud de la afección y la tolerancia del bebé hacia ciertos medicamentos y terapias. Así pues el tratamiento incluye lo siguiente:

- a) Colocar un tubo endotraqueal al bebé para facilitar la respiración,
- b) Colocar un respirador artificial para que este haga el trabajo de respirar por el bebé,
- c) Oxígeno suplementario,
- d) Reemplazo del surfactante por surfactante artificial, esto es muy efectivo si se comienza en las primeras seis horas posteriores al nacimiento y requiere de varias dosis,
- e) Administración de medicamentos para sedar y aliviar el dolor del bebé durante el tratamiento.

(Stanford Children's Health, 2017: 1)

7.4. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO

Completa las siguientes frases:

- a) La histología del alveolo pulmonar está compuesta de dos tipos de células: los (1) _____ y los (2) _____; éstos últimos se dividen en dos tipos, los tipo II sintetizan al (3) _____.
- b) La regulación positiva de la producción del surfactante pulmonar, está a cargo de: (1) _____, (2) _____, (3) _____ y los glucocorticoides. Por el contrario la regulación negativa está a cargo de: (4) _____ y los andrógenos.
- c) Las dos proteínas que integran al factor surfactante y cuyas funciones son dependientes de Ca^{2+} , son: (1) _____ y (2) _____.
- d) La importancia de la presencia del factor surfactante en el alveolo radica en que este principalmente ayuda a reducir la (1) _____, en ellos.
- e) El síndrome de dificultad respiratoria o (1) _____, es una patología asociada a las bajas concentraciones de (2) _____, en bebés prematuros. La falta de este factor hace que los (3) _____ tiendan a colapsar.

CAPÍTULO 8. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA RENAL

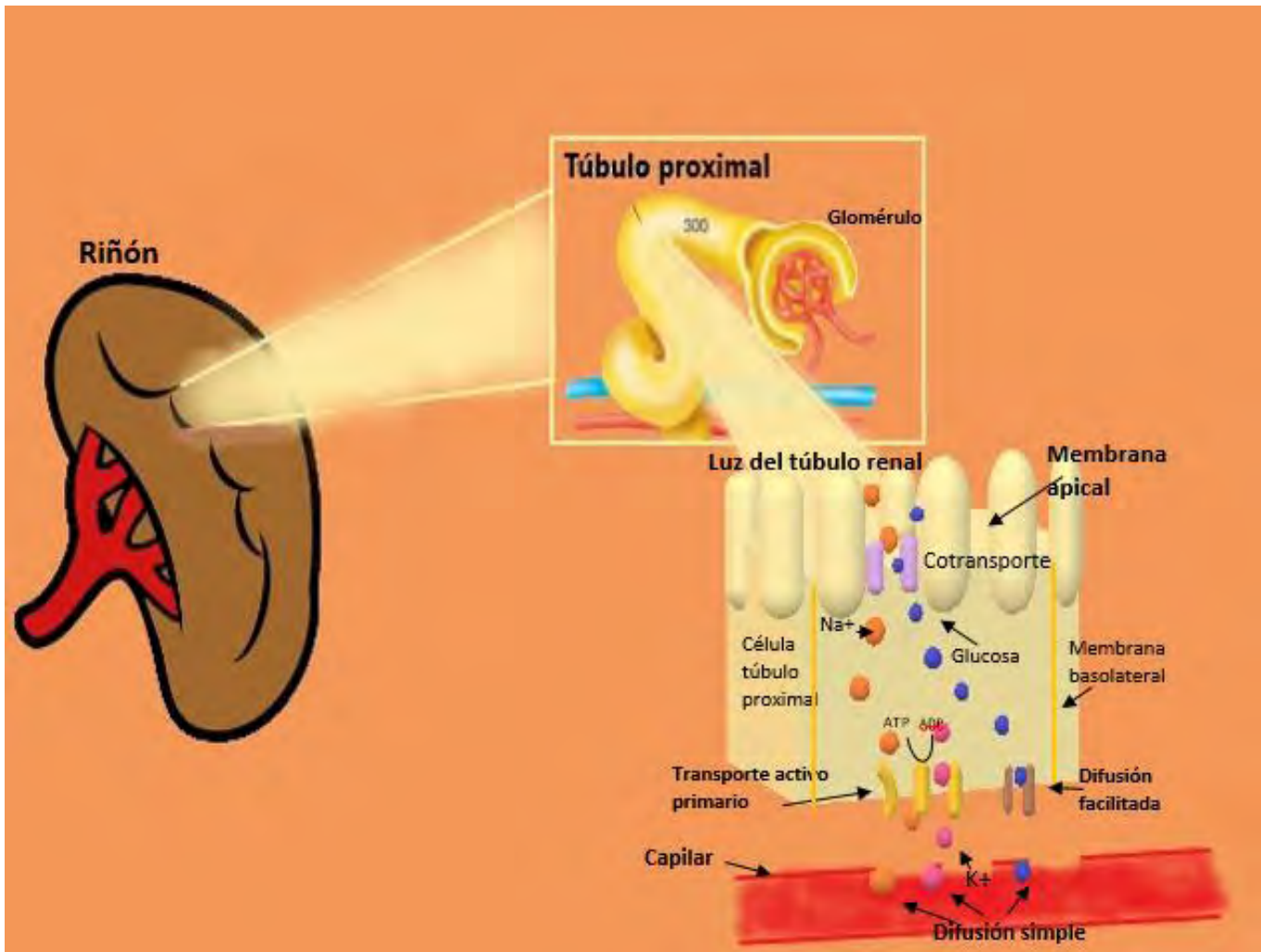


FIGURA 8.

MECANISMO DE REABSORCIÓN EN EL TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL

1. Entra el Na^+ y la glucosa a la célula por medio de un transporte acoplado hacia el citoplasma, 2. Mediante la bomba Na^+/K^+ se absorbe el Na^+ desde la membrana apical a la membrana basolateral, 3. La glucosa se transporta fuera de la célula por difusión facilitada y es reabsorbida en la sangre, al igual que el sodio. (Ira, 2011: 597)

Imagen de elaboración propia.

8.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO

Conocer los procesos bioquímicos que se llevan a cabo en el sistema renal, los cuales incluyen la formación de orina y la función del sistema renina-angiotensina-aldosterona, para comprender la importancia bioquímica de este sistema a través de esquemas e información que los detallen; con la finalidad de integrar esta información a la bioquímica del cuerpo humano.

8.2. INTRODUCCIÓN

El sistema renal es un sistema integrado de dos riñones, dos uréteres, una vejiga y una uretra [ver Figura 8.1.], situados en la cavidad abdominal (Ramón, 2000: 1), su papel es esencial para el mantenimiento de la homeostasis del medio interno del organismo; de esta manera sus funciones específicas engloban lo siguiente:

- Mantenimiento de variables del sistema cardiovascular, como la tensión arterial
 - Mantiene el equilibrio dinámico de iones: potasio, sodio, magnesio, cloro y calcio en el cuerpo humano
 - Junto con el sistema hematopoyético, regula el contenido de oxígeno en los tejidos
 - Eliminación de los desechos del metabolismo
 - Interviene en la mineralización ósea
 - Producción de orina para excretar desechos metabólicos corporales
 - Regular el metabolismo hídrico corporal
- (Best & Taylor, 2000: 459)

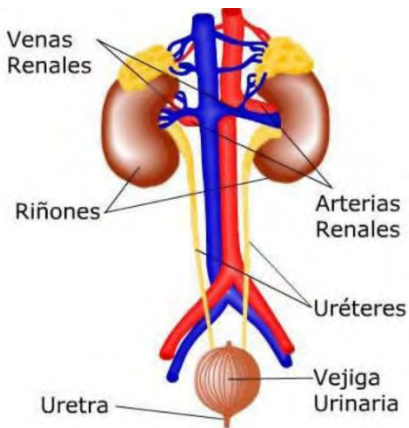


FIGURA 8.1.
ANATOMÍA DEL SISTEMA RENAL

Imagen tomada de: <http://bit.ly/1M8WWJs>, Fecha de consulta 20 de octubre del 2017.

Los riñones son dos órganos que poseen forma de frijol, miden de 10 a 12 cm de longitud, 5 a 7 cm de ancho y de 3.5 a 5 cm de grosor en un adulto sano. Se encuentran recubiertos de una cápsula de tejido fibroconectivo; microscópicamente se divide en dos regiones: corteza y médula renal; esta última se compone de estructuras conocidas como pirámides renales, como se ve en la Figura 8.2. la base de la pirámide está en contacto con la corteza real y la papila renal (su extremo más ancho) con el centro del riñón, cada pirámide se

separa de otra gracias a las llamadas columnas renales; los ápices renales se reúnen en otras estructuras denominadas cálices menores que a su vez se van agrupando para formar los cálices mayores y la unión de estos conforma las pelvis renal que es el origen de los uréteres. (Ramón, 2000: 2)

La anatomía interna tiene mucha relación con la irrigación del riñón. La arteria renal, al llegar a la pelvis renal se divide en varias arterias segmentarias que se introducen dentro del parénquima renal formando las arteriolas aferentes, que son el pilar anatómico de la nefrona, unidad funcional del riñón. Cada riñón posee alrededor de 1 millón de nefronas, las que a su vez están conformadas por dos partes: a) el corpúsculo renal y b) los túbulos renales. El 80% de las nefronas se ubican en la corteza renal y se denominan corticales; el restante 20% se ubica cerca de la médula renal y se denominan yuxtamedulares. (Ramón, 2000: 3)

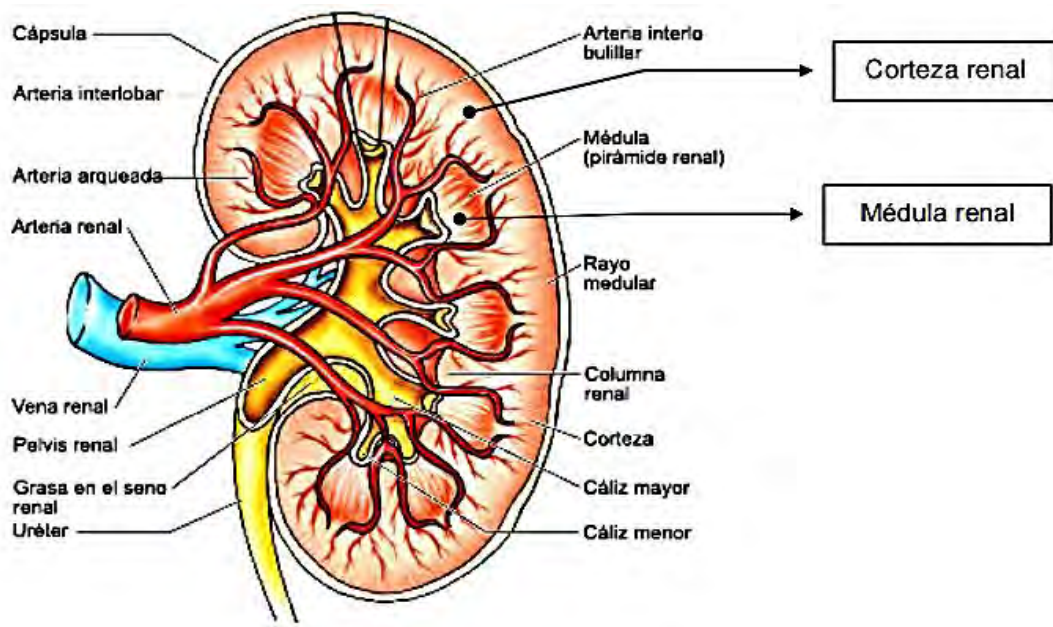


FIGURA 8.2.
ESTRUCTURAS INTERNAS DEL RIÑÓN

Imagen tomada de <http://bit.ly/2ipOFIY>, Fecha de consulta 20 de octubre del 2017.

El corpúsculo renal tiene forma de esfera y está conformado por el glomérulo renal y la cápsula de Bowman o cápsula glomerular [ver Figuras 8.3. y 8.4.]; este corpúsculo tiene dos polos: el vascular, por donde entran y salen la arteriola aferente y la eferente, y un polo urinario, en la cara contraria, por donde inicia el túbulo contorneado proximal. Como se ve en la Figura 8.4., el glomérulo renal está conformado por múltiples capilares, que se derivan de la arteriola aferente. En las proximidades de esta arteriola con el glomérulo renal, aparecen las células yuxtaglomerulares, ubicadas en la capa media, encargadas de la producción de renina y la enzima convertidora de angiotensina. (Ramón, 2000: 4)

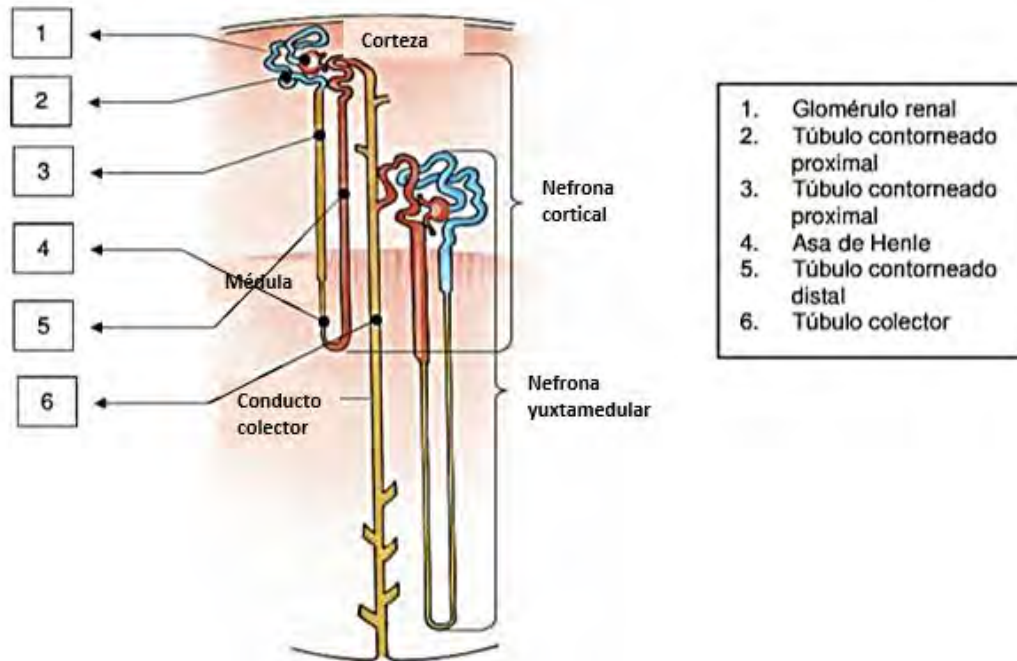


FIGURA 8.3.

ESTRUCTURA DE LA NEFRONA, UNIDAD FUNCIONAL DEL RIÑÓN

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ipOFIY>, Fecha de consulta 20 de octubre del 2017.

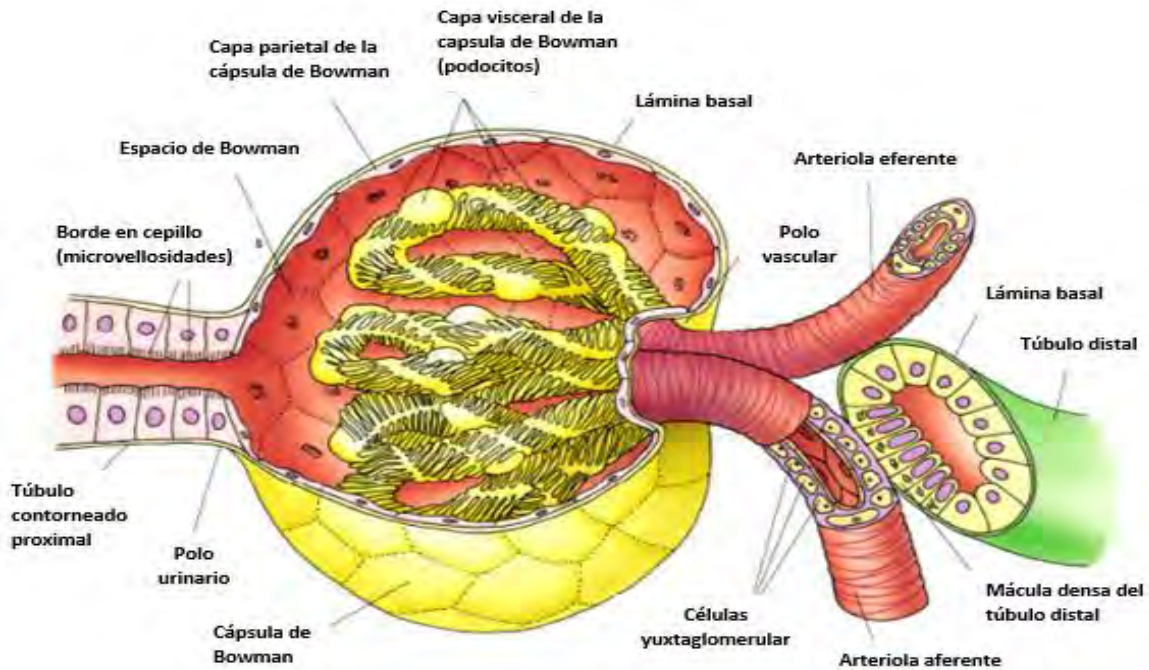


FIGURA 8.4.

ESTRUCTURA DEL GLOMÉRULO RENAL

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ipOFIY>, Fecha de consulta 20 de octubre del 2017.

8.3. BIOQUÍMICA DE LA FORMACIÓN DE ORINA

El sistema renal tiene importantes funciones corporales manteniendo un equilibrio del medio extracelular en nuestro organismo, en este caso el riñón es el principal órgano que le ayuda a cumplir esta función a través de la formación de la orina. La orina es un fluido que transporta los productos tóxicos y de desecho en condiciones fisiológicas; la generación de esta tiene lugar en cada uno de los aproximadamente dos millones de nefronas del riñón, a través de procesos de filtración, reabsorción, secreción y depuración. Es un órgano con funciones endócrinas, como la síntesis de eritropoyetina y algunas prostaglandinas (ambas hormonas), síntesis de renina, una enzima que como se verá a continuación, interviene en la regulación de la presión sanguínea; y calcitriol y degradación de insulina, glucagón y aldosterona [ver en Capítulo 2: Bioquímica de hormonas]. (Fuentes, 1998: 1063)

8.3.1. FILTRACIÓN GLOMERULAR

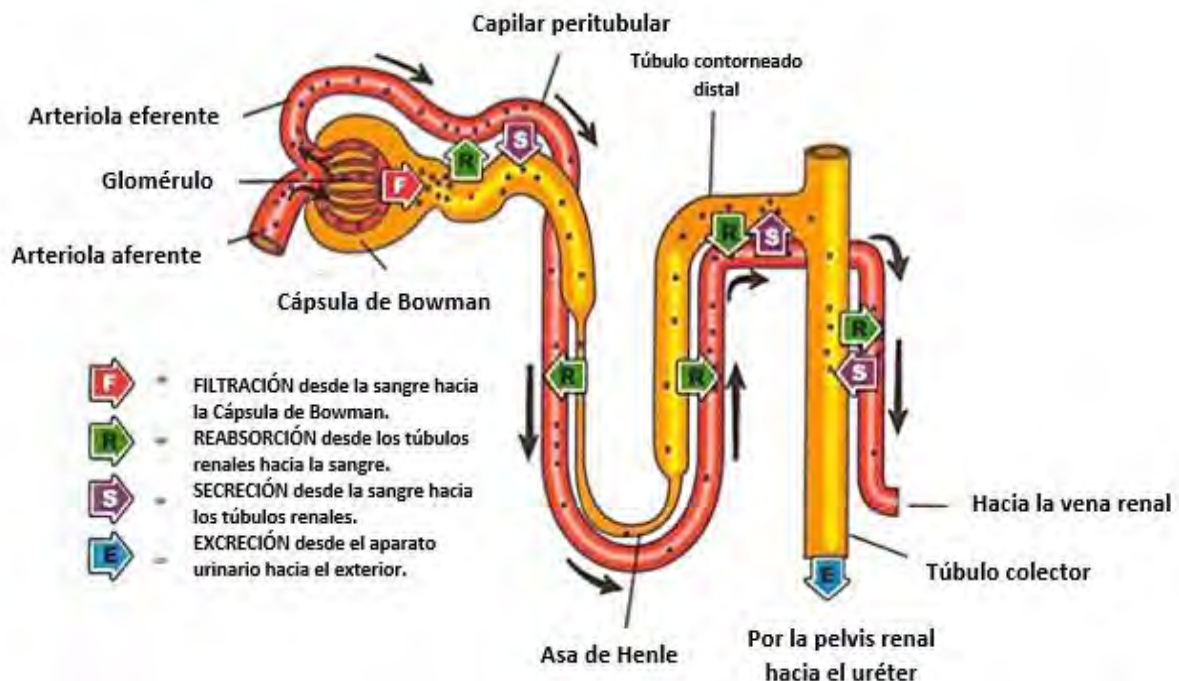


FIGURA 8.5.
PROCESO DE FORMACIÓN DE LA ORINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2z8HcWq>, Fecha de consulta 21 de octubre del 2017.









Se conoce así al proceso mediante el cual tanto el agua como sustancias disueltas en ella pasan de la sangre a las vías urinarias para formar el filtrado glomerular. (Fuentes, 1998: 1063) La cantidad de sangre que se filtra en los riñones corresponde a un 25% del volumen total de sangre (5.5 L en un hombre de 70 Kg. y 250 mL. en un recién nacido que pese 3.2 Kg.), que se refiere al flujo sanguíneo renal (FSR) de 1.1 L/min; de ese porcentaje sólo 125 mL/min (tasa de filtración glomerular) pasan a los glomérulos renales y hacia la primera porción de la nefrona; en este paso las paredes de un capilar glomerular y la pared interna

de la cápsula de Bowman funcionan como un filtro. En esta primera etapa, las proteínas plasmáticas y las células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas), al ser demasiado grandes, y un 75 % del fluido sanguíneo que no se filtró, salen del glomérulo por la arteriola eferente. [Ver Figura 8.5.] (Ramón, 2000: 6) (Grant, 2016: 1) (Facultad de Medicina, 2014: 1) (Reiriz, S/F: 3)





En promedio, el volumen diario de filtrado glomerular en los adultos es de 150 L en las mujeres y de 180 L en los hombres. Más del 99% del filtrado glomerular retorna a la corriente sanguínea por reabsorción tubular, de modo que solo 1-2 L se excretan como orina. (Tortora & Derrickson, 2011: 1077)


8.3.2. REABSORCIÓN TUBULAR

En esta etapa la mayor parte del agua y los solutos son retomados en el túbulo contorneado proximal, reabsorbiéndose un total del 80% del filtrado glomerular; las sustancias que se reabsorben son:

- a) Cloruro [ver en  anexo], agua y sodio [ver en  anexo]; el sodio se bombea de forma activa a través de una bomba dependiente de ATP [ver en  anexo], mientras que el cloruro lo sigue para conservar la neutralidad eléctrica y el agua (en un 99 %) sale por difusión para mantener el equilibrio osmótico
- b) Bicarbonato [ver en  anexo]; que sale casi en un 100 % del total del filtrado glomerular
- c) Glucosa [ver en  anexo], aminoácidos y pequeñas proteínas; la glucosa sale mediante cotransporte con el sodio, aminoácidos y proteínas lo hacen por pinocitosis
- d) Urea [ver en  anexo], vitaminas hidrosolubles, calcio [ver en  anexo], fosfato, potasio y secreción de ácido úrico [ver en  anexo]

(Ramón, 2000: 8)

En el túbulo contorneado proximal también se excretan toxinas y fármacos que deben eliminarse con rapidez, como los hidrogeniones (H^+), amoníaco, ácido úrico, la penicilina o las catecolaminas (adrenalina [ver en  anexo] o noradrenalina [ver en  anexo]). Estos procesos son controlados por hormonas (aldosterona [ver en  anexo] y vasopresina [ver en  anexo]). [Ver Figura 8.5.] (Ramón, 2000: 8)

Para que se lleve a cabo la reabsorción de solutos presentes en el filtrado glomerular a lo largo del túbulo renal, deben llevarse a cabo diferentes reacciones en las células tubulares, mediante mecanismos que involucran el intercambio de iones, por ejemplo, el Na^+ y el K^+ a través de la bomba $Na^+ - K^+$ ATPasa [ver en  anexo].

Una sustancia reabsorbida del líquido filtrado en el glomérulo, en la luz del túbulo, puede seguir uno de dos caminos antes de ingresar en el capilar peritubular: puede desplazarse entre células tubulares adyacentes o a través de una célula tubular [ver Figura 8.6.]. A lo largo del túbulo renal, las uniones herméticas rodean y vinculan las células contiguas entre sí, de la misma manera que los anillos de plástico unen los envases de gaseosas en un

paquete de seis unidades. La membrana apical (la parte superior de los envases) está en contacto con el líquido tubular, y la membrana basolateral (la cara inferior y los lados de los recipientes) contacta con el líquido intersticial en la base y los lados de la célula. (Tortora & Derrickson, 2011: 1082)

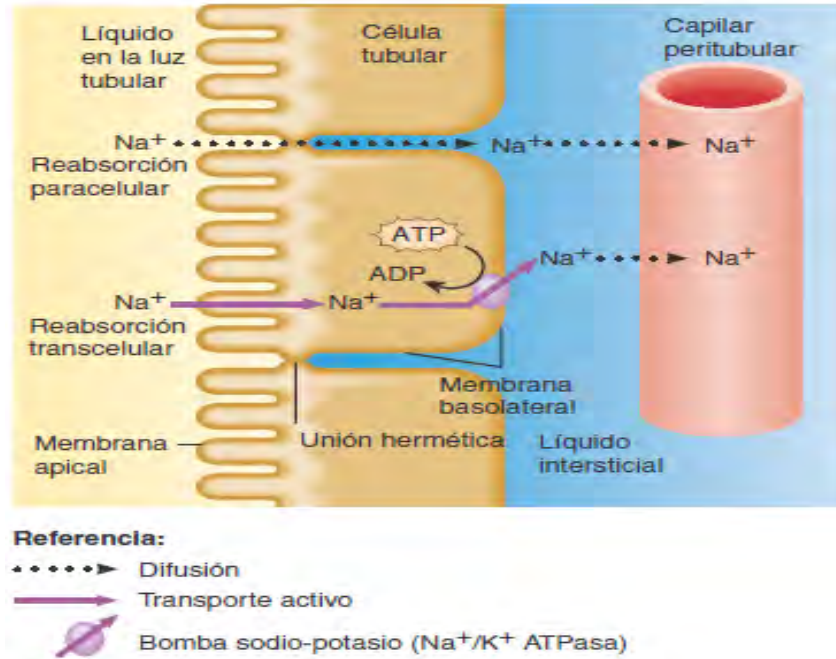


FIGURA 8.6.

VÍAS DE REABSORCIÓN: REABSORCIÓN PARACELULAR Y TRANSCELULAR

En la reabsorción paracelular, el agua y los solutos del líquido tubular regresan a la corriente sanguínea entre las células tubulares; en la reabsorción transcelular, los solutos y el agua del líquido tubular regresan a la corriente sanguínea a través de una célula tubular. (Tortora & Derrickson, 2011: 1082)

Imagen tomada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1082.

El líquido puede filtrarse entre las células, mediante un proceso pasivo conocido como reabsorción paracelular (*pará-*, al lado de). Aunque las células epiteliales están conectadas por uniones herméticas, estas uniones entre las células del túbulo contorneado proximal son “permeables” y permiten la reabsorción de algunas sustancias en las células hacia los capilares peritubulares. Se cree que en algunas zonas del túbulo renal, la vía paracelular es responsable de hasta el 50% de la reabsorción por osmosis de ciertos iones y del agua que los acompaña. En la reabsorción transcelular (*trans-*, a través de), una sustancia pasa desde el líquido de la luz tubular a través de la membrana apical de una célula tubular y del citosol hacia el líquido intersticial, desde donde atraviesa la membrana basolateral. (Tortora & Derrickson, 2011: 1082)

Para que se lleve a cabo la reabsorción de los diferentes solutos, se requiere de mecanismos de transporte en las células del túbulo contorneado proximal, las cuales se describen a continuación.

Cuando las células renales transportan solutos, dentro o fuera del líquido tubular, movilizan sustancias específicas en una sola dirección. Por ello pueden identificarse diferentes tipos de proteínas transportadoras en las membranas apical y basolateral de las células tubulares. Las uniones herméticas forman una barrera que impide la mezcla de las proteínas de las membranas apical y basolateral. (Tortora & Derrickson, 2011: 1083)

La reabsorción de Na^+ en los túbulos renales es muy importante, dada la gran cantidad de iones de sodio que atraviesan los filtros glomerulares. Las células que revisten los túbulos renales, al igual que otras células del cuerpo, tienen una baja concentración de Na^+ en su citosol por la actividad de las bombas de sodio-potasio (Na^+/K^+ ATPasas). Estas bombas se localizan en las membranas basolaterales y expulsan Na^+ de las células de los túbulos renales [ver Figura 8.6]. La ausencia de bombas de sodio-potasio en la membrana apical asegura que la reabsorción de Na^+ sea un proceso unidireccional. La mayor parte de los iones de sodio que atraviesan la membrana apical se expulsan hacia el líquido intersticial, por la acción de la bomba en la base y los lados de la célula. La cantidad de ATP que utilizan las bombas de sodio-potasio en los túbulos renales es el 6% del consumo total del ATP del cuerpo en reposo. Esto puede parecer poco, pero es casi la misma cantidad de energía que emplea el diafragma cuando se contrae durante la ventilación normal. (Tortora & Derrickson, 2011: 1083)

El transporte de sustancias a través de las membranas puede ser activo o pasivo. Cabe recordar que en el transporte activo primario, la energía derivada de la hidrólisis del ATP se emplea para “bombear” una sustancia a través de una membrana; la bomba de sodio-potasio es un ejemplo de esta clase de bomba. En el transporte activo secundario, la energía almacenada en el gradiente electroquímico de un ión, en lugar de la hidrólisis del ATP, conduce otra sustancia a través de la membrana. Este tipo de transporte acopla el movimiento de un ión que se desplaza a favor de su gradiente electroquímico para el transporte de una segunda sustancia, contra su gradiente electroquímico. Los cotransportadores son proteínas de membrana que transportan dos o más sustancias en la misma dirección, a través de una membrana. Los contratransportadores, movilizan dos o más sustancias en direcciones opuestas, a través de una membrana. Cada tipo de transportador tiene un límite de velocidad a la que puede operar; este límite, llamado transporte máximo (T_m), se mide en mg/min. (Tortora & Derrickson, 2011: 1083)


La reabsorción de solutos rige la reabsorción de agua, ya que ésta se produce sólo por osmosis. Cerca del 90% de la reabsorción del agua filtrada por los riñones tiene lugar junto con la reabsorción de solutos como Na^+ , Cl^- y glucosa. La reabsorción del agua junto con solutos en el líquido tubular se denomina reabsorción de agua obligatoria porque el agua se ve “obligada” a seguir los solutos durante su reabsorción. Este tipo de reabsorción se produce en el túbulo contorneado proximal y la rama descendente del asa de Henle, puesto que estos segmentos de la nefrona siempre son permeables al agua. La reabsorción del 10% restante del agua, un total de 10-20 L por día, se llama reabsorción de agua facultativa. La palabra facultativa significa “capaz de adaptarse a las necesidades”. La reabsorción de agua facultativa es regulada por la hormona antidiurética y se lleva a cabo, predominantemente, en los túbulos colectores. (Tortora & Derrickson, 2011: 1083)

Una vez analizados los principios del transporte renal, se seguirá la trayectoria del líquido filtrado desde el túbulo contorneado proximal, en el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y los túbulos colectores. En cada segmento, se explicará dónde y cómo se reabsorben y secretan sustancias específicas.

El líquido filtrado se transforma en líquido tubular, una vez que entra en el túbulo contorneado proximal. La composición del líquido tubular cambia, a medida que fluye a lo largo del túbulo de la nefrona y a través del túbulo colector gracias a los procesos de reabsorción y secreción. El líquido que fluye desde los conductos papilares hacia la pelvis renal es la orina. (Tortora & Derrickson, 2011: 1083)

8.3.2.1. Reabsorción en el túbulo contorneado proximal

La mayor parte de la reabsorción de solutos y agua del líquido filtrado tiene lugar en los túbulos contorneados proximales, que reabsorben el 65% del agua, el Na^+ y el K^+ filtrados, el 100% de la mayoría de los solutos orgánicos filtrados, como glucosa y aminoácidos, el 50% del Cl^- filtrado, el 80-90% del HCO_3^- filtrado, el 50% de la urea filtrada y una cantidad variable del Ca^{2+} , el Mg^{2+} y el HPO_4^{2-} (fosfato) filtrados. Asimismo, los túbulos contorneados proximales secretan una cantidad variable de iones H^+ , amonio (NH_4^+) y urea. La mayor parte de los solutos se reabsorben en el túbulo contorneado proximal, junto con el Na^+ . El transporte del Na^+ se produce por medio de cotransportadores y contratransportadores, en el túbulo contorneado proximal. (Tortora & Derrickson, 2011: 1083)

En el sistema de cotransporte, el sodio acompañado por glucosa u otros monosacáridos, aminoácidos, ácidos orgánicos, fosfato, etc., pasa desde la luz tubular al compartimiento intracelular. En el sistema de contratransporte, la entrada de sodio al interior de la célula se acompaña de la salida, utilizando el mismo transportador, de hidrogeniones desde la célula a la luz del túbulo. Esta salida de hidrogeniones hace que la concentración de HCO_3^- disminuya, al reaccionar ambos iones, dando lugar a CO_2 [ver en  anexo] y H_2O , en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica del borde en cepillo tubular. [Ver Figura 8.7] (Hernando, Aljama, Arias, Caramelo, Egido & Lamas, 2009: 26)

En condiciones normales, la glucosa, los aminoácidos, el ácido láctico, las vitaminas hidrosolubles y otros nutrientes filtrados no se pierden con la orina, sino que se reabsorben por completo en la primera mitad del túbulo contorneado proximal, a través de diversos tipos de cotransportadores (proteínas de membrana que transportan dos o más sustancias en la misma dirección, a través de una membrana) de Na^+ localizados en la membrana apical. En la Figura 8.8. se ilustra el funcionamiento de uno de estos cotransportadores de Na^+ - glucosa en la membrana apical de una célula del túbulo contorneado proximal. (Tortora & Derrickson, 2011: 1083)

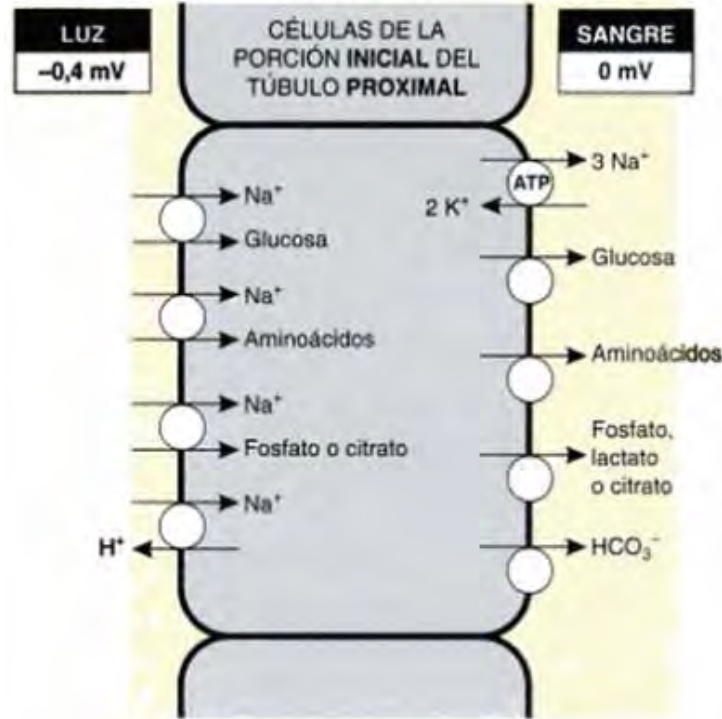

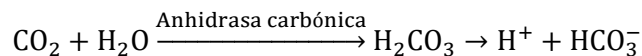


FIGURA 8.7.
MECANISMOS CELULARES DE REABSORCIÓN DE SODIO EN LA PORCIÓN INICIAL DEL TÚBULO PROXIMAL

Imagen tomada de: Hernando y et.al., 2009: 27.

En otro proceso de transporte activo secundario, los contratransportadores (proteínas de membrana que movilizan dos o más sustancias en direcciones opuestas, a través de una membrana) de Na^+/H^+ transportan el Na^+ filtrado a favor de su gradiente de concentración hacia las células del túbulo contorneado proximal, junto con los H^+ , que se movilizan desde el citosol hacia la luz [ver Figura 8.9.], lo que hace que el Na^+ se reabsorba hacia la sangre y los H^+ se secreten hacia el líquido tubular. Las células del túbulo contorneado proximal producen los H^+ necesarios para mantener el funcionamiento de los contratransportadores de la siguiente manera: el dióxido de carbono (CO_2) difunde desde la sangre peritubular o el líquido tubular o se produce durante reacciones metabólicas dentro de las células. Como también ocurre en los eritrocitos, la enzima anhidrasa carbónica (AC [ver en  anexo]) cataliza la reacción del CO_2 con agua (H_2O) para formar ácido carbónico (H_2CO_3), que luego se disocia en H^+ y HCO_3^- :



(Tortora & Derrickson, 2011: 1084)

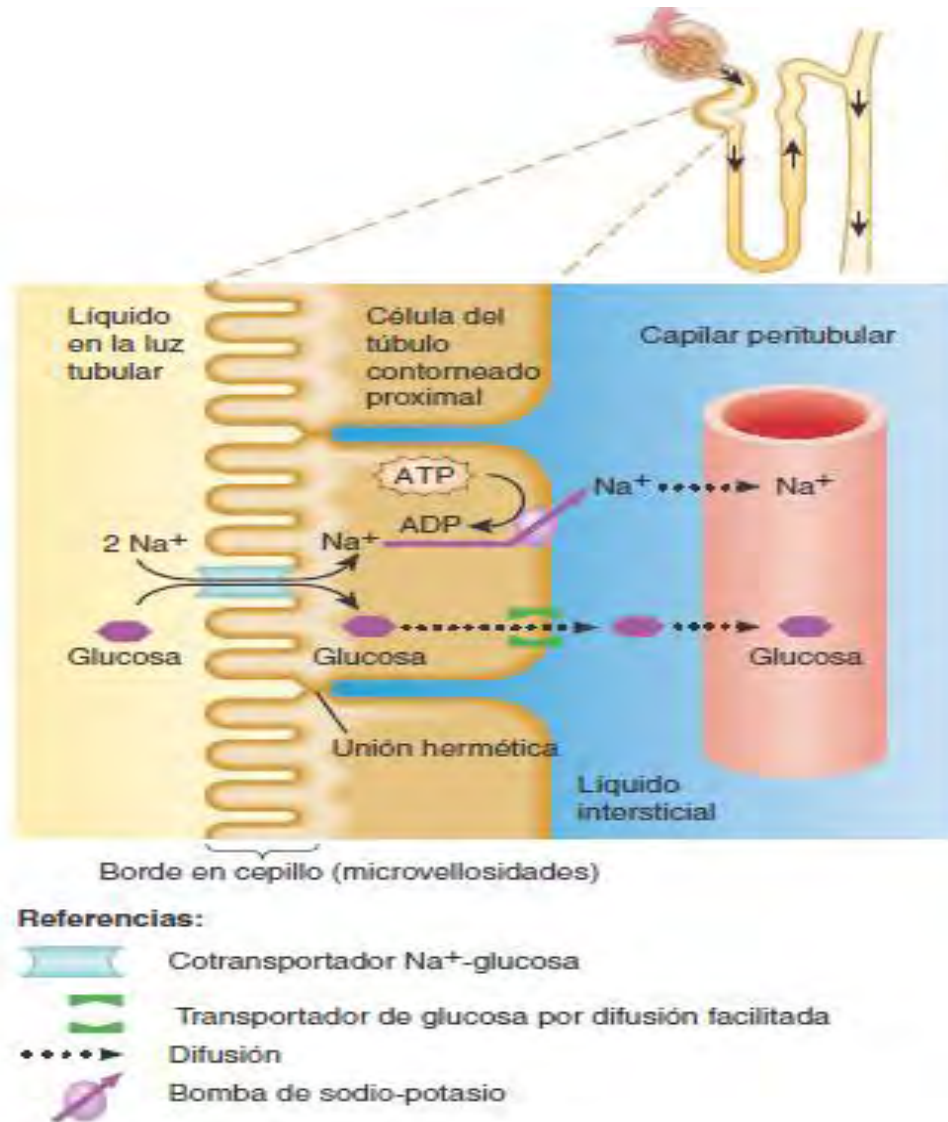
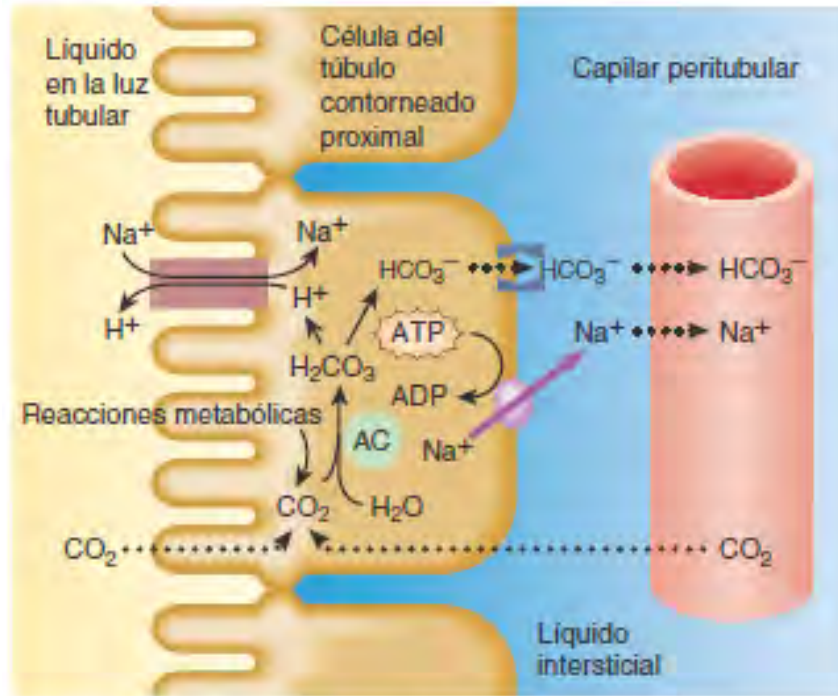


FIGURA 8.8.

REABSORCIÓN DE GLUCOSA POR LOS COTRANSPORTADORES DE Na⁺ - GLUCOSA, EN LAS CÉLULAS DEL TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL (TCP)

En condiciones normales, toda la glucosa filtrada se reabsorbe en el TCP. Dos moléculas de Na⁺ y una de glucosa se unen a una proteína cotransportadora, que los traslada desde el líquido tubular hacia la célula tubular. Luego, las moléculas de glucosa salen por la membrana basolateral por difusión facilitada y difunden en los capilares peritubulares. Otros cotransportadores de Na⁺ presentes en el túbulo contorneado proximal captan el HPO₄²⁻ (fosfato) y SO₄²⁻ (sulfato), todos los aminoácidos y el ácido láctico, de la misma manera. (Tortora & Derrickson, 2011: 1084)

Imagen tomada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1084.



(a) Reabsorción de Na^+ y secreción de H^+

Referencias:

- Contratransportador de Na^+/H^+
- Transportador de HCO_3^- por difusión facilitada
- Difusión
- Bomba de sodio-potasio

FIGURA 8.9.

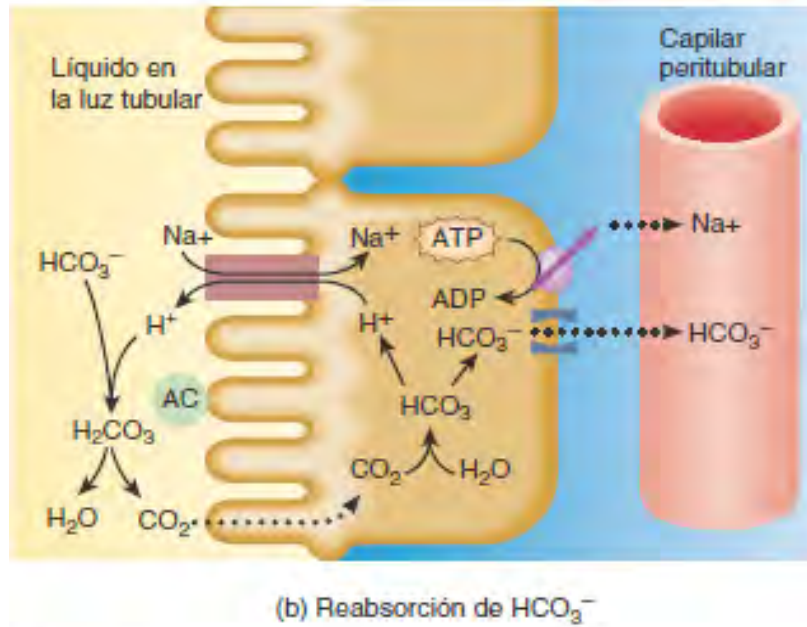
ACCIONES DE LOS CONTRATRASPORTADORES DE Na^+/H^+ EN LAS CÉLULAS DEL TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL

Reabsorción de iones de sodio (Na^+) y secreción de iones de hidrógeno (H^+) por transporte activo secundario, a través de la membrana apical. Los contratransportadores de Na^+/H^+ promueven la reabsorción transcelular de Na^+ y la secreción de H^+ . CO_2 = dióxido de carbono, H_2CO_3 = ácido carbónico, AC = anhidrasa carbónica. (Tortora & Derrickson, 2011: 1084)

Imagen tomada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1084

La mayor parte del HCO_3^- filtrado se reabsorbe en los túbulos contorneados proximales, lo que permite mantener una concentración constante de un amortiguador importante para el cuerpo [ver Figura 8.10.]. Una vez secretado el H^+ hacia el líquido, dentro de la luz del túbulo contorneado proximal, reacciona con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3 , que se disocia de inmediato en CO_2 y H_2O . Luego, el dióxido de carbono difunde hacia las células tubulares y se une con H_2O para formar H_2CO_3 , que a su vez se disocia en H^+ y HCO_3^- . A medida que aumenta el nivel de HCO_3^- en el citosol, sale por difusión facilitada a través de la membrana basolateral y difunde hacia la sangre junto con el Na^+ . De esta manera, por

cada H^+ secretado hacia el líquido tubular del túbulo contorneado proximal, se reabsorbe una molécula de HCO_3^- y una de Na^+ . (Tortora & Derrickson, 2011: 1085)



Referencias:





-  Contrantransportador de Na^+/H^+
-  Transportador de HCO_3^- por difusión facilitada
-  Difusión
-  Bomba de sodio-potasio

FIGURA 8.10.

ACCIÓN DE LOS CONTRATRANSPORTADORES DE Na^+/H^+ EN LAS CÉLULAS DEL TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL II

Reabsorción de iones bicarbonato (HCO_3^-) por difusión facilitada, a través de la membrana basolateral. CO_2 = dióxido de carbono, H_2CO_3 = ácido carbónico, AC = anhidrasa carbónica.

(Tortora & Derrickson, 2011: 1084)

Imagen tomada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1084.

La reducción de HCO_3^- junto con la baja reabsorción de Cl^- , determina un aumento proporcional de la concentración tubular de Cl^- en las porciones más distales del túbulo proximal. Esto y la electronegatividad de la luz tubular hacen que el cloruro se reabsorba a favor de un gradiente electroquímico, siguiendo dos rutas, una vía paracelular a través de las uniones estrechas entre las células, que en esta zona del túbulo son permeables a Cl^- (50-60%), y otra transcelular, utilizando transportadores apicales (intercambiador cloruro – formato) y basolaterales específicos. [Ver Figura 8.11] (Hernando y et.al., 2009: 27) La reabsorción de solutos en los túbulos contorneados proximales promueve la osmosis de agua. Cada soluto reabsorbido aumenta la osmolaridad, en primer lugar, dentro de la célula tubular, luego en el líquido intersticial y por último en la sangre. Así, el agua se desplaza

rápido desde el líquido tubular, tanto por la vía paracelular como por la transcelular, hacia los capilares peritubulares y restablece el balance osmótico [ver Figura 8.12.]. (Tortora & Derrickson, 2011: 1085)

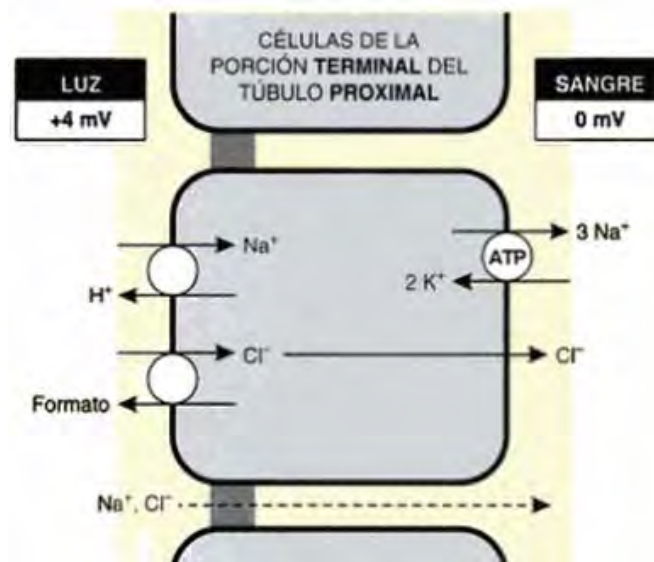


FIGURA 8.11.
MECANISMOS CELULARES DE REABSORCIÓN DE SODIO EN LA PORCIÓN TERMINAL DEL TÚBULO PROXIMAL

Imagen tomada de: Hernando y et.al., 2009: 27.

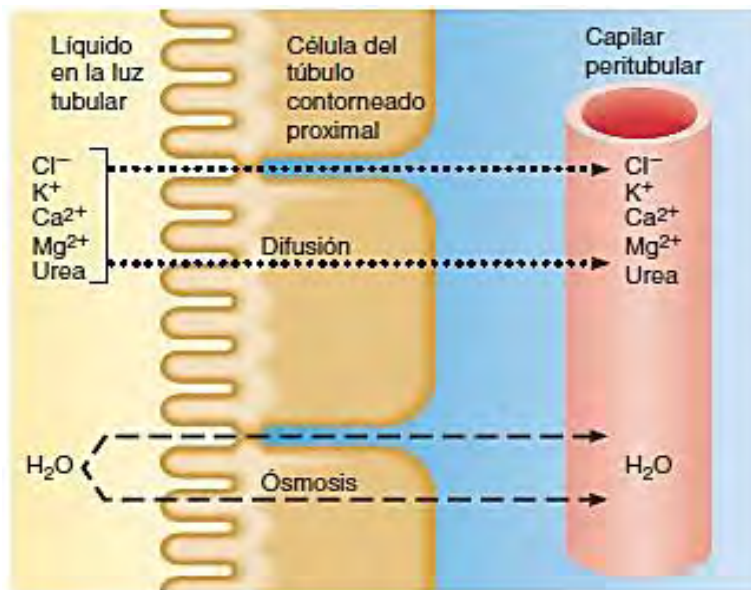



FIGURA 8.12.
REABSORCIÓN PASIVA DE Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , UREA Y AGUA EN LA SEGUNDA MITAD DEL TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL

Los gradientes electroquímicos promueven la reabsorción pasiva de solutos, tanto por la vía paracelular como por la transcelular. (Tortora & Derrickson, 2011: 1085)


Imagen tomada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1085.

En otras palabras, la reabsorción de los solutos crea un gradiente osmótico que promueve la reabsorción de agua por osmosis. Las células que tapizan el túbulo contorneado proximal y la rama descendente del asa de Henle son más permeables al agua porque tiene muchas moléculas de acuaporina-1. Esta proteína integral de la membrana plasmática es un canal de agua que incrementa significativamente la velocidad del movimiento del agua a través de las membranas apical y basolateral. A medida que el agua abandona el líquido tubular, las concentraciones de los solutos filtrados remanentes aumentan. (Tortora & Derrickson, 2011: 1085)

En la segunda mitad del túbulo contorneado proximal, los gradientes electroquímicos para Cl^- , K^+ [ver en  anexo], Ca^{2+} , Mg^{2+} y urea promueven su difusión pasiva hacia los capilares peritubulares, tanto por la vía paracelular como por la transcelular. Entre estos iones, el Cl^- es el que se encuentra en mayor concentración. La difusión de las moléculas de Cl^- con carga negativa hacia el líquido intersticial, por la vía paracelular, hace que el líquido intersticial sea más negativo que el líquido tubular. Esta negatividad estimula la reabsorción pasiva paracelular de cationes, como K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} . El amoníaco (NH_3) es un producto de desecho tóxico derivado de la desaminación (eliminación de un grupo amino) de diversos aminoácidos y se desarrolla, sobre todo, en los hepatocitos (células del hígado). Los hepatocitos convierten la mayor parte del amoníaco en urea, que es un compuesto menos tóxico. Aunque en el sudor hay pequeñas cantidades de amoníaco y urea, la excreción de estos productos de desecho nitrogenados se realiza por vía urinaria. La urea y el amoníaco presentes en la sangre se filtran en el glomérulo y se secretan en las células del túbulo contorneado proximal, hacia el líquido tubular. Las células del túbulo contorneado proximal pueden producir NH_3 adicional por la desaminación del aminoácido glutamina, en una reacción que también genera HCO_3^- . El NH_3 se une con rapidez al H^+ para transformarse en un ion amonio (NH_4^+), que puede remplazar al H^+ en los contratransportadores de Na^+/H^+ de la membrana apical y ser secretado hacia el líquido tubular. El HCO_3^- que se forma en esta reacción se desplaza a través de la membrana basolateral y luego difunde hacia la corriente sanguínea, con aporte de amortiguadores adicionales del plasma. (Tortora & Derrickson, 2011: 1085)

8.3.2.2. Reabsorción en el asa de Henle

Como todos los túbulos contorneados proximales reabsorben cerca del 65% del agua filtrada (alrededor de 80 mL/min), el líquido ingresa en la siguiente porción de la nefrona, el asa de Henle, a una velocidad de 40-45 mL/min. La composición química del líquido tubular, en este sitio, es distinta de la del filtrado glomerular porque la glucosa, los aminoácidos y otras sustancias ya no están presentes. Sin embargo, la osmolaridad del líquido tubular todavía se parece a la de la sangre, ya que la reabsorción de agua por osmosis se produce a la misma velocidad que la reabsorción de solutos a todo lo largo del túbulo contorneado proximal. (Tortora & Derrickson, 2011: 1085)

El asa de Henle reabsorbe alrededor del 15% del agua filtrada, entre el 20 y el 30% del Na^+ y el K^+ , el 35% del Cl^- , entre el 10 y el 20% del HCO_3^- y una cantidad variable del Ca^{2+} y el Mg^{2+} [ver en  anexo] filtrados. En este sitio, por primera vez, la reabsorción de agua por osmosis no se acopla en forma automática con la reabsorción de los solutos filtrados porque

parte del asa de Henle es relativamente impermeable al agua. (Tortora & Derrickson, 2011: 1085)

En el asa de Henle se inicia una etapa de regulación independiente, tanto del volumen como de la osmolaridad de los líquidos corporales. Las membranas apicales de las células de la rama ascendente gruesa del asa de Henle tienen cotransportadores de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ que reabsorben de manera simultánea un ión de Na^+ , un ion de K^+ y dos iones de Cl^- desde el líquido, en la luz tubular [ver Figura 8.13.]. El Na^+ transportado en forma activa hacia el líquido intersticial, en la base y a los lados de la célula, difunde hacia los vasos rectos. El Cl^- se moviliza a través de canales en la membrana basolateral hacia el líquido intersticial y luego, hacia los vasos rectos. (Tortora & Derrickson, 2011: 1085)

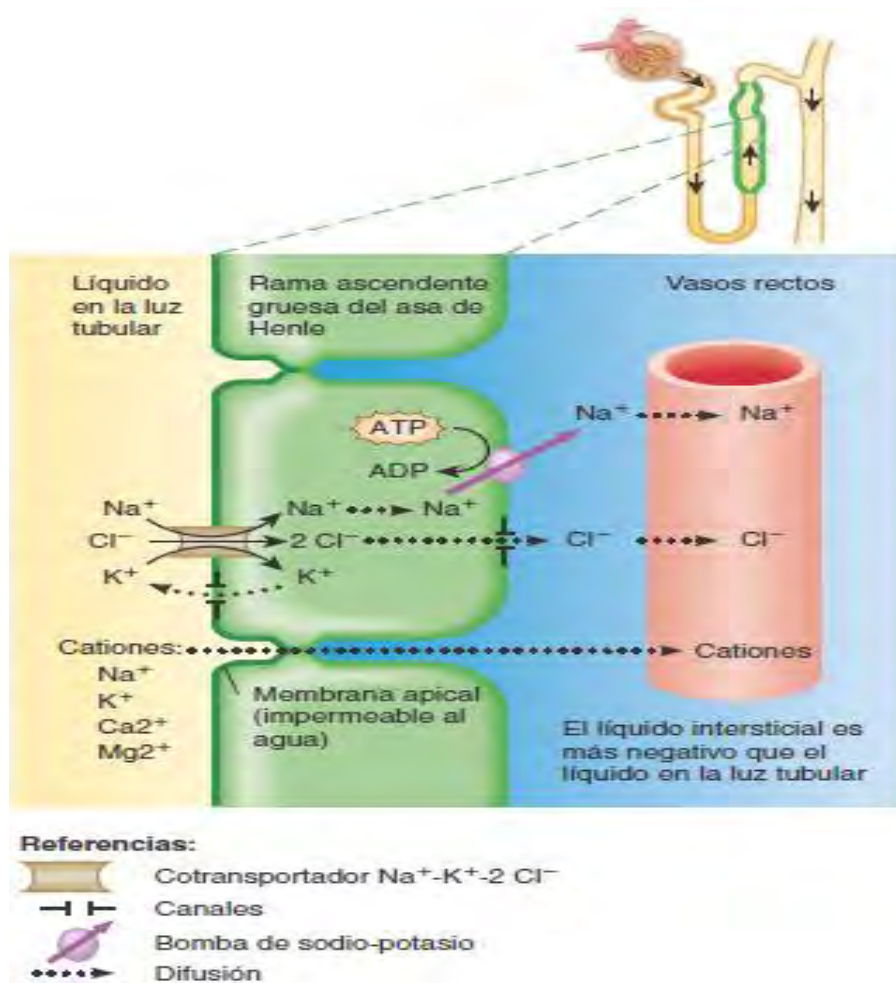


FIGURA 8.13.
COTRANSPORTADOR DE $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ EN LA RAMA ASCENDENTE GRUESA DEL ASA DE HENLE

Las células en la rama ascendente gruesa del asa de Henle tienen cotransportadores que reabsorben en forma simultánea un ión de Na^+ , un ión de K^+ y dos iones de Cl^- . (Tortora & Derrickson, 2011: 1086)

Imagen tomada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1086.

Como hay muchos canales de K^+ en la membrana apical, la mayor parte del K^+ se moviliza por la acción de cotransportadores que lo regresan al líquido tubular, a favor de su gradiente de concentración. En consecuencia, el principal efecto de los cotransportadores de $Na^+-K^+-2Cl^-$ es la reabsorción de Na^+ y Cl^- . (Tortora & Derrickson, 2011: 1086)

El movimiento del K^+ con carga positiva hacia el líquido tubular, a través de los canales de la membrana apical, hace que el líquido intersticial y la sangre tengan más cargas negativas, en relación con el líquido de la rama ascendente del asa de Henle. Esta relativa negatividad promueve la reabsorción de cationes, como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} por la vía paracelular. (Tortora & Derrickson, 2011: 1086)

Si bien alrededor del 15% del agua filtrada se reabsorbe en la rama descendente del asa de Henle, poco o nada se reabsorbe en la rama ascendente. En este segmento del túbulo, las membranas apicales son casi impermeables al agua y como se reabsorben iones pero no agua, la osmolaridad del líquido tubular se reduce de manera progresiva, a medida que el líquido fluye hacia el final de la rama ascendente. (Tortora & Derrickson, 2011: 1086)

8.3.2.3. Reabsorción en la porción inicial del túbulo contorneado distal

El líquido ingresa en los túbulos contorneados distales a una velocidad aproximada de 25 mL/min porque el 80% del agua filtrada ya se reabsorbió. La porción inicial del túbulo contorneado distal reabsorbe alrededor del 10-15% del agua filtrada, el 5% del Na^+ filtrado y el 5% del Cl^- filtrado. La reabsorción de Na^+ y Cl^- se realiza a través de cotransportadores de Na^+-Cl^- en las membranas apicales. Las bombas de sodio – potasio y los canales de Cl^- en las membranas basolaterales permiten la reabsorción de Na^+ y Cl^- en los capilares peritubulares. (Tortora & Derrickson, 2011: 1086)

La porción inicial del túbulo contorneado distal también es el principal sitio donde la hormona paratiroidea (PTH) estimula la reabsorción del Ca^{2+} . La cantidad total del Ca^{2+} reabsorbido en esta región varía de acuerdo con las necesidades corporales. (Tortora & Derrickson, 2011: 1086)

8.3.2.4. Reabsorción y secreción en la porción final del túbulo contorneado distal y el túbulo colector

Cuando el líquido llega al final del túbulo contorneado distal, entre el 90 y el 95% del agua y los solutos filtrados ya retornaron a la corriente sanguínea. Es importante recordar que en la porción final del túbulo contorneado distal y a lo largo de todo el túbulo colector hay dos tipos diferentes de células: las células principales y las células intercaladas. Las células principales reabsorben Na^+ y secretan K^+ ; las células intercaladas reabsorben K^+ y HCO_3^- y secretan H^+ . En la porción distal del túbulo contorneado distal y en los túbulos colectores, la cantidad de agua y solutos reabsorbidos y secretados varía, en función de las necesidades corporales. (Tortora & Derrickson, 2011: 1086)

A diferencia de lo que ocurre en segmentos anteriores de la nefrona, el Na^+ atraviesa la membrana apical de las células principales mediante canales de Na^+ , más que por medio

de transportadores (cotransportadores o contrantransportadores) [ver Figura 8.14.]. La concentración de Na^+ en el citosol permanece baja, como es habitual, porque las bombas de sodio-potasio transportan Na^+ en forma activa, a través de las membranas basolaterales. El Na^+ difunde luego en forma pasiva hacia los capilares peritubulares desde los espacios intersticiales que rodean las células tubulares. (Tortora & Derrickson, 2011: 1086)

En condiciones normales, la reabsorción transcelular y paracelular en el túbulo contorneado proximal y el asa de Henle devuelven la mayor parte del K^+ filtrado a la sangre. Para ajustarse al consumo variable de potasio con la dieta y para mantener un nivel estable de K^+ en los líquidos corporales, las células principales secretan una cantidad variable de este ión [ver Figura 8.14.]. Como las bombas de sodio-potasio basolaterales transportan K^+ continuamente a las células principales, la concentración intracelular de K^+ se mantiene alta. Los canales de K^+ están presentes tanto en la membrana apical como en la basolateral. En consecuencia, parte del ión difunde a favor de su gradiente de concentración hacia el líquido tubular, donde su concentración es muy baja. Este mecanismo de secreción es la fuente principal de iones de K^+ excretados con la orina. (Tortora & Derrickson, 2011: 1086)

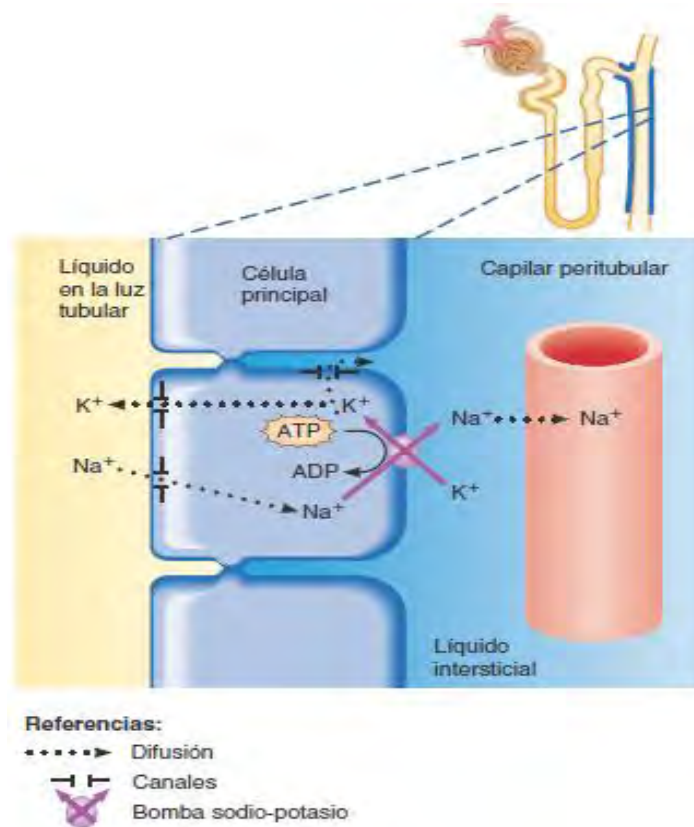


FIGURA 8.14.

REABSORCIÓN DE Na^+ Y SECRECIÓN DE K^+ POR LAS CÉLULAS PRINCIPALES, EN LA ÚLTIMA PARTE DEL TÚBULO CONTORNEADO DISTAL Y EL TÚBULO COLECTOR

En la membrana apical de las células principales, los canales permeables al Na^+ permiten la entrada de Na^+ , y los canales permeables al K^+ permiten la salida de K^+ hacia el líquido tubular.

(Tortora & Derrickson, 2011: 1087)

Imagen tomada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1087.

8.3.3. SECRECIÓN TUBULAR

Ya que una acumulación excesiva de iones de hidrógeno, potasio o desechos como la urea, puede dañar el cuerpo, por medio de la secreción tubular las proteínas transportadoras de las paredes de los capilares peritubulares transportan activamente estos compuestos hacia el líquido intersticial. Una vez ahí las proteínas de transporte activo en la pared de la nefrona bombean los iones y la urea hacia el filtrado, para que puedan ser excretados en la orina; principalmente la secreción de H^+ es esencial para mantener el equilibrio ácido-base del cuerpo. (Grant, 2016: 2)

La parte gruesa del asa de Henle forma parte del aparato yuxtaglomerular que está compuesto por la mácula densa, las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente y las células mesangiales. Las células de la mácula densa vigilan el volumen del filtrado glomerular y la concentración de sodio. Si la concentración de este ión es menor del umbral específico, las células de la mácula densa pueden:

- a) Dilatar las arteriolas glomerulares aferentes para incrementar el flujo al glomérulo
- b) Estimular a las células yuxtaglomerulares para que liberen renina a la circulación y participe en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incrementando la presión del filtrado glomerular (mecanismo de control automático)

(Ramón, 2000: 9)

El filtrado que llega al tubo contorneado distal, debido a los mecanismos de contracorriente es hipotónico. En ausencia de la hormona antidiurética (HAD), el túbulo contorneado distal y el tubo colector son impermeables completamente al agua, por lo que todo el filtrado que llegue a estas estructuras será eliminado por el riñón en forma de orina. En presencia de HAD, las células del tubo distal se tornan permeables al agua y a la urea. Esta acción torna a la orina hipertónica. (Ramón, 2000: 9) El resumen de los procesos que se llevan a cabo en la reabsorción y secreción tubular se encuentra en la Tabla 8.1.:


TABLA 8.1.
RESUMEN DE LOS PROCESOS DE REABSORCIÓN Y SECRECIÓN TUBULAR





Tabla tomada de: Ramón, 2000: 10.

Parte de la nefrona	Absorción	Eliminación
Túbulo contorneado proximal	Sodio (Na^+), cloro (Cl^-), potasio (K^+), bicarbonato (HCO_3^-), agua y aminoácidos	Hidrogeniones (H^+), sales biliares, oxalato, uratos, catecolaminas, penicilina, salicilatos,
Asa de Henle, porción descendente	Agua, urea, sodio (Na^+)	
Asa de Henle, porción ascendente gruesa	Calcio (Ca^{++}), Magnesio (Mg), Bicarbonato (HCO_3^-),	Hidrogeniones (H^+)
Asa de Henle, porción gruesa	Sodio (Na^+), cloro (Cl^-), potasio (K^+) y calcio (Ca^{++})	
Túbulo contorneado distal porción proximal	Sodio (Na^+), cloro (Cl^-) y potasio (K^+)	

<p>Túbulo contorneado distal (porción final) y túbulo colector</p>	<p>Sodio (Na⁺) → Células principales Sodio (Na⁺) y bicarbonato ((HCO₃⁻) → Células intercaladas</p>	<p>Potasio (K⁺) → Células principales Hidrogeniones (H⁺) → Células intercaladas</p>
---	--	---

8.3.3.1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Este sistema corresponde a un complejo enzimático que en general lleva a la formación de angiotensina II [ver en  anexo], ayudando a mantener la homeostasis de la presión arterial, un balance electrolítico y el desarrollo renal; en este sistema se involucra a los riñones, pulmones, hígado y glándula suprarrenal. (Cabrera, 2011: 3)

La renina [ver en  anexo] es una enzima producida por los riñones, que se excreta ante diversos estímulos (disminución de flujo de la arteria aferente del glomérulo renal; disminución de Na⁺ plasmático; estímulos simpáticos como la estimulación beta-1-adrenérgica de las células yuxtglomerulares; y factores locales como las prostaglandinas, la dopamina, la adenosina, y el óxido nítrico), convierte el angiotensinógeno [ver en  anexo] presente en el torrente sanguíneo y producido por el hígado, en angiotensina I [ver en  anexo], un agente vasoconstrictor de ligera intensidad. En el pulmón, esta sustancia es convertida en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) [ver en  anexo] que es una potente vasoconstrictora de las arteriolas eferentes. La angiotensina II estimula las células de la corteza suprarrenal para producir aldosterona en la corteza de la glándula suprarrenal, esta es una hormona que actúa sobre el túbulo contorneado distal y el colector, incrementando la permeabilidad de su membrana con los iones sodio y potasio, además de estimular la secreción de hidrogeniones [ver Figura 8.15.]. (Ramón, 2000: 9) (De La Serna, 2010: 51) Entre los efectos de la angiotensina II están además:

- a) Retroalimentación negativa de la renina
- b) Vasoconstricción para disminuir la capacidad del sector arterial
- c) Aumento de la secreción de aldosterona para promover la retención de sodio
- d) Efecto dipsógeno y liberación de vasopresina para conservar los fluidos. Un agente dipsógeno es aquel que causa sed. (Farlex, 2012: 1) La angiotensina II producida en el riñón a partir de angiotensina I, estimula la ingestión de líquidos, aumenta la secreción de vasopresina y de ACTH, eleva la presión arterial e induce un mayor apetito por el sodio. Así, el efecto dipsógeno parece depender de la acción de la angiotensina II sobre diversos órganos circunventriculares (Alcaraz & Gumá, 2001: 17)
- e) Mayor fuerza de contracción miocárdica para aumentar el volumen / minuto
- f) Potenciación de los efectos simpáticos para incrementar la acción vasoconstrictora e inotrópica de la angiotensina

(De La Serna, 2010: 52)

Los anteriores mecanismos incrementan también la presión de filtrado glomerular, de manera que es un mecanismo de control automático para el control de la presión arterial general y de control del funcionamiento renal. (Ramón, 2000: 10)

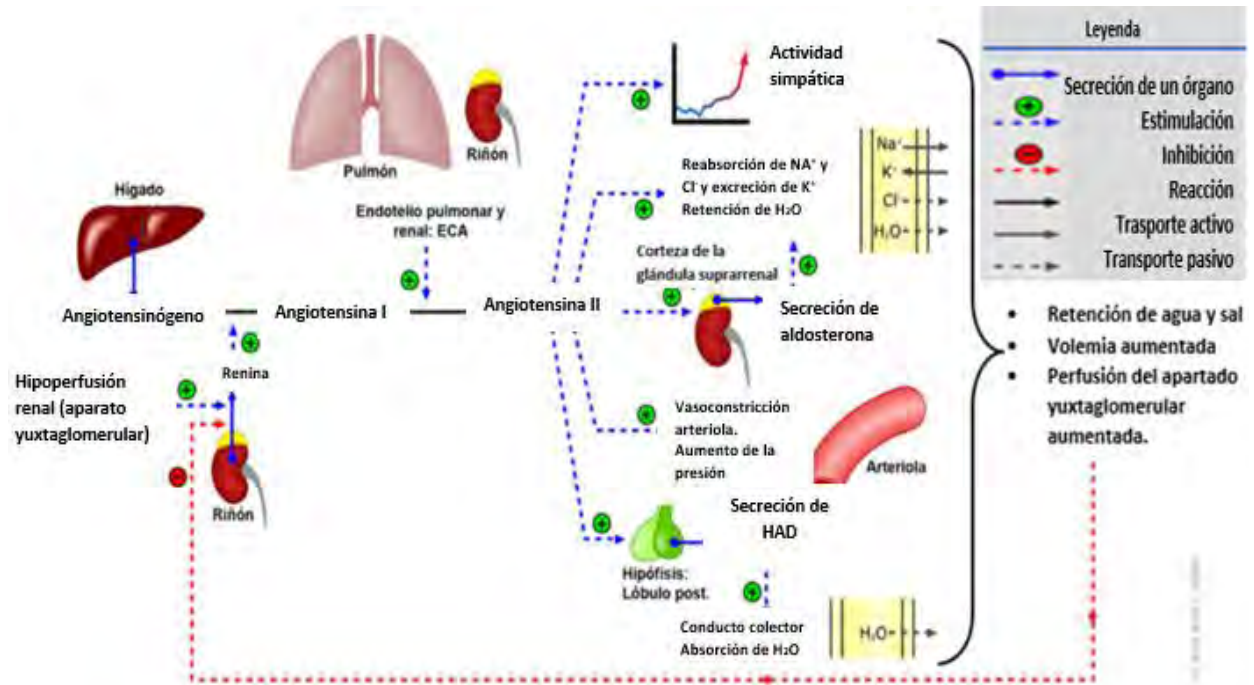


FIGURA 8.15.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Se visualiza en general al sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus efectos. Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ILKITU>, Fecha de consulta 22 de octubre del 2017.

8.3.4. DEPURACIÓN

La depuración o eliminación, se refiere a la excreción de la orina. De esta función se encargan los conductos excretorios como los son los cálices renales, los uréteres, la vejiga y la uretra. (Ramón, 2000: 12) Así durante la actividad física prolongada e intensa se pierden líquidos por el sudor y por la respiración. La cantidad de sangre (volemia) en el sistema sanguíneo debe mantenerse constante para de esta manera poder controlar las presiones hidrostáticas de filtrado. Esto se puede lograr de dos maneras:

- a) Ingesta de líquidos motivada por la sed, o
- b) Por la disminución de la diuresis, es decir, por disminución de la excreción de orina

El incremento de la hormona antidiurética durante la actividad física hace que se reabsorba más cantidad de agua en el tubo contorneado distal y colector, agregado a la actividad del sistema renina-angiotensina que incrementa la reabsorción de agua y sodio a nivel del tubo contorneado proximal. (Ramón, 2000: 12)

Para la comprensión de cada uno de los procesos involucrados en la formación de orina, la Figura 8.16. resume todos los procesos y los solutos reabsorbidos y excretados en la orina en cada una de las secciones del túbulo renal.

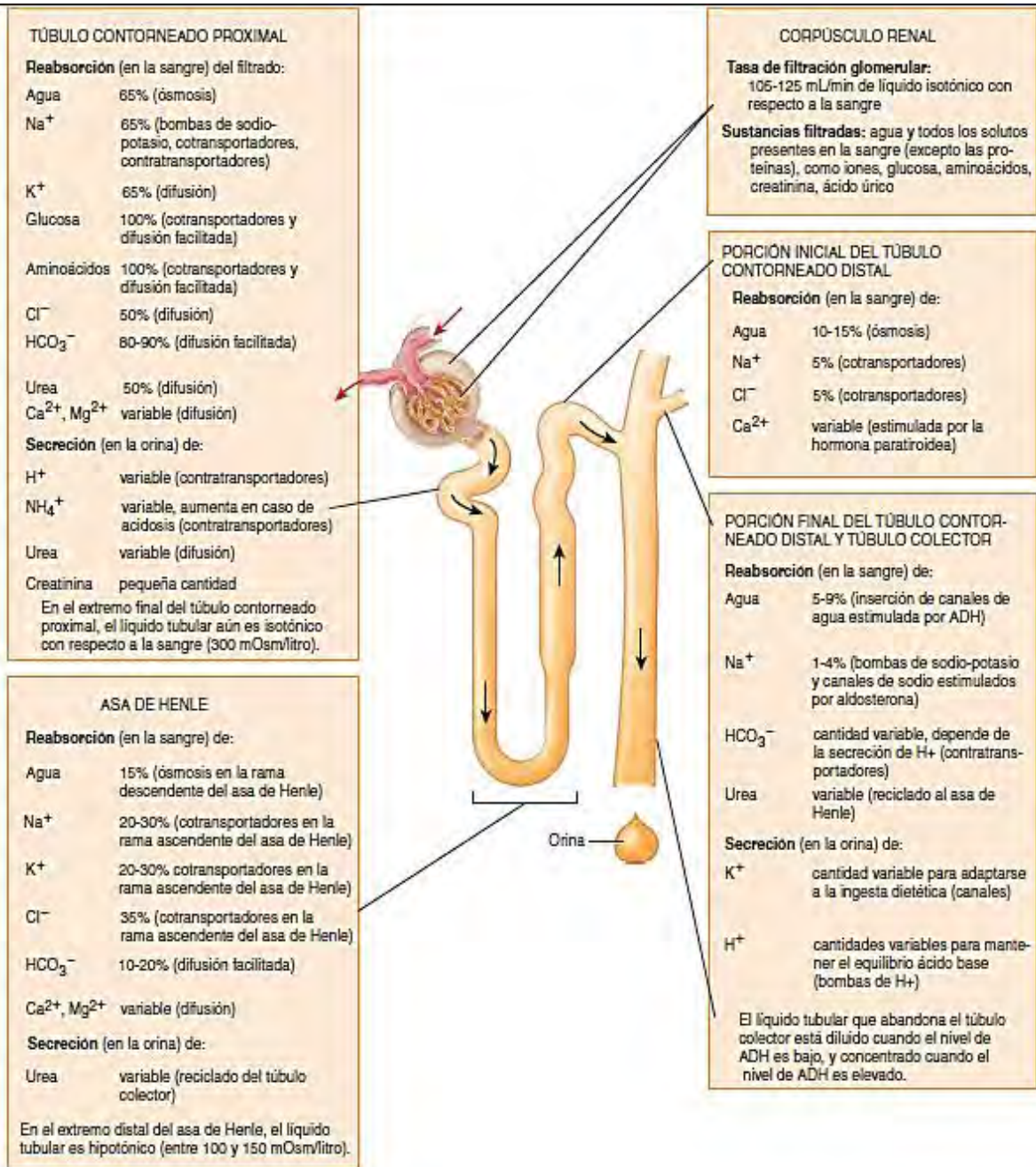



FIGURA 8.16. RESUMEN DE LA FILTRACIÓN, LA REABSORCIÓN Y LA SECRECIÓN EN LA NEFRONA Y EL TÚBULO COLECTOR

La filtración se produce en el corpúsculo renal, mientras que la reabsorción se lleva a cabo a lo largo del túbulo renal y los túbulos colectores. (Tortora & Derrickson, 2011: 1093)

Imagen tomada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1093.

8.4. COMPOSICIÓN BIOQUÍMICA Y QUÍMICA DE LA ORINA

Ya que conocemos el proceso de formación de la orina, es importante mencionar que su volumen y composición suelen variar notablemente dependiendo de la dieta, peso, edad, sexo y condiciones de vida, de cada individuo; normalmente un adulto sano produce de 0.5 a 2 litros de orina, los componentes de la misma al ser excretada por el sistema renal son:

- a) 95% agua
- b) 3% componentes orgánicos, como la urea (de la degradación de las proteínas), ácido úrico (del metabolismo de las purinas), creatinina [ver en  anexo] (del metabolismo muscular y cuya concentración es poco variable) y derivados de aminoácidos, como por ejemplo el hipurato, que es un producto de detoxificación del ácido benzoico
- c) 2% constituyentes inorgánicos, que sobre todo incluyen a los cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio y los aniones como cloruros, fosfatos, sulfatos y sales amoniacales

(Koolman & Röhm, 2012: 324)

El aporte dietético tiene gran influencia en las concentraciones de estos compuestos, lo que dificulta establecer los niveles normales en una persona. Otras sustancias que se encuentran en la orina son hormonas, vitaminas y medicamentos. Aunque no forman parte del plasma filtrado original, la orina también puede contener elementos formes como células de descamación del epitelio plano de vías urinarias, cilindros, cristales, moco y bacterias. El aumento de estos elementos a menudo es un indicio de enfermedad. (King & Schaub, 2010: 31)

El análisis de la concentración de los constituyentes fisiológicos de la orina y la aparición de otros, permiten el diagnóstico de enfermedades renales en su mayoría, aunque también pueden ayudar a detectar otras como la diabetes y la acidosis metabólica. (Koolman & Röhm, 2012: 324)

Hasta ahora sabemos que la formación de orina proviene de un ultrafiltrado del plasma sanguíneo por parte de los riñones y que durante su paso a través de las diferentes secciones de la nefrona, se reabsorben y secretan diferentes solutos para mantener un equilibrio en el organismo. Dado esto, es importante conocer los componentes moleculares desde el plasma sanguíneo, cuando se convierte en filtrado glomerular hasta que es orina. De este modo, la Tabla 8.2. compara los solutos presentes en el plasma sanguíneo, antes de ser filtrado en los riñones, los solutos del filtrado glomerular, cuando el plasma ha sido filtrado y finalmente los solutos presentes en orina, es decir, después de llevarse a cabo la reabsorción y secreción en los túbulos renales. En la Tabla 8.3. se presentan los componentes de la orina y sus concentraciones normales que una persona excreta por día.

TABLA 8.2.
COMPARACIÓN DE LOS CONTENIDOS MOLECULARES EN EL PLASMA SANGUÍNEO, EL FILTRADO GLOMERULAR Y LA ORINA

Tabla modificada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1082; Perkins, 2012: 1.

Plasma sanguíneo	Filtrado glomerular		Orina (excretada por día)
-	Componente	Filtrado (entra en la cápsula glomerular por día)	-
Agua	Agua	180 litros	Agua
Proteínas plasmáticas (albúminas, globulinas, fibrinógeno, proteínas reguladoras)	Proteínas	2 g	Proteínas de bajo peso molecular
Iones de sodio	Iones de sodio (Na ⁺)	579 g	Iones de sodio
Iones cloruro	Iones cloruro (Cl ⁻)	640 g	Iones cloruro
Iones bicarbonato	Iones bicarbonato (HCO ₃ ⁻)	275 g	Iones bicarbonato
Glucosa	Glucosa	162 g	-
Urea	Urea	54 g	Urea
Potasio	Iones de potasio (K ⁺)	29.6 g	Iones de potasio
Ácido úrico	Ácido úrico	8.5 g	Ácido úrico
Creatinina	Creatinina	1.6 g	Creatinina
Bilirrubina	-	-	Bilirrubina
Ácidos grasos (lípidos, triglicéridos, fosfolípidos, colesterol)	-	-	-
Magnesio	-	-	-
Fósforo	-	-	-

El filtrado glomerular tiene una composición casi idéntica a la del plasma de la sangre, sin células sanguíneas y proteínas de alto peso molecular a las cuales son impermeables las membranas, es decir, el filtrado glomerular contiene especies útiles como glucosa, sales minerales, aminoácidos y desechos como urea. (Blog de biología, 2018: 1)

TABLA 8.3.
COMPOSICIÓN MOLECULAR DE LA ORINA Y SUS CONCENTRACIONES NORMALES EN ADULTOS EN ORINA RECOLECTADA EN 24 HORAS

Tabla modificada de: Tortora & Derrickson, 2011: 1082; King & Schaub, 2010: 32.

Componentes presentes en la orina	Concentraciones normales en orina excretada del cuerpo humano en 24 horas	Comentarios
Orgánico	-	-
Urea	25 – 35 g	60 – 90% de material nitrogenado; derivados del metabolismo de los aminoácidos en amoníaco.
Creatinina	1.5 g	Derivado de la creatina, sustancia nitrogenada en el tejido muscular.
Ácido úrico	0.4 – 1 g	Componente común de los cálculos renales, derivados del catabolismo de los ácidos nucleicos en los alimentos y de la destrucción celular.
Ácido hipúrico	0.7 g	El ácido benzoico se elimina del cuerpo en esta forma, aumenta con dietas de alto contenido en vegetales.
Otras sustancias	2.9 g	Hidratos de carbono, pigmentos, ácidos grasos, mucina, enzimas, hormonas; pueden estar presentes en pequeñas cantidades en función de la dieta y del estado de salud.
Glucosa	0 g	-
Proteínas	0.1 g	-
Inorgánico	-	-
Agua	1 – 2 L	-
Cloruro de sodio (NaCl)	15 g	Sal principal; varía con el aporte dietético.
Iones de sodio	4 g	-
Iones cloruro	6.3 g	-
Potasio (K ⁺)	3.3 g	Aparece como cloro, sulfato y sales de fosfato.
Sulfato (SO ₄ ²⁻)	2.5 g	Derivados de aminoácidos.
Fosfato (PO ₄ ³⁻)	2.5 g	Se producen en general como compuestos de sodio que actúan como solución amortiguadora en la sangre.
Amonio (NH ₄ ⁺)	0.7 g	Procedente de las proteínas y del metabolismo de la glutamina en los riñones; la cantidad varía en función de la sangre y de la acidez del líquido del tejido.
Magnesio (Mg ²⁺)	0.1 g	Aparece como cloro, sulfato y sales de fosfato.
Calcio (Ca ²⁺)	0.3 g	Aparece como cloro, sulfato y sales de fosfato.
Iones bicarbonato	0.03 g	-

8.5. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO

Completa las oraciones:

- a) Dentro del sistema renal el órgano que participa en la formación de la orina es _____.
- b) Las cuatro etapas de formación de la orina son: _____, _____, _____ y _____.
- c) El sistema renina-angiotensina-aldosterona, involucra a cuatro órganos: _____, _____, _____ y _____. La importancia de este sistema radica principalmente en su intervención para regular la _____.
- d) La _____, es una enzima que cataliza la producción de _____, a partir de _____.
- e) El examen general de orina (EGO), es un estudio de laboratorio que consta de 3 partes: física, química y microscópica. Como ya se había mencionado, el análisis de los constituyentes de la orina orienta en el diagnóstico de diversas patologías, entonces; conociendo el proceso de formación de la orina, si en una muestra se encontraran proteínas de 500 mg/dL, la alteración se encontraría en: _____, debido a que _____, además en esta etapa se filtran las _____, para formar el _____.

CAPÍTULO 9. REGULACIÓN DEL PH CORPORAL

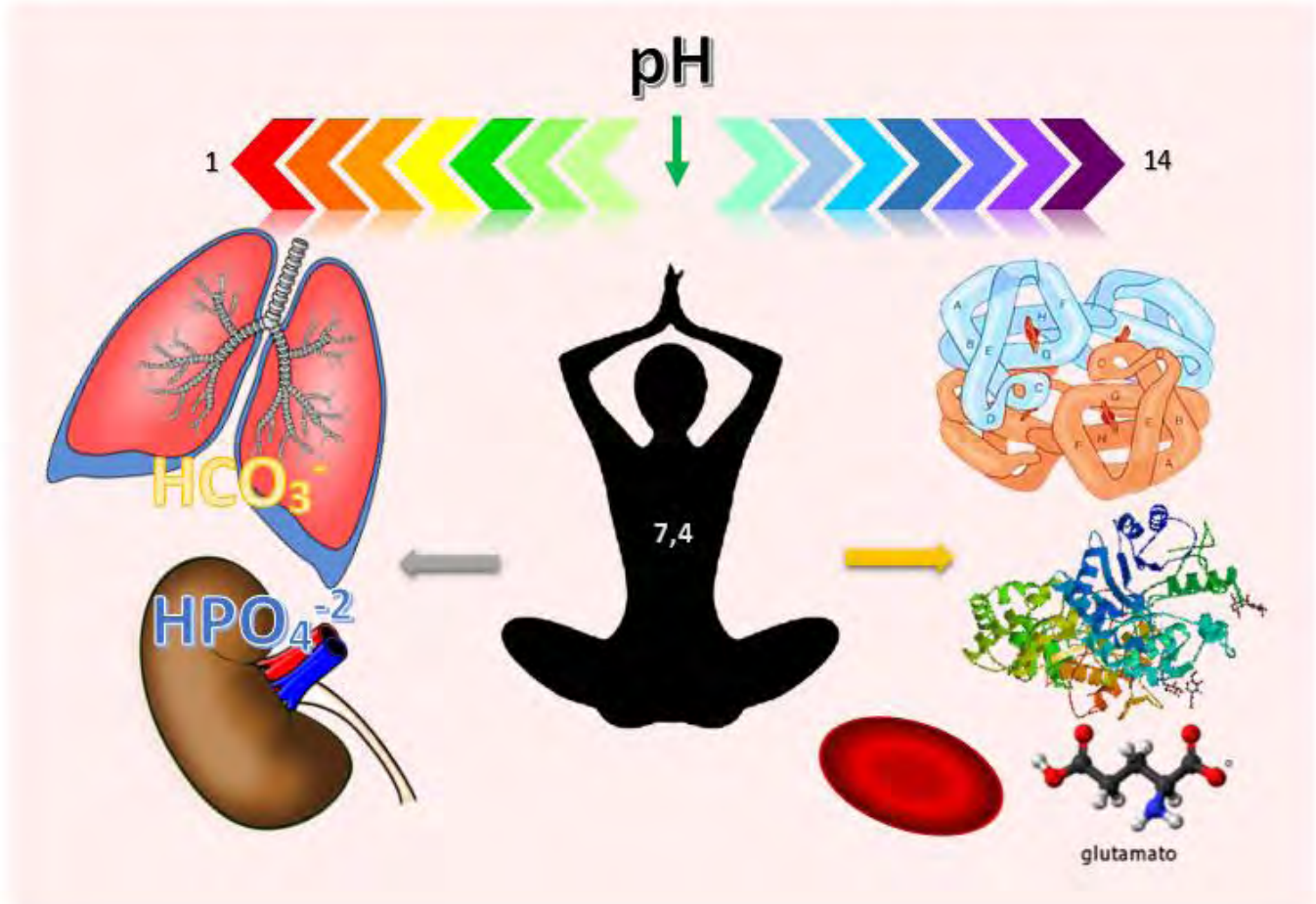


FIGURA 9.

SISTEMAS DE REGULACIÓN DEL PH EN EL CUERPO HUMANO

El pH corporal, considerando el medio extracelular, es de 7,4; en esta figura se visualizan todos los sistemas que regulan este pH: bicarbonato y fosfatos (sistemas amortiguadores inorgánicos) y hemoglobina, aminoácidos y proteínas (sistemas amortiguadores orgánicos).

Imagen de elaboración propia.

9.1. OBJETIVO DEL CAPÍTULO

Analizar cuáles son los sistemas amortiguadores en el cuerpo humano y las reacciones en las que participan, ya que el equilibrio de pH resulta primordial para la vida; se emplean esquemas visuales y un caso clínico, que finalmente ayudarán al lector a entender cómo funcionan estos sistemas y su importancia.

9.2. INTRODUCCIÓN

El pH (potencial de hidrógeno) es una medida de la acidez o alcalinidad, donde un pH de 7 indica que existe un equilibrio entre ambos estados. En los sistemas biológicos es importante mantener ese equilibrio ya que las variaciones del mismo pueden ser desastrosas. El cuerpo humano tiene un pH extracelular de entre 7,35 y 7,45, intervalo que se considera “seguro” para que las células y sistemas puedan cumplir su función. Particularmente un pH por debajo de ese intervalo (acidosis metabólica) se considera peligroso, además de que el cuadro clínico se presenta con más frecuencia debido a que el metabolismo tiende a generar más ácidos que bases: acético, láctico, pirúvico, entre otros. (SaludBio, 2017: 1) La acidosis metabólica también puede ser causada por una falla en la eliminación de los ácidos por parte del riñón. (MedlinePlus, 2017: 1)

Linus Pauling, un químico estadounidense ganador de dos premios Nobel afirmó que tener un pH alcalino era clave para mantener un buen estado fisiológico ya que las enfermedades se fortalecen en ambientes ácidos. (Mouriño, 2011: 1)

Nuestro organismo está constantemente produciendo iones de hidrógeno gracias al metabolismo, lo que conduce a diferentes estados de pH en líquidos corporales y órganos, es entonces cuando los mecanismos de autorregulación de pH (tampones o amortiguadores fisiológicos) se activan, aportando cada uno de ellos bases (óxidos, hidróxidos y carbonatos de los metales alcalinos) que neutralizan los ácidos. (Mouriño, 2011: 1)

9.3. AMORTIGUADORES CORPORALES

Por definición un amortiguador (tapón, buffer o solución reguladora) es un sistema compuesto de un ácido débil (dador de protones) y su base conjugada (aceptor de protones) que tienden a resistir los cambios de pH al agregar pequeñas cantidades de ácido o base. (Vázquez, 2003: 1)

El pH de cualquier mezcla amortiguadora se conoce a través de la ecuación de Henderson – Hasselbalch; ésta es una expresión empleada en el cálculo del pH a partir del valor de la constante de disociación del ácido o de la base (pK_a o pK_b , respectivamente), y de las concentraciones de equilibrio del mismo ácido o base y sus correspondientes conjugados; en general esta ecuación se expresa como se indica en la Figura 9.1.

$$pH = pK + \log \frac{[base]}{[ácido]}$$

FIGURA 9.1.
ECUACIÓN DE HENDERSON – HASSELBALCH

Figura de elaboración propia

Si en la ecuación las concentraciones del ácido y la base son iguales, el cociente da un resultado de 1 y el logaritmo de 1 es igual a 0, por lo tanto el valor de pH es igual al valor de pK. (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 4)

La capacidad amortiguadora de un sistema depende por lo general de la proximidad de su pKa (pH en el que una molécula se encuentra en un 50 % no ionizada y puede penetrar a la célula) al pH que se trata de regular (en este caso al pH fisiológico) y de su concentración en el medio. (Teijón, 2009: 20) Como se verá a continuación, el cuerpo humano tiene varios sistemas amortiguadores diferentes y de eficacia variable. (Vázquez, 2003: 1)

La capacidad amortiguadora va una unidad por arriba y una por debajo del pKa del sistema amortiguador. En esta región los dos equilibrios que existen en la solución, la disociación del agua y la del ácido en cuestión, balancean las concentraciones agregadas de ácido o base, de tal manera que la suma de los componentes de las reacciones no varía, solo lo hace su relación. (Vázquez, 2003: 1)

9.3.1. TIPOS

En general existen dos formas de clasificar a los amortiguadores fisiológicos; una es por ubicación: en plasmáticos (que son los que existen en los líquidos corporales como la sangre) y tisulares (ubicados en pulmones y riñones). (SaludBio, 2017: 1) En segundo lugar se clasifican según su naturaleza química en: orgánicos e inorgánicos (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 5), como se muestra en la Figura 9.2.

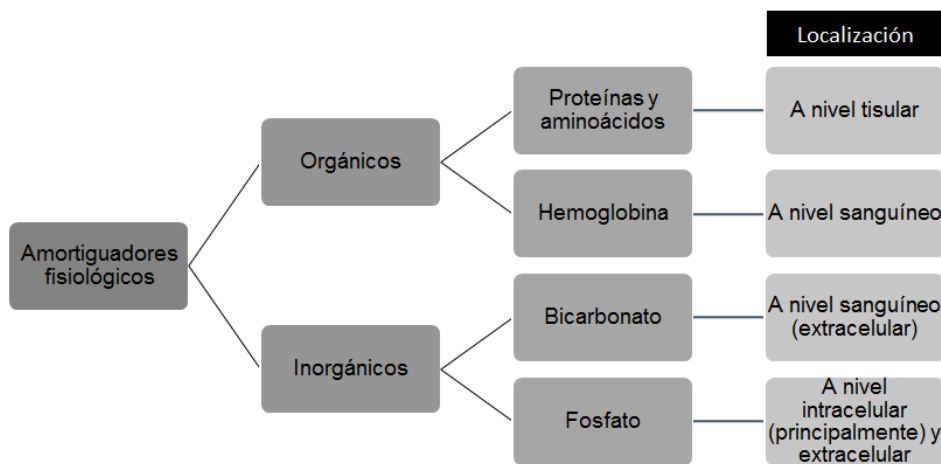


FIGURA 9.2.
TIPOS DE AMORTIGUADORES FISIOLÓGICOS SEGÚN SU NATURALEZA

Figura de elaboración propia.

9.3.2. FUNCIÓN Y REACCIONES EN QUE PARTICIPAN

9.3.2.1. Proteínas y aminoácidos

Los aminoácidos son moléculas anfóteras, es decir, moléculas que pueden reaccionar como un ácido o una base, estructuralmente las proteínas poseen esa misma característica anfótera. A un pH determinado (en su punto isoeléctrico o pI, al cual poseen carga neta de cero), tanto aminoácidos como proteínas tienen comportamientos ácido-base, porque en su estructura poseen un grupo amino (la base) y un grupo carboxílico (el ácido), como se puede ver en las Figuras 9.3. y 9.4. Este sistema tiene actividad principalmente en músculos. (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 5)

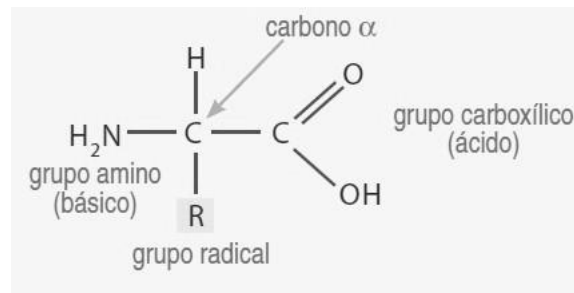


FIGURA 9.3.
ESTRUCTURA GENERAL DE LOS AMINOÁCIDOS

Imagen tomada de: Pino, 2016: 1.

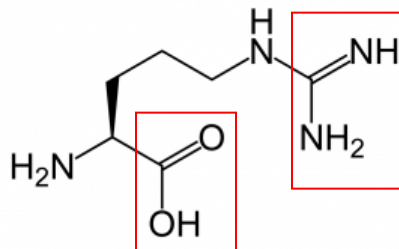


FIGURA 9.4.
ESTRUCTURA DEL AMINOÁCIDO ARGININA

Se observa la estructura de la arginina, como un ejemplo de la Figura 9.3., destacando sus grupos carboxilo y amino en rojo.

Imagen de elaboración propia.

Ante la presencia de cambios en el pH del medio, un aminoácido o una proteína se cargan positiva o negativamente:

pH ácido → el grupo amino capta un protón, es decir pasa de NH_2 a NH_3^+ adquiriendo una carga positiva (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 5).

pH básico → el grupo carboxilo pierde un protón, es decir pasa de COOH a COO^- adquiriendo carga negativa (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 5)

Esas cargas le confieren a la molécula la propiedad de ser cationes o aniones de acuerdo a la variación del pH, característica utilizada para el estudio, propiedades y función de esas moléculas.

9.3.2.2. Hemoglobina

La hemoglobina [ver en 🌐 anexo] es un tipo de proteína globular cuya función principal es el transporte de oxígeno [ver en 🌐 anexo] en la sangre, aproximadamente el 15% del volumen total sanguíneo corresponde a la hemoglobina. Esta molécula resulta ser un amortiguador fisiológico altamente eficiente gracias al cambio de pKa que experimenta al pasar de oxihemoglobina a desoxihemoglobina [ver en 🌐 anexo], cuyas formas están presentes en sangre en todo momento. [Ver Figura 9.5.] (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 5)

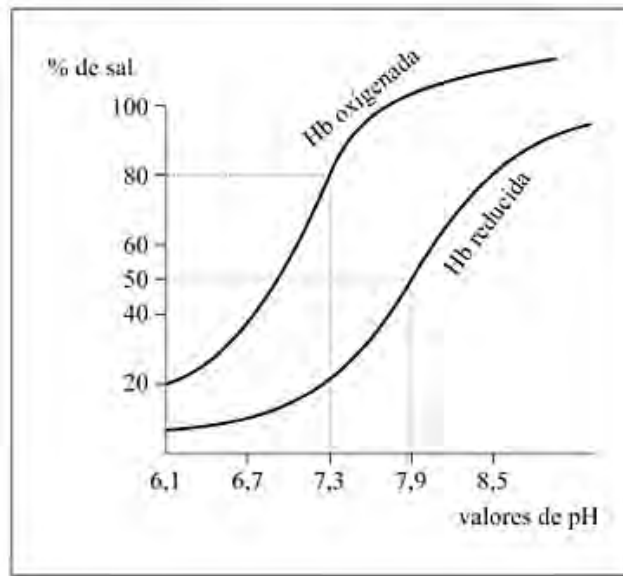


FIGURA 9.5.

CURVAS DE DISOCIACIÓN DE LA HEMOGLOBINA OXIGENADA (OXIHEMOGLOBINA) Y REDUCIDA (DESOXIHEMOGLOBINA)

En la figura se puede observar que a un pH aproximado de 7,3 (pH en torrente sanguíneo) la hemoglobina existe en un 80% como Hb oxigenada y un 20% se encuentra en forma reducida como sales formando al amortiguador.

Imagen tomada de: Teijón, 2009: 22.

La diferencia en los pKa de las formas se debe a la capacidad de ionización de la hemoglobina. La hemoglobina en su aminoácido 146 tiene una histidina (Hys), la cual tiene la capacidad de modificar su pKa según la oxigenación de la molécula; así en la oxihemoglobina es de 6,7 (ácido) y cuando pasa a desoxihemoglobina de 7,9 (base) la carga local es negativa al perder O₂ y la Hys adquiere afinidad por los protones (H⁺). (Teijón, 2009: 22) La reacción en la que participa se describe en la Figura 9.6.

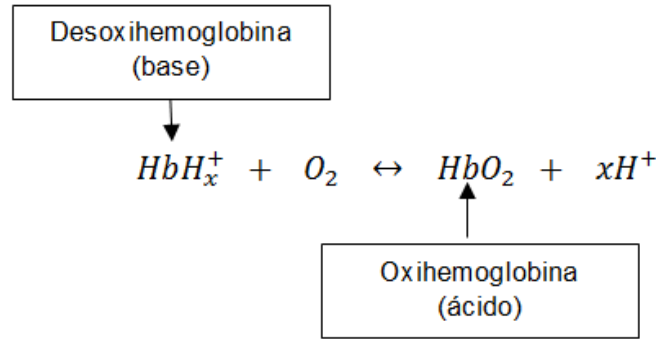


FIGURA 9.6.
REACCIÓN DE AMORTIGUACIÓN EN LA HEMOGLOBINA

Figura de elaboración propia.

En la hemoglobina la captación de moléculas de O₂ (un total de cuatro moléculas por hemoglobina) es dependiente de la acidez del medio (cantidad de H⁺) y CO₂ [ver en anexo]. En un estado de acidez la formación de desoxihemoglobina se favorece y se le unen los protones (en la Figura 9.6., el equilibrio se favorece a la izquierda) estabilizando al amortiguador de bicarbonato [ver en anexo] (ya que el CO₂ se encuentra formando ácido carbónico y liberando protones). (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 5)

9.3.2.3. Fosfato

Otro sistema amortiguador de naturaleza inorgánica es el de fosfatos que también es eficaz para amortiguar ácidos; este sistema tiene un pKa de 6,8 y se encuentra al igual que el anterior en el plasma y el líquido intersticial. (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 7) La reacción ácido base para este amortiguador es:

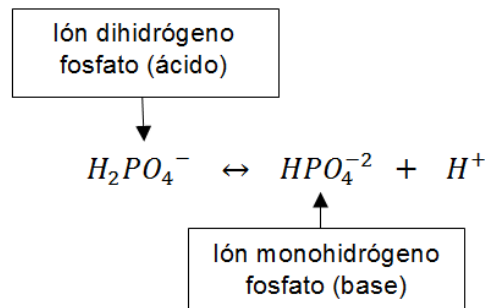


FIGURA 9.7.
REACCIÓN DE AMORTIGUACIÓN EN BUFFER DE FOSFATO

Figura de elaboración propia.

La concentración de fósforo [ver en anexo] en sangre es de 2 mEq/L, de los cuales 1.6 mEq/L son HPO₄²⁻ y 0.4 mEq/L son H₂PO₄⁻ (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 7); con los datos anteriores podemos plantear la ecuación de Henderson – Hasselbalch, como se muestra en la Figura 9.8.

$$pH = pKa + \log \frac{[HPO_4^{-2}]}{[H_2PO_4^{-}]}$$

$$pH = 6.8 + \log \frac{[1.6 \text{ mEq/L}]}{[0.4 \text{ mEq/L}]}$$

$$pH = 6.8 + \log (4)$$

$$pH = 6.8 + 0.6 = 7.4$$

FIGURA 9.8.
ECUACIÓN HENDERSON – HASSELBALCH PARA EL BUFFER DE FOSFATO

Figura de elaboración propia.

Aunque el pKa de este sistema es más cercano al pH fisiológico que el de hemoglobina, la relación entre las especies que lo forman es más pequeña (el monohidrógeno fosfato es cuatro veces más concentrado que el dihidrógeno fosfato), razón por la cual su eficiencia no es la misma a nivel extracelular. A nivel intracelular, la concentración de este sistema aumenta ya que las células suelen ser un excelente almacén de fosfatos, además de que estos también son fácilmente eliminados por el riñón regulando los iones positivos (como los de hidrógeno y sodio [ver en 🌐 anexo]). Cuando hay un aumento en el pH, el monohidrógeno fosfato toma los protones y se convierte en dihidrógeno fosfato que se neutraliza con un ión de sodio (Na⁺). Por el contrario, cuando el pH disminuye el dihidrógeno fosfato se convierte en monohidrógeno fosfato (que con el sodio forma fosfato dibásico de sodio) y agua. (Teijón, 2009: 24)

9.3.2.4. Bicarbonato

Este es un excelente amortiguador fisiológico ante un pH ácido, compuesto por ácido carbónico (H₂CO₃) y bicarbonato (HCO₃⁻). Es el amortiguador más importante en sangre representando un 74 % de su capacidad amortiguadora total, aunque también está presente en el líquido intersticial (un filtrado de plasma proveniente de los capilares). La eficacia de este sistema se debe a lo siguiente:

- 1) Es un sistema abierto que permite la eliminación rápida de CO₂ por los pulmones, además de la rápida eliminación de protones (el H₂CO₃) por los riñones.
- 2) La relación H₂CO₃/HCO₃⁻ es alta (20/1), a lo que debe su capacidad para actuar ante pH ácidos.

(Túnez, Galván & Fernández, 2005: 6)

El amortiguador funciona cuando disminuye el pH sanguíneo formando con los protones libres y el bicarbonato al ácido carbónico, que a su vez gracias a la anhidrasa carbónica [ver en 🌐 anexo] se disocia en CO₂ y agua (reabsorbida por el cuerpo fácilmente). Como ejemplo al realizar ejercicios de alto rendimiento, la producción de ácidos se eleva por el metabolismo, es entonces cuando este amortiguador entra en acción y la respiración se eleva en un intento de eliminar el CO₂ resultante y así equilibrar el pH. Cabe mencionar

que la tasa de eliminación del CO_2 está controlada además por mecanismos neurológicos. (Alcázar, Albalate & De Sequera, 2016: 1) (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 7)

En el caso contrario, cuando el pH se eleva el ácido carbónico se disocia en protones y bicarbonato, aumentando con ello la captación de CO_2 y disminuyendo el pH; los protones resultantes son eliminados por el riñón, unidos a fosfato (PO_4H_2^-) o como amoniaco (NH_4), mientras que al bicarbonato se reabsorbe o se regenera. (Alcázar, Albalate & De Sequera, 2016: 1) (Túnez, Galván & Fernández, 2005: 7)

La reacción que sintetiza a este amortiguador se describe en la Figura 9.9.

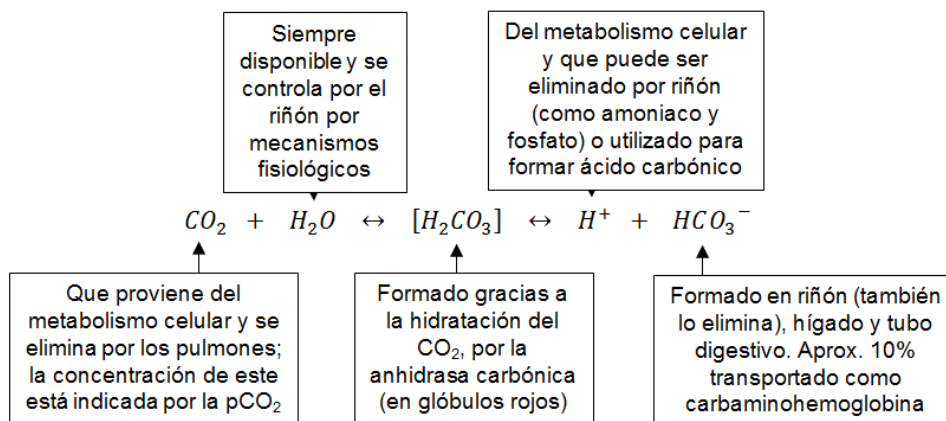


FIGURA 9.9.
REACCIÓN DE AMORTIGUACIÓN EN BUFFER DE BICARBONATO

Figura de elaboración propia.

El valor de pK_a para la reacción anterior es de 6.1; sin embargo la ecuación de Henderson – Hasselbalch se plantea con el valor de pK_a de la disociación del ácido carbónico (H_2CO_3) en protones y bicarbonato (HCO_3^-), que es de 3.8; tomando en cuenta que la concentración de H_2CO_3 (ácido) es $6.05 \mu\text{M}$ ($6.05 \times 10^{-6} \text{ M}$) y la concentración de HCO_3^- (base) es de 24 mM ($24 \times 10^{-3} \text{ M}$) (Pardo & Matuz, 2014: 1); en la Figura 9.10. se muestra la ecuación.

$$pH = pKa + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

$$pH = 3.8 + \log \frac{[24 \times 10^{-3} \text{ M}]}{[6.05 \times 10^{-6} \text{ M}]}$$

$$pH = 3.8 + \log (3.97)$$

$$pH = 3.8 + 3.59 = 7.39$$

FIGURA 9.10.
ECUACIÓN HENDERSON – HASSELBALCH PARA EL BUFFER DE BICARBONATO

Figura de elaboración propia.

9.4. CUESTIONARIO DEL CAPÍTULO

- Define que es un amortiguador.
- Indique de manera general en qué consisten cada uno de los amortiguadores fisiológicos.

Al servicio médico de FESC es llevado un estudiante varón de 22 años que esta inconsciente, sus compañeros argumentan que se ha quedado dormido un momento en la biblioteca intentando estudiar para su examen final de bioquímica. El historial médico informa que el paciente es diabético tipo I, sin embargo se desconoce si está o no en tratamiento. En servicio médico se le ha puesto oxígeno y llamado a una ambulancia; en el hospital es atendido directamente en urgencias; el examen físico revela una temperatura normal, piel y mucosas secas, taquicardia, respiración profunda y un aumento en la frecuencia de la misma, le practican estudios de laboratorio (sólo se mencionarán los necesarios para evaluar el caso) cuyos resultados se describen a continuación:

Parámetro	Valor de referencia
pH = 7,24	7,35 – 7,45
pCO₂ = 24 mmHg	34 – 35 mmHg
Glucosa en sangre = 500 mg/dL	80 – 120 mg/dL
[HCO₃⁻] = 11.5 mEq/L	22 – 26 mEq/L
Cetonemia = Positiva	Negativa

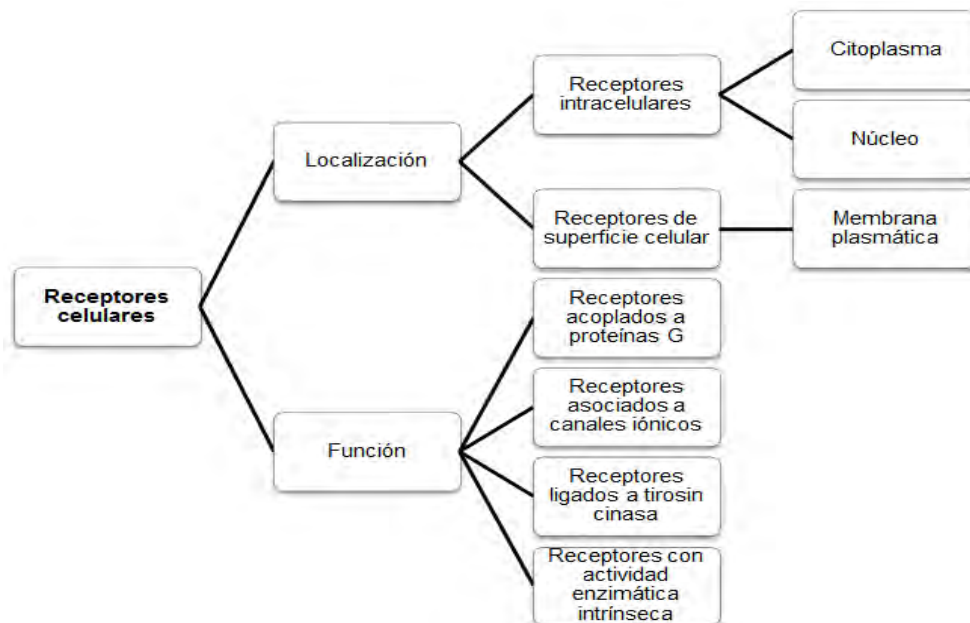
- ¿Qué estudio se llevó a cabo para obtener los parámetros resaltados en la tabla anterior?
- Con base en los resultados de laboratorio, describa el posible diagnóstico y causa.
- Describe el proceso bioquímico que se está llevando a cabo en el paciente, que explique las alteraciones en los resultados de laboratorio.

RESPUESTAS A LOS CUESTIONARIOS DE CAPÍTULO

Capítulo 1. Señalización Celular

- a) Generalmente, el proceso de señalización intercelular llevan a cabo los siguientes pasos:
- a. Síntesis y liberación de la molécula señal por la célula productora
 - b. Transporte de la molécula señal a la célula objetivo
 - c. Detección de la señal por una proteína receptora específica en la célula objetivo (receptor de membrana proteico o glucoproteico) permitiendo la activación de la célula.
 - d. Activación de proteínas asociadas al receptor que pueden activar proteincinasas o activar enzimas de amplificación que generan segundos mensajeros intracelulares.
 - e. Cambio en el metabolismo, función o desarrollo de la célula inducidos por el complejo receptor – señal. Las moléculas del segundo mensajero pueden alterar la abertura de canales de iones, incrementar el calcio intracelular o cambiar la actividad de enzimas, especialmente de las proteincinasas o proteinfosfatasas.
 - f. Eliminación de la señal.

b)




- c) Las proteínas G forman una familia de proteínas de membrana, situadas en la cara citoplasmática, cuya actividad se encuentra regulada por nucleótidos de guanina (GTP y GDP). Los receptores unidos a proteínas G muestran una estructura común con 7 dominios transmembrana debido a su carácter hidrofóbico, con el extremo amino terminal en el exterior y el carboxilo en el interior de la célula, siendo el extremo amino terminal el que se encarga del reconocimiento del ligando. La importancia de estas proteínas radica en que unen a una gran variedad

de ligandos de muy diversa naturaleza y tamaño como por ejemplo hormonas, neurotransmisores, proteínas o iones; además, la familia de las proteínas G parece estar implicada en todas las señales de transmembrana en el sistema nervioso.

- d) Están los receptores de tipo I que son lo homodimeros y los receptores de tipo II o heterodimeros. Los de Tipo I se unen a mineralocorticoides, glucocorticoides, estrógenos, progesterona y andrógenos. Mientras los de Tipo II se unen a hormona tiroidea, vitamina D, proliferador de peroxisomas, retinoides huérfanos y retinoides X.
- e) Son estructuras en forma de Loop o dedo, que se mantiene unida por la interacción de residuos de cisteína e histidina con un átomo central de zinc. Su función principal es la unión de la proteína al DNA ya que los dedos de zinc se insertan en las ranuras entre las vueltas de la doble hélice del DNA en la región promotora.

Capítulo 2. Bioquímica de Hormonas

a) Tabla:

Hormona	Origen	Efectos principales
Polipéptidos		
Factor liberador de la corticotrofina (CRF)	Hipotálamo	Estimula la liberación de ACTH.
Factor liberador de la gonadotrofina (GnRF)	Hipotálamo	Estimula la liberación de FSH y LH.
Factor liberador de la tirotrófina (TRF)	Hipotálamo	Estimula la liberación de TSH.
Factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF)	Hipotálamo	Estimula la liberación de hormona de crecimiento.
Somatostatina	Hipotálamo	Inhibe la liberación de hormona de crecimiento.
Adrenocorticotrofina (ACTH) [ver en  anexo]	Adenohipófisis	Estimula la liberación de adrenocorticosteroides.
Hormona foliculoestimulante (FSH)	Adenohipófisis	En ovarios, estimula el desarrollo folicular, la ovulación y la síntesis de estrógenos; en testículos estimula la espermatogénesis.
Hormona luteinizante (LH)	Adenohipófisis	En ovarios, estimula la maduración del oocito y la síntesis folicular de estrógenos y progesterona; en testículos estimula la síntesis de andrógenos.
Gonadotrofina coriónica (CG)	Placenta	Estimula la liberación de progesterona por el cuerpo

		lúteo.
Tirotrófina (TSH)	Adenohipófisis	Estimula la liberación de T3 y T4.
Somatotrofina (hormona de crecimiento)	Adenohipófisis	Estimula el crecimiento y la síntesis de somatomedinas.
Met-enkefalina	Adenohipófisis	Efectos opioides en el sistema nervioso central.
Leu-enkefalina	Adenohipófisis	Efectos opioides en el sistema nervioso central.
B-endorfina	Adenohipófisis	Efectos opioides en el sistema nervioso central.
Vasopresina (Hormona antidiurética, ADH)	Neurohipófisis	Estimula la reabsorción de agua en el riñón e incrementa la presión sanguínea.
Oxitocina	Neurohipófisis	Estimula la contracción uterina.
Glucagón	Páncreas	Estimula la liberación de glucosa por glucogenólisis y estimula la lipólisis.
Insulina	Páncreas	Estimula la captación de glucosa por glucogenólisis, síntesis de proteínas y lipogénesis.
Gastrina	Estómago	Estimula la secreción gástrica de ácido y pepsinógeno.
Secretina	Intestino	Estimula la secreción pancreática de HCO_3^- .
Colecistocinina (CCK)	Intestino	Estimula el vaciamiento de la vesícula biliar y la secreción pancreáticas de enzimas digestivas y HCO_3^- .
Péptido gastroinhibidor (GIP)	Intestino	Inhibe la secreción ácida gástrica y el vaciamiento gástrico; estimula la liberación pancreática de insulina.
Hormona paratiroides	Paratiroides	Estimula la captación de Ca^{2+} por el hueso, el riñón y el intestino.
Calcitonina	Tiroides	Inhibe la captación de Ca^{2+} por el hueso y el riñón.
Somatomedinas	Hígado	Estimula el crecimiento del cartílago, tiene actividad similar a la insulina.
Factor natriurético atrial (ANF; péptido natriurético atrial, ANP)*	Corazón	Diuresis, natriuresis.
Angiotensina II*	Hígado	Vasoconstricción.
Bradiquinina*	Hígado	Vasodilatación.
Endotelina*	Células endoteliales	Vasoconstricción.

Esteroides		
Glucocorticoides	Corteza suprarrenal	Afecta el metabolismo en diversas formas, disminuye la inflamación e incrementa la resistencia al estrés.
Mineralocorticoides	Corteza suprarrenal	Mantiene el equilibrio salino y acuoso.
Estrógenos	Gónadas	Maduración y funcionamiento de los órganos sexuales secundarios, en particular en mujeres.
Andrógenos	Gónadas	Maduración y funcionamiento de los órganos sexuales secundarios, en particular en hombres; diferenciación sexual masculina.
Progestinas o Progesterona	Ovarios y placenta	Participa en el ciclo menstrual y mantiene el embarazo.
1,25-dihidroxicolecalciferol o HD₃	Dieta y luz solar	Estimula la absorción de Ca ²⁺ por el intestino, el riñón y el hueso.
Derivados de aminoácidos		
Adrenalina	Médula suprarrenal	Estimula la contracción de algunos músculos lisos y relaja otros, incrementa la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, estimula la gluconeogénesis en el hígado y el músculo, estimula la lipólisis en tejido adiposo.
Noradrenalina	Médula suprarrenal	Estimula la contracción arteriolar, disminuye la circulación periférica, estimula la lipólisis en tejido adiposo.
Triyodotironina (T3)	Tiroides	Estimulación general del metabolismo basal .
Tiroxina (T4)	Tiroides.	Se desyoda y se convierte en T ₃ , que estimula el metabolismo basal.

- b) 1. Globulina de Unión a la Tiroxina (TGB), 2. Albúmina Fijadora de Tiroxina (TBA) y 3. Transtiretina o Prealbúmina Fijadora de Tiroxina (TTR o TBPA).
- c) Es un estudio que se realiza para ver la forma de la tiroides; al paciente se le da una cápsula que contiene una pequeña cantidad de Iodo 131 (radiactivo) y se le toma una radiografía donde se ilumina la glándula tiroidea. El fundamento de esto radica en que, al ser el yodo un precursor de la síntesis de las hormonas tiroideas, la glándula lo capta y lo concentra en una relación aproximada de 100:1 respecto

al plasma sanguíneo, gracias a esta concentración tan alta se logra ver a la glándula en la radiografía, en condiciones patológicas la imagen se ve alterada o incompleta.

- d) *Proteínas y polipéptidos*: son de tamaño variable y van desde pocos aminoácidos hasta más de 200 aminoácidos; se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso de las células endocrinas.

Esteroides: son sintetizadas a partir del colesterol, liposolubles y las células endocrinas que las sintetizan, generan vacuolas en el citoplasma para sintetizar a las hormonas esteroides.

Derivadas del aminoácido tirosina: son sintetizadas en el tiroides y en la médula suprarrenal; pueden actuar como hormonas proteicas o esteroides.

- e) Médula suprarrenal: catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina).
Corteza suprarrenal: zona reticular – andrógenos (dehidroepiandrosterona), zona fascicular – glucocorticoides (cortisol) y zona glomerular – mineralocorticoides (aldosterona y DOC)

Capítulo 3. Bioquímica de Neurotransmisores

- a) En las sinapsis químicas donde funcionan como activadores principales en las neuronas post-sinápticas.
- b) Las sinapsis eléctricas son uniones intercelulares de comunicación que poseen canales, que van desde el citoplasma de la neurona pre-sináptica hasta el citoplasma de la neurona post-sinápticas. Esta sinapsis es de tipo bidireccional.
La sinapsis química es donde una sustancia química (neurotransmisor), para a través de las células y se fija a un receptor de membrana específico. Estas sinapsis son unidireccionales.
- c) Pueden clasificarse por su naturaleza: péptido o derivados de aminoácidos como: adrenalina y dopamina.
También pueden clasificarse por su función: inhibitorias o excitativas como: acetilcolina y noradrenalina.
- d) Es sintetizada a partir de colina que se acumula en las neuronas colinérgicas al igual que la acetilCoA, estas dos por acción de la colina acetiltransferasa se sintetiza la acetilcolina en el citoplasma neuronal.
- e) Conocidos también como opiáceos endógenos, por su similitud con derivados de opio, son un tipo de neuropéptido endógeno sintetizado en el cerebro. Su función principal es aliviar el dolor y producir placer de una manera muy eficaz, similar a las drogas, pero no con los mismos riesgos.

Capítulo 4. Sangre

- a) Agua, proteínas plasmáticas, como las albúminas, globulinas y proteínas de la coagulación, destacándose el fibrinógeno, proteínas reguladoras, es decir, enzimas y hormonas, y otros solutos que pueden ser orgánicos o inorgánicos,

como los electrolitos y productos de deshecho del metabolismo de origen orgánico.

- b) Eritrocitos; leucocitos; granulocitos o leucocitos granulares; neutrófilos; eosinófilos; basófilos; agranulocitos o leucocitos agranulares; linfocitos; monocitos; trombocitos o plaquetas.
- c) Proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromático, eritroblasto ortocromático, reticulocito, eritrocito.
- d) Acuaporina 1, Banda 3 (intercambiador aniónico 1), Ca^{2+} ATPasa, Duffy, GLUT1, ICAM-4, Glucoforinas A, B y C, Kell, Kidd.
- e) ABO, Rh, MNSs, Lewis, P, Lutheran, Kell, Duffy y Kidd.

Capítulo 5. Bioquímica del Sistema Muscular

- a) (1) ATPasa, (2) hidroxila y (3) flexión.
- b) (1) voluntarios, (2) muy largas, (3) multinucleadas y (4) un estímulo desde el SNC que llega hasta la motoneurona y genera un potencial de acción.
- c) (1) Permitir que llegue hasta el sarcómero, el potencial de acción, una señal emitida por una motoneurona del SNC.
- d) (1) banda I.
- e) (1) aeróbico, (2) oxida, (3) sarcosomas y (4) la potencia aeróbica máxima.

Capítulo 6. Bioquímica del Sistema Digestivo

- a) La alfa amilasa cataliza la ruptura de los enlaces polimerizantes α (1-4) del almidón proveniente de la dieta.
- b) La célula parietal secreta HCl, el primer paso es la disociación del agua por la membrana junto con la formación de protones y un grupo hidroxilo que junto con el dióxido de carbono forma bicarbonato; el bicarbonato se intercambia con iones cloruro en la membrana basolateral, saliendo por canales iónicos al igual que el potasio que se intercambia por protones. Así los protones y los iones cloruro forman el HCl secretado como parte principal del jugo gástrico.
- c) Cataliza la reacción de conversión de lactosa en glucosa y galactosa, para que puedan ser absorbidas posteriormente.
- d) Bilirrubina no conjugada o indirecta
- e) En algunas patologías como la pancreatitis crónica, la síntesis de proteasas que degradan a las proteínas de la dieta para su reabsorción, no es suficiente, motivo por el que los niveles de proteínas en sangre son bajos provocando hipoalbuminemia.

Capítulo 7. Bioquímica del Sistema Respiratorio

- a) (1) Macrófagos, (2) neumocitos y (3) factor surfactante.
- b) (1) la prolactina, (2) estradiol, (3) tiroxina y (4) la insulina.
- c) (1) SP-A y (2) SP-D.
- d) (1) tensión superficial.

- e) (1) Enfermedad de la membrana hialina, (2) factor surfactante y (3) alveolos.

Capítulo 8. Bioquímica del Sistema Renal

- a) El riñón.
- b) Filtración, reabsorción, secreción y depuración.
- c) Pulmones, riñones, hígado y glándula suprarrenal. Presión arterial.
- d) Renina, angiotensina I y angiotensinógeno.
- e) Los glomérulos, ya que es ahí donde se filtran la mayor parte de las proteínas plasmáticas; se filtran también las células sanguíneas para formar el filtrado glomerular.

Capítulo 9. Regulación del pH Corporal

- a) Es un sistema compuesto de un ácido débil (dador de protones) y su base conjugada (aceptor de protones) que tienden a resistir los cambios de pH al agregar pequeñas cantidades de ácido o base.
- b) Estos son:
 1. Proteínas y aminoácidos: Ante la presencia de cambios en el pH del medio, un aminoácido o una proteína se cargan positiva o negativamente:
 - a. pH ácido → el grupo amino capta un protón, es decir pasa de NH_2 a NH_3^+ adquiriendo una carga positiva.
 - b. pH básico → el grupo carboxilo pierde un protón, es decir pasa de COOH a COO^- adquiriendo carga negativa.
 2. Hemoglobina: Esta molécula resulta ser un amortiguador fisiológico altamente eficiente gracias al cambio de pKa que experimenta al pasar de oxihemoglobina a desoxihemoglobina, cuyas formas están presentes en sangre en todo momento. En un estado de acidez la formación de desoxihemoglobina se favorece y se le unen los protones estabilizando al amortiguador de bicarbonato.
 3. Bicarbonato: El amortiguador funciona cuando disminuye el pH sanguíneo formando con los protones libres y el bicarbonato al ácido carbónico; que a su vez gracias a la anhidrasa carbónica se disocia en CO_2 y agua. En el caso contrario cuando el pH se eleva el ácido carbónico se disocia en protones y bicarbonato, aumentando con ello la captación de CO_2 y disminuyendo el pH; los protones resultantes son eliminados por el riñón, unidos a fosfato (PO_4H_2^-) o como amoníaco (NH_4), mientras que al bicarbonato se reabsorbe o se regenera.
 4. Fosfato: Cuando hay un aumento en el pH, el monohidrógeno fosfato toma los protones y se convierte en dihidrógeno fosfato que se neutraliza con un ión de sodio (Na^+). Por el contrario, cuando el pH disminuye el dihidrógeno fosfato se convierte en monohidrógeno fosfato (que con el sodio forma fosfato dibásico de sodio) y agua.
- c) Se realiza una gasometría, de la cual se obtienen los siguientes parámetros: pH sanguíneo, pO_2 (presión parcial de oxígeno), pCO_2 (presión parcial de dióxido de

carbono), SatO₂ (saturación de oxígeno) y [HCO₃⁻] (concentración de bicarbonato). Este estudio es útil en el diagnóstico de insuficiencia respiratoria y alteraciones en el metabolismo.

- d) El posible diagnóstico consistiría en que el paciente presenta acidosis metabólica como consecuencia de una cetoacidosis diabética (como se mencionó es diabético tipo I) que está intentando ser compensada por hiperventilación.
- e) La hiperventilación (una respiración repentinamente profunda y rápida) provoca la eliminación de mayor CO₂ en los pulmones; de acuerdo al sistema bicarbonato, los hidrógenos producidos en exceso por el metabolismo, en sangre reaccionan con el bicarbonato produciendo ácido carbónico, desintegrándose a su vez en agua y CO₂, este último siendo expulsado por pulmones y causando la hiperventilación. En este caso se aconsejaría hidratar al paciente además de colocar una máscara de oxígeno (aunque esto no detenga la hiperventilación), administración de insulina y no administrar bicarbonato ya que el sistema del paciente espontáneamente intenta volver al equilibrio metabólico.

ABREVIATURAS

3PG	3 - Fosfoglicerato
5-HT	Serotonina
aa	Aminoácido
AC	Acetilcolina
Ac	Anhidrasa carbónica
ACTH	Hormona Estimulante de la Adenocorticotropina
ADH	Hormona antidiurética (vasopresina)
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADP	Adenosín Difosfato
AF-2	Función de activación 2
ALA	Ácido aminolevulínico
AMPc	Adenosín Monofosfato cíclico
AR	Receptores de andrógenos
ATP	Adenosín trifosfato
Na ⁺ /K ⁺ ATPasa	Bomba sodio / potasio ATPasa
Ca ²⁺	Calcio
CATH	Célula troncohematopoyética
CAS	Chemical Abstracts Service
CAT	Colina acetiltransferasa
CCK	Receptor gastrina-colescistocinina
Células ECL	Células enterocromafines
CFU-E	Unidad Formadora de Colonias Eritroides
CFU-GM	Unidad formadora de colonias granulocíticas / macrófagas.

CFU-Meg	Unidad formadora de colonias megacariocíticas
cGMP	Guanosín monofosfato cíclico
Cl ⁻	Cloruro
CO ₂	Dióxido de carbono
CPK	Creatina fosfocinasa
CRH	Factor estimulante de corticotropina
Cys	Cisteína
DA	Dopamina
DAG	D-1,2-diacilglicerol/ diacilglicerol
DBD	Dominio de unión a DNA
D-box	Caja distal
DNA	Acido desoxirribonucleico
DPPC	Dipalmitoilfosfatidilcolina
EDTA	Ácido etilendiaminotetracético
ER	Receptor de estrógenos
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
fL	Femtolitros
F.pl.	Fosfolípido plaquetario
FSH	Hormona Estimulante del Folículo
FSR	Flujo Sanguíneo Renal
FT	Factor tisular
FvW	Factor de von Willebrand
G3P	Gliceraldehído 3-fosfato
G6PD	Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa
GABA	Ácido gamma aminobutírico

GDP	Guanosín difosfato
GH	Somatotropina/Hormona del crecimiento
Gi	Proteínas G inhibidoras
GLUT	Transportador de glucosa
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
CHRH	Hormona liberadora de la hormona de crecimiento
GPCRs	Receptores acoplados a Proteínas G
GR	Receptor de glucocorticoides
Gs	Proteínas G estimuladoras
GSH	Glutación (forma reducida)
GSSG	Glutación (forma oxidada)
Gt	Transducina
GTP	Guanosín trifosfato
H ₂ O ₂	Peróxido
H ₂ CO ₃	Ácido carbónico
H#	Receptor de histamina (# = número)
H ⁺	Iones hidronio
H ⁺ /K ⁺	Bomba de protones e iones potasio
Hb	Hemoglobina
HbO ₂	Oxihemoglobina
HCG	Gonadotropina Coriónica Humana
HCl	Ácido clorhídrico
HCO ³⁻	Bicarbonato
HK / HMWK	Quininógeno de alto peso molecular
HPO ₄ ²⁻	Ion Fosfato monohidrógeno

HRE	Elementos de Respuesta Hormonal (Hormone Response Elements)
HSP90	Proteína de choque térmico 90
HSP70	Proteína de choque térmico 70
IL	Interleucina
IP ₃	Inositol-1,4,5-trifosfato
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry)
K ⁺	Potasio
KHCO ₃	Bicarbonato de potasio
LBD	Dominio de Unión al ligando (Ligand Binding Domain)
LDH	Lactato deshidrogenasa
LH	Hormona luteinizante
mAChR	Receptor muscarínico de acetilcolina
Mg ²⁺	Magnesio
MO	Médula ósea
MR	Receptor de mineralocorticoides
MSH	Hormona Estimulante de los Melanocitos
mV	Milivoltios
Na ⁺	Sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NADP	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (forma oxidada)
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato (forma reducida)
NH ₃	Amoniacó
NH ₄ ⁺	Amonio
NRs	Receptores nucleares (nr)

NT	Neurotransmisor
O ₂	Oxígeno
paCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono
P-box	Caja proximal
PDB	Protein Data Bank
PDBe	Protein Data Bank in Europe
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas
PE	Fosfatidiletanolamina
PF	Punto de Fusión
pH	Potencial de hidrógeno
PIF	Factor Inhibidor de Prolactina
PIP ₂	Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato
PK	Precalicroína
Pka	Calicroína
PKC	Proteína quinasa c
PLA	Fosfolipasa A
PLC	Fosfolipasa C
PLD	Fosfolipasa D
PM	Peso molecular
pO ₂	Presión parcial de oxígeno
POMC	Proopiomelanocortina
PPi	Fósforo inorgánico
PPAR	Receptores de proliferador de peroxisoma
PR	Receptor de progesterona
PRL	Prolactina

PTH	Hormona paratiroidea
RAR	Receptor de Ácido retinoico
RNA	Ácido Ribonucleico
RNAm	Ácido Ribonucleico mensajero
ROR	Receptores retinoides huérfanos
RXR	Receptor de retinoide X
SS/GHIH	Somatostatina/Growth hormone inhibiting hormone (Hormona inhibitoria de la hormona de crecimiento)
SHR	Receptor hormonal esteroideo
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SRIF	Factor inhibitorio-liberador de somatotropina
T ₃	Triyodotironina
T ₄	Tetrayodotironina, tiroxina
TBA	Albúmina Fijadora de Tiroxina
TBG	Globulina Fijadora de Tiroxina
TBPA	Prealbúmina Fijadora de Tiroxina
TCP	Túbulo contorneado proximal
TGO	Transaminasa glutámico – oxalacética
TGP	Transaminasa glutámico - pirúvica
Tm	Transporte máximo
TnC	Troponina C
TnI	Troponina I
TP	Tiempo de Protrombina
TTPa	Tiempo de Tromboplastina Parcial activada

TPCK	Fenilalanilclorometilcetona
TR	Receptor de hormona tiroidea
Try, W	Triptófano
TRH	Hormona liberadora de tirotropina
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides/ Tirotropina
TxA2	Tromboxano A2
VDR	Receptor de Vitamina D
VHM	Vía de la hexosa monofosfato
VSG	Velocidad de sedimentación globular

GLOSARIO

Adipocina. Proteína secretada por los adipocitos están implicadas en la modulación de una serie de respuestas fisiológicas que están involucradas en la regulación del apetito y balance de energía.

Adipocito. Son las células del tejido conectivo que almacenan triacilglicéridos. Se encuentran debajo de la piel y alrededor de órganos como el corazón y los riñones.

ADN. Es un ácido nucleico que contiene las instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos y algunos virus, y es responsable de su transmisión hereditaria.

Anabolismo. Síntesis de moléculas grandes y complejas a partir de precursores pequeños, requiere ATP o formas de reducción almacenadas en el NADPH.

Bioquímica. Ciencia que estudia los procesos químicos que tienen lugar en los seres vivos. Los objetivos de la Bioquímica consisten en estudiar; la composición química de los seres vivos (las biomoléculas); las relaciones que se establecen entre dichos componentes (interacciones); sus transformaciones en los seres vivos (metabolismo); la regulación de dichos procesos (fisiología).

Biosíntesis. La biosíntesis es una reacción química por la cual los seres vivos elaboran sustancias orgánicas complejas a partir de otras más simples con el consecuente gasto de energía metabólica. El ser humano, por ejemplo, a partir de los aminoácidos genera proteínas gracias al proceso de biosíntesis.

Bomba de protones. Es una proteína integral de membrana, capaz de movilizar protones a través de la membrana de la célula, ya sea de la mitocondria o de cualquier otro compartimiento subcelular.

Buffer / Tampón / Amortiguador. Sistema que tiende a mantener el pH casi constante cuando se agregan pequeñas cantidades de ácidos (H⁺) o bases (OH⁻).

Carbohidrato. Son biomoléculas compuestas de subunidades de azúcar, que se pueden unir para formar disacáridos, polisacáridos de almacenamiento y polisacáridos estructurales.

CAS. Chemical Abstracts Service; es una división de la Sociedad Americana de Química, la autoridad mundial dedicada a la investigación y publicación de información química. El número de registro CAS es por lo tanto un número de registro único y estandarizado, designado a una sustancia química en particular y que se enlaza a una gran cantidad de información actualizada sobre la misma.

Catabolismo. Degradación de alimentos y productos almacenados; glúcidos, lípidos o proteínas, en formas de energía utilizables o almacenables.

Célula diana. Célula con un receptor específico para un fármaco, hormona, antígeno, anticuerpo u otra sustancia específica.

Células enterocromafines. Son un tipo de células enteroendocrinas presentes en el epitelio que cubre el lumen del tracto gastrointestinal.

Dominio. Son unidades estructurales compactas en una proteína, formadas por un segmento de una cadena peptídica que se pliegan en forma independiente, con una estructura y función distinguible de otras regiones de la proteína y estabilizadas por las mismas fuerzas que las estructuras terciarias.

Factor intrínseco. Es una glicoproteína producida por las células oxínticas gástricas, se une a la cianocobalamina formando un complejo que es el sustrato necesario para que se absorba en el íleon.

Glándula. Célula o grupo de células epiteliales especializadas que secretan sustancias; puede ser exocrina o endocrina.

Hormona. Es una molécula orgánica producida por una glándula que funciona como “mensajero químico” y actúa sobre células o tejidos vecinos (señalización parácrina) o sobre la propia célula secretora (señalización autocrina).

Ligando. Molécula que proviene del medio extracelular y viaja hasta su célula diana donde se encuentra su receptor.

Lípido. Compuesto orgánico formado por carbono, hidrógeno y oxígeno que por lo general es insoluble en agua pero soluble en alcohol, éter y cloroformo. Ejemplo: triacilglicéridos, fosfolípidos, esteroides y eicosanoides.

Motivo. Es un elemento conservado en la secuencia de aminoácidos o nucleótidos, que habitualmente se asocia con una función concreta; se generan a partir de alineamientos múltiples de secuencias con elementos funcionales o estructurales conocidos. Son útiles para predecir la existencia de esos mismos elementos en otras proteínas de función y estructura desconocida.

Neuromodulador. Sustancia que se sintetiza por la neurona presináptica y que modifica la actividad de un neurotransmisor.

Neuropéptido. Péptido formado durante la transducción sináptica cerebral.

Neurotransmisor. Sustancia sintetizada por una célula nerviosa presináptica, que unida a su receptor en la membrana postsináptica funciona como activador principal alterando el funcionamiento de esta célula.

Obesidad. Aumento del peso corporal superior al 20% del estándar deseable que se produce por una acumulación excesiva de grasas.

Páncreas. Órgano blando oblongo dispuesto a lo largo de la curvatura mayor del estómago y comunicado con el duodeno mediante un conducto. Es al mismo tiempo una glándula exocrina y endocrina.

pH. Medida de la concentración de iones de hidrógeno (H⁺) en una solución. La escala de pH se extiende de 0 a 14.

Proteína de choque térmico. Pertenecen a una familia multigénica con un peso molecular que varía entre los 10 y los 150 kDa. Estas proteínas se encuentran tanto en organismos procariontes como eucariontes y presentan una alta homología a nivel de secuencia nucleotídica y de aminoácidos. Se encuentra principalmente en el citosol y evitar el daño proteolítico.

Proteína. Compuesto orgánico formado por carbono, hidrogeno, oxígeno, nitrógeno y a veces azufre y fósforo; se sintetiza en los ribosomas y está formada por aminoácidos unidos por uniones peptídicas.

Receptor nuclear X retinoide. Regula la respuesta inmunitaria innata del organismo.

Receptor. Proteínas o glicoproteínas que permiten la interacción de determinadas sustancias con los mecanismos del metabolismo celular.

Receptores Nucleares. Constituyen una familia de factores transcripcionales activados por ligando que regulan la expresión de un gran número de genes de forma dependiente del tipo y contexto celular.

Señalización celular. Las células reciben e integran una vasta cantidad de información y la utilizan para tomar decisiones sobre cómo desarrollarse, dividirse, emigrar, adoptar una forma peculiar e incluso morir. Para realizar esto requieren de la transmisión de señales, de las cuales se encargan las proteínas de señalización, que son unidades básicas de información en donde los cambios de estado y conformación son cruciales para llevar a cabo la señalización celular. Este proceso involucra generalmente tres etapas, a) detección del estímulo, b) transferencia de la señal hacia el citoplasma y, c) transmisión de la señal a moléculas efectoras. Las respuestas de esta señalización pueden ser excitatorias, inhibitorias o moduladoras, y pueden alterar el movimiento o forma celular, alterar el metabolismo celular o la expresión génica; es importante mencionar que una misma señal química puede desencadenar respuestas diferentes, dependiendo del tejido o célula blanco, por ejemplo, la acetilcolina puede llevar a una respuesta de relajación en los miocitos, de contracción en las células musculares o de secreción en las glándulas salivales.

Sinapsis. Proceso durante el cual se comunican las neuronas e involucra la formación de un neurotransmisor, su acción y catabolismo.

Sustancia negra. Es una porción heterogénea del mesencéfalo, constituye una porción dorsal del cerebro que se caracteriza por poseer neuronas que contienen neuromelanina, un pigmento oscuro específico del cerebro.

Útero grávido. Útero durante el embarazo.

CONCLUSIÓN

Se elaboró un libro escrito de *Bioquímica del Cuerpo Humano*, a través de la recopilación de información documental, su lectura y selección con la cual se construyeron organizadores gráficos y estrategias de aprendizaje que nos permitieron relacionar conceptos, estructuras, reacciones y metabolismo; asimismo, se realizó un material digital que contiene información básica de diferentes moléculas encontradas en el presente libro, la información provino de diferentes fuentes, principalmente bases de datos actualizadas, artículos y libros; para que el lector consulte estructuras e información adicional que le permitan comprender mejor el contenido de los capítulos en el libro, correlacionando la información adicional de las moléculas con su funcionalidad o participación en diversos procesos bioquímicos. De esa manera se permitió visualizar el fundamento teórico de la bioquímica aplicada a órganos, sistemas, tejidos y células especializadas del cuerpo humano, contenido que va dirigido a los profesionales del área de la salud que requieren estos fundamentos, como los estudiantes de la Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM, para la cual se incluyen temas que integran el programa de la asignatura Bioquímica de Sistemas.

REFERENCIAS

- 1) Acevedo, C.; Contreras, C.; Farias, Y.; Gallegos, P.; Merino, F.; Rojas, F. & Troncoso, J. (2010). *Insulina*. Consultado el 19 de febrero de 2018. Disponible en: <http://insulina10.blogspot.mx/>
- 2) Agamemnon Despopoulos, S. (2001). *Atlas de bolsillo de fisiología*. (5°). España: Harcourt.
- 3) Alberts, B.; Johnson, A. & Lewis, J. (2002). *Biología molecular de la célula*. (4°). Estados Unidos: Garland Science. Consultado el 7 de junio de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26853/>
- 4) Alcántara C. (2010). *La saliva*. Consultado el 21 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://www.estomapaivana.blogspot.mx/2010/06/la-saliva.html>
- 5) Alcaraz Romero, V.M. & Gumá Díaz, E. (2001). *Texto de neurociencias cognitivas*. México: El Manual Moderno.
- 6) Alcázar A., R., Albalade R., M. & De Sequera O., P. (2016). *Trastornos del metabolismo ácido-base*. Consultado el 5 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-trastornos-del-metabolismo-acido-base-22>
- 7) Aldridge, S. (1999). *El hilo de la vida: de los genes a la ingeniería genética*. España: Cambridge.
- 8) Alegre Amor, A.; García Sanz, R.; Giraldo Castellano, P.; Remancha Sevilla, A.F.; De la Rubia Comos, J. & Steegmann, J.L. (2005). *Eritropoyetina en hematología*. España: Médica panamericana.
- 9) Almanza, J., Blancas, G., García, R., & Alarcón, F. (2008). *Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2* en Gaceta Médica México. 144(6). 535-542 p. Consultado el 10 de diciembre de 2017. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n6/68_vol_144_n6.pdf
- 10) Almirón C., E. (2017). *Jugo pancreático*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://studyres.es/doc/2258864/jugo-pancre%C3%A1tico>
- 11) Andy C. Z. (2017). *Glándula pituitaria (hipófisis): anatomía, estructura, funciones, regulación hormonal y enfermedades*. Consultado el 26 de enero del 2018. Disponible en: <https://www.anatolandia.com/2017/08/glandula-pituitaria-hipofisis-anatomia-estructura-funciones-regulacion-hormonal-enfermedades.html>
- 12) Angea acupuncture & yoga. (2015). *Our menstrual cycle*. Consultado el 19 de febrero de 2018. Disponible en: <http://angea.com.au/our-menstrual-cycle/>
- 13) Aranda, A. (2016). *Metabolismo de carbohidratos*. Consultado el 14 de enero de 2018. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/2908460/>
- 14) Arce M., V., & F. Catalina, P. (2006). *Endocrinología. Servicio de publicaciones e intercambio Científico*. España: Universidad de Vigo.
- 15) Arderiu F. (1998). *Bioquímica clínica y patología molecular*. (2°). España: Reverté.
- 16) Ares S., Quero J. & Morreale de E. (2009). *Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia* en Revista Pediátrica de Atención Primaria. 11(16). 173-204 p. Consultado el 17 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v11s16/original4.pdf>

- 17) Arif, S., Mufti, A., & Griffin, J. (2012). *Lo esencial en hematología e inmunología*. (4°). Reino Unido: ELSEVIER.
- 18) Arrondo, J. (2007). *Fisiología hormonal masculina*. Consultado el 15 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/MuestraMaterialDocenteCFSH.pdf>
- 19) Ávila E., Barrera D. & Díaz L. (2007). *Acciones calciotrópicas de la hormona paratiroidea y del sistema endocrino de la vitamina D* en Revista de Investigación Clínica. 59(4). 306-317 p. Consultado el 20 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2007/nn074i.pdf>
- 20) Azwer. (2016). *Riñón*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://pixabay.com/es/ri%C3%B1%C3%B3n-renal-ilustraci%C3%B3n-m%C3%A9dica-1710923/>
- 21) Barbosa C., R.E., Ramos C., M.T., De Montesinos S., A., Rodríguez B., D.C., García M.M., S.L., Jaimes S., J., Lugo Z., G.E., Becerril M., L.T., González R., L.V., Ocharán H., M.E., Beltrán R., O. & Toscano G., J. (2015). *Sustancia P en la inflamación articular* en Revista Hospital Juárez de México. 82(1). 49-54 p. Consultado el 6 de diciembre del 2017. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2015/ju151h.pdf>
- 22) Barrett, K., Barman, S., Boitano, S. & Brooks, H. (2010). *Ganong: Fisiología Médica*. (23°). México: McGrawHill.
- 23) Barrett, K.E. (2017). *Capítulo 56: Formación, secreción y almacenamiento de la bilis*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1501§ionid=101809044>
- 24) Baudrand, R., Arteaga, E., & Moreno, M. (2010). *El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad* en Revista Médica Chile. 138(1). 1294-1301 p. Consultado el 12 de diciembre de 2017. Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138n10/art%2015.pdf>
- 25) Bayer AG. (2018). *Thrombosis adviser: Hemostasia*. Consultado el 26 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.thrombosisadviser.com/es/trombosis/hemostasia/>
- 26) Bayer AG. (2018). *Thrombosis adviser: la cascada de coagulación*. Consultado el 26 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.thrombosisadviser.com/es/trombosis/cascada-de-coagulacion/>
- 27) Becerra N., A. (2016). *Tripsina y Quimotripsina*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://emecolombia.foroactivo.com/t429-tripsina-y-quimiotripsina>
- 28) Becton Dickinson. (2014). *Acerca de los tubos BD Vacutainer*. Consultado el 26 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.bd.com/scripts/mexico/vacutainer/productsdrilldown.asp?CatID=466&SubID=1875&siteID=20317&d=&s=mexico%2Fvacutainer&sTitle=Mexico+Vacutainer&metaTitle=Acerca+de+los+Tubos+BD+Vacutainer%C2%AE&dc=mexico%2Fvacutainer&dcTitle=Mexico+Vacutainer>

- 29) Bentancur H., D. (2009). *Fases fisiológicas del ejercicio*. Consultado el 27 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://danielabetancur.blogspot.mx/2009/04/metabolismo-muscular.html>
- 30) Berg, J.M.; Tymoczko, J.L. & Stryer, L. (2002). *Biochemistry*. (5°). Estados Unidos: WH Freeman. Consultado el 7 de junio de 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22418/>
- 31) Bermúdez, V., Bermúdez, F., Arraiz, N., & Leal, E. (2007). *Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución* en Archivos venezolanos de Farmacología y terapéutica. 27(2). 76-86 p. Consultado el 21 de diciembre de 2017. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/242619290 Transportadores de glucosa clasificacion estructura y distribucion](https://www.researchgate.net/publication/242619290_Transportadores_de_glucosa_clasificacion_estructura_y_distribucion)
- 32) Best & Taylor. (2010). *Bases fisiológicas de la práctica médica*. (14°). Argentina: Médica Panamericana.
- 33) Biasini, R. (2017). *Plasma membrane*. Consultado el 16 de octubre del 2017. Disponible en: <https://www.123rf.com/clipart-vector/membrane.html?mediapopup=16755654>
- 34) BioCancer. (2010). *Receptores con Actividad Tirosina Kinasa*. Consultado el 28 de julio del 2017. Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/1115/41-receptores-con-actividad-tirosina-kinasa-autofosforilacion>
- 35) Biopsicología. (2012). *Guanidil ciclase*. Consultado el 17 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.biopsicologia.net/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/2.2.3.-guanidil-ciclase>
- 36) Blanco S., E. (2017). *La Felicidad Viene de Dentro*. Consultado el 16 de octubre de 2017. Disponible en: <https://neuwritesd.org/en-espanol/la-felicidad-viene-de-dentro/>
- 37) Boeree G., C. (2017). *La Neurona*. Consultado el 16 de octubre de 2017. Disponible en: <http://webpace.ship.edu/cgboer/genesp/neuronas.html>
- 38) Boron, W., & Boulpaep, E. (2017). *Fisiología Médica*. (3°). España: ELSEVIER.
- 39) Botella Ll., J. (1997). *El útero: Fisiología y Patología*. España: Díaz de Santos.
- 40) Bover J., Egido J., Fernández G. E., Praga M., Solozábal C. C., Torregrosa V. J. & Martínez C. A. (2015). *Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad crónica* en Revista Nefrología. 35(1). 28-41 p. Consultado el 20 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-vitamina-d-receptor-vitamina-d-e-importancia-su-activacion-el-X0211699515055060>
- 41) Brandan C., N., Llanos, I. C., Rodríguez N., A. & Ruiz D., D. A. N. (2010). *Hormonas Tiroideas*. Consultado el 16 de octubre del 2017. Disponible en: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/tiroideas.pdf>
- 42) Brandan N., Llanos I., Miño C., Ragazzoli M. & Ruiz D. (2007). *Hormonas Hipotalámicas e Hipofisarias*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.uaz.edu.mx/histo/Biologia/FaiUnneAr/Pdf/hipotalamo.pdf>
- 43) Brandan N., Llanos I., Reyes J. & Rodríguez A. (2011). *Hormonas Hipotalámicas e Hipofisarias*. Consultado el 17 de septiembre de 2017. Disponible en:

- <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hhh.pdf>
- 44) Brandan, N.C.; Llanos, I.C. & Rodríguez, A.N. (2012). *Regulación hormonal del balance fosfocálcico*. Consultado el 16 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/fosfocalcico.pdf>
- 45) Brandan, N.C.; Llanos, I.C.; Horak, F.A.; Tannuri, H.O. & Rodríguez, A.N. (2014). *Principios de endocrinología*. Universidad Nacional del Nordeste. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/PRINCIPIOS%20DE%20ENDOCRINOLOG%C3%8DA.pdf>
- 46) Brandan, N.C.; Llanos, I.C.; Horak, F.A.; Tannuri, H.O. & Rodríguez, A.N. (2014). *Hormonas tiroideas*. Universidad Nacional del Nordeste. Consultado el 13 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014%281%29.pdf>
- 47) Brandan, N.C.; Llanos, I.C.; Miño, C.A. & Rodríguez, A. (2011). *Hormonas pancreáticas*. Consultado el 20 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hpancreas.pdf>
- 48) Brunetti, A. (2014). *La vitamina D: todo lo que hay que saber*. Consultado el 15 de diciembre de 2017. Disponible en: https://cienciaybiologia.com/vitamina-d/#Nomenclatura_y_estructura_quimica_de_la_vitamina_D
- 49) C. Z., A. (2017). *Energética de la contracción muscular*. Consultado el 14 de junio de 2017. Disponible en: <http://www.bioquimicayfisiologia.com/2014/03/energetica-de-la-contraccion-muscular.html>
- 50) Cabrera C. M. (2011). *Sistema renina-angiotensina-aldosterona*. Consultado el 22 de octubre del 2017. Disponible en: http://www.hgucr.es/wp-content/uploads/2011/12/eje_renina-angiotensina-aldosteromna.pdf
- 51) Cadena, R. (2012). *Intoxicación por metales pesados*. Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://intoxicacionpormetalespesados.blogspot.mx/2012/12/plomo-el-plomo-es-un-metal-solido.html>
- 52) Calderón M., F.J. & Legido A., J.C. (2002). *Neurofisiología aplicada al deporte*. España: Tebar.
- 53) Campos, R. (2012). *Receptores acoplados a proteínas G (efector: adenilil ciclasa)*. Consultado el 4 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.telmeds.org/wp-content/uploads/2012/04/Receptores-acoplados-a-prote%C3%ADnas-G.pdf>
- 54) Carbajal Azcona, A. (2013). *Manual de Nutrición y Dietética*. Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/458-2013-07-24-cap-13-digestion-absorcion.pdf>
- 55) Carballo Coach, L. (2017). *Fibras musculares: todo lo que necesitas saber para sacar el máximo potencial de tu entrenamiento*. Consultado el 26 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.fitnessenlanube.com/fibras-musculares/>

- 56) Cardinali, D. (2007). *Neurociencia aplicada: sus fundamentos*. Argentina: Médica Panamericana.
- 57) Carrillo E., González S. & Calvo C. (2004). *Uso de la vasopresina en estado de choque* en Gaceta Médica de México. 140(1). Consultado el 11 de septiembre de 2017. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000100012
- 58) Castaño, K. (2015). *Vías metabólicas en las que interviene la insulina*. Consultado el 23 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://es.slideshare.net/kathe777/vas-metablicas-en-las-que-interviene-la-insulina-50698984>
- 59) Castro, E. (2004). *Proteínas G heterotiméricas*. Consultado el 16 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.biorom.uma.es/contenido/proteinasG/trimer.html>
- 60) Cecyte ATPS. (2013). *Conceptos y clasificación de las hormonas*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://wikibioquimica.blogspot.mx/2013/05/321-conceptos-y-clasificacion-de-las.html>
- 61) Chamizo Pestana, E.G. (1995). *Patología especial y diagnóstico de las enfermedades de los animales domésticos*. México: Universidad Autónoma de Baja California.
- 62) Ciencias Biológicas. (2017). *Ovogénesis*. Consultado el 14 de diciembre del 2017. Disponible en: https://www.google.com.mx/search?q=ovogenesis&safe=active&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwipt6_V2YrYAhXCPCYKHcnkDTkQ_AUICigB&biw=681&bih=610#imgrc=UJqgZhQaMUnerM
- 63) Cienfuegos, A. (2010). *Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones* en Revista Col Gastroenterol. 25(1). 94-98 p. Consultado el 22 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n1/v25n1a18.pdf>
- 64) Clínica DAM. (2009). *Análisis de HAD*. Consultado el 13 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.clinicadam.com/salud/5/003702.html>
- 65) Cnedrós, J. (2006). *Estudio farmacocinético de análogos de la somatostatina*. Consultado el 8 de diciembre de 2017. Disponible en: http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/1612/01.JMCC_INTRODUCCION.pdf
- 66) Cobián, Amanda & Eguiarte, Luis E. (2002). *Estructura y complejidad del genoma humano* en Revista Ciencias. 125(1). Consultado el 6 de agosto del 2017. Disponible en: <http://www.revistaciencias.unam.mx/es/85-revistas/revista-ciencias-68/732-estructura-y-complejidad-del-genoma-humano.html>
- 67) CogniFit. (2017). *Funciones Cerebrales*. Consultado el 27 de mayo del 2017. Disponible en: <https://www.cognifit.com/es/funciones-cerebrales>
- 68) Colomer, J. (2004). *Tipos de fibras musculares y su relación con el deporte*. Consultado el 26 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.hsnstore.com/blog/tipos-de-fibras-musculares-su-relacion-con-el-deporte/>

- 69) Contreras, R. (2014). *Composición iónica de la saliva*. Consultado el 22 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://biologia.laguia2000.com/fisiologia-animal/composicion-ionica-de-la-saliva>
- 70) Costanzo, L. (2014). *Fisiología*. (5°). España: ELSEVIER.
- 71) Cummings, B. (2001). *What is an example of a red blood cells diagram?* Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.quora.com/What-is-an-example-of-a-red-blood-cells-diagram>
- 72) Curiel B., J., Espinoza A., L.E. & Osio G., J.M. (2017). *Receptores de superficie celular*. Consultado el 3 de agosto del 2017. Disponible en: https://www.academia.edu/13927107/RECEPTORES_DE_SUPERFICIE_CELULAR?auto=download
- 73) Curiosoando. (2016) *¿Cómo se contrae un músculo esquelético?* Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://curiosoando.com/contraccion-del-musculo-esqueletico>
- 74) Curiosoando. (2016) *¿Qué células producen el ácido del estómago?* Consultado el 22 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://curiosoando.com/que-celulas-producen-el-acido-del-estomago>
- 75) Curiosoando. (2016) *¿Qué tipo de músculos hay en el sistema muscular humano?* Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://curiosoando.com/que-tipos-de-musculos-hay-en-el-sistema-muscular-humano>
- 76) Davalos, Y. (2015). *Lípidos. Digestión y absorción. Metabolismo de lípidos*. Consultado el 14 de enero de 2018. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/3938379/>
- 77) De erice, E., González, A. (2012). *Biología: la esencia de la vida*. (2°). México: McGrawHill.
- 78) De La Serna, F. (2010). *Sistema renina-angiotensina-aldosterona*. Consultado el 22 de octubre del 2017. Disponible en: http://www.fac.org.ar/edicion/inscac/cap04_2010.pdf
- 79) Debian. (2001). *Histología General*. Consultado el 11 de enero de 2018. Disponible en Biocel: <http://157.88.208.5/~biocel/Practicas/PHistologia/practica8gen.html>
- 80) Denisse, K. (2014). *Hematopoyesis*. Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.slideshare.net/kathyfonseca21/hematopoyesis-32651187>
- 81) DePinho, R. (2002). *Anatomy of the pancreas*. Consultado el 23 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc949/figures/1>
- 82) Devlin, T.M. (2008). *Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas*. (4°) España: Reverté.
- 83) Dias M., F. (2014). *Procariotos e Eucariotos. Organelas e diferenciação celular*. Consultado el 2 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://salabioquimica.blogspot.mx/2014/04/organelas-citoplasmaticas.html>
- 84) Diaz A., A. (2015). *Transducción de señales*. Consultado el 17 de octubre del 2017. Disponible en: <https://es.slideshare.net/AlbertoDiazAnel/transduccion-de-seales-44319293>

- 85) Díaz Hernández, D. P., & Burgos Herrera, L. C. (2006). *¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular?* en Revista IATREIA. 15(3). 179-189 p. Consultado el 21 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v15n3/v15n3a4.pdf>
- 86) Diplomado en Ultrasonografía Médica. (2016). *Anatomía de la Glándula Tiroides*. Consultado el 16 de octubre del 2017. Disponible en: <http://diplomadomedico.com/anatomia-la-glandula-tiroides/>
- 87) Diplomado en Ultrasonografía Médica. (2017). *Anatomía de útero y ovarios*. Consultado el 14 de diciembre del 2017. Disponible en: https://www.google.com.mx/search?q=ovario+anatomia&safe=active&tbm=isch&tb_o=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwjchYyUuIrYAhVLJCYKHXXCBEkQsAQIJw&biw=1366&bih=637#imgrc=oj5btGhdfrTuYM
- 88) Domínguez García A., Castaño Gonzáles L.A., Pérez Nanclares G., Quintero González S. & Caballero Fernández E. (2013). *Aspectos clínicos en dos casos de pseudohipoparatiroidismo (ia y ib) y estudio molecular del locus GNAS* en Revista Anales de Pediatría. 79(5). 319-324 p. Consultado el 25 de enero del 2018. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/aspectos-clinicos-dos-casos-pseudohipoparatiroidismo/articulo/S1695403313001306/>
- 89) Donnersberger, A. B. & Lesak, A. E. (2002). *Libro de laboratorio de anatomía y fisiología*. (7°). España: Paidotribo.
- 90) Drake, R., Wayne, Volgl, A. & Mitchell, M. (2013). *Gray Anatomía Básica*. España: Elsevier.
- 91) Duque Ramírez, L.G. & Rubio Vanegas, H. (2006). *Semiología médica integral*. Colombia: Universidad de Antioquia.
- 92) Dvorkin, M.A.; Cardinali, D.P. & Iermoli, R.H. (2010). *Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica*. (14°). Argentina: Médica panamericana.
- 93) Editorial Fundapoyarte. (2017). *Anatomía del hígado*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: [http://www.fundapoyarte.org/contenidos/ANATOMIA_DEL_HIGADO\[1\].pdf](http://www.fundapoyarte.org/contenidos/ANATOMIA_DEL_HIGADO[1].pdf)
- 94) EDU. (2017). *El ciclo femenino*. Consultado el 14 de diciembre del 2017. Disponible en: http://www.edu.xunta.gal/centros/ieschapela/ql/system/files/EL+CICLO+FEMENIN_O.pdf
- 95) Educarchile. (2007). *Anatomía del sistema excretor y excreción*. Consultado el 20 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.educarchile.cl/ech/pro/app/detalle?ID=137263>
- 96) Endorfina. (2010). *Síntesis de endorfinas*. Consultado el 5 de diciembre del 2017. Disponible en: <http://fisoendorfina.blogspot.mx/2010/07/inicios.html>
- 97) Escuredo, B., Sanchez, J., & Borrás, F. (2002). *Estructura y función del cuerpo humano*. (2°). España: McGrawHill.
- 98) España, S. (2017). *Los aminoácidos*. Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://dietetica.casapia.com/los-aminoacidos/los-aminoacidos-informacion-completa.html#Funciones>

- 99) Espinoza L., G. (2016). *Regulación de expresión génica en eucariontes*. Consultado el 6 de agosto del 2017. Disponible en: http://fbio.uh.cu/sites/genmol/confs/conf7/p03_euc.htm
- 100) Euripedes, J., Pinotsis, N., Ghisleni, A., & Salmazo, A. (2014). *The Structure and Regulation of Human Muscle α -Actinin* en Cell 159(6). 1447-1460 p. Consultado el 25 de enero de 2018. Disponible en: [http://www.cell.com/cell/pdfExtended/S0092-8674\(14\)01428-7](http://www.cell.com/cell/pdfExtended/S0092-8674(14)01428-7)
- 101) Facultad de Estudios Vizcaya. (2017). *Músculos. Anatomía, función y fisiología de la fibra muscular*. Consultado el 25 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://www.fisioterapia-online.com/articulos/como-es-un-musculo>
- 102) Facultad de Medicina. (2014). *Laboratorio de bioquímica clínica*. Consultado el 1 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.fmed.uba.ar/depto/bioqhum/TP%20%2014%20Bioquimica%20Clinica-Sangre%20y%20orina.pdf>
- 103) Farlex. (2012). *Dipsógeno. Spanish – English Medical Dictionary*. Consultado el 11 de enero de 2018. Disponible en: <https://es.thefreedictionary.com/dipsogeno>
- 104) Febus, C. (2015). *Metabolismo de los lípidos*. Consultado el 14 de enero de 2017. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/149395/>
- 105) Federación Mundial de Hemofilia. (2014). *Trastornos de la coagulación: el proceso de la coagulación*. Consultado el 26 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=1314>
- 106) Fernández LI., P. (2000). *Fisiología molecular del mecanismo de concentración urinario, papel de las acuaporinas renales* en Revista de Nefrología. 20(6). 486-494 p. Consultado el 11 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-fisiologia-molecular-del-mecanismo-concentracion-urinario-papel-las-aquaporinas-renales-X0211699500035672>
- 107) Fernández R., M. L. (2000). *Caracterización del complejo Surfactante Pulmonar: Estudio de la estructura y función de la proteína A (SP-A)*. España: Universidad Complutense de Madrid.
- 108) Fernández Tresguerres, J.A. (2017). *Páncreas endócrino*. Consultado el 20 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134369990>
- 109) Filgueira, E. (2008). *Fisiología de la acción de la insulina*. Consultado el 22 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.alfinal.com/Salud/insulina.php>
- 110) Flores M. (2015). *File:Hipot.jpeg*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hipot.jpeg>
- 111) Flores Rivera, O.I.; Ramírez Morales, K.; Meza Márquez, J.M. & Nava López, J.A. (2014). *Fisiología de la coagulación* en Revista Mexicana de Anestesiología. 37(2). S382 – S386 p. Consultado el 26 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas142c.pdf>
- 112) Flores S., M.E. & Segura T., J.E. (2005). *Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico* en Revista Mexicana de

- Neurociencia. 6(4). 315-326 p. Consultado el 5 de diciembre del 2017. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2005/rmn054f.pdf>
- 113) Flores Sandoval, X. Y. (S/F). *Sistema muscular*. Consultado el 5 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://sites.google.com/site/lacienciaesunmundo/protejamos-nuestra-salud/sistema-muscular>
- 114) Flórez, J. (2014). *Farmacología humana*. (6°). España: Masson.
- 115) Fortich, Á. (2015). *Fisiología de la secreción de insulina y glucagón*. Consultado el 23 de diciembre de 2017. Disponible en: [https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiologia de la Secrecion de Insulina AJ Fortich.pdf](https://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiologia_de_la_Secrecion_de_Insulina_AJ_Fortich.pdf)
- 116) Fuentes A. (1968). *Bioquímica clínica y Patología molecular*. Volumen II. (2°). España: Reverté.
- 117) Gama Fuentes, M. A. (2004). *Biología*. (2°). España: Prentice Hall.
- 118) García C., C. (2006). *Las versátiles proteínas zinc fingers* en Revista Química viva. 1(5). 8 – 18 p. Consultado el 6 de agosto del 2017. Disponible en: <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v5n1/garcia.pdf>
- 119) García García C. (2016). *Fisiología tiroidea* en Revista Médico internista del Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz. 32(5). 569-575 p. Consultado el 26 de enero del 2018. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim165i.pdf>
- 120) García Luna, P.P. & López Gallardo, G. (2007). *Evaluación de la absorción y metabolismo intestinal* en Revista Nutrición Hospitalaria. 22(2). 5-13 p. Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia1.pdf>
- 121) García S., J.A. (2011). *Receptores acoplados a proteínas G y su desensibilización* en Revista Odontológica Mexicana. 15(4). 210 – 213 p. Consultado el 17 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rom/v15n4/v15n4a1.pdf>
- 122) García T., B. E., Delfín S., O., Lavandero E., A. M. & Saldaña B., A. (2012). *Principales proteínas salivales: estructura, función y mecanismos de acción* en Revista Habanera de Ciencias Médicas. 11(4). 450-456 p. Consultado el 21 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revhabciemmed/hcm-2012/hcm124d.pdf>
- 123) Gartner, L. & Hiatt, J. (2008). *Texto de atlas de Histología*. España: McGrawHill.
- 124) Gómez J., G. (2012). *Proteínas G*. Consultado el 7 de agosto del 2017. Disponible en: <http://www.biopsicologia.net/es/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/2.2.1.-prote%C3%ADnas-g>
- 125) Gómez, E. (2013). *Médula ósea roja o amarilla*. Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: http://www.educa.madrid.org/web/cc.nsdelasabiduria.madrid/Ejercicios/3_ESO/Locomotor/Medula_tipos.htm

- 126) Gómez, S. (2014). *El miocardio: el músculo del corazón*. Consultado el 19 de junio de 2017. Disponible en: <https://mianatomia.wordpress.com/2014/11/24/el-miocardio-el-musculo-del-corazon/>
- 127) González C., Ma. L. (2012). *Vitamina D en la Enfermedad Renal Crónica*. Consultado el 20 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-vitamina-d-enfermedad-renal-cronica-XX342164212000712#fig1>
- 128) González H., Á. (2010). *Principios de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. España: ELSEVIER.
- 129) Granada Ybern., M.L. (2006). *Factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de transporte* en Revista Endocrinología Nutricional. 53(7). 467-475 p. Consultado el 7 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-pdf-S1575092206711330-S300>
- 130) Grant L., A. (2016). *Formación de la orina*. Consultado el 20 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.telmeds.org/wp-content/uploads/2016/11/FORMACION-DE-LA-ORINA.pdf>
- 131) Greenspan Gardner G. & Shoback D. (2012). *Greenspan: Endocrinología básica y clínica*. (9°). México: McGrawHill.
- 132) Guyton, A., & Hall, J. (2016). *Tratado de fisiología médica*. (13°). España: ELSEVIER.
- 133) Hayes N. (2017). *Neurona*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://pixabay.com/es/neurona-rel%C3%A9-de-la-neurona-1979531/>
- 134) Henry O., J. & López S., C. (2011). *Actualización en el funcionamiento de la glándula tiroides en caninos. Primera parte: Funcionamiento normal* en Revista Biosalud. 10(1). 99-112 p. Consultado el 16 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biosa/v10n1/v10n1a09.pdf>
- 135) Hernando Avendaño, L.; Aljama García, P.; Arias Rodríguez, M.; Caramelo Díaz, C.; Egido de los Ríos, J. & Lamas Peláez, S. (2009). *Nefrología clínica*. España: Médica Panamericana.
- 136) Herranz Martín, F. (2016). *Relación y coordinación: el sistema endocrino*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://disfrutadelabiologiaygeologia.blogspot.mx/2016/05/>
- 137) Herrera, E., Ramos, M., & Roca, P. (2014). *Bioquímica básica: Base molecular de los procesos fisiológicos*. España: ELSEVIER.
- 138) Huesca, D. (2015). *Jugos gástricos, pancreáticos y biliares*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://www.dphuesca.es/documents/11916/024cba50-ac00-42c2-a5ca-2ec877ac1646>
- 139) Iarocci, T. (2017). *Understanding & treating polycythemia vera*. Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.verywell.com/polycythemia-vera-disorder-overview-2252550>

- 140) Iglesias R., B. Z. (2011). *Sistema Respiratorio*. Consultado el 27 de octubre del 2017. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/sistema_respiratorio_1.pdf
- 141) Ikonnikov, G. & Wong, E. (2013). *Cardiomyocyte contractile cycle*. Consultado el 17 de julio de 2017. Disponible en: <http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/contractilecycle/>
- 142) Illera Martín, M.; Illera del Portal, J. & Illera del Portal, J.C. (2000). *Vitaminas y minerales*. España: Editorial Complutense.
- 143) Infomed. (2017). *Gonadotrofina coriónica*. Consultado el 10 de diciembre del 2017. Disponible en: http://www.sld.cu/servicios/medicamentos/medicamentos_list.php?id=618
- 144) IQB. (2012). *Calcitonina*. Consultado el 20 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c005.htm>
- 145) IQB. (2016). *Metabolismo del hierro*. Consultado el 14 de enero de 2017. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/bioquim/cap11/c11s07.htm#bilirrubina>
- 146) Ira Fox, S. (2011). *Fisiología humana*. (12°). Colombia: McGrawHill.
- 147) Jaimez Melgoza, R. (2013). *Estrógenos de uso clínico en Mensaje Bioquímico*. 37(1). 261-274 p. Consultado el 14 de diciembre del 2017. Disponible en: http://bq.unam.mx/wikidep/uploads/MensajeBioquimico/Mensaje_Bioq13_V37p261-274_Ruth_Jaimez.pdf
- 148) Javeriana. (2017). *Fisiología pancreática*. Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/autoestudio/FISIOLOGIAPANCREAS.PDF>
- 149) Jeukendrup, A. E. (2014). *Carbohidratos de transporte múltiple y sus beneficios*. Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://www.gssiweb.org/es-mx/Article/sse-108-carbohidratos-de-transporte-m%C3%BAltiple-y-sus-beneficios>
- 150) Jiménez Gutiérrez, A. (2007). *Entrenamiento personal. Bases, fundamentos y aplicaciones*. (2°). España: INDE Publicaciones.
- 151) Jiménez L., F. (2003). *Biología celular y molecular*. México: Pearson.
- 152) Karp, G. (2009). *Biología celular y molecular: Conceptos y experimentos*. (5°). México: McGrawHill.
- 153) Khan Academy. (2017). *Introducción a la señalización celular: ligandos y receptores*. Consultado el 4 de junio del 2017. Disponible en: <https://es.khanacademy.org/science/biology/cell-signaling/mechanisms-of-cell-signaling/a/signal-perception>
- 154) King Strasinger, S. & Schaub Di Lorenzo, M. (2010). *Análisis de orina y de los líquidos corporales*. (5°). China: Médica panamericana.
- 155) King, M.W. (2015). *Bioquímica del músculo*. Consultado el 26 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/muscle-sp.php#proteins>

- 156) King, M.W. (2016). *Cascada intrínseca de la coagulación*. Consultado el 26 de enero de 2018. Disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/blood-coagulation-sp.php>
- 157) King, M.W. (2016). *Hormonas peptídicas: receptores para hormonas peptídicas*. Consultado el 13 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/peptide-hormones-sp.php#basics>
- 158) King, W. (2016). *Introducción a las membranas biológicas*. Consultado el 4 de junio de 2017. Disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/membranes-sp.php>
- 159) Koepfen, B. & Stanton, B. (2009). *Fisiología*. (6°). Amsterdam: ELSEVIER.
- 160) Koolman, J. & Röhm, K.H. (2012). *Bioquímica humana: texto y atlas*. (4°). España: Médica Panamericana.
- 161) Lacey. (2014). *Metabolismo*. Consultado el 14 de enero de 2017. Disponible en: <https://www.slideserve.com/lacey/metabolismo-caracteristicas-metabolismo-de-los-carbohidratos>
- 162) Laguna, J.; Piña, E.; Martínez Montes, F.; Pardo Vázquez, J.P. & Riveros Rosas, H. (S/F). *Bioquímica de Laguna*. Consultado el 16 de diciembre de 2017. Disponible en: http://www.manualmoderno.com/apoyos_electronicos/9786074482911/galeria_entrada.php?cap=12&imagen_inicial=21
- 163) Langman J., Sadler T.W. (2007). *Embriología médica con orientación clínica*. (10°). España: Médica Panamericana.
- 164) Larry Kenney, W., Wilmore, J.H. & Costill, D.L. (2012). *Fisiología del deporte y el ejercicio*. (5°). Estados Unidos de América: Médica Panamericana.
- 165) Latarget, M. & Ruiz L., A. (2008). *Anatomía Humana*. (4°). Argentina: Médica Panamericana.
- 166) Leal, L. & Ochoa, M. (2013). *Importancia clínica de los factores de crecimiento parecidos a la insulina* en Gaceta Médica de México. 139(6). 589-599 p. Consultado el 6 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2003/gm036h.pdf>
- 167) Leite, A. (2013). *Síntesis de bilis y bilirrubina*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://es.slideshare.net/alexandroflorianoleite5/sintesis-de-bilis-e-bilirrubina-2>
- 168) Lookformedical. (2017). *Glicentina*. Consultado el 20 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://lookformedical.com/definitions.php?q=Glicentina&lang=2>
- 169) Lopategui C., E. (2003). *El sistema muscular: Función durante el reposo*. Consultado el 25 de noviembre de 2017. Disponible en: <http://www.saludmed.com/FisiolEj/MuscN.html>
- 170) López, A.; Varela, M.; Arias, F. & Rodríguez, M. (2012). *Sistema músculo esquelético*. Consultado el 14 de junio de 2017. Disponible en: <https://es.slideshare.net/mechasvr/sistema-musculoesqueletico-14265832>
- 171) Lorenzo T., F. (2007). *Citología del tracto genital femenino y de la glándula mamaria*. España: Vértice.

- 172) Lozano, J., Galindo, J., García, J., & Martínez, J. (2005). *Bioquímica y Biología molecular para ciencias de la salud*. (3°). España: McGrawHill.
- 173) Lynch J., J. (2006). *Skull and brain sagittal section*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skull_and_brain_sagittal.svg
- 174) Malgor V. (2017). *Capítulo 26: Farmacología de las hormonas sexuales femeninas*. 192-210 p. Consultado el 14 de diciembre del 2017. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/cap26_femen.pdf
- 175) Mandal A. (2012). *¿Qué es el hipotálamo?* Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: [https://www.news-medical.net/health/What-is-the-Hypothalamus-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-the-Hypothalamus-(Spanish).aspx)
- 176) Mandal A. (2014). *Biosíntesis de la Serotonina*. Consultado el 1 de junio de 2017. Disponible en: [http://www.news-medical.net/health/Serotonin-Biosynthesis-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Serotonin-Biosynthesis-(Spanish).aspx)
- 177) Manual Moderno. (2017). *Capítulo 32. Regulación de la expresión genética*. Consultado el 20 de febrero de 2018. Disponible en: http://www.manualmoderno.com/apoyos_electronicos/9786074482911/galeria_entrada.php?cap=32&imagen_inicial=20
- 178) Marieb, E. (2008). *Anatomía y fisiología humana*. (9°). España: PEARSON.
- 179) Mariniello, B., Ronconi, V., Rilli, S., & Bernante, P. (2006). *Adipose tissue 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in obesity and Cushing's syndrome* en *Europe Journal Endocrinology*. 155(1). 435-441 p. Consultado el 12 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.eje-online.org/content/155/3/435.full.pdf>
- 180) Mathews, C., & Van, H. (2002). *Bioquímica*. España: PEARSON EDUCATION.
- 181) Mattiazzi, A. & Vila Petroff, M. (2016). *Capítulo 37. Fisiología del miocito cardíaco*. Consultado el 4 de junio de 2017. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/1/pdf/libro-hipertension/Cap.037.pdf>
- 182) Mckee, T. & McKee, J. (2013). *Bioquímica: las bases moleculares de la vida*. (5°). México: McGrawHill.
- 183) McMaster Physiopathology Review. (2016). *Fisiología de la conducción cardíaca y la contractilidad: ciclo contráctil*. Consultado el 17 de julio de 2017. Disponible en: <http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/>
- 184) Medicina molecular FIBAO. (2008). *Receptores unidos a proteínas G*. Consultado el 4 de junio del 2017. Disponible en: <http://medmol.es/temas/73/>
- 185) MedlinePlus. (2017). *Acidosis metabólica*. Consultado el 5 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000335.htm>
- 186) Mejía Jervis, T. (2017). *¿Cuáles son las funciones del tejido muscular?* Consultado el 4 de junio de 2017. Disponible en: <https://www.lifeder.com/funciones-tejido-muscular/>

- 187) Merino P., J. & Noriega B., M. J. (2016). *Tema 6. Bloque II. Señales químicas*. Consultado el 4 de junio del 2017. Disponible en: <https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%25206-Bloque%2520II-Senales%2520Quimicas.pdf>
- 188) Mestre F., C. (2012). *Hormonas sexuales*. Consultado el 16 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/hormonas-sexuales/>
- 189) Ministerio de Salud. (2017) *¿Qué es la sangre?* Consultado el 2 de diciembre de 2017. Disponible en: http://www.salud.gob.ar/disaha/index.php?option=com_content&view=article&id=315&Itemid=39
- 190) Mohammad-Zadeh, L.F. (2008). *Serotonin: a review* en Southern Arizona Veterinary Specialty and Emergency Center. 3(13). 187 – 199 p. Consultado el 16 de octubre de 2017. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x/full>
- 191) Molekuul. (2017). *Estructura química de una molécula de glucagón*. Consultado el 20 de diciembre de 2017. Disponible en: https://es.123rf.com/photo_16647665_estructura-quimica-de-una-molecula-de-glucagon-el-glucagon-es-una-hormona-peptidica-producida-en-el-.html
- 192) Montalvo A., C.E. (2011). *Sistema locomotor*. Consultado el 26 de noviembre del 2017. Disponible en: http://histologiaunam.mx/descargas/ensenanza/portal_recursos_linea/apuntes/tejido_muscular_montalvo_2011.pdf
- 193) Montalvo Arenas, C. E. (2013). *Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina. Tejido sanguíneo y hematopoyesis*. Consultado el 1 de diciembre de 2017. Disponible en: http://histologiaunam.mx/descargas/ensenanza/portal_recursos_linea/apuntes/Tejido_sanguineo.pdf
- 194) Montes M., J., Flores F., J. & Alfonso B., E. (2005). *Histamina, receptores y antagonistas* en Revista Médica del Hospital General. 68(3). 164-169 p. Consultado el 6 de diciembre del 2017. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2005/hg053g.pdf>
- 195) Morales C., E. (2014). *Sistema endócrino. Hipófisis, Tiroides, Suprarrenales*. Consultado el 16 de octubre de 2017. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/153105/>
- 196) Morales González, J. (2010). *Obesidad: un enfoque multidisciplinario*. Consultado el 11 de diciembre de 2017, Disponible en: https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/productos/4823/libro_de_obesidad.pdf
- 197) Mouriño A. (2011). *La importancia del pH en el cuerpo humano*. Consultado el 30 de agosto de 2017. Disponible en: <https://minikken.wordpress.com/2011/10/19/69/>
- 198) Müller S., W. (2008). *Bioquímica: Fundamentos para medicina y ciencias de la vida*. España: Reverté.
- 199) Mugueta U., M.C. (2015). *Alteraciones en la digestión y absorción. Diagnóstico en la clínica*. Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en:

<https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/alteraciones-digestion-absorcion>

- 200) Müller-Sterl, W. (2008). *Bioquímica. Fundamentos para medicina y ciencias de la vida*. España: Reverté.
- 201) Murray, R., Bender, D., Botham, K., Kennelly, P., & Rodwell, V. (2010). *Harper: Bioquímica ilustrada*. (29°). México: McGrawHill.
- 202) Nájera, E. (2013). *Sistemas del cuerpo humano*. Consultado el 10 de noviembre de 2017. Disponible en: <http://esthernajeraw.blogspot.mx/2013/03/sistema-respiratorio.html>
- 203) Naturasabia. (2017). *Todo lo que tienes que saber del hipotiroidismo*. Consultado el 17 de octubre del 2017. Disponible en: <https://es.paperblog.com/todo-lo-que-tienes-que-saber-del-hipotiroidismo-2731218/>
- 204) Negri A. L. & Fradinger E. (2005). *Nuevos factores que intervienen en la regulación de la 1 alfa hidroxilasa renal de la vitamina D* en Revista Nefrología. 25(6). 602-607 p. Consultado el 20 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-nuevos-factores-que-intervienen-en-la-regulacion-de-la-X0211699505019422>
- 205) Neira, J., Rebolledo, R., & Sáez, F. (2010). *Gastrina*. Consultado el 9 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://gastrina.blogspot.mx/2010/07/accion-de-gastrina.html>
- 206) Nelson, D., & Cox, M. (2009). *Principios de bioquímica*. (5°). España: EDICIONES OMEGA.
- 207) NIH. (2008). *El aparato digestivo y su funcionamiento*. Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/aparato-digestivo-funcionamiento>
- 208) NIH. (2017). *Cáncer de páncreas*. Consultado el 19 de diciembre del 2017. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pancreas>
- 209) Nuñez G., V. (2013). *Casos Prácticos de Alteraciones del Equilibrio Ácido-Base*. Consultado el 9 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://ocw.usal.es/ciencias-biosanitarias/bioquimica-ph-equilibrios-acido-2013-base/contenidos/8.%20Casos%20practicos%20de%20alteraciones%20del%20equilibrio%20acido-base.pdf>
- 210) Nutricionpediatrica. (2017). *Colecistoquinina CCK*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://nutricionpediatrica.wikispaces.com/Colecistoquinina+cck>
- 211) Olab. (2017). *Química sanguínea*. Consultado el 2 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.olab.com.mx/noticias/quimica-sanguinea>
- 212) Olarte M., C. (s.f.). *De la ovulación a la implantación*. Consultado el 14 de enero de 2017. Disponible en: <https://sites.google.com/site/embriologia2016713/primerasemana-del-desarrollo?tmpl=%2Fsystem%2Fapp%2Ftemplates%2Fprint%2F&showPrintDialog=1>

- 213) Olivares, J., & Plancarte, A. (2008). *Bases Moleculares de las Acciones de la Insulina*. *Reb*, 27(1), 9-18 p. Consultado el 21 de Diciembre de 2017, Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2008/reb081c.pdf>
- 214) OpenClipart-Vectors. (2017). *Neurona*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://pixabay.com/es/cerebro-neurona-nervios-celular-2022398/>
- 215) OpenStax. (2016). *Muscle Fibers*. Consultado el 26 de noviembre de 2017. Disponible en: [https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:1022_Muscle_Fibers_\(small\).jpg](https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:1022_Muscle_Fibers_(small).jpg)
- 216) Oposinet. (2015). *Tema 23 - El sistema muscular. Estructura y funciones*. Consultado el 4 de junio de 2017. Disponible en: <https://oposinet.cvexpres.com/temario-educacion-fisica/temario-2-educacion-fisica/tema-23-el-sistema-muscular-estructura-y-funciones-caractersticas-particulares-del-periodo-evolutivo-correspondiente-a-la-etapa-consideraciones-a-tener-presente-en-las-clases-de-educacio/>
- 217) Oposinet. (2015). *Tema 58 - Anatomía y fisiología del sistema endocrino. Regulación neuroendocrina. Principales alteraciones*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://oposinet.cvexpres.com/temario-de-biologia/temario-1-biologia/tema-58-anatoma-y-fisiologa-del-sistema-endocrino-regulacin-neuroendocrina-principales-alteraciones/>
- 218) Orizaba C., B., Alba J., G.A. & Ocharán H., M.E. (2013). *Farmacocinética de la progesterona* en *Revista Hospitalaria Jua México*. 80(1). 59-66 p. Consultado el 14 de diciembre del 2017. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2013/ju131j.pdf>
- 219) Overend P., J. (2017). *El Sistema Digestivo*. Estados Unidos de América: TIME for ríos.
- 220) Páez, X. (2015). *Fisiología del sistema digestivo*. Consultado el 14 de enero de 2017. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/8879910/>
- 221) Pancreatic Cancer Action Network. (2017). *El Páncreas*. Consultado el 19 de diciembre del 2017. Disponible en: [https://www.pancan.org/section en espanol/learn about pan cancer/what is the pancreas.php](https://www.pancan.org/section%20en%20espanol/learn%20about%20pan%20cancer/what%20is%20the%20pancreas.php)
- 222) Pardo V., J.P. & Matuz, M.D. (2014). *El uso de la ecuación de Henderson-Hasselbalch para el cálculo del pH en sangre* en *Revista de Educación Bioquímica*. 33(2). 48-50 p. Consultado el 4 de enero de 2018. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-19952014000200003
- 223) Patton, K. & Thibodeau, G. (2013). *Anthony's textbook of Anatomy & Physiology*. (20°). Estados Unidos de América: ELSEVIER.
- 224) Pavón I. (2015). *Hipófisis*. Consultado el 16 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.noonanasturias.com/wp-content/uploads/2015/07/9.-HIPOFISIS.pdf>
- 225) Paz de Andrade A. (2014). *Definición de paratiroides*. Consultado el 26 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.definicionabc.com/?s=Paratiroides>

- 226) Pellini, C. (2014). *La sangre, plasma sanguíneo, glóbulos rojos y blanco. Grupos sanguíneos*. Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: https://historiaybiografias.com/la_sangre/
- 227) Pérez Ferrer, A. & Gilsanz Rodríguez, F. (2010). *Medicina transfusional*. España: Médica Panamericana.
- 228) Pérez G. (2017). *Secretina*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://www.muydelgada.com/wiki/Secretina/>
- 229) Pérez G., J. (2010). *El Sistema Surfactante Pulmonar* en Revista Investigación y Ciencia. 1(1). 38-45 p. Consultado el 27 de octubre del 2017. Disponible en: https://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/triton/programa_teor%C3%ADa_archivos/surfactante_pulmonar.pdf
- 230) Perkins, J. (2012). *Sistema cardiovascular: composición de la sangre*. Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://netterimagesblog.blogspot.mx/2012/01/sistema-cardiovascular-composicion-de.html>
- 231) Perrone L. (2017). *Sistema Nervioso*. Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: https://www.tes.com/lessons/cMTcoWQM_dWA3Q/sistema-nervioso
- 232) Photographer. (2009). *Tipos de placenta*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Placenta#/media/File:Tipos_de_Placenta.svg
- 233) Piera F., M. (2003). *Hipo e hipertiroidismo. Clínica y tratamiento farmacológico*. 17(3). 37-41 p. Consultado el 16 de octubre del 2017. Disponible en: https://www.segg.es/download.asp?file=/tratadogeriatría/PDF/S35-05%2059_III.pdf
- 234) Pino A. (2016). *Los aminoácidos y la estructura primaria de las proteínas*. Consultado el 3 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://bioquimicabdiel.blogspot.mx/2016/04/los-aminoacidos-y-la-estructura.html>
- 235) Pino, A. (2016). *Mecanismos de las Enzimas*. Consultado el 14 de enero de 2018. Disponible en: <http://bioquimicabdiel.blogspot.mx/2016/05/mecanismos-de-las-enzimas.html>
- 236) Pombo Arias, M. (1997). *Tratado de endocrinología pediátrica*. (2°). España: Díaz de Santos.
- 237) Prada, G. (2011). *Efectos de la insulina sobre el metabolismo*. Consultado el 23 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://bioquimicamedicam4.wikispaces.com/Efectos+de+la+Insulina+sobre+el+metabolismo>
- 238) Pratt, C., & Cornely, K. (2012). *Bioquímica*. (2°). México: Manual Moderno.
- 239) Prieto G., B. & Velázquez P., M. (2002). *Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotropinas* en Revista de la Facultad de Medicina UNAM. 46(6). 252-257 p. Consultado el 7 de diciembre del 2017. Disponible en: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no45-6/RFM45605.pdf>
- 240) Printrest. (2016). *Neuronas*. Consultado el 2 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://www.pinterest.es/pin/569142471651094872/?lp=true>

- 241) PubChem. (2004). *Liothyronine*. Consultado el 15 de octubre del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5920#section=Top>
- 242) PubChem. (2004). *L-Thyroxine*. Consultado el 15 de octubre del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5819#section=Top>
- 243) PubChem. (2007). *Somatostatin*. Consultado el 8 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/somatostatin#section=Top>
- 244) PubChem. (2008). *Pancreatic Polypeptide (human)*. Consultado el 9 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24868176#section=Chemical-Vendors>
- 245) Raff, H., & Levitzky, M. (2013). *Fisiología Médica: Un enfoque por aparatos y sistemas*. México: McGrawHill.
- 246) Ramón S., G. (2000). *Sistema renal y actividad física*. Consultado el 20 de octubre del 2017. Disponible en: http://viref.udea.edu.co/contenido/menu_alterno/apuntes/ac25-sist-renal.pdf
- 247) Raphseck. (2016). *Cáncer de mama*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: https://pt.wikipedia.org/wiki/Cancro_da_mama#/media/File:Breast_cancer_illustration_pt.svg
- 248) RDNatural. (2013). *Calcitriol*. Consultado el 16 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.rdnatural.es/blog/calcitriol/>
- 249) Regalado S., C., López M., M.L. & Juárez A. R. (2012). *La Hormona del Crecimiento en el Sistema Nervioso Central* en Revista Médica de la Universidad Veracruzana. Volumen especial. 29 – 35 p. Consultado el 13 de junio de 2017. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2012/muvs121d.pdf>
- 250) Reiriz P., J. (2017). *Sistema digestivo: Anatomía*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/98/Sistema%20digestivo.pdf?1358605461>
- 251) Reiriz Palacios, J. (2009). *Sistema inmune y la sangre*. Consultado el 1 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/102/Sangre.pdf?1358605574>
- 252) Renzo. (2010). *Sarcómero*. Consultado el 25 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://renzo2010.blogspot.mx/2010/05/trabajo-2-webquest-clase-de-fisiologia.html>
- 253) Reproductive Health Supplies Coalition. (2014). *Resumen técnico del producto. Caucus sobre tecnologías nuevas e infrautilizadas en la salud reproductiva*. Consultado el 13 de septiembre de 2017. Disponible en: https://www.rhsupplies.org/fileadmin/uploads/rhsc/Working_Groups/New_Underused_RH_Technologies_Caucus/Documents/Technical_Briefs/rhsc-brief-oxytocin_A4_SPANISH.pdf
- 254) Revuelta Miranda, M. E. (2017). *Bioquímica de sistemas*. Material no publicado.

- 255) Roadnottaken. (2017). *Fosfolipasa*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: https://www.google.com.mx/search?q=sitios+hidrolizados+por+las+fosfolipasas&safe=active&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwjamOjmmNbXAhXjmOAKHd0mCyEQsAQILQ&biw=1366&bih=637#imgrc=og-3aRR_x6HHuM
- 256) Rodak, F. (2014). *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas*. (4°). Argentina: Médica Panamericana.
- 257) Rodak, F. B. (2005). *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas*. (2°). Argentina: Médica panamericana.
- 258) Rodríguez P., D. & Alfaro B., A. (2010). *Actualización de la Fisiología Gástrica* en Revista Medicina Legal de Costa Rica. 27(2). 59-68 p. Consultado el 22 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v27n2/a07v27n2.pdf>
- 259) Romero, R., & Herrera, I. (2002). *Síndrome Diarreico Infeccioso*. España: Medica Panamericana.
- 260) Rosal, A. (2017). *Secreción de glucagón: papel en la homeostasis de la glucosa y la diabetes*. Consultado el 20 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://biokipedia.wikispaces.com/Secreci%C3%B3n+de+Glucag%C3%B3n>
- 261) Ross H., M. & Pawlina W. (2008). *Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. (5°). España: Médica Panamericana.
- 262) Ruíz Argüelles, G. J. (2009). *Fundamentos de hematología*. (4°). México: Médica panamericana.
- 263) Ruiz, M. (S/F). *How well do you know the Human Heart?* Consultado el 14 de junio de 2017. Disponible en: <https://www.quibblo.com/quiz/irAO7dC/How-well-do-you-know-the-Human-Heart>
- 264) Ruiz, V. (2016). *Ciencia y tecnología. Organización biológica del cuerpo humano*. Consultado el 4 de junio de 2017. Disponible en: <https://naturaldharma.wordpress.com/2016/12/04/organizacion-biologica-del-cuerpo-humano/>
- 265) S/A. (2013). *Azúcares de la dieta*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://campus.usal.es/~ogyp/Clases%20teoricas%202012%202013/Digestivo%20A%20Grande%203/Malabsorcion%20azucres.pdf>
- 266) S/A. (2014). *Fosfolipasas*. Consultado el 4 de junio del 2017. Disponible en: http://clasev.net/v2/pluginfile.php/8257/mod_resource/content/2/PBM%208%20juni_o.pdf
- 267) S/A. (2016). *Sistemas del cuerpo humano: Sistema Endócrino*. Consultado el 16 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.elpopular.pe/series/escolar/2016-09-15-sistemas-del-cuerpo-humano-sistema-endocrino>
- 268) S/A. (2017). *¿Cuáles son las partes y funciones principales del cerebro?* Consultado el 16 de octubre de 2017. Disponible en: <https://mejorconsalud.com/cuales-son-las-partes-y-funciones-principales-del-cerebro/>

- 269) S/A. (2017). *El Sistema Nervioso*. Consultado el 16 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.paxala.com/el-sistema-nervioso/>
- 270) S/A. (2017). *Sistema circulatorio para imprimir*. Consultado el 10 de noviembre de 2017. Disponible en: <http://paraimprimir.org/sistema-circulatorio-para-imprimir/>
- 271) S/A. (2018). *Blog de biología: filtración glomerular*. Consultado el 17 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.blogdebiologia.com/filtracion-glomerular.html>
- 272) Biologíaalmz. (S/F). *Anatomía y fisiología humana: sistema respiratorio*. Consultado el 10 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://sites.google.com/a/ps.edu.pe/biologiaps/anatomia-y-fisiologia-humana/sistema-respiratorio/sistema-respiratorio---resumen>
- 273) Importancia. (S/F). *Importancia de los pulmones*. Consultado el 10 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.importancia.org/pulmones.php>
- 274) López Fanjul, C. (S/F). *Regulación de la expresión genética en procariontes. El operón lactosa: control negativo*. Consultado el 2 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://webs.ucm.es/info/genetica/grupod/Operon/Operon.htm#Controlnegativolactosa>
- 275) S/N. (2016). *Qué es la eritropoyesis*. Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.youbioit.com/es/article/26756/que-es-la-eritropoyesis>
- 276) Sabyasachi, J. (2012). *Fisiología Humana*. México: Manual Moderno.
- 277) Sadava, D. & Purves, W. (2009). *Vida, la ciencia de la biología*. (8°). Argentina: Médica panamericana.
- 278) Salomon Berg, M. (2013). *Biología*. (9°). México: CENGAGE Learning.
- 279) Salud180. (2017). *Oxitocina*. Consultado el 13 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.salud180.com/salud-z/oxitocina>
- 280) SaludBio. (2017). *Como regula el pH el organismo*. Consultado el 3 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://saludbio.com/articulo/como-regula-el-ph-el-organismo>
- 281) Sampietro L., L. (2017). *¿Cuáles son las partes del aparato digestivo?* Consultado el 21 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://www.lareserva.com/home/cuales-son-las-partes-del-aparato-digestivo>
- 282) Sanagustín, A. (2015). *Sistema endocrino: órganos y funciones*. Consultado el 10 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.albertosanagustin.com/2015/03/sistema-endocrino-organos-y-funciones.html>
- 283) Sánchez, J. (2005). *Perfil fisiológico de la leptina* en Revista Colombia Médica. 36(1). Consultado el 11 de diciembre de 2017. Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v36n1/v36n1a8.pdf>
- 284) Sandoval, R., Vargas, B., & Flores, L. (2016). *Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos* en Gaceta Médica de México. 547-557 p. Consultado el 21 de diciembre de 2017. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n4/GMM_152_2016_4_547-557.pdf

- 285) Sanhueza, M. (2011). *Sistema endocrino*. Consultado el 11 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://es.slideshare.net/MyriamSanhueza/sistema-endocrino-10077947>
- 286) Sans, J., Besses, C., & Vives, J. (2007). *Hematología clínica*. (5°). España: ELSEVIER.
- 287) Sepúlveda Saavedra, J. (2012). *Texto atlas de histología, biología celular y tisular*. México: McGraw Hill Interamericana Editores.
- 288) Sever, R. & Glass, C. (2013). *Signaling by Nuclear Receptors* en Cold Spring Harb Perspect Biol. 5(3). 1 – 4 p. Consultado el 6 de agosto del 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3578364/>
- 289) Sierra S., R. (2010). *Calcitonina (CT)*. Consultado el 20 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.webfisio.es/fisiologia/endocrino/textos/ct.htm#>
- 290) Silverthorn, D.U. (2009) *Fisiología Humana. Un enfoque integrado*. (4°). Argentina: Médica Panamericana.
- 291) SlideShare. (2017). *Farmacología del sna*. Consultado el 5 de diciembre del 2017. Disponible en: https://www.google.com.mx/search?q=catabolismo+de+las+catecolaminas&safe=active&source=Inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjMsv_rvZHYAhXC8CYKHTcCDrUQ_AUICiqB&biw=665&bih=610#imgrc=JOdbqZHI1Aw7jM
- 292) Stanford Children's Health. (2017). *Síndrome de dificultad respiratoria*. Consultado el 29 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=enfermedadde lamembranahial inayelsndromededificultadrespiratoria-90-P05480>
- 293) Starr, C., Taggart, R., Evers, C. & Starr, L. (2009). *Biología: la unidad y la diversidad de la vida*. (12°). México: CENGAGE Learning.
- 294) Staton, B., & Levy, M. (2009). *Fisiología*. (6°). España: Elsevier.
- 295) Sumano, J. (2015). *Bilirrubina y metabolismo*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://pt.slideshare.net/jazzsumano/bilirrubina-y-metabolismo/7>
- 296) Taira, C.A., Carranza, A., Bertera, F. & Hocht, C. (2017). *Catecolaminas. Síntesis, metabolismo, receptores adrenérgicos y dopaminérgicos*. Consultado el 5 de diciembre del 2017. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.020.pdf>
- 297) Takashi, F., Yoko, A. & Shin'ichi, I. (1988). *B-actinin: A Capping Protein at the Pointed End of Thin Filaments in Skeletal Muscle* en The Journal of Biochemistry. 103(1). 61-71 p. Consultado el 25 de noviembre del 2017. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/biochemistry1922/103/1/103_1_61/article
- 298) Taleisnik, S. (2006). *Receptores celulares y la transducción de señales*. Argentina: Encuentro Grupo Editor.
- 299) Tamargo, J. & Delpón, E. (2016). *Fisiología humana: Capítulo 38. La función de bomba del corazón*. (4°). México: Mc Graw Hill Interamericana Editores.
- 300) Teijón R., J. M. (2009). *Bioquímica estructural*. Conceptos y test. España: Tebar.
- 301) Telmosilva. (2013). *Metabolismo de la fibra muscular: sistemas de producción de energía*. Consultado el 27 de noviembre del 2017. Disponible en:

- <https://telmosilva.wordpress.com/2013/07/01/metabolismo-de-la-fibra-muscular-sistemas-de-produccion-de-energia/>
- 302) The Global Diabetes Community. (2017). *Glucagon*. Consultado el 19 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.diabetes.co.uk/body/glucagon.html>
- 303) Toro, C., Miñano, E. & Sulca, L. (2010). *Contracción muscular: Base molecular*. Consultado el 25 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://biologiamedica.blogspot.mx/2010/10/contraccion-muscular-base-molecular.html>
- 304) Tortora, G. (2006). *Principios de Anatomía y Fisiología*. (13°). Argentina: Médica Panamericana.
- 305) Tortora, G.J. & Derrickson, B. (2011). *Principios de anatomía y fisiología*. (13°). China: Médica Panamericana.
- 306) Tripathi, K.D. (2008). *Farmacología en odontología: fundamentos*. Argentina: Médica Panamericana.
- 307) Túnez F., I; Galván C., A. & Fernández R., E. (2005). *6. pH y amortiguadores: Tampones fisiológicos*. Consultado el 4 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/06%20pH%20AMORTIGUADORES.pdf>
- 308) Ud05. (2017). *La absorción y egestión en vertebrados. El intestino delgado*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: https://www.google.com.mx/search?q=absorcion+de+grasas+en+el+intestino+delgado&safe=active&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwispLShTnbXAhUwct8KHeVjC3wQ_AUICigB&biw=1366&bih=637#imgrc=9fbj2aHuTyf55M
- 309) ULA. (2017). *La digestión y la absorción de nutrientes*. Consultado el 24 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/32969/7/Lectura11.pdf>
- 310) Universidad Central de Venezuela. (2011). *Secreción de glucagón*. Consultado el 19 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://bioquimicamedicam4.wikispaces.com/Secreci%C3%B3n+de+glucaq%C3%B3n>
- 311) Universidad de Buenos Aires: Facultad de Medicina. (2014). *Laboratorio de bioquímica clínica*. Consultado el 1 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.fmed.uba.ar/depto/bioqhum/TP%20%2014%20Bioquimica%20Clinica-Sangre%20y%20orina.pdf>
- 312) Universidad de Cantabria. (2014). *Transporte de gases en sangre*. Consultado el 17 de julio de 2017. Disponible en: <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=555>
- 313) Universidad de Florida. (2017). *Tensión superficial*. Consultado el 28 de octubre del 2017. Disponible en: <http://fsz.ifas.ufl.edu/surfacetensionandcapillarity/html/tension.htm>
- 314) Universidad de Santiago de Chile. (2017). *Señalización Celular*. Consultado el 13 de junio de 2017. Disponible en: http://www.udesantiagovirtual.cl/moodle2/pluginfile.php?file=%2F104698%2Fmod_resource%2Fcontent%2F1%2FResumen_2_BioCel.pdf

- 315) Universidad de Vigo. (2013). *Atlas de histología vegetal y animal: Hígado*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/imagenes-grandes/digestivo-higado.php>
- 316) Universidad de Vigo. (2013). *Atlas de histología vegetal y animal: Páncreas*. Consultado el 20 de diciembre del 2017. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/imagenes-grandes/digestivo-pancreas.php>
- 317) Universidad de Vigo. (2017). *Atlas de histología vegetal y animal: Tejido muscular*. Consultado el 25 de noviembre del 2017. Disponible en: https://mmegias.webs.uvigo.es/guiada_a_muscular.php
- 318) Universidad Miguel Hernández. (2013). *Hormonas. La vitamina D de mis huesos*. Consultado el 16 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://las-hormonas.blogspot.mx/2013/07/la-vitamina-d-de-mis-huesos.html>
- 319) University of Nottingham. (2015). *What is Pancreatic Polypeptide and what does it do?* Consultado el 9 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.nottingham.ac.uk/biosciences/documents/burn/2015/pancreatic-polypeptide.pdf>
- 320) UNSAM. (2017). *Proteasas*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://www.iib.unsam.edu.ar/archivos/docencia/licenciatura/biotecnologia/2017/BioProt/1495658058.pdf>
- 321) UNSE. (2017). *Metabolismo de la bilirrubina*. Consultado el 23 de noviembre del 2017. Disponible en: <http://fhu.unse.edu.ar/carreras/obs/anatomo/metabili.pdf>
- 322) Utiger, R. (2017). *Langerhans, islets of: cells*. Consultado el 8 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.britannica.com/science/pancreas/images-videos>
- 323) Valencia C., R. (2010). *Histología: barrera alvéolo – capilar*. Consultado el 16 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://es.slideshare.net/juroan/histologa-barrera-alvolocapilar>
- 324) Valencia, C. (2010). *Características físico – químicas del plasma sanguíneo*. Consultado el 2 de diciembre de 2017. Disponible en: http://wiki.fisiologia.me/images/2/23/Caracter%C3%ADsticas_f%C3%ADsico-qu%C3%ADmicas_del_plasma_sangu%C3%ADneo.pdf
- 325) Valores Normales. (2017). *Perfil hormonal*. Consultado el 26 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.valoresnormales.com/valores-agrupados/perfil-hormonal>
- 326) Vanden Huevel, J. (2015). *Nuclear receptors and gene expression in liver*. Consultado el 12 de junio del 2017. Disponible en: <http://nrresource.org/wp-content/uploads/2016/10/nuclear-receptors-and-gene.pdf>
- 327) Varela, I. (2017). *¿Cuál es la diferencia entre plasma y suero?* Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.lifeder.com/diferencia-plasma-suero/>

- 328) Vargas, J. (2014). *Características de los filamentos de actina y miosina*. Consultado el 25 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://es.slideshare.net/JuanroVargas26/caracteristicas-de-los-f>
- 329) Vázquez C., E. (2003). *Los amortiguadores biológicos son mezclas de ácidos débiles y sus bases conjugadas*. Consultado el 3 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/amortiguadores%20biologicos.html>
- 330) Vázquez, E. (2003). *Triacilglicéridos (TAG)*. Consultado el 14 de enero de 2017. Disponible en: <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/triacilgliceridos.html>
- 331) Velázquez, J., & Ocaña, M. (2014). *Mecanismos Moleculares de Leptina en Obesidad*. Consultado el 12 de diciembre de 2017. Disponible en: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros146/leptina146.pdf>
- 332) Velázquez, N. (2014). *La hormona gonadotrofina coriónica humana. Una molécula ubicua y versátil* en Revista de Ginecología y Obstetricia de Venezuela. 74(2). 122-133 p. Consultado el 14 de diciembre del 2017. Disponible en: <http://www.scielo.org/ve/pdf/og/v74n2/art06.pdf>
- 333) Vives Corrons, J.LL. & Aguilar Bascompte, J.LL. (2006). *Manual de técnicas de laboratorio en hematología*. (3°). España: ELSEVIER.
- 334) Voet, D. & Voet, J.G. (2006). *Bioquímica*. (3°). Argentina: Médica panamericana.
- 335) Waller, G. (2014). *Medical Pharmacology therapeutics*. (4°). Canadá: ELSEVIER.
- 336) Wikideporte. (2015). *Fibra muscular*. Consultado el 14 de junio de 2017. Disponible en: http://wikideporte.com/wiki/Fibra_muscular
- 337) Williams, J. (2014). *Pancreatic Polypeptide*. Consultado el 9 de diciembre de 2017. Disponible en: https://www.pancreapedia.org/sites/default/files/pp_mol_page_9-24_mount_0.pdf
- 338) Winslow, T. (2007). *Natural killer cell*. Consultado el 4 de diciembre de 2017. Disponible en: <https://siteman.wustl.edu/glossary/cdr0000044062/>
- 339) Wong, S.K. & Garbers, D.L. (1992). *Receptor guanylyl cyclases* en The Journal of Clinical Investigation. 90(2). 299 – 305 p. Consultado el 12 de junio del 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC443102/pdf/jcinvest00051-0009.pdf>
- 340) Yasalud. (2011). *Enfermedad de la membrana hialina*. Consultado el 29 de octubre del 2017. Disponible en: <http://yasalud.com/enfermedad-de-la-membrana-hialina/>
- 341) Zamora, E. (2015). *Química biológica*. Consultado el 14 de enero de 2017. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/149350/>

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



“Bioquímica del Cuerpo Humano”

Glosario Molecular

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A N:

Ana María Ríos Chávez
Diana Lucía Cruz Tolentino
Maricela De La Cruz Sánchez

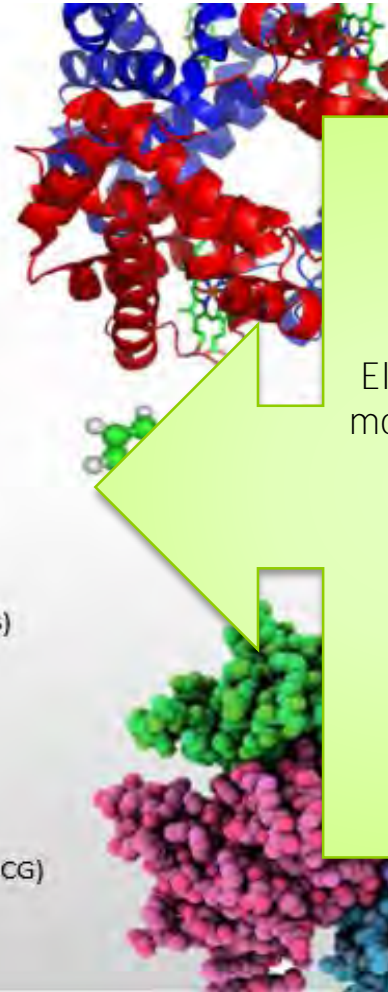
ASESORA:

Dra. María Esther Revuelta Miranda

INSTRUCTIVO DE USO DEL CD

ÍNDICE

- | | |
|---|--|
| 60. Espectrina | 75. Galactosa |
| 61. Estradiol | 76. Gastrina |
| 62. Factor 4 plaquetario | 77. Gelatinasa |
| 63. Factor de von Willebrand (FvW) | 78. Gliceraldehído 3 fosfato |
| 64. Fibrina | 79. Glicerofosfolípido |
| 65. Fibrinógeno | 80. Glicina |
| 66. Fibronectina I | 81. Glicoproteína Ib |
| 67. Fosfatidiletanolamina | 82. Globulina alfa |
| 68. Fosfatidilinositol-4,5-Bisfosfato (PIP ₂) | 83. Globulina beta |
| 69. Fosfoglicerato 3PG | 84. Globulina de Unión a la Tiroxina (TGB) |
| 70. Fosfolipasa C | 85. Globulina gamma |
| 71. Fosfolipasas | 86. Glucosa |
| 72. Fosfolípidos | 87. Glucuronil Transferasa (UDP) |
| 73. Fósforo | 88. Glutamato |
| 74. Fructosa 1,6, bifosfato | 89. Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) |



El índice del glosario molecular se presenta con las moléculas numeradas y ordenadas alfabéticamente

Botón de enlace para la molécula en cuestión.



INSTRUCTIVO DE USO DEL CD

1

ERITROPOYETINA (EPO)

2

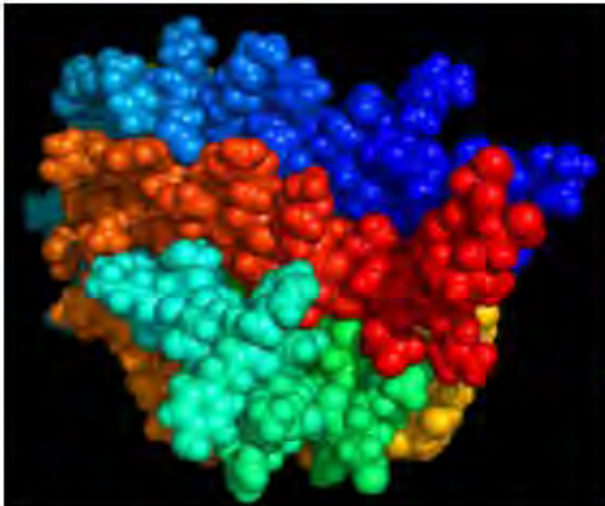


FIGURA 59.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA
ERITROPOYETINA (EPO)
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2C1Mfbg>, Fecha
de consulta 11 de febrero del 2018.

3

Es una hormona cuya función principal es la de intervenir en la proliferación y diferenciación de los eritrocitos mantener constante la cantidad de glóbulos rojos en sangre

- Se produce en riñón e hígado de adultos y sólo por hígado en fetos (UniProt, 2018: 1)

¿Qué es?

Enfermedades vinculadas

- Anemia hipoplásica congénita, enfermedad causada por una mutación en el gen que codifica para la eritropoyetina, lo que eleva los niveles de esta hormona y causa anemia (UniProt, 2018: 1)

Características

- Receptor: EPOR
- Gen: EPO
- Longitud: 193 aminoácidos
- PM= 21 307 Da (UniProt, 2018: 1)

La dispositiva presenta: el nombre de la molécula (1), su estructura (2) e información acerca de ella (3).

La información presenta los siguientes puntos: ¿Qué es? Donde encuentras una breve descripción y función de la molécula; Características, donde están sus propiedades fisicoquímicas y otros datos de interés; y en algunos casos se encuentran Enfermedades Vinculadas, donde se mencionan las enfermedades específicamente relacionadas con la molécula.

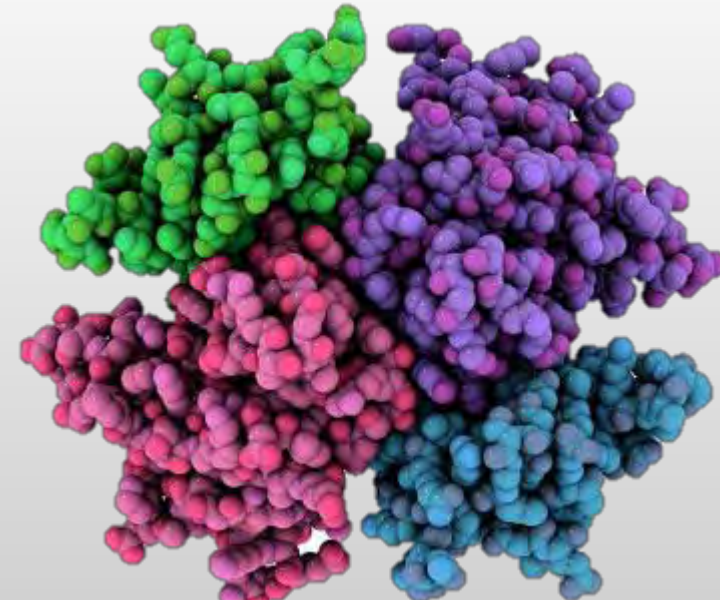
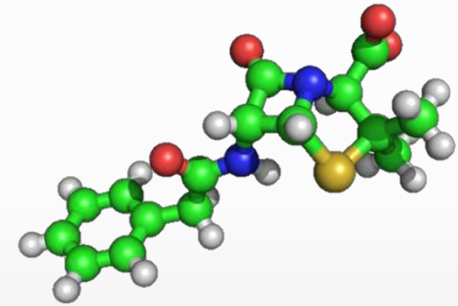
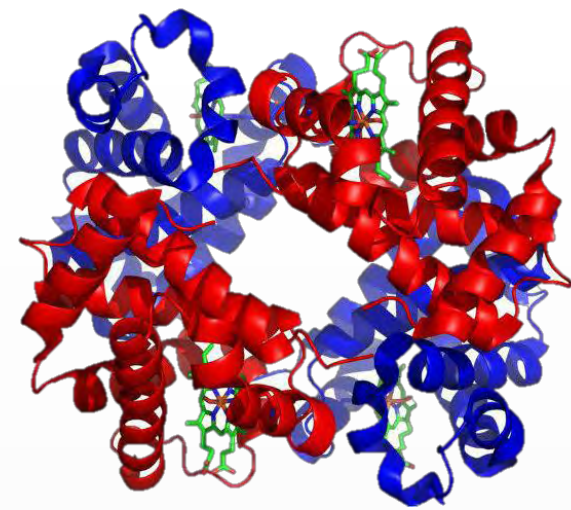
En este apartado se visualiza el nombre de como fue encontrada la molécula, la fuente donde fue tomada y la fecha en la que se realizó la consulta.

Botón de enlace al índice.

ÍNDICE

- 1. 11 β - Hidroesteroide Deshidrogenasa
- 2. 5'- Nucleotidasa
- 3. Acetil CoA
- 4. Acetilcolina
- 5. Ácido Aminolevulínico (ALA) sintetasa
- 6. Ácido araquidónico
- 7. Ácido Desoxirribonucleico (ADN)
- 8. Ácido Etilendiaminotetraacético (EDTA)
- 9. Ácido Gamma Aminobutírico (GABA)
- 10. Ácido láctico
- 11. Ácido úrico
- 12. Actina
- 13. Adenilil Ciclasa
- 14. Adenosín Monofosfato Cíclico (AMPC)
- 15. Adenosín Trifosfato (ATP)

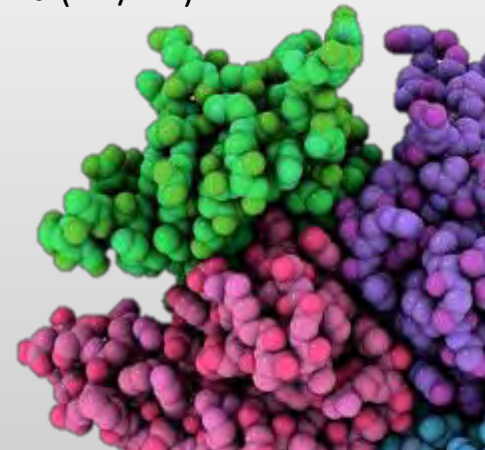
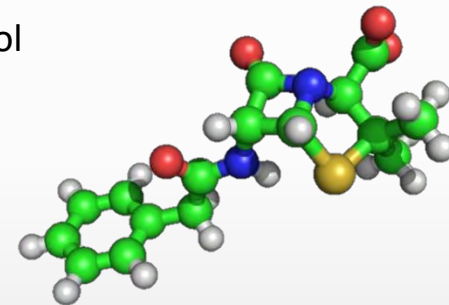
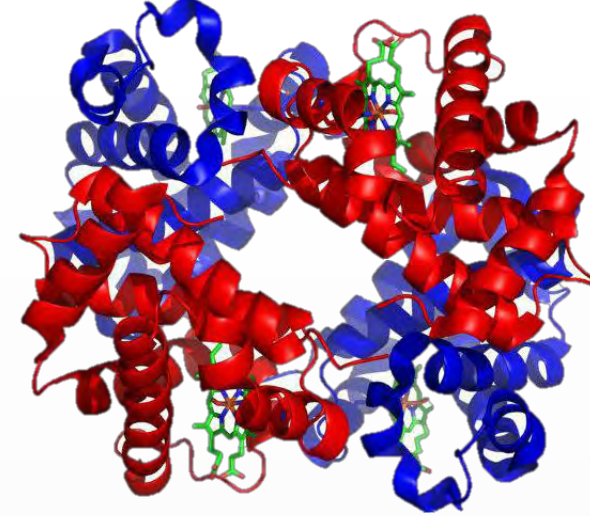
- 16. Adiponectina
- 17. Adrenalina (A)
- 18. Aductina
- 19. Albúmina
- 20. Aldosterona
- 21. Alfa amilasa
- 22. Angiotensina I y II
- 23. Angiotensinogeno
- 24. Anhidrasa carbónica
- 25. Anquirina
- 26. Aspartato
- 27. ATPasa H⁺/K⁺
- 28. Bicarbonato
- 29. Bilirrubina



ÍNDICE

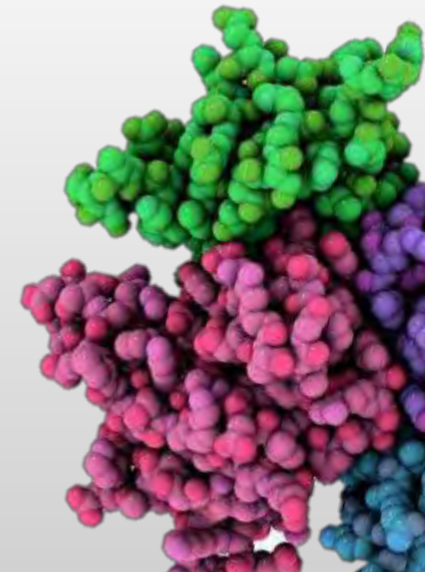
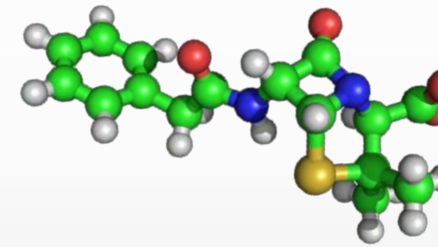
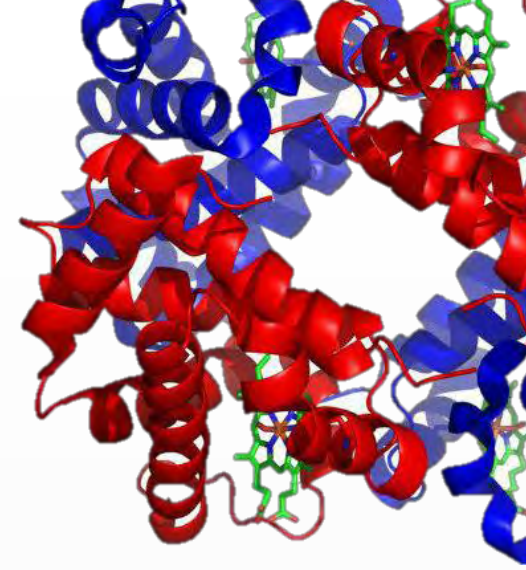
- 30. Biliverdina
- 31. Bomba Na⁺/K⁺
- 32. Calcio
- 33. Calcitonina
- 34. Calmodulina
- 35. Canal de calcio
- 36. Carbamilhemoglobina
- 37. Ciclooxygenasa
- 38. Citrato sódico
- 39. Cloro (Cl)
- 40. Colecistocinina
- 41. Colesterol
- 42. Colina Acetiltransferasa (CAT)
- 43. Complejo glicoproteico IIb/IIIa
- 44. Cortisol

- 45. Cotransportador Na⁺/glucosa
- 46. Creatinina
- 47. Dedos de zinc
- 48. Dematina
- 49. Desoxihemoglobina
- 50. Diacilglicerol (DAG) o D-1,2-Diacilglicerol
- 51. Dihidrotestosterona
- 52. Dióxido de Carbono (CO₂)
- 53. Dipalmitilfosfatidilcolina (DPPC)
- 54. DNAsas
- 55. Dopamina/Factor inhibitorio de prolactina (DA/PIF)
- 56. Enzima 5- α -reductasa
- 57. Enzima convertidora de angiotensina
- 58. Eritropoyetina (EPO)
- 59. Esfingolípido / Glicolípido



ÍNDICE

- 60. Espectrina
- 61. Estradiol
- 62. Factor 4 plaquetario
- 63. Factor de von Willebrand (FvW)
- 64. Fibrina
- 65. Fibrinógeno
- 66. Fibronectina I
- 67. Fosfatidiletanolamina
- 68. Fosfatidilinositol-4,5-Bisfosfato (PIP₂)
- 69. Fosfoglicerato 3PG
- 70. Fosfolipasa C
- 71. Fosfolipasas
- 72. Fosfolípidos
- 73. Fósforo
- 74. Fructosa 1,6, bifosfato
- 75. Galactosa
- 76. Gastrina
- 77. Gelatinasa
- 78. Gliceraldehído 3 fosfato
- 79. Glicerofosfolípido
- 80. Glicina
- 81. Glicoproteína Ib
- 82. Globulina alfa
- 83. Globulina beta
- 84. Globulina de Unión a la Tiroxina (TGB)
- 85. Globulina gamma
- 86. Glucosa
- 87. Glucuronil Transferasa (UDP)
- 88. Glutamato
- 89. Gonadotropina Coriónica Humana (HCG)



ÍNDICE



90. Grupo hemo

91. Guanilato ciclasa

92. Guanosín Difosfato (GDP)

93. Guanosín Trifosfato (GTP)

94. Hemoglobina (Hb)

95. Hidroxilasa renal - 1 α (CYP27B1)

96. Histamina

97. Hormona Antidiurética – Vasopresina (ADH)

98. Hormona D3 (Calcitrol)

99. Hormona Estimulante del Folículo (FSH)

100. Hormona Estimulante de la Adenocorticotropina (ACTH)

101. Hormona Estimulante de la Tiroides – Tirotropina (TSH)

102. Hormona Estimulante del Crecimiento – Somatotropina (GH)

103. Hormona Luteinizante (LH)

104. Hormona Liberadora de la Corticotropina (CRH)

105. Hormona Liberadora de la Gonadotropina (GnRH)

106. Hormona Liberadora de la Hormona del Crecimiento (GHRH)

107. Hormona Liberadora de la Tirotropina

108. Inositol-1,4,5-Trifosfato (IP₃)

109. Interleucina 12 (IL-12)

110. Interleucina 6 (IL-6)

111. JAK

112. Lactasa

113. Lamininas

114. Leptina

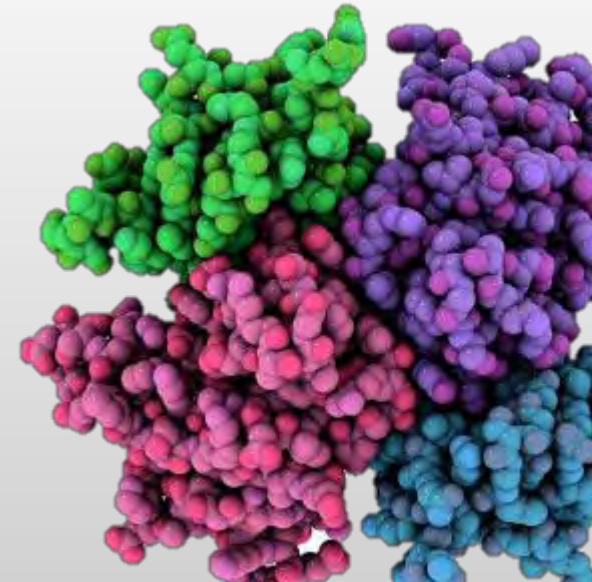
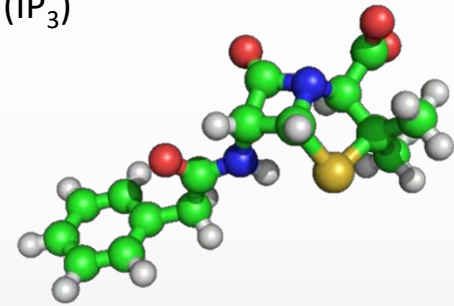
115. Lipasa

116. Lípido

117. Lipoproteínas

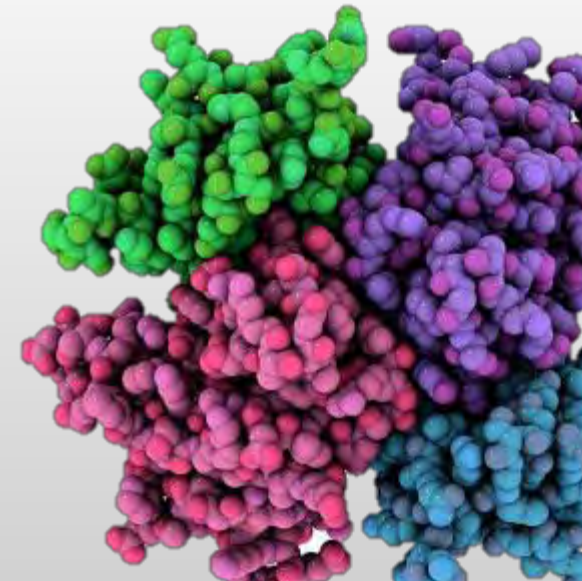
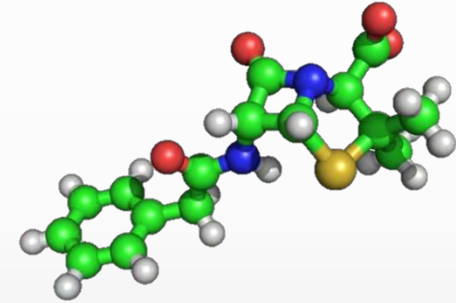
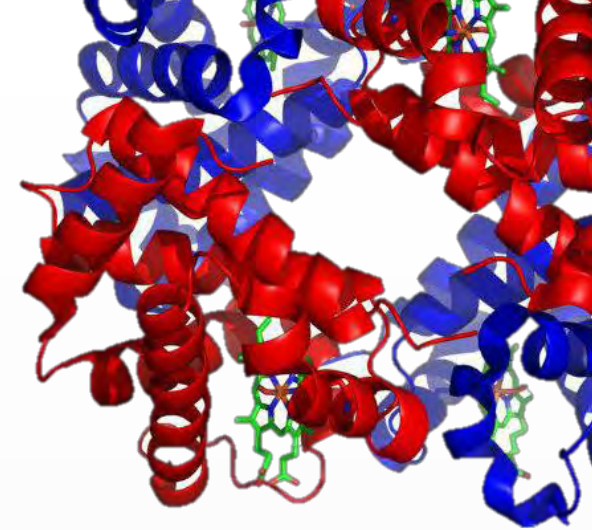
118. Lipoxigenasas

119. Lisozima



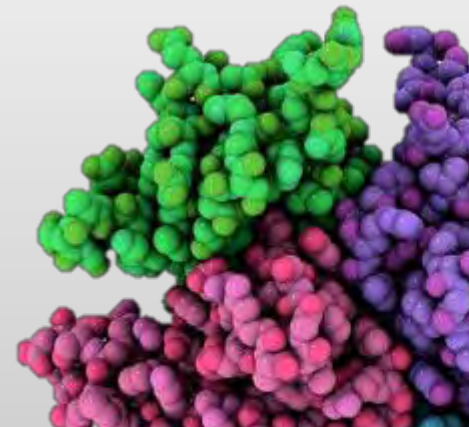
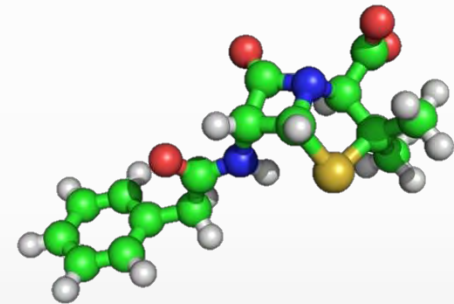
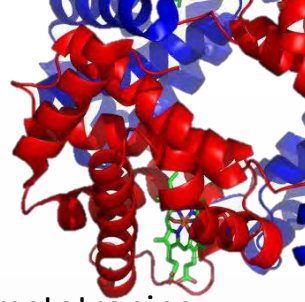
ÍNDICE

- 120. Magnesio
- 121. Maltasa
- 122. MAPK's
- 123. Miosina
- 124. Mucina MG1
- 125. Mucina MG2
- 126. Nebulina
- 127. Neuropeptido Y (NPY)
- 128. Noradrenalina (NA)
- 129. Oxígeno (O₂)
- 130. Oxitocina
- 131. Paratohormona o PTH
- 132. Pepsina
- 133. Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP)
- 134. Polipéptido Pancreático (PPY)
- 135. Péptido YY (PYY)
- 136. Potasio
- 137. PPAR
- 138. Precalicerina
- 139. Prolactina (PRL)
- 140. Prostaciclina
- 141. Prostaglandina
- 142. Proteína G
- 143. Proteína Quinasa A (PKA)
- 144. Proteína Quinasa C (PKC)
- 145. Proteína surfactante A
- 146. Proteína surfactante B
- 147. Proteína surfactante C
- 148. Proteína surfactante D
- 149. Protoporfirina IX



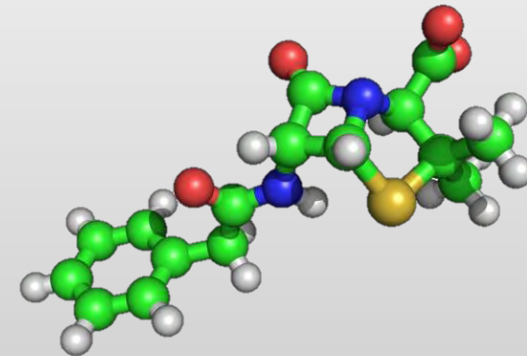
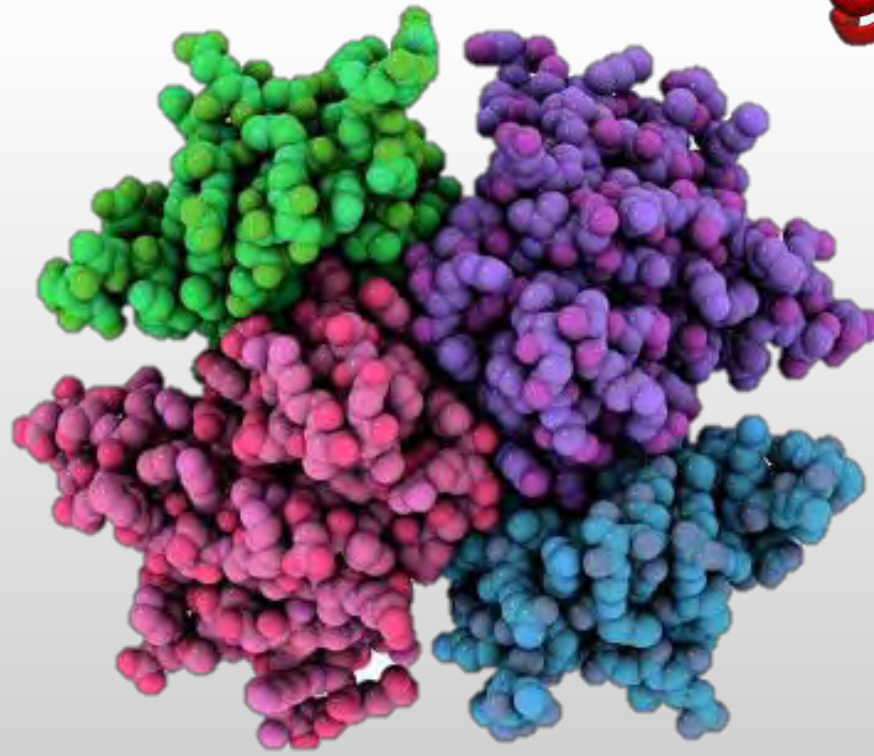
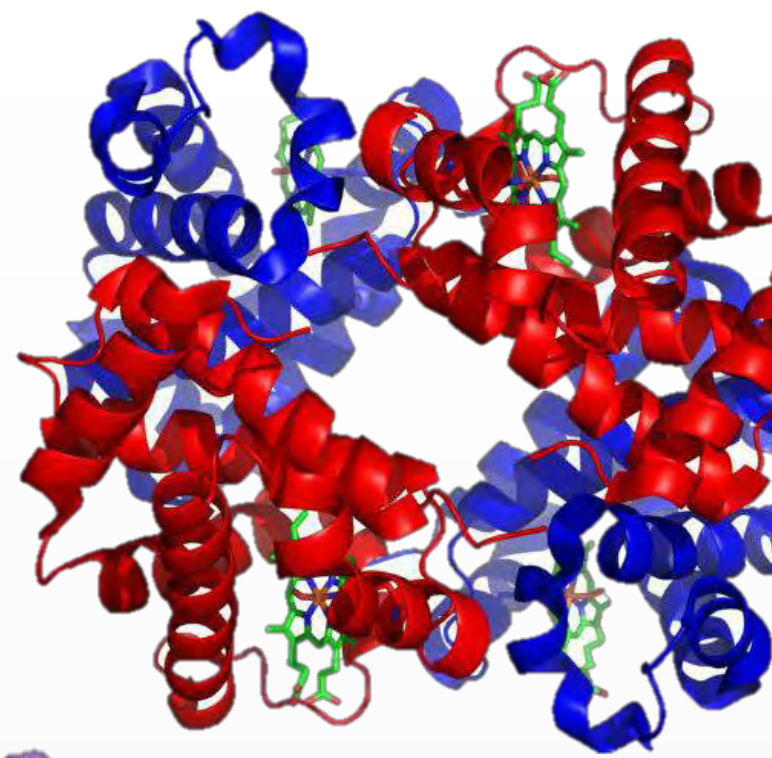
ÍNDICE

- 150. Protrombina
- 151. Quimotripsina
- 152. RBP4
- 153. Receptor de Gastrina-Colecistocinina Tipo 2 (CCK2)
- 154. Receptor de GRH
- 155. Receptor de Leptina
- 156. Receptor Muscarínico
- 157. Receptores Acoplados a la Proteína G
- 158. Renina
- 159. Resistina
- 160. RNAsas
- 161. Sacarosa
- 162. Sales biliares
- 163. Secretina
- 164. Serotonina
- 165. Sodio
- 166. Somatostatina/Factor Inhibitorio de Somatotropina (SS/SRIF)
- 167. Sustancia P
- 168. Testosterona
- 169. Tiroglobulina
- 170. Tirosina
- 171. Titina
- 172. TNF alfa
- 173. Transportador de glucosa
- 174. Tripsina
- 175. Triptófano (Try)
- 176. Triptófano 5-Hidroxilasa
- 177. Triptófano Descarboxilasa
- 178. Trombina
- 179. Tromboxano A2

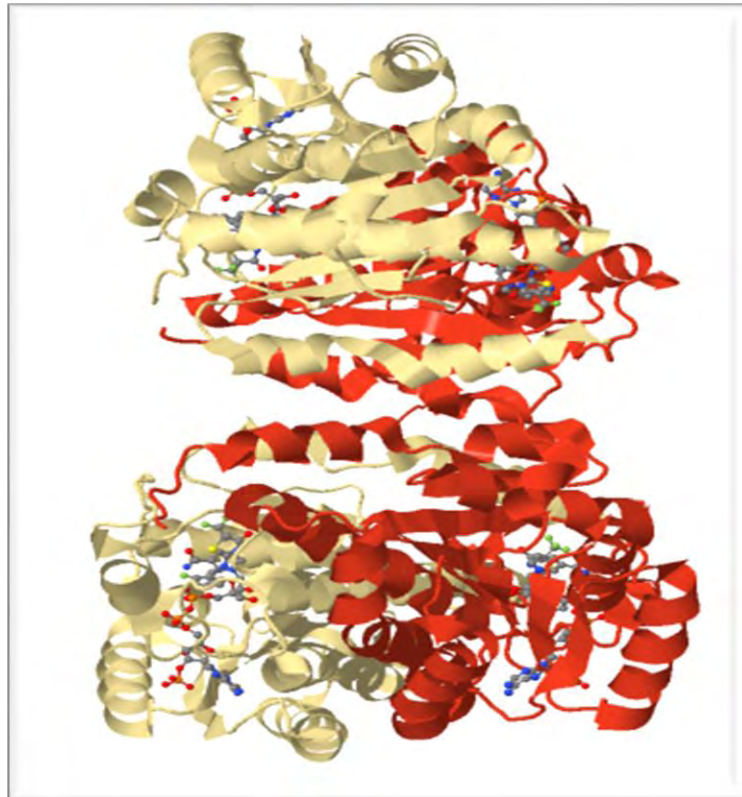


ÍNDICE

- 180. Tropomiosina
- 181. Troponina
- 182. Troponina C
- 183. Troponina I
- 184. Troponina T
- 185. Urea
- 186. Visfatina
- Referencias



11 B - HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA



¿Qué es?

- Es una reductasa predominante en la mayoría de las células. Cataliza la conversión del cortisol en cortisona. (Uum & Hermus, 2002; 17) (PDB, 2008; 1)

Características

- Se expresa ampliamente en hígado, tejido adiposo, músculo, islotes pancreáticos y gónadas. (Seckl, Holmes, & Chapman, 2013; 1139)

FIGURA 1.

ESTRUCTURA CRISTALINA DE LA BETA- HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA HUMANA (HSD 1) EN COMPLEJO CON NADP E INHIBIDOR DE TIAZOLONA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2quOfbg>, Fecha de consulta 2 de enero del 2018.



5'-NUCLEOTIDASA



FIGURA 2.
ESTRUCTURA DE LA 5-NUCLEOTIDASA EN
COMPLEJO CON ADENOSINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2rNtV5T>, Fecha de consulta 28 de enero de 2018.

¿Qué es?

- Es una enzima que pertenece a la familia de las hidrolasas que actúan sobre enlaces tipo éster. Cataliza la reacción: **5'-ribonucleótido + agua** → ribonucleósido + fosfato
- Importante en el papel de la degradación de los ácidos nucleicos en los lisosomas (Straeter, Knapp, Zebisch & Pippel, 2012: 1)

Características

- La ecto-5'-nucleotidasa (e5NT, forma unida a la membrana) cataliza la hidrólisis del AMP extracelular en adenosina y representa el principal punto de control para los niveles de adenosina extracelular (Novo, 1997: 137)
- Es un componente celular del citosol, membrana, superficie celular y nucleoplasma (Straeter, Knapp, Zebisch & Pippel, 2012: 1)



ACETIL CoA

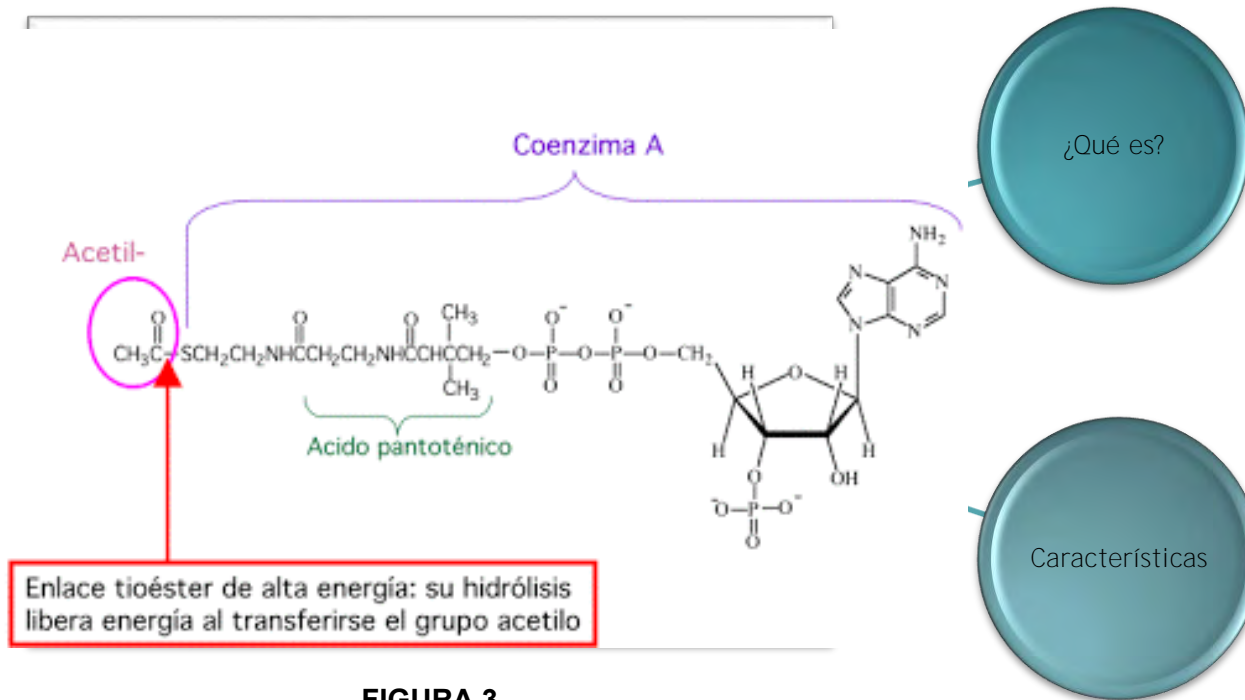


FIGURA 3.

ESTRUCTURA DE LA ACETIL CoA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2njZG1H>, Fecha de consulta 28 de enero de 2018.

- Es el producto común de la degradación de polisacáridos, lípidos y proteínas. En la vía del ácido cítrico y fosforilación oxidativa, el grupo acetil se degrada a CO₂ y agua; aunque también puede ser utilizado para la síntesis de ácidos grasos. (UNAM, 2003: 1)

- $\Delta G^\circ = -31.5 \text{ kJ / mol}$ (para la hidrólisis del enlace tioéster); es un compuesto de alta energía
- Síntesis a partir de piruvato (descarboxilación oxidativa del piruvato en la mitocondria) gracias a la piruvato deshidrogenasa. (UNAM, 2003: 1)



ACETILCOLINA

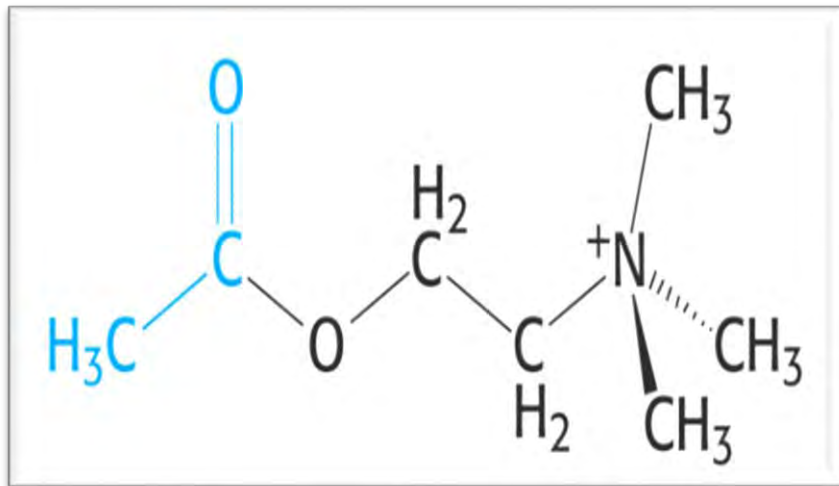


FIGURA 4.

ESTRUCTURA DE LA ACETILCOLINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EmjGl2>, Fecha de consulta 28 de enero de 2018.

¿Qué es?

- Es un neurotransmisor que se usa durante la cirugía ocular, para hacer que los músculos oculares se contraigan y aprieten a la pupila
- Los receptores de este neurotransmisor (receptores muscarínicos y nicotínicos) juegan un papel importante en la codificación de recuerdos nuevos; relacionando al neurotransmisor con la atención, reflexión de pensamientos y respuesta a ellos (PubChem, 2018: 1)

Enfermedades vinculadas

- Enfermedad Alzheimer y demencia vascular (multiinfarto) (PubChem, 2018: 1)

Características

- Se localiza a nivel celular en: núcleo, región extracelular y citoplasma
- Nombre IUPAC: 2-acetiloxietil (trimetil) azanium
- PM= 146.118 g/mol
- Punto de fusión= 148°C
- Agente vasodilatador
- Antagonista colinérgico: se une y activa receptores colinérgicos (PubChem, 2018: 1)



ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO (ALA) SINTETASA

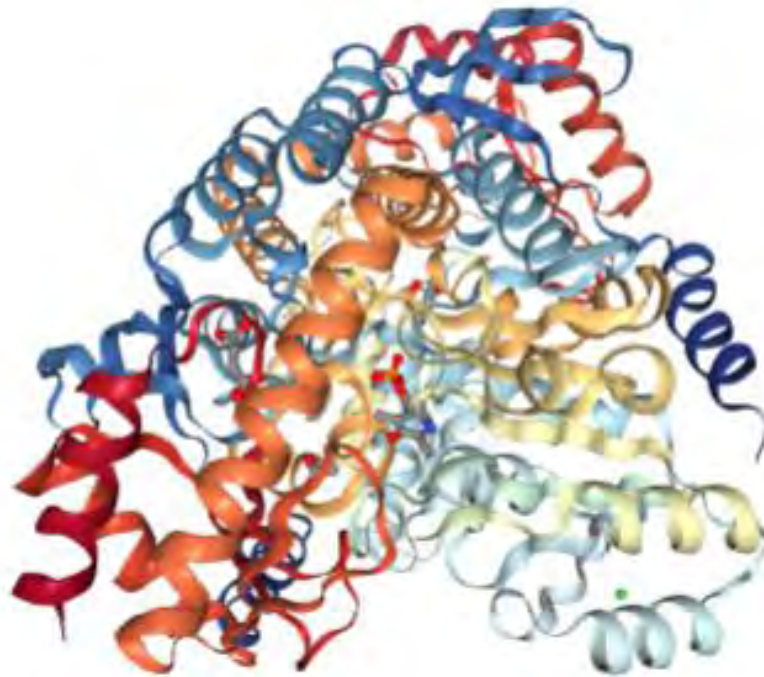


FIGURA 5.
ESTRUCTURA DEL ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO
(ALA) SINTETASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2rJOKyM>, Fecha de consulta 28 de enero de 2018.

¿Qué es?

- Es una enzima de la familia de las transferasas que cataliza la síntesis de delta-aminolevulinato a partir del succinil CoA y glicina; dicha reacción es la primera en la síntesis del grupo Hemo y sucede en las mitocondrias, además de ser el paso limitante de esta síntesis (IQB, 2004: 7)

Características

- Cofactor: piridoxal fosfato
- Su transcripción genética esta regulada por la presencia de hierro
- Esta enzima se inhibe por la presencia de glucosa y estimulada por la presencia de alcohol, barbitúricos y bajos niveles de oxígeno en los tejidos (IQB, 2004: 4)



ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

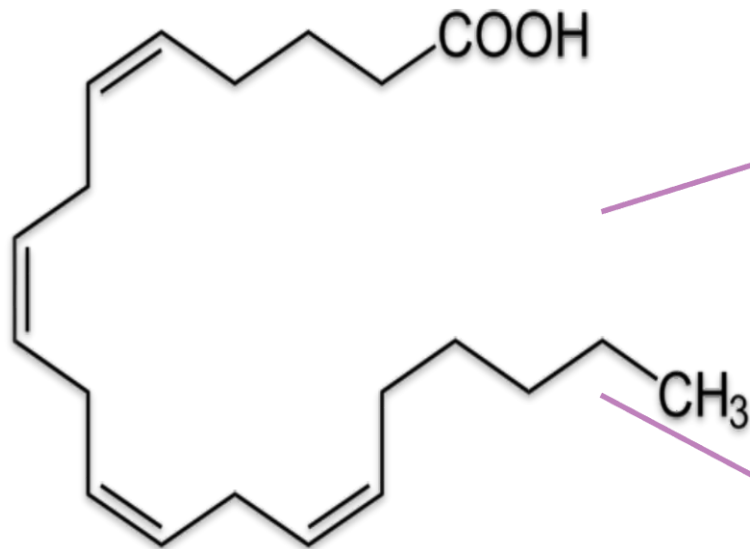


FIGURA 6.

ESTRUCTURA DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BzOjXv>, Fecha de consulta 28 de enero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es un ácido graso poliinsaturado, que se origina del linoleato, ya que el ser humano no puede sintetizarlo, lo obtiene de la dieta (vegetales).
 - Actúa sobre la inflamación y la homeostasis por medio de síntesis de hormonas locales de vida corta, las cuales se degradan de manera espontánea o por acción enzimática
 - Actúa en la producción de prostaglandinas y leucotrienos
 - Puede actuar como vasodilatador, regulador de las enzimas de señalización PLC y PKC
 - Su acción es semejante a la de una hormona, por lo que recibe el nombre de “eicosanoide” **derivado de** ác. Graso (García, Reyes & Flores, 2017: 1)
-
- Esta presente en las membranas celulares del cuerpo (en los fosfolípidos) y es abundante en cerebro, hígado y músculos
 - Nombre IUPAC: (5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-Eicosatetraenoic acid
 - Punto de fusión= -49°C
 - PM= 304.467 g/mol
 - Solubilidad: etanol (García, Reyes & Flores, 2017: 1)



ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLÉICO (ADN)

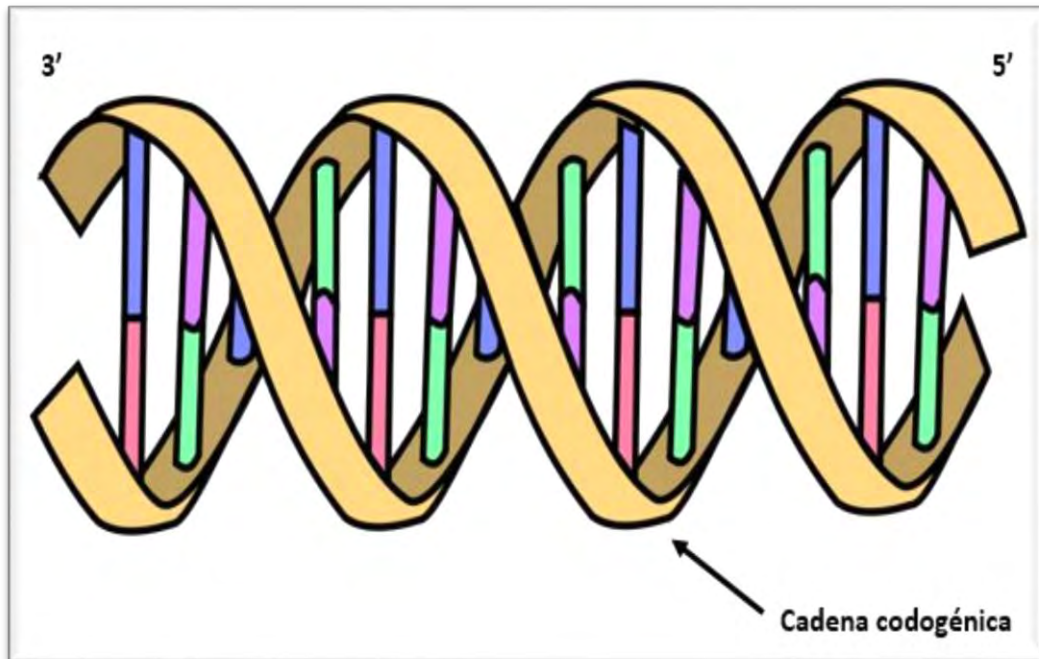


FIGURA 7.

ADN: ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLÉICO

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2yy1xEz>. Fecha de consulta 6 de junio del 2017.

¿Qué es?

- Molécula helicoidal de doble cadena de polidesoxirribonucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster en dirección 3' -> 5' con complementariedad de bases. Funciona en la transcripción o bien sintetizar RNAm para su posterior traducción a proteína y también en la replicación, sólo durante la división celular (mitosis) donde se realiza la copia de una cadena codogénica. (Mandal, 2017: 1)

Características

- Su estructura son dos cadenas de polinucleótidos unidos por puentes de H, formados de: base nitrogenada (A, T, C, G), un azúcar (desoxirribosa) y un grupo fosfato. Espesor de la cadena: 2nm; espacio entre una hélice y otra: 34nm. (Mandal, 2017: 1)



ÁCIDO ETILENDIAMINOTETRAACÉTICO (EDTA)

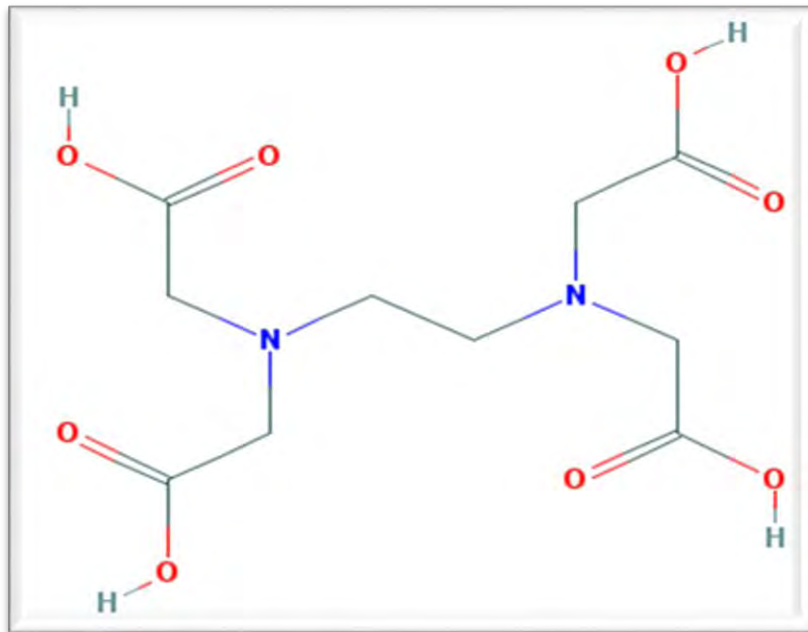


FIGURA 8.

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL EDTA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2C2Suvh>,

Fecha de consulta 28 de enero de 2018.

¿Qué es?

Características

- El ácido etilendiaminotetraacético, mejor conocido como EDTA, es un agente quelante, cuya actividad es especialmente potente a pH fisiológico, secuestrador de una gran variedad de cationes polivalentes como el calcio y que se usa comúnmente en la industria farmacéutica y alimenticia (aditivo alimenticio)
- El EDTA forma un complejo (agente quelante) con calcio, esto impide su activación interrumpiendo la cascada de coagulación (PubChem, 2018: 1)
- Nombre IUPAC: 2-[2-[bis(carboximetil)amino]etil(carboximetil)amino]ácido acético
- PM= 292.091 g/mol
- Descripción: Sólido cristalino incoloro
- Punto de fusión= 245 °C
- Solubilidad= 1 000 000 mg/L de agua (a 25 °C)
- Descomposición= 220-245 °C (emisión de humos tóxicos - óxidos de nitrógeno-)
- pH= entre 6.5-7.5 (sln. 1%)
- pKa= 0.26 (PubChem, 2018: 1)



ÁCIDO GAMMA AMINOBUTÍRICO (GABA)

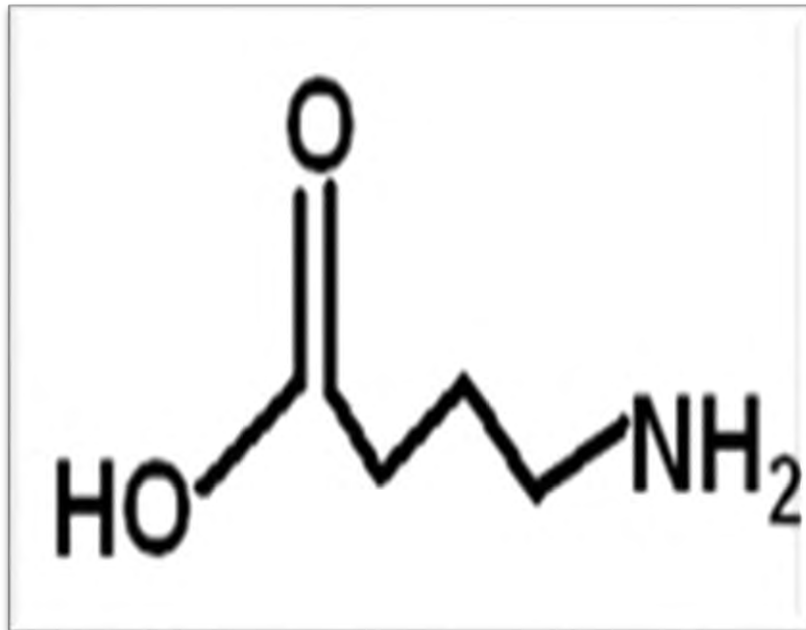


FIGURA 9.
ESTRUCTURA DEL ÁCIDO GAMMA AMINOBUTÍRICO (GABA)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2DOBL4z>, Fecha de consulta 28 de enero de 2018.

¿Qué es?

- Un aminoácido y neurotransmisor inhibitorio por excelencia del SNC
- Inhibe o reduce la actividad neuronal, y juega un papel importante en el comportamiento, la cognición y la respuesta del cuerpo frente al estrés; además ayuda a controlar el miedo y la ansiedad cuando las neuronas se sobreexcitan (PubChem, 2018: 1)

Características

- Receptores: GABA-A, GABA-B
- Aumentan su síntesis y efectos: vitamina B6, manganeso, taurina y glicina
- Punto de fusión= 203.7 °C
- PM= 103.121 g/mol
- Solubilidad: en agua 130 g/ 100 mL
- Nombre IUPAC: ácido 4-aminobutanóico (PubChem, 2018: 1)



ÁCIDO LÁCTICO

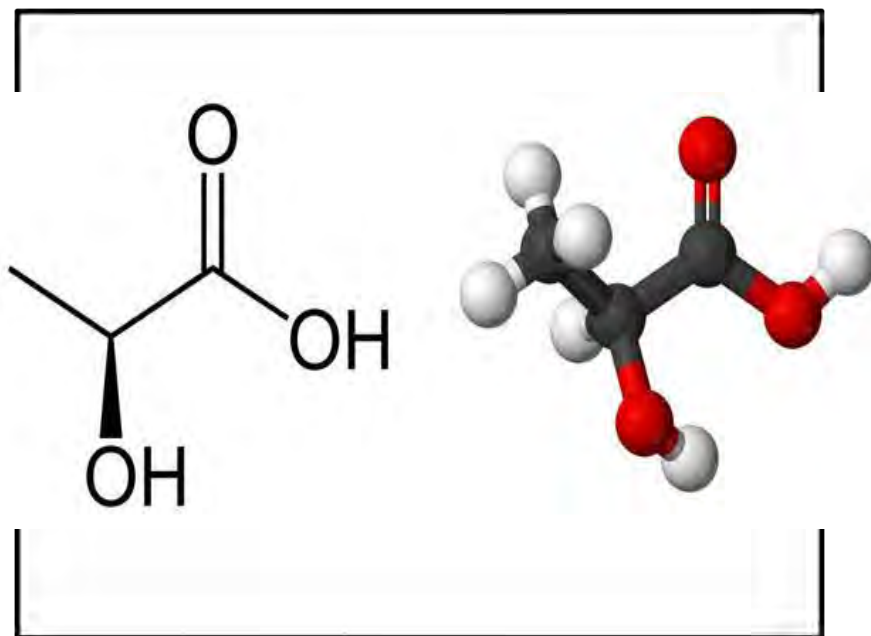


FIGURA 10.

ESTRUCTURA QUÍMICA Y TRIDIMENSIONAL DEL ÁCIDO LÁCTICO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2GoRKnz>, Fecha de consulta 28 de enero de 2018.

¿Qué es?

- Es un intermediario en el metabolismo de la glucosa, se forma a partir de ácido pirúvico
- Entre sus usos están: para elaborar productos lácteos, como conservador de alimentos, para fabricación de productos químicos (PubChem, 2018: 1)

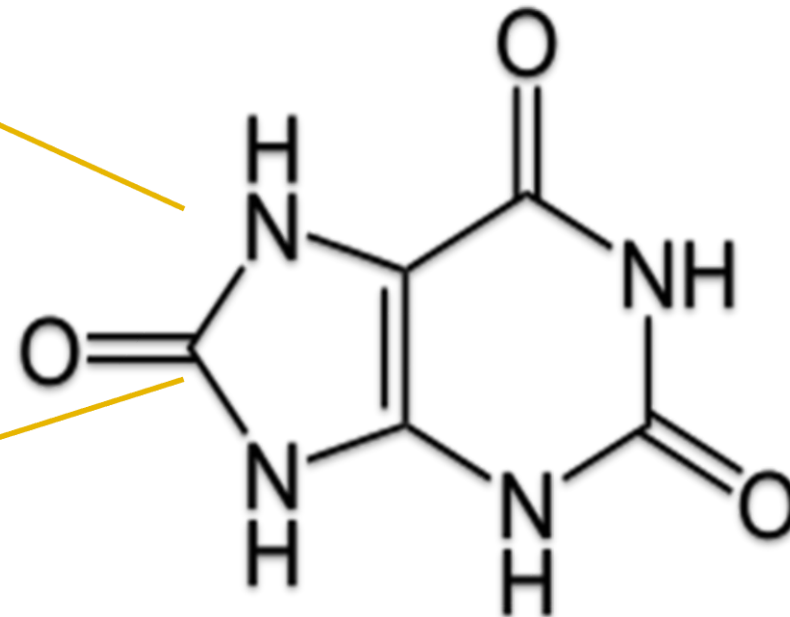
Características

- Color y consistencia: líquido amarillo-transparente (corrosivo para metales y tejidos)
- Punto de inflamabilidad= 113 °C
- Solubilidad= en agua 1 000 000 mg/L; soluble en alcohol, formol y éter (ligeramente); e insoluble en cloroformo
- pKa= 3.86 (a 20°C)
- pH= 1.75 (en solución acuosa al 10 %)
- Nombre IUPAC: 2-hydroxypropanoic acid
- PM= 90.032 g/mol
- Punto de fusión= 16.8 °C
- Punto de ebullición= 122°C a 15 mmHg (PubChem, 2018: 1)



ÁCIDO ÚRICO

- Es un ácido débil producto del catabolismo de las purinas (adenina y guanina) por acción de la xantina oxidasa. Se encuentra en orina en pequeñas cantidades y en sangre (Valor de referencia: 3.6-6.5 mg/dL)
- Funciona como antioxidante en el plasma por ser un fuerte agente reductor (dona electrones); esto contrarresta los efectos dañinos de la oxidación en tejidos animales (PubChem, 2018: 1)

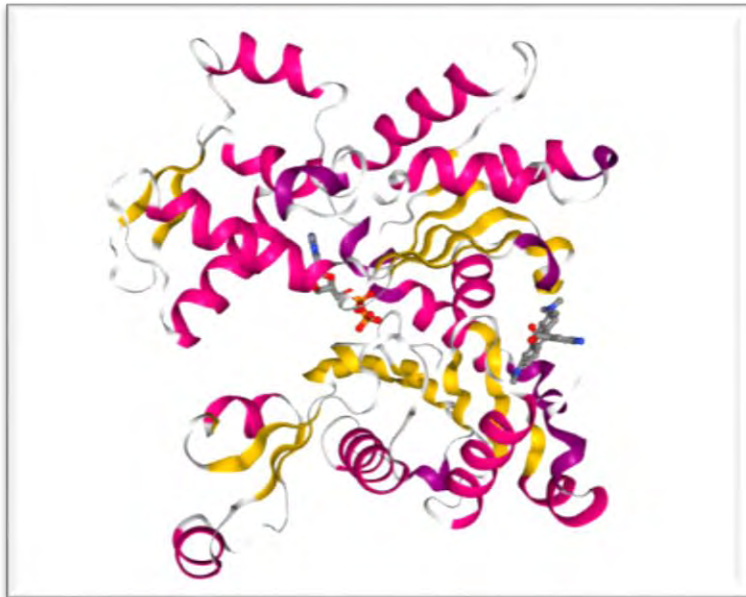


- Enfermedades relacionadas: gota y cálculos renales
- Nombre IUPAC: 7,9-dihidro-3H-purine-2,6,8-trione
- PM= 168.028 g/mol
- Punto de fusión= >300°C
- Solubilidad: en agua 60 mg/L (a 20°C)
- pKa= 5.4 (PubChem, 2018: 1)

FIGURA 11.
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ÁCIDO ÚRICO
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2rPXOSP>, Fecha de consulta 28 de enero de 2018.



ACTINA



¿Qué es?

Características

- Es una proteína contráctil (UniProt, 2017: 1), se encuentra en forma monomolecular como actina globular (actina G) y polimérica como actina filamentosa (actina F). (Koolman & Röhm, 2004: 332)

Esta Implicada en diversos tipos de motilidad celular. Posee actividad ATPasa, unión a ATP y unión a miosina.

- Participa en la contracción del músculo cardíaco, proceso apoptótico, regulación de la expresión génica, entre otros. (UniProt, 2017: 1)

- Localización: Citoplasma → citoesqueleto

- En vertebrados se han identificado 3 grupos de isoformas de actina:

- Alfa: se encuentra en tejidos musculares y es componente del aparato contráctil.

- Beta y gamma: coexisten como componentes del citoesqueleto y como mediadores de la motilidad celular interna. (UniProt, 2017: 1)

FIGURA 12.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA ACTINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2x8Kjfq>, Fecha de consulta 23 de septiembre del 2017.



ADENILIL CICLASA

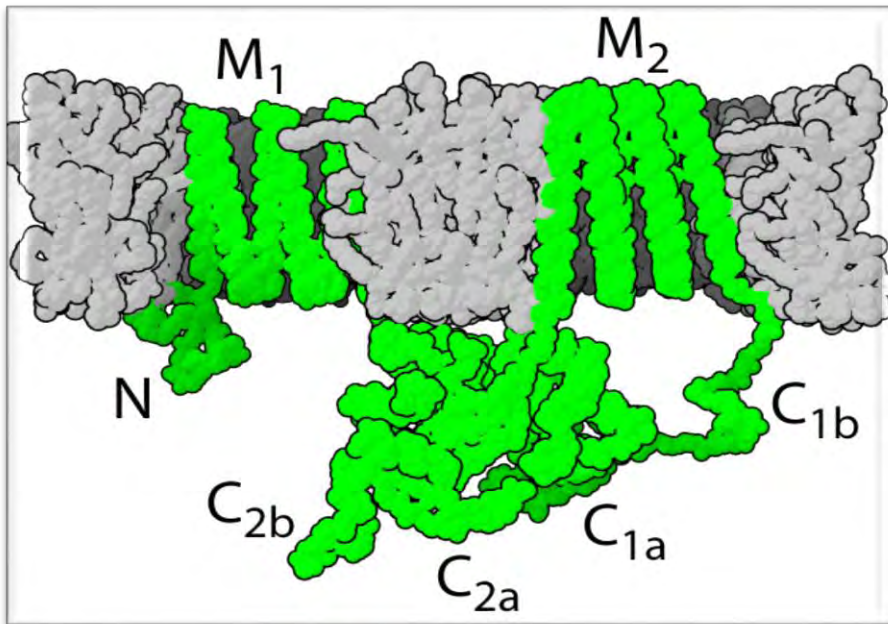


FIGURA 13.

ESTRUCTURA DE LA ADENILIL CICLASA

M1 y M2 son los dominios integrales de membrana constituidos por 6 hélices alfa y Cb y Ca son dos grandes asas citosólicas con dominios catalíticos. La región C1 está en las hélices alfa 6 y 7 y C2 está tras la hélice alfa 12. (Bensaccount, 2007: 1)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2yBNO1l>, Fecha de consulta 23 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

- Es una enzima que contiene 12 hélices que cruzan la membrana y dos grandes dominios citoplasmáticos que forman la parte catalítica de la enzima. (Berg, 2008: 382)

Funciones:

- Cataliza la formación de la molécula de señalización AMPc.
- Funciona como sensor que media las respuestas a los cambios en los niveles de bicarbonato celular y CO₂.
- Participa en la espermatogénesis y en el proceso de maduración del espermatozoide. (Uniprot, 2017: 1)

Características

- Localización: Membrana celular como proteína de membrana periférica. Citoplasma → citoesqueleto
- Actividad catalítica:
ATP = 3',5'-AMPc + difosfato.
- Cofactor: enlaza dos iones Mg²⁺ por subunidad y es activo con Mn²⁺ in vitro.
- En presencia de iones Mg²⁺, la enzima es activada por bicarbonato.
- En presencia de iones Mn²⁺, la enzima es inhibida por bicarbonato. (Uniprot, 2017: 1)



ADENOSÍN MONOFOSFATO CÍCLICO (AMPC)

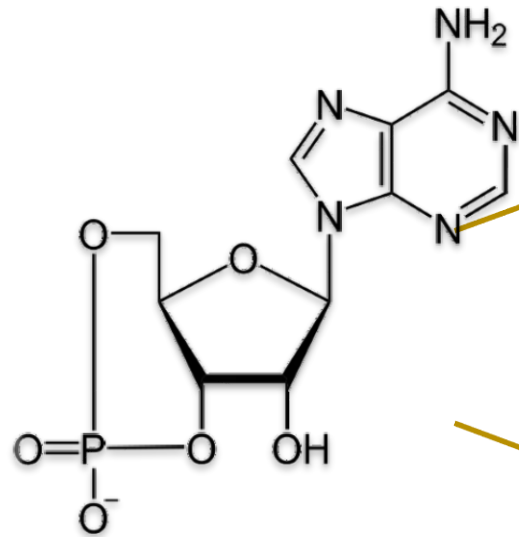


FIGURA 14.

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL AMPc

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2xQVrgj>, Fecha de consulta 23 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

- Es un nucleótido que funciona como segundo mensajero en varios procesos biológicos. (Rueda y et. al. , 2012: 59) Esta involucrado en la actividad de transcripción de genes que median la progresión del ciclo celular.
- Puede unirse a DNA o a cromatina, tiene actividad de proteína dimerizadora.
- Participa en la quimiotaxis, en la regulación de la migración celular, así como en el transporte de calcio, entre otros procesos. (Uniprot, 2017: 1)

Características

- Se localiza en la membrana de retículo endoplásmico, membrana, núcleo y citoplasma. (Uniprot, 2017: 1)



ADENOSÍN TRIFOSFATO (ATP)

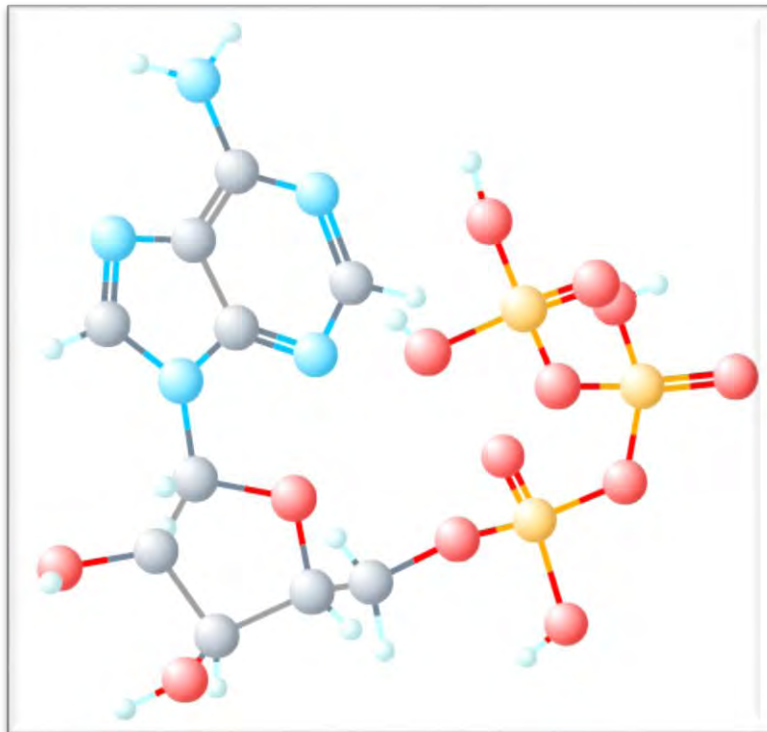


FIGURA 15.

ESTRUCTURA QUÍMICA TRIDIMENSIONAL DEL ATP

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2yuujrO>, Fecha de consulta 23 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

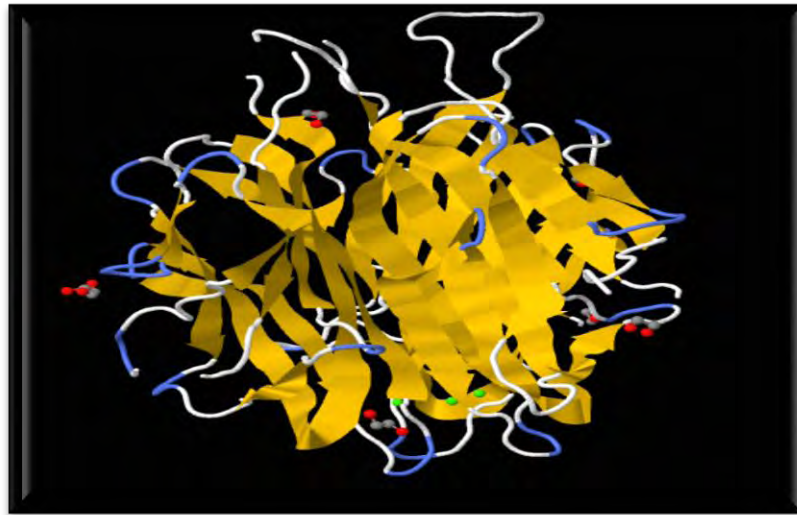
- Es un nucleótido de adenina que contiene tres grupos fosfato esterificados en el quinto átomo de carbono del azúcar ribosa.
- Consiste en una base de purina (adenina) unida al primer átomo de carbono de ribosa (pentosa). Participa en la producción de energía para los procesos metabólicos y la síntesis de RNA. Contribuye a la carga de energía celular y participa en el equilibrio energético global, manteniendo la homeostasis celular. Actúa como un neurotransmisor. (PubChem, 2017: 1)

Características

- Fórmula molecular:
 $C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$
- Peso molecular: 507,181 g/mol (PubChem, 2017: 1)



ADIPONECTINA



**FIGURA 16.
ADIPONECTINA**

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2m3RNfX> , Fecha de consulta 2 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Es una adipocina secretada por los adipocitos que regulan el metabolismo energético.
- (Blanco, Pérez, & Palomera, 2008; 338).
- Se encarga de modular numerosos procesos metabólicos, como la glicemia y el catabolismo de los ácidos grasos.
- El hexámero y el trímero estimulan la fosforilación y la activación de AMP en el músculo esquelético, mientras que en el hígado la fosforilación solo la lleva a cabo el hexámero.
- (Ciaraldi, Phillips, & Chandran, 2003; 2442)

Características

- Peso: 30 kDa
- 244 aa
- Puede presentarse como trímero, como complejo proteica de gran peso molecular, o como hexámero.
- (Maidana, Gómez, & Elissondo, 2008; 18)



ADRENALINA (A)

- Es una hormona de la médula adrenal que estimula los sistemas adrenérgicos, causa vasoconstricción sistémica, relajación gastrointestinal y estimula el corazón
- Como fármaco se usa para tratar el asma y retrasar la absorción de anestésicos locales (PubChem, 2018: 1)

- Nombre IUPAC: 4-[(1R)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl]benzene-1,2-diol
- PM= 183.09 g/mol
- Descripción del fármaco: Polvo o gránulos microcristalinos de color blanquesino-marrón e inodoro
- Punto de fusión: 211-212 °C
- Solubilidad: 180 mg/L en agua (a 20°C); insoluble en etanol, éter, cloroformo, acetona y aceites
- pKa= 8.59 (a 25°C)
- Toxicidad: cuando se calienta hasta su descomposición emite gases tóxicos (óxidos de nitrógeno) (PubChem, 2018: 1)

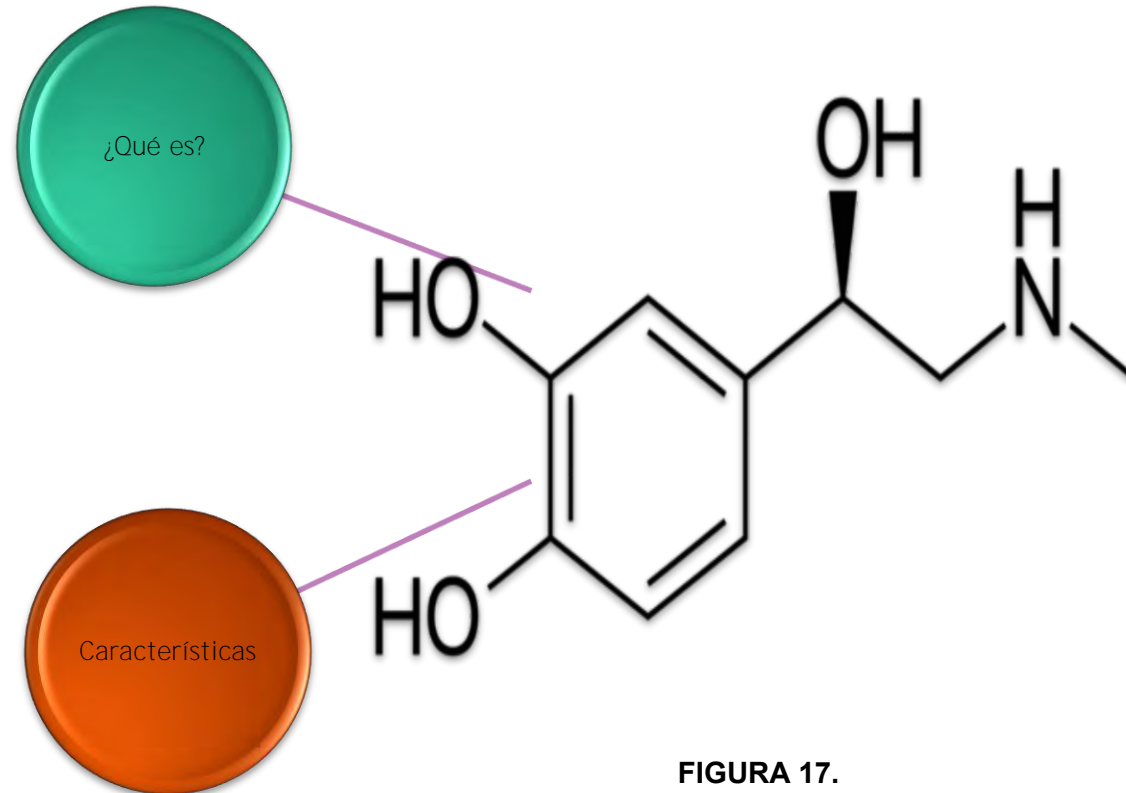


FIGURA 17.
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ADRENALINA
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2rSZQ4K>, Fecha de consulta 29 de enero de 2018.



ADUCTINA

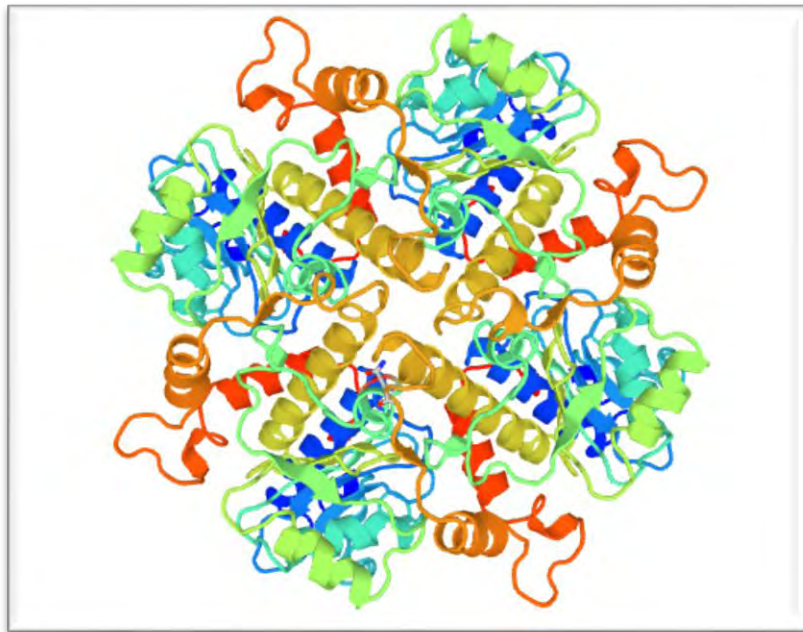


FIGURA 18.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA ALFA
ADUCINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2saHwEc>, Fecha de consulta 2 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Proteína asociada a membrana-citoesqueleto que promueve el ensamblaje de la red de espectrina - actina. (Uniprot, 2017: 1)
 - Consta de dos subunidades de 105 000 y 100 000 Mr que forman un heterodímero que está presente en aproximadamente 30 000 copias por célula eritrocitaria.
 - Se une a la actina y la espectrina y promueve la unión de espectrina con actina con una estequiometría de 2 moles de espectrina / 1 mol de aducina.
 - La unión de aducina al esqueleto es inhibida por la proteína 4.1, lo que sugiere que ambas proteínas pueden competir por los mismos sitios de unión en la molécula espectrina. (Kelley, 2017: 1377)
 - Puede unirse a la cadherina y calmodulina también. (Uniprot, 2017: 1)
-
- Se encuentra en el citoesqueleto y como proteína de membrana periférica, en el lado citoplasmático.
 - Esta proteína se expresa en todos los tejidos, sin embargo, se encuentra en niveles mucho más altos en reticulocitos. (Uniprot, 2017:1)



ALBÚMINA

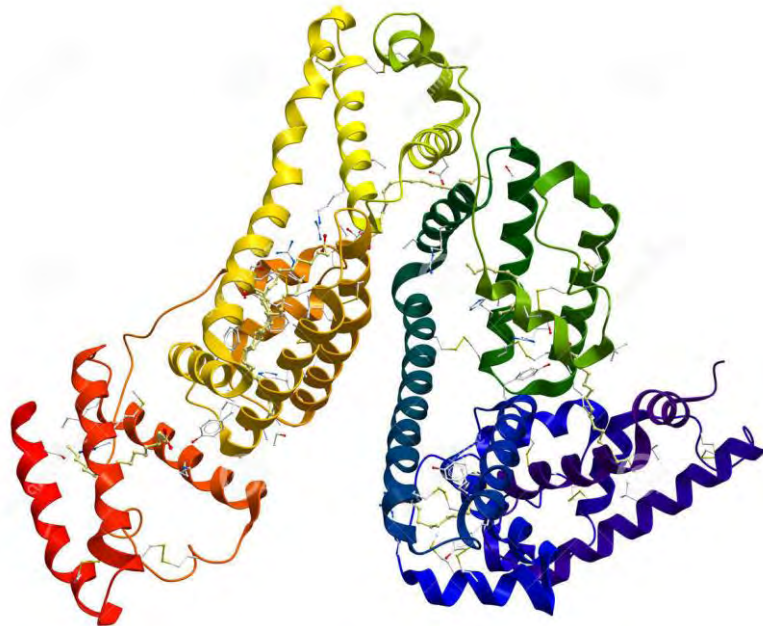


FIGURA 19.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA ALBÚMINA DE SUERO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Gx1EUs>, Fecha de consulta 29 de enero de 2018.

¿Qué es?

- La albúmina sérica es la proteína principal del plasma y tiene una alta capacidad de unión a sodio, calcio, potasio, agua, ácidos grasos, hormonas, bilirrubina y drogas
- Algunos de los procesos donde interviene son: el reciclaje de ácidos biliares y sales, eliminación del grupo hemo del plasma, transporte de aniones orgánicos, etc. (UniProt, 2018: 1)

Características

- Localización: Núcleo, retículo endoplásmico, aparato de Golgi y región extracelular (por secreción)
- Longitud= 609 aminoácidos
- PM= 69 367 Da
- Gen: ALB (UniProt, 2018: 1)



ALDOSTERONA

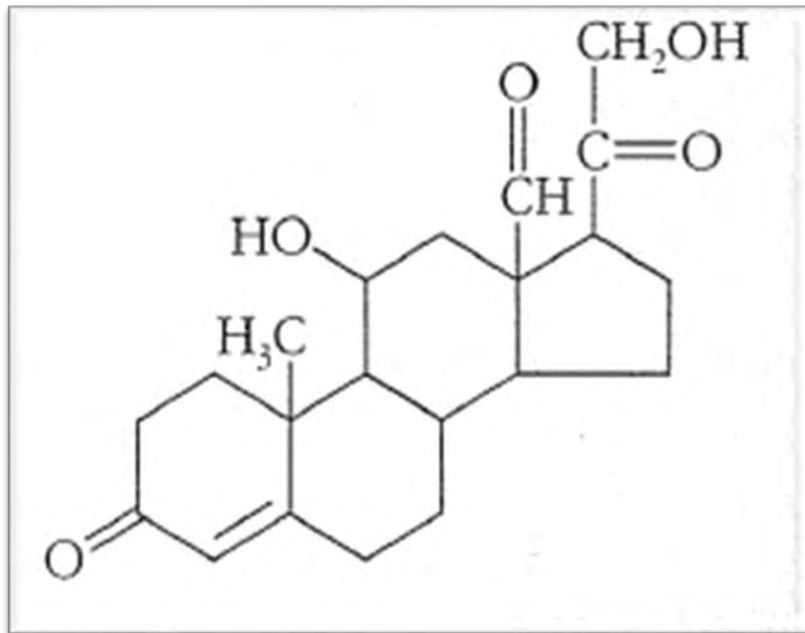


FIGURA 20.
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ALDOSTERONA
Imagen tomada de: Devlin, 2008: 493.

¿Qué es?

- Es el principal mineralocorticoide liposoluble producido y secretado por células glomerulares de la corteza suprarrenal. También puede ser secretada por riñones, ovarios y testículos. (Tortora, 2006:685)
- Provoca la absorción de iones sodio a través del canal de conductancia; se produce en grandes cantidades durante la tensión nerviosa; eleva la presión; incrementa el volumen de los fluidos. (Devlin, 2008: 493)

Características

- Concentración plasmática promedio: 0.006 µg/100 ml
- Cantidad promedio secretada: 0.15 ml/ 24 h
- ((Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2010: 344)
- Fórmula química: C₂₁H₂₈O₅
- Peso molecular: 630,44 g/mol (frijolitifany, Sf: 1)



ALFA AMILASA



FIGURA 21.

ALFA AMILASA DE LA SALIVA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EoFCma>, Fecha de consulta 29 de enero de 2018.

¿Qué es?

- Es una proteína con actividad catalítica (enzima) de los enlaces 1-4-alfa-D-glucosídicos de los polisacáridos que tienen unidades de D-glucosa unidas por enlaces 1-4-alfa (UniProt, 2018: 1)

Características

- Longitud: 511 aminoácidos
- PM= 57 768 Da
- Gen: AMY-1^a
- Cofactor: calcio y cloruro
- Localización extracelular
- Familia: glucosil hidroxilasas (UniProt, 2018: 1)



FIGURA 22a.
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ANGIOTENSINA I

Imagen obtenida de: <http://bit.ly/2zo68c1> Fecha de consulta 25 de noviembre de 2017.

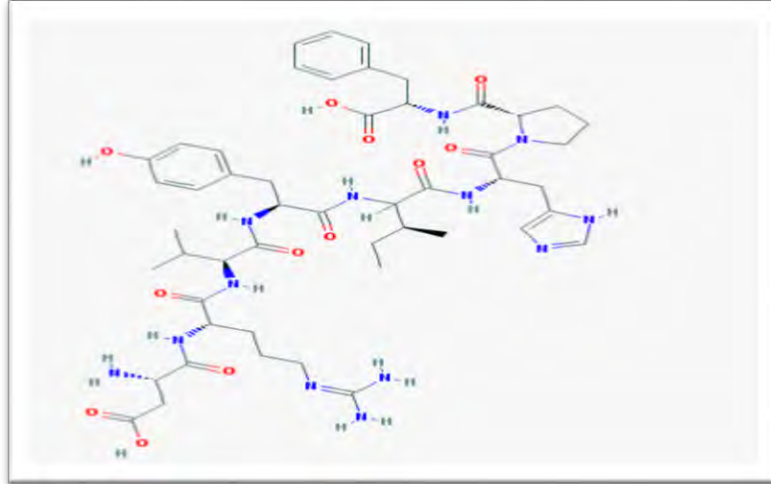
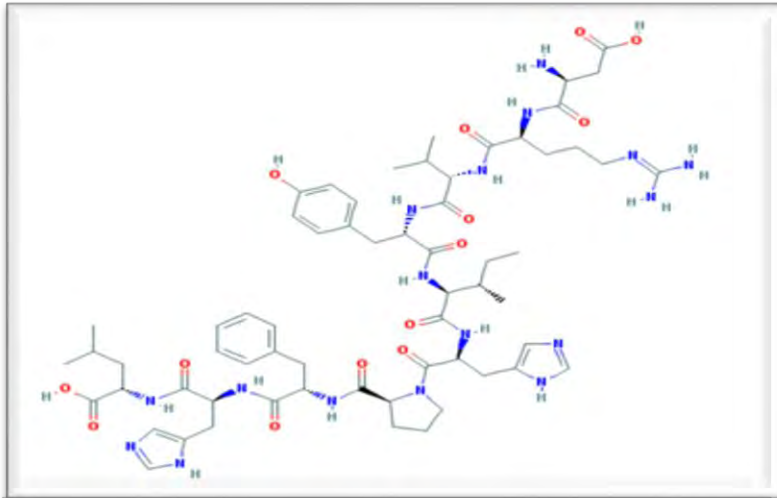


FIGURA 22b.
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA ANGIOTENSINA II

Imagen obtenida de: <http://bit.ly/2n1fwRa> Fecha de consulta 25 de noviembre de 2017.

ANGIOTENSINA I Y II.

¿Qué son?

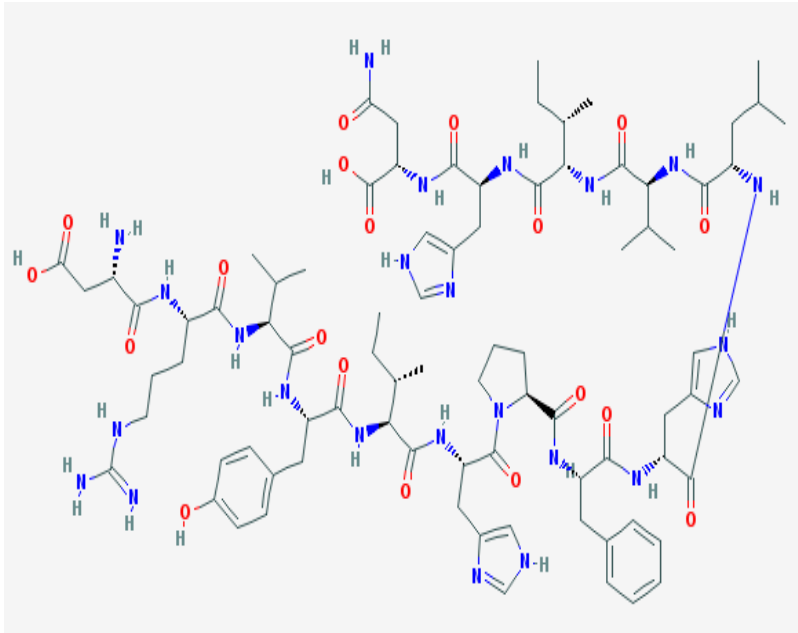
- Angiotensina I es un decapeptido formado por la acción de la renina que escinde el enlace péptido entre los residuos de leucina y valina en el angiotensinogeno. Mientras que angiotensina II, que es un octapeptido producto de la conversión de angiotensina I. (PubChem, 2005: 1)
- La angiotensina I no tiene función biológica y existe solo como precursor de la angiotensina II. (PubChem, 2005: 1)
- Angiotensina II estimula la sed; podría regular la presión arterial en el encéfalo. Como hormona, causa vasoconstricción y promueve la liberación de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sal y agua a nivel renal.
- (Tortora, 2006: 483)

Características

- PM: angiotensina I (1296.499 g/mol), angiotensina II (1046.197 g/mol).
- Formula molecular: angiotensina I (C₆₂H₈₉N₁₇O₁₄), angiotensina II (C₅₀H₇₁N₁₃O₁₂). (PubChem, 2005: 1)
- La angiotensina II tiene una vida media biológica de 15-20 seg. y es el producto con mayor actividad biológica en el sistema angiotensina-renina. (De la Serna, 2010: 52)



ANGIOTENSINÓGENO



- Es una α -globulina plasmática sintetizada por el hígado.
- (Herrera, Ramos, & Roca, 2014: 393)
- Este deca péptido es el precursor hormonalmente inactivo de la angiotensina I, siendo el sustrato de la renina. (Devlin, 2004: 967)



- Peso molecular: 1760.038 g/mol.
- Fórmula molecular: C₈₃H₁₂₂N₂₄O₁₉
- Es escindido por una proteasa (renina) para pasar a su forma activa que es la angiotensina I. (PubChem, 2017: 1)

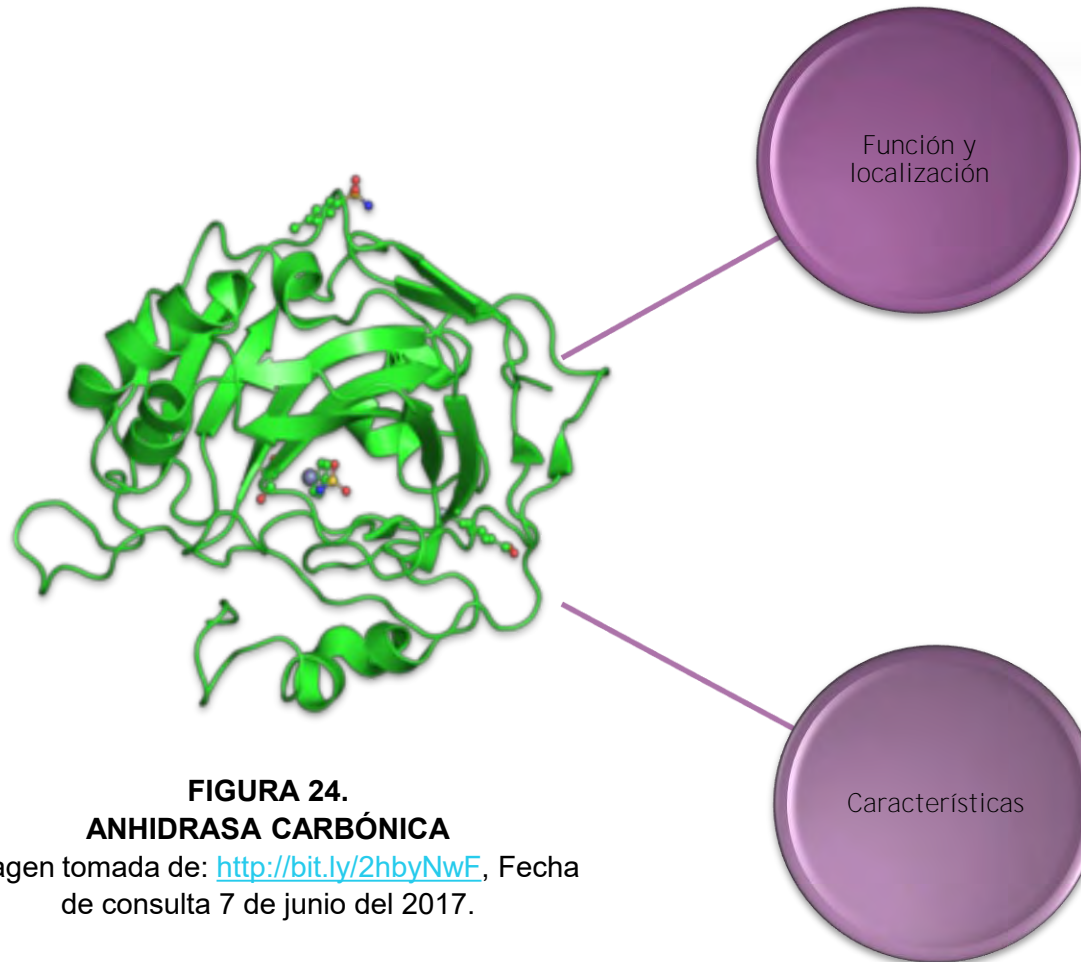
FIGURA 23.

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ANGIOTENSINÓGENO

Imagen obtenida de: <http://bit.ly/2jm5ghg> Fecha de consulta 25 de noviembre de 2017.



ANHIDRASA CARBÓNICA



Función y localización

- Cataliza la reacción: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$
- Localización subcelular: membrana.
- Ligandos: Zn^{2+} , ácido mercuribenzóico, 4-metilbencenosulfonamida y glicerol. (PDBe, 2016: 1)

Características

- Cristalizable a $277\text{ }^\circ\text{C}$
- pH = 6.5. (PDBe, 2016: 1)

FIGURA 24.

ANHIDRASA CARBÓNICA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2hbyNwF>, Fecha de consulta 7 de junio del 2017.



ANQUIRINA

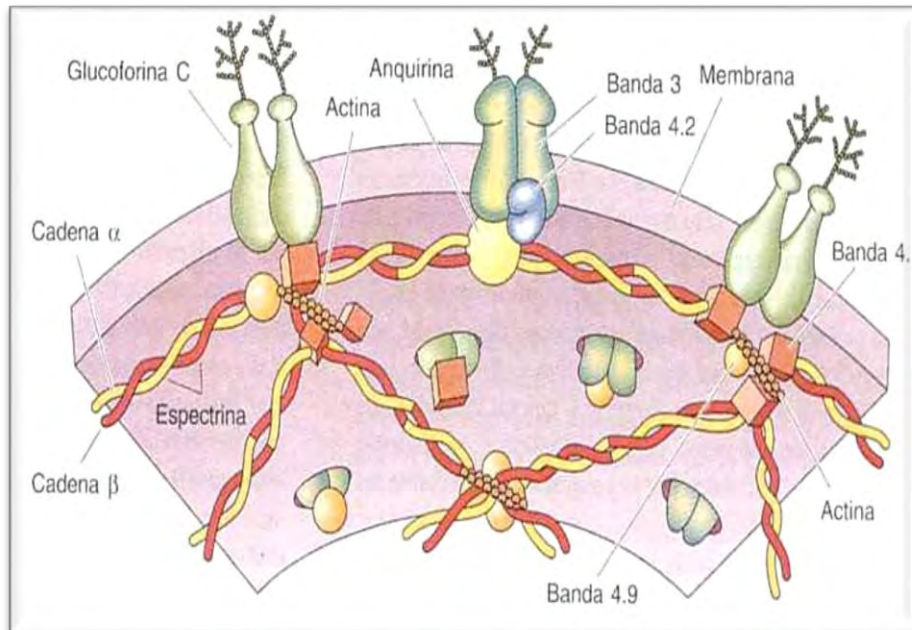


FIGURA 25.

ESQUEMA DEL CITOESQUELETO Y LAS PROTEÍNAS INTEGRALES DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2nrsUuz>, Fecha de consulta 29 de enero de 2018.

¿Qué es?

- Es una proteína que tiene la función de adjuntar proteínas integrales de membrana a los elementos del citoesqueleto uniéndose a la banda de proteínas de membrana del eritrocito; en este la anquirina también une por su dominio N-terminal, la espectrina (cadena beta) al dominio citoplasmático de la proteína de intercambio aniónico de eritrocitos
- Tiene capacidad de unión a Na-K ATPasa, a la proteína de membrana del linfocito "GP85", y proteínas citoesqueléticas: fodrina, tubulina, vimentina y desmina (UniProt, 2018: 1)

Características

- Gen: ANK1
- Localización: a nivel celular se localiza en el citoplasma, citoesqueleto, retículo endoplásmico, núcleo y membrana; también se encuentra en la línea M (la isoforma Mu20) del músculo esquelético
- Longitud (isoforma Er1, en eritrocito): 1 881 aminoácidos
- PM (isoforma Er1, en eritrocito)= 206 265 Da
- Longitud (isoforma Mu20, en músculo esquelético): 74 aminoácidos
- PM (isoforma Mu20, en músculo esquelético)= 8 374 Da (UniProt, 2018: 1)



ASPARTATO

- Es la forma ionizada del ácido aspártico, un aminoácido no esencial y neurotransmisor que se encuentra en animales y plantas (caña y remolacha)
- Como aminoácido tiene un papel importante en el ciclo de la urea y el metabolismo del DNA
- Es un importante neurotransmisor excitador, que comúnmente se encuentra elevado en pacientes con epilepsia y con accidentes neurovasculares
- En combinación con fenilalanina forma parte del aspartamo, un edulcorante natural y seguro en dosis normales excepto para fenilcetonúricos (PubChem, 2018: 1)

- Nombre IUPAC: (2S)-2-aminobutanedioic
- PM= 133.038 g/mol
- Descripción: sólido cristalino color blanco
- Punto de fusión= 270°C
- Solubilidad: 5 390 mg/L (a 25°C); insoluble en etanol, éter etílico y benceno
- Densidad= 1.7 g/cm³
- pKa= 2.01 (a 0°C)
- Constantes de disociación: pK1 = 1.92 (COOH); pK2 = 3.87 (COOH); pK3 = 9.87 (amina) (PubChem, 2018: 1)

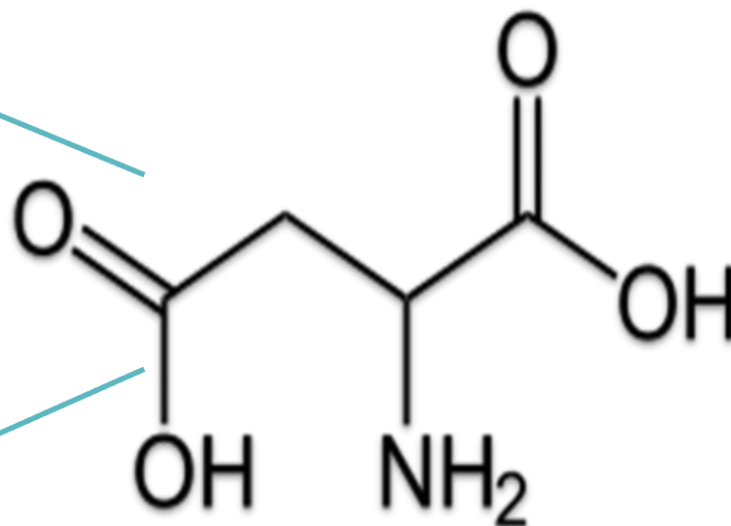
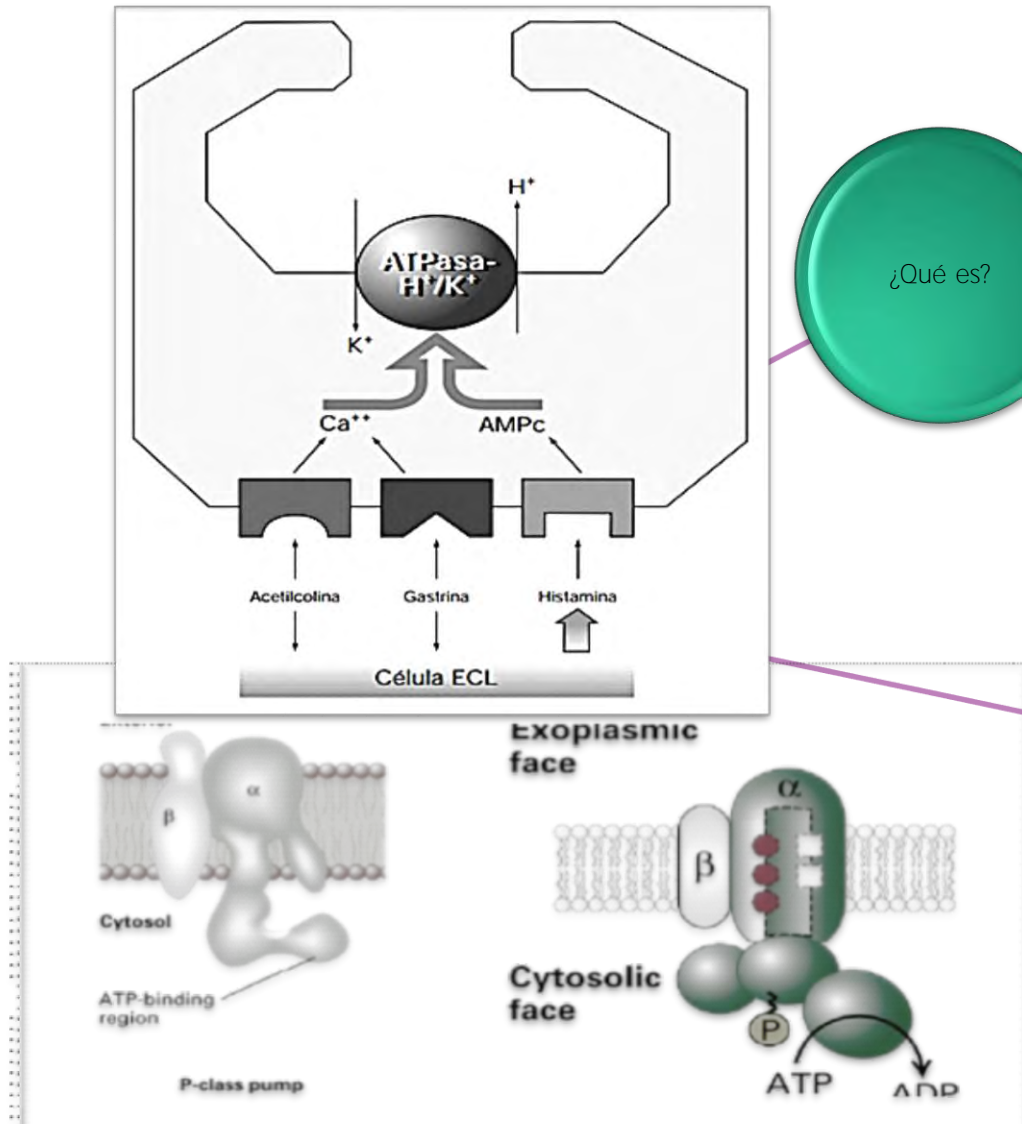


FIGURA 26.
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL ASPARTATO
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BFvBOW>, Fecha de consulta 29 de enero de 2018.



ATPASA H⁺ / K⁺



¿Qué es?

- Es una enzima localizada en las membranas de la célula parietal. Es un tipo de ATPasa tipo P. (Martínez & Mayor, S/A: 1)
- Esta enzima opera a través de un estado intermedio de fosforilación en el residuo aspartato. Utiliza la energía liberada por la metabolización de ATP para el intercambio de H⁺ por K⁺ en una porción de 1:1.
- Es esencial para la formación del ácido gástrico (Flórez, 2005: 21)

Características

- PM: 114 KDa.
- Esta compuesta aproximadamente por 1.000 aminoácidos.
- Formada por dos subunidades (α y β). (Flórez, 2005: 21)

FIGURA 27.

ESTRUCTURA DE ATPasa TIPO P Y H⁺/K⁺

Imágenes tomadas de: <http://bit.ly/2huUE2G>, Fecha de consulta 27 de junio del 2017



BICARBONATO

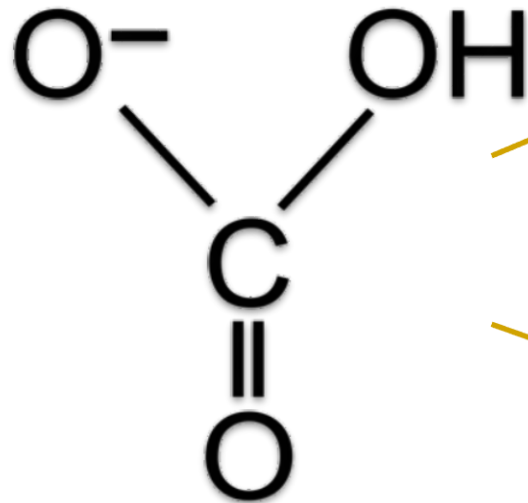


FIGURA 28.

ESTRUCTURA QUÍMICA DEL BICARBONATO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2FtNqIA>, Fecha de consulta 29 de enero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es una molécula de carbono simple que desempeña importantes papeles en procesos biológicos como fotosíntesis, ciclo de Krebs y regulación del pH en el cuerpo. Es la base conjugada del ácido carbónico y en equilibrio con el dióxido de carbono es el principal amortiguador fisiológico
- Al presentar una carga formal negativa, este ion no es permeable en las bicapas lipídicas, por lo que estas contienen proteínas de transporte de bicarbonato y facilitan el movimiento transmembrana específico de bicarbonato (PubChem, 2018: 1)

- Nombre IUPAC: Hydrogen carbonate
- PM= 60.993 g/mol
- Descripción: polvo o gránulos blancos cristalinos sin olor, sabor ligeramente alcalino y no tóxico
- pH (de solución acuosa 0.1 M a 25°C)= 8.3
- Punto de fusión= 50°C (se descompone y emite gases)
- Solubilidad: 12.8 mg/mL de agua (a 25°C); insoluble en etanol
- Densidad= 2.20 g/cm³ (PubChem, 2018: 1)



BILIRRUBINA

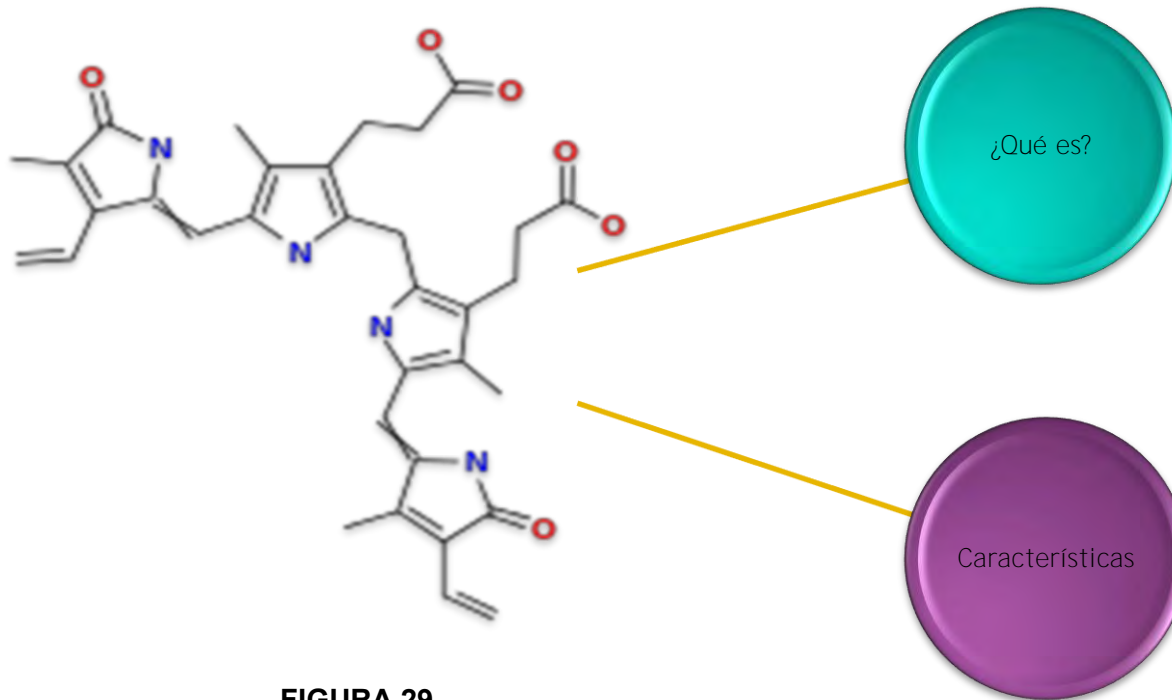


FIGURA 29.

ESTRUCTURA DE LA BILIRRUBINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2DQImel>, Fecha de consulta 29 de enero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es un pigmento biliar amarillo-anaranjado producto de la degradación del grupo hemo; se conjuga en el hígado y se excreta en la bilis
- Consiste en una cadena abierta de cuatro pirroles (tetrapirrol)
- Cuando reacciona con especies de oxígeno reactivas, se forman metabolitos oxidados de la misma como la biliverdina (PubChem, 2018: 1)

- Nombre IUPAC: 3-[2-[[3-(2-carboxietil)-5-[(Z)-(3-etenil-4-metil-5-oxopirrol-2-ylidene)metil]-4-metil-1H-pirrol-2-yl]metil]-5-[(Z)-(4-etenil-3-metil-5-oxopirrol-2-ilidene)metil]-4-metil-1H-pirrol-3-yl]ácido propanoico.
- PM= 584.263 g/mol
- Solubilidad: 0.009 mg/mL a 25 °C (PubChem, 2018: 1)



BILIVERDINA

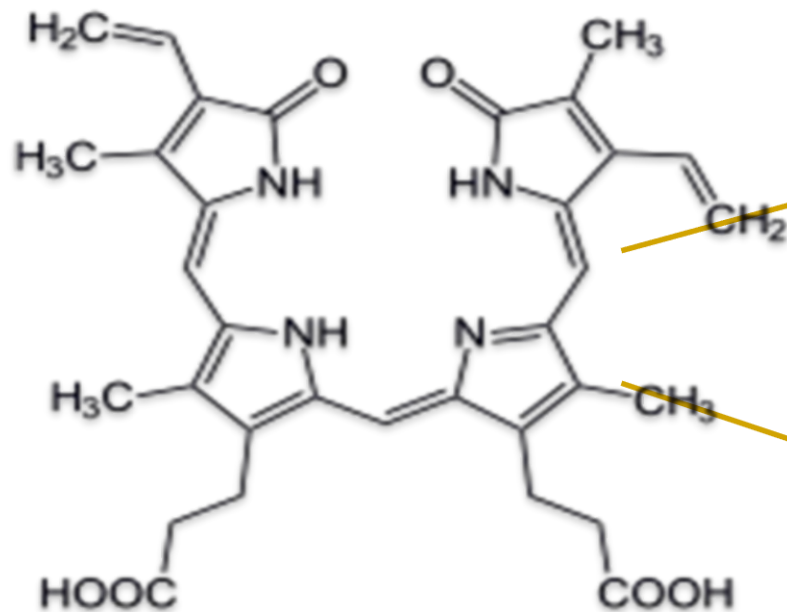


FIGURA 30.

ESTRUCTURA DE LA BILIVERDINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2nkupLY>, Fecha de consulta 29 de enero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es el precursor de la bilirrubina, es al igual que esta última, un producto del catabolismo de la hemoglobina, concretamente del grupo hemo
- Es producto de una reacción catalizada por la hemooxigenasa, que convierte al grupo hemo en el ion hierro y biliverdina (PubChem, 2018: 1)

- Nombre IUPAC: 3-[(2Z,5Z)-2-[[3-(2-carboxietil)-5-[(Z)-(3-etenil-4-metil-5-oxopirrol-2-ilideno)metil]-4-metil-1H-pirrol-2-il]metilideno]-5-[(4-etenil-3-metil-5-oxopirrol-2-il)metilideno]-4-metilpirrol-3-il]ácido propanoico
- PM= 582.248 g/mol
- Punto de fusión= > 300°C (PubChem, 2018: 1)



BOMBA Na^+ / K^+



FIGURA 31.
BOMBA SODIO/POTASIO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2hIirOS>, Fecha de consulta 25 de junio del 2017.

¿Qué es?

- Es una proteína integral de membrana que controla el volumen de todas las células.
- Funciona con ATP, transportando potasio al interior de la célula con la salida del sodio.
(Hall & Arthur, 2011: 48)

Características

- Es constituida por dos tipos de subunidades, α y β .
- La subunidad α tiene un peso molecular de 112 kD, se conocen tres isoformas y posee 8-10 segmentos transmembranales y fija el ATP en el lado citosólico.
- La subunidad β tiene un peso de 40 kD, se conocen 2 isoformas y posee de 1-4 segmentos transmembranales y lleva tres cadenas de oligosacáridos.
(Flórez, 2005: 17)

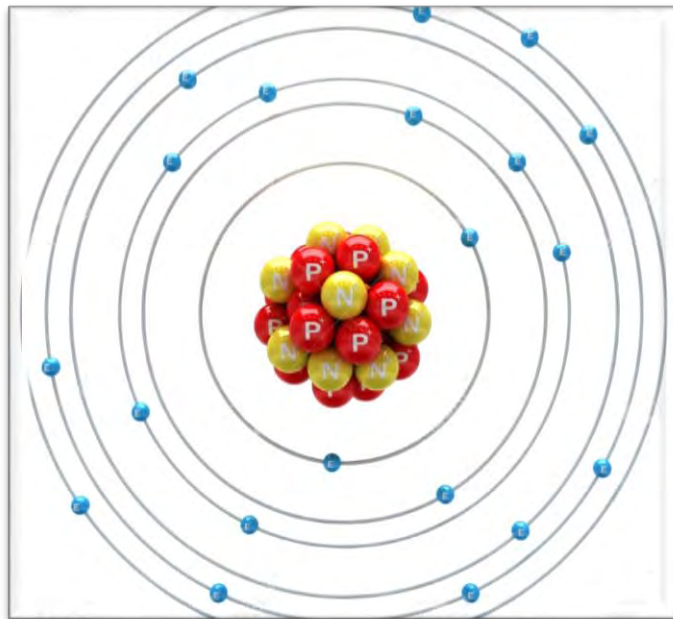


CALCIO



- Es el mineral más abundante en el cuerpo humano.
 - La mayor cantidad se encuentra en dientes y huesos, el resto se encuentra en los tejidos corporales, neuronas, sangre y otros líquidos. (MedlinePlus, 2017: 1)
- Funciones:
- Desarrollo de huesos y dientes.
 - Coagulación de la sangre.
 - Envío y recepción de señales nerviosas.
 - Contracción y relajación muscular.
 - Secreción de hormonas.
 - Mantenimiento del ritmo cardíaco. (MedlinePlus, 2017: 1)

- Símbolo: Ca
- Número atómico: 20
- Serie química: metales alcalinotérreos
- Grupo: IIA
- Período: 4
- Densidad: 1550 kg/m³
- Apariencia: blanco plateado
- Estado: sólido
- Punto de fusión: 842°C
- Punto de ebullición: 1527°C (EcuRed, 2017: 1)



¿Qué es?

Características

FIGURA 32.

ESTRUCTURA ATÓMICA DEL CALCIO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2l178zS>, Fecha de consulta 23 de septiembre del 2017.



CALCITONINA



**FIGURA 33.
CALCITONINA**

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2DLT3eu>, Fecha de consulta 29 de enero de 2018.

¿Qué es?

- Es una hormona producida en las células parafoliculares (células C), juega un papel importante en la regulación del metabolismo del calcio y fósforo. Es capaz de disminuir los niveles tanto de calcio como de fósforo en la sangre ya que promueve su incorporación a los huesos; por lo tanto se opone a los efectos de la PTH (UniProt, 2018: 1)

Características

- A nivel celular se encuentra en núcleo, en la región extracelular y en menor cantidad en el citoplasma, el cuerpo de la célula neuronal y en su botón terminal
- Longitud= 141 aminoácidos
- PM= 15 466 Da
- Gen: CALCA (UniProt, 2018: 1)



CALMODULINA



FIGURA 34.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA
CALMODULINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EacHRC>, Fecha de consulta 2 de febrero de 2018.

¿Qué es?

- Es una pequeña proteína quinasa citosólica, ubicua y que muestra una actividad regulada por calcio. (BioCancer, 2010: 1)
- El complejo calcio - calmodulina activa una serie de kinasas que en última instancia fosforilan factores de transcripción, que regulan la expresión génica.
- También participa en la producción de GMPc. (BioCancer, 2010: 1)

Características

- Se encuentra constituida por una sola cadena polipeptídica y fija calcio con una alta afinidad (4 iones de calcio por molécula). (BioCancer, 2010: 1)
- Se localiza principalmente en el núcleo de las células y en el citoplasma. Se expresa con niveles más altos en el cerebro, aunque se han detectado niveles intermedios en bazo, próstata, tiroides y leucocitos. El nivel más bajo está en pulmón. (Uniprot, 2018: 1)



CANAL DE CALCIO

¿Qué es?

Características

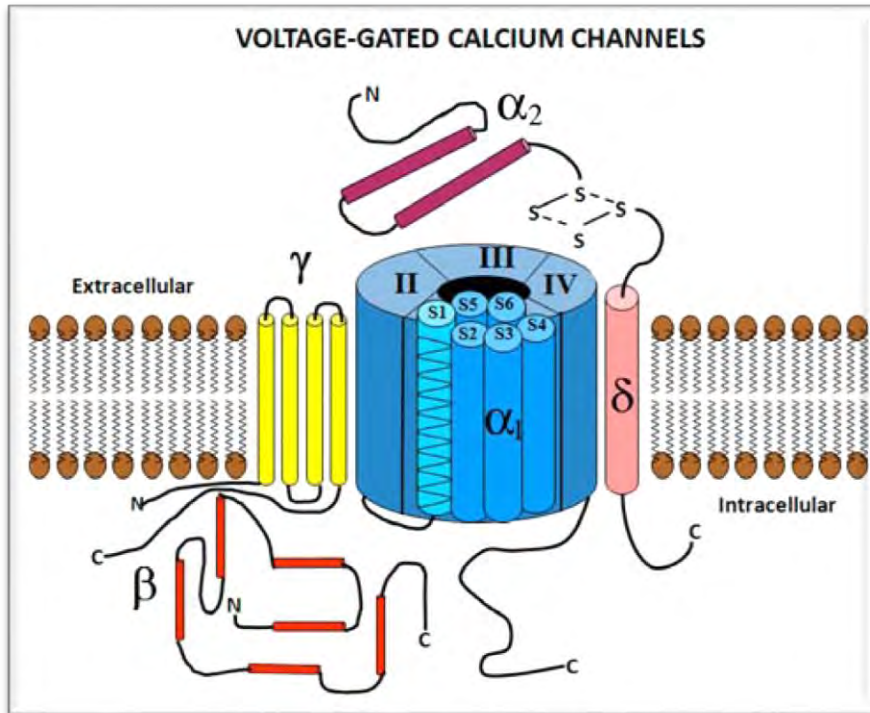


FIGURA 35.

ESTRUCTURA DEL CANAL DE CALCIO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2zDYkXO> Fecha de consulta: 25 de Noviembre de 2017.

- Es una proteína oligomérica, constituido por una subunidad principal α , que sirve como poro y sensor del cambio potencia y tienes diversas sub unidades reguladoras β . Así, en la célula se encuentra como un conjunto de poros presentes en su membrana.
- Permite el paso del calcio al interior de la célula para participar en diferentes procesos intracelulares. (Clínica Navarra, 2015)

- Se clasifica en los tipos: L, T, N y P de acuerdo a su cinética de activación.
- (Clínica Navarra, 2015)



CARBAMILHEMOGLOBINA

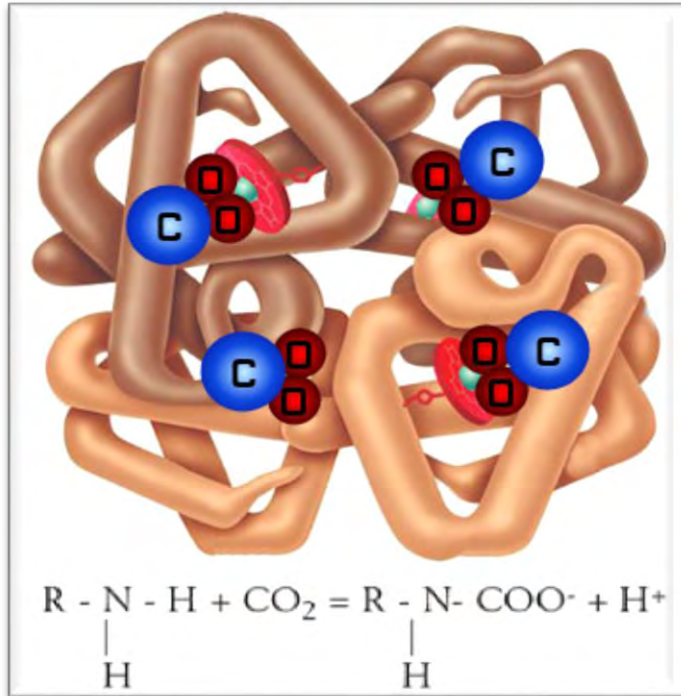


FIGURA 36.

ESTRUCTURA DE LA CARBAMINOHEMOGLOBINA

Cuatro moléculas de CO₂ unidas al átomo de hierro de cada uno de los cuatro grupos hemo de la hemoglobina.

Imagen modificada de: Michael & Sircar, 2012: 125;
Dream, 2016: 1.

¿Qué es?

Síntesis

- Es el resultado de la unión de CO₂ a la hemoglobina:
Hb + CO₂ = Carbaminohemoglobina
- Es una de las formas fisiológicas en las que el CO₂ viaja por la sangre. La unión del CO₂ hace que la hemoglobina tenga una afinidad disminuida por el oxígeno.
(Universidad Técnica Particular de Loja, 2018: 1)

- El CO₂ se une con avidez a los grupos NH₂ terminales de la valina de la cadena polipeptídica beta, y con menos avidez a los que se ubican en la cadena polipeptídica alfa.
- La reacción genera carbamato y libera H⁺, al que amortiguan los residuos de histidina intermedios de la hemoglobina A. Estas reacciones favorecen la formación de enlaces de sal, que dificultan la oxigenación.
- Cada vez que el CO₂ se transporta a la sangre, ya sea como carbaminohemoglobina o bicarbonato, se vincula con una reducción de la capacidad de oxigenación de la hemoglobina. Este fenómeno se llama efecto Bohr.
(Michael & Sircar, 2012: 125)



CICLOOXIGENASA

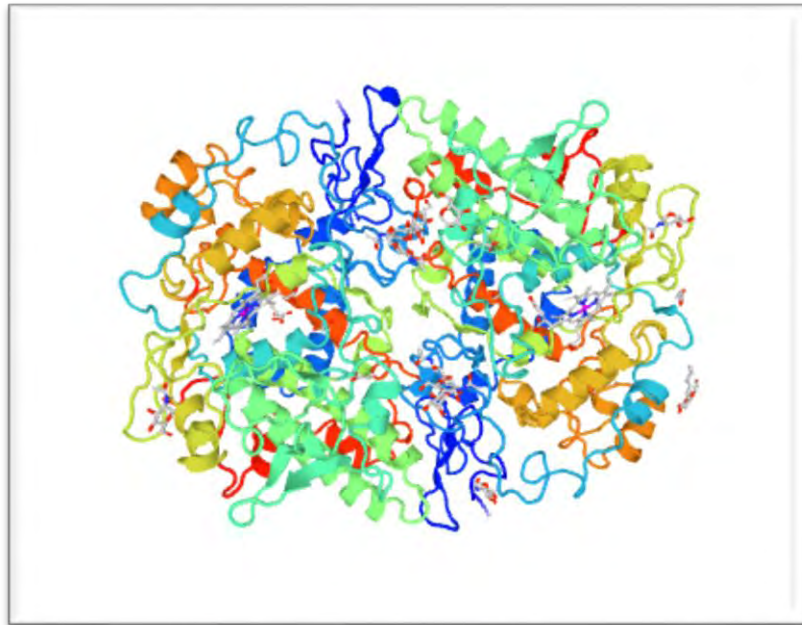


FIGURA 37.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA
CICLOOXIGENASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2nRLfkW>, Fecha de consulta 7 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es una proteína involucrada en la vía de la biosíntesis de prostaglandinas, que es parte del metabolismo de los lípidos.
- También conocida como prostaglandina G/H sintasa 2.
- Esta enzima convierte el araquidonato a prostaglandina H₂ (PGH₂), involucrado en la síntesis de prostanoides. Es responsable de la producción de prostaglandinas inflamatorias. En células cancerosas, promueve la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂), que permite la modulación de la motilidad, la proliferación y la resistencia a la apoptosis. (Uniprot, 2017: 1)

- Se expresa en algunos tejidos como el endotelio, el riñón y el cerebro, y en condiciones patológicas en el cáncer.
- Utiliza como cofactor el grupo hemo B.
- La conversión de araquidonato a prostaglandina H₂ es una reacción de dos pasos: una reacción de ciclooxigenasa (COX) que convierte araquidonato en prostaglandina G₂ y una reacción peroxidasa en la que la prostaglandina G₂ se reduce a prostaglandina H₂. (Uniprot, 2017: 1)



CITRATO SÓDICO

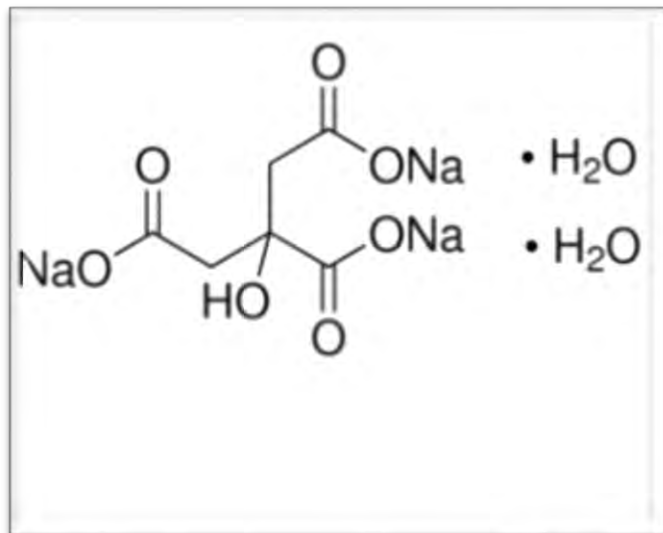


FIGURA 38.
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL CITRATO TRISÓDICO
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EsNlIA>, Fecha de consulta
7 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

• Químicamente conocido como citrato de sodio dihidratado, es la sal trisódica del ácido cítrico, producido por la reacción de neutralización del ácido cítrico con hidróxido de sodio. (Sucroal, 2014: 1)

Usos:

- Es utilizado en los sectores: farmacéutico, alimentos, químico e industrial. (Sucroal, 2014: 1)
- Es utilizado para el control y regulación de acidez, estabilizante de pH, preparación de buffers, quelante de iones metálicos, quelante de calcio, modifica y realza el sabor de los alimentos, anticoagulante, anticongelante, potenciador de sabor en alimentos enlatados, fuente de sodio en bebidas rehidratantes, estabilizante de los ingredientes activos en medicamentos. (Sucroal, 2014: 1)

• Fórmula: Na₃(C₆H₅O₇)·2H₂O
Peso molecular: 294.10 g/mol
Se encuentra disponible en cristales translúcidos o como un polvo granular o granular fino. Tiene olor característico, con un sabor salino.
Soluble en agua a 25°C, insoluble en etanol.
La solución es ligeramente alcalina, con un pH entre 7.5 y 9.0. (Sucroal, 2014: 1)



CLORO (CL)

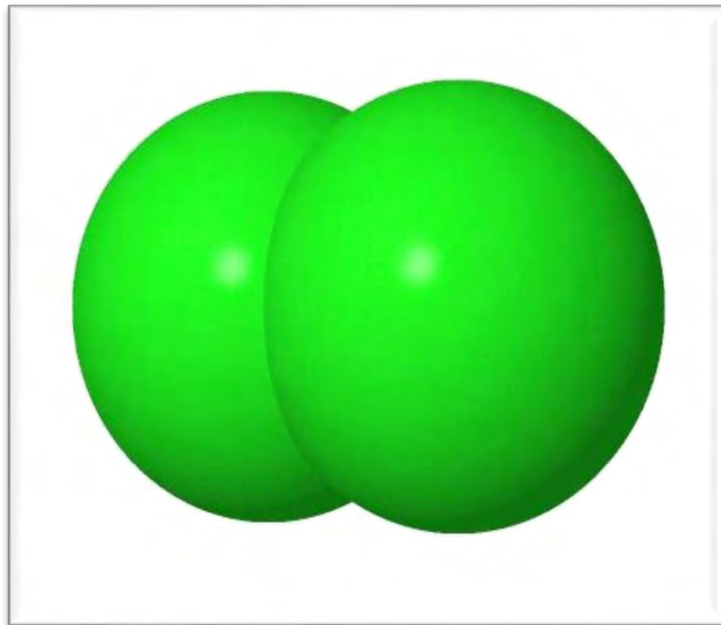


FIGURA 39.

MODELO MOLECULAR DEL CLORO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2wMfsHG>, Fecha de consulta 7 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es un gas diatómico de color amarillo verdoso que es miembro de la familia de los halógenos. Es un irritante poderoso que puede causar edema pulmonar mortal. (PubChem, 2018: 1)
- Se utiliza en la fabricación, como reactivo en química sintética, para la purificación del agua y en la producción de cal clorada, que se utiliza en el blanqueo de tejidos. Es un desinfectante y limpiador doméstico. (PubChem, 2018: 1)

- Fórmula química: Cl_2
PM: 70.9 g/mol
Número atómico: 17
Peso atómico: 35
Es un gas licuado en estado comprimido, de color entre verde y amarillo, y de olor acre.
Punto de ebullición: -34°C
Punto de fusión: -101°C
Soluble en agua
(IPCS CE, 2009: 2)



COLECISTOCININA



FIGURA 40.

ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA CCK

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EackXt>, Fecha de consulta 7 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es una hormona peptídica que induce la contracción de la vesícula biliar y la liberación de enzimas pancreáticas en el intestino. (Uniprot, 2017: 1)
- Actúa sobre el sistema gastrointestinal; regula la motilidad intestinal, la contracción de la vesícula biliar, la secreción de enzimas pancreáticas, el vaciamiento gástrico y la secreción de ácidos gástricos. (Strader & Woods, 2005: 442)
- La unión a receptores CCK-A estimula la liberación de amilasa del páncreas y la unión a los receptores CCK-B estimula la secreción de ácido gástrico. (Uniprot, 2017: 1)

- Se sintetiza dentro del sistema nervioso central, bajo la forma CCK-8. (Strader & Woods, 2005: 442)
- Puede localizarse en el axón de las neuronas, dendritas, región extracelular. (Uniprot, 2017: 1)



COLESTEROL

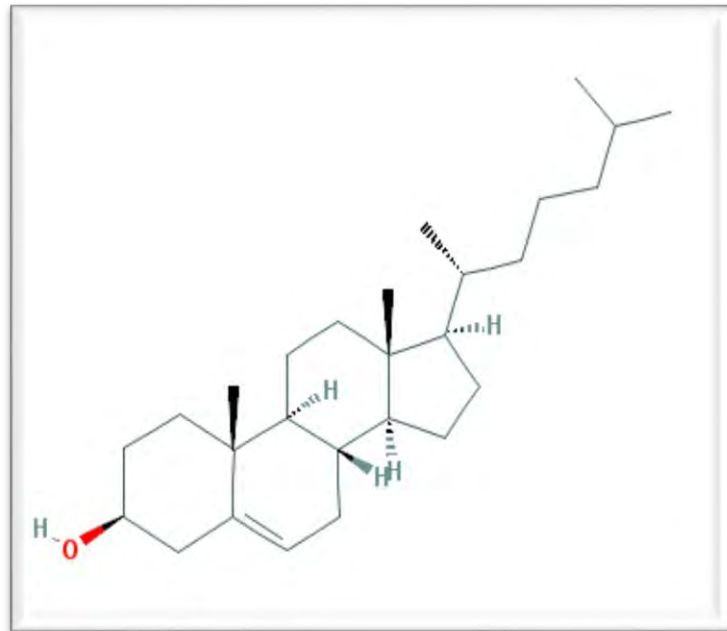


FIGURA 41.

ESTRUCTURA QUÍMICA BIDIMENSIONAL DEL COLESTEROL

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2zmlaxt>, Fecha de consulta 23 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

- Es el principal esteroide animal.
- Es un compuesto que contiene un núcleo de colesterol 3-hidroxiado. (PubChem, 2004: 1)

Características

- Localización: Tejidos corporales (cerebro y médula espinal), plasma sanguíneo, hígado.
- Componente importante de las membranas celulares, proporcionando estabilidad.
- Es precursor de la síntesis de hormona D, de las hormonas esteroideas y de las hormonas sexuales.
- Participa en la sinapsis cerebral y en el sistema inmunológico. (PubChem, 2004: 1)



COLINA ACETILTRANSFERASA (CAT)

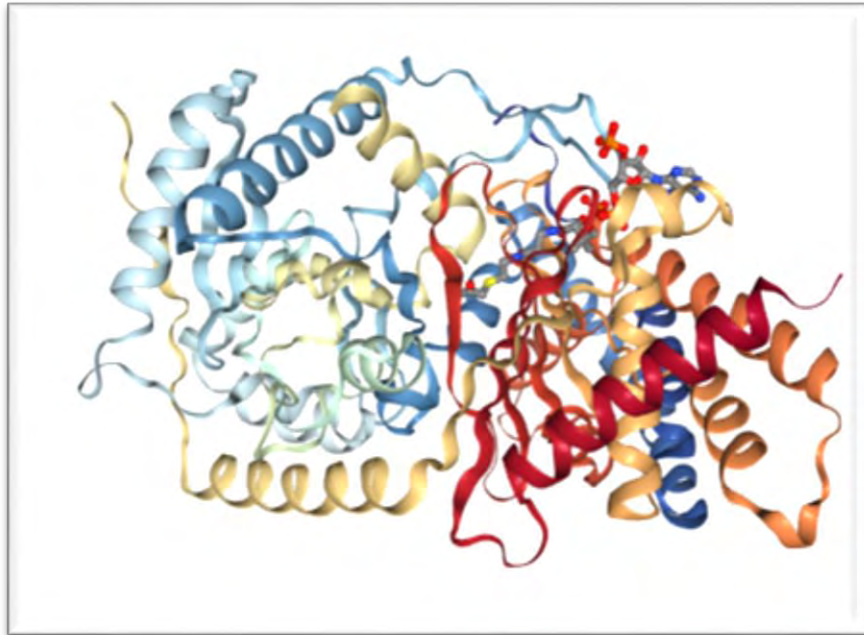


FIGURA 42.
ESTRUCTURA DE COLINA ACETILTRANSFERASA HUMANA UNIDA A LIGANDO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2nzidar>, Fecha de consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es una enzima responsable de producir acetilcolina a a partir de colina y acetilCoA. (Oda, 2016: 1)
- Esta enzima cataliza la transferencia reversible de un grupo acetilo entre la acetil coenzima A y la colina para producir acetilcolina. (Cai, Cronin, & Engel, 2004; 2047-2048)

Características

- Tiene un masa molecular aprox. 68 kDa.
- Pertenece a la familia colina/carnitina acetiltransferasa, que incluye otras enzimas implicadas en el metabolismo de ácidos grasos y mantenimiento de grupos de acil-CoA.
- Existe en al menos dos formas: una soluble y otra unida a la membrana no iónicamente.
- (Cai, Cronin, & Engel, 2004; 2047-2048)



COMPLEJO GLICOPROTÉICO IIb/IIIa

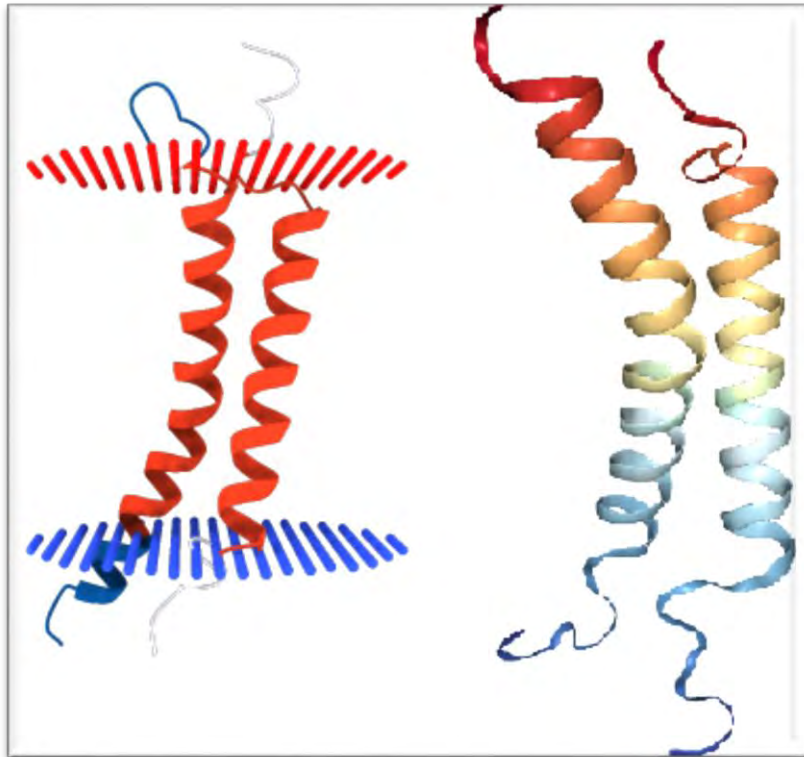


FIGURA 43.

ESTRUCTURA DEL COMPLEJO GLICOPROTEICO IIB / IIIA

A la derecha se presentan las regiones transmembranales; a la izquierda, se encuentra la estructura secundaria.

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2FcO4W2>, Fecha de consulta 10 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- La glicoproteína GP IIb/IIIa pertenece a una familia de receptores adhesivos denominados integrinas, compuestos por dos proteínas transmembrana a y b.
- Es un receptor para el factor de Von Willebrand y el fibrinógeno, por lo que la activación de las plaquetas ocasiona un cambio de la forma del receptor, lo que incrementa la afinidad de este hacia dichas proteínas (Galiano, 2010: 1) (Urquiza, 2009: 1)
- También permite la agregación plaquetaria, la adhesión de las plaquetas al colágeno, la adhesión de los fibroblastos a la fibronectina y vitronectina y la unión de los leucocitos a las células endoteliales y proteínas de la matriz celular (Charo, Nannizzi, Phillips, Hsu & Scarborough, 1991: 1)

Enfermedades vinculadas

- Las mutaciones genéticas que provocan la ausencia de este receptor o su expresión en cantidades reducidas dan como resultado que las plaquetas son incapaces de enlazarse al fibrinógeno y agregarse, como es el caso de la Trombastenia de Glanzmann (Urquiza, 2009: 1)
- La mayoría de las mutaciones en los genes ITGA2B e ITGB3 son mutaciones puntuales: 10 en ITGB3 y 12 en ITGA2B. (Hamosh, 2016: 1)

Características

- Esta formada por las **subunidades α IIb y β 3** específica para las plaquetas, estimándose su número entre 50 y 80 000 en la superficie de cada plaqueta. (Galiano, 2010: 1)



CORTISOL

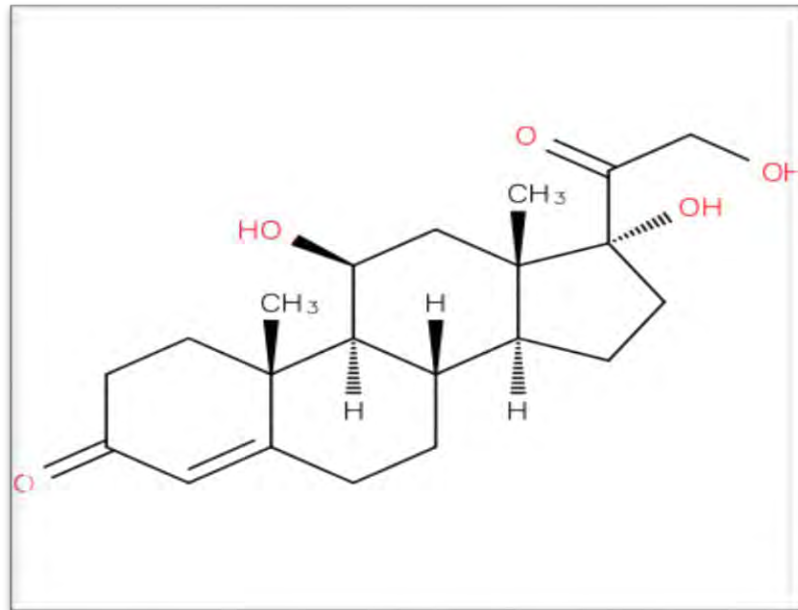


FIGURA 44.
ANGIOTENSINOGENO I

Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2CYEzbK> , Fecha de
consulta 2 de Enero del 2018

¿Qué es?

- El cortisol es una hormona corticosteroide o glucocorticoide producido por la zona fasciculada de la corteza suprarrenal
- (EMBL-EBI, 2008; 1)
- Aumenta la presión arterial y el azúcar en la sangre, y reduce la respuesta inmune.
- (Koeppen & Staton, 2009; 641)

Características

- Fórmula molecular: C₂₁H₃₀O₅
- Peso molecular: 362.45990
- Conocida como la hormona del estrés ya que esta ya que está involucrado en respuesta al estrés y la ansiedad, controlada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH).
- (Boron & Boulpaep, 2017; 985)



COTRANSPORTADOR Na^+ /GLUCOSA

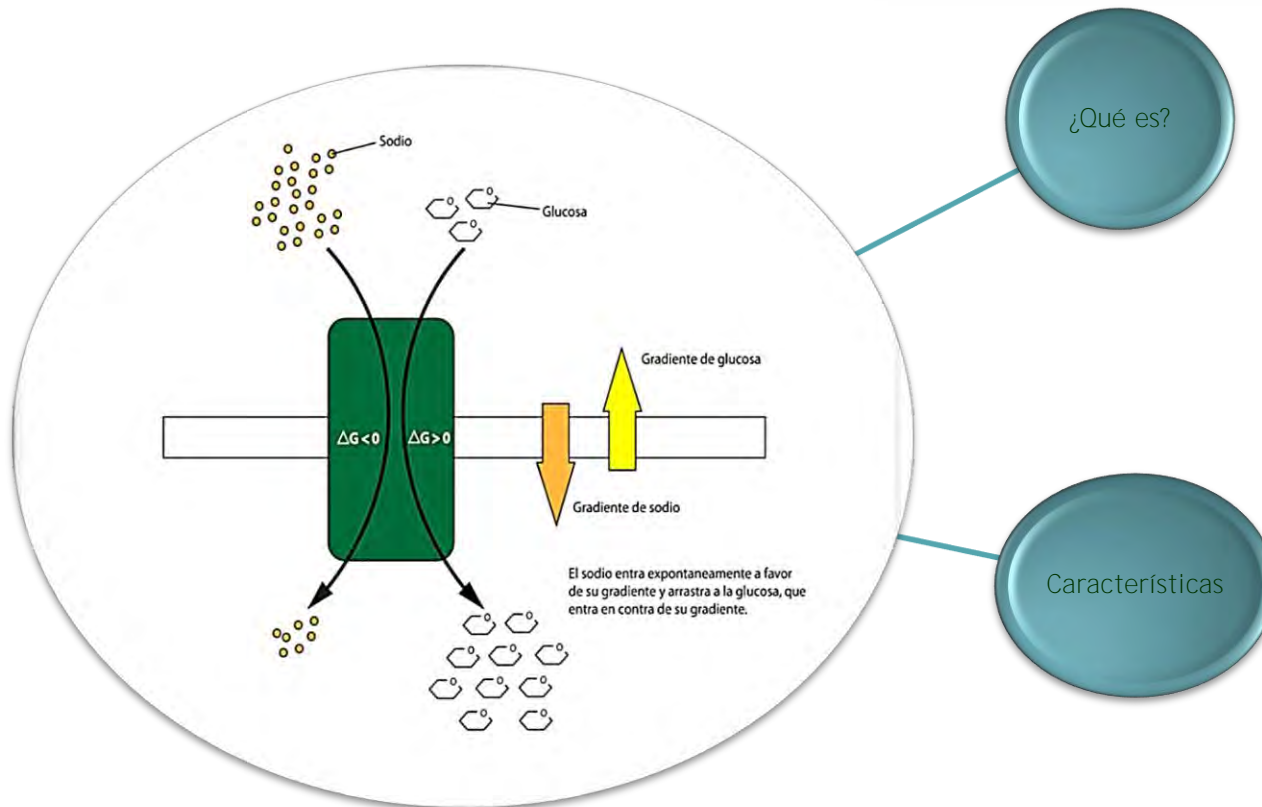


FIGURA 45.

COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2i8nBhZ>, Fecha de consulta 20 de junio del 2017.

¿Qué es?

- Es una proteína que efectúa un transporte acoplado, en el que ingresan conjuntamente el sodio y la glucosa.

(Constanzo, 2014: 4)

Características

- También es llamado SGLT (sodium-glucose transporters).
- Se han identificado tres transportadores: SGLT 1, SGLT 2 y SGLT 3.
- Está localizado en la membrana luminal del túbulo contorneado proximal.
- Tiene catorce dominios transmembranales en orientación α hélice.
- SGLT 1 (664 aminoácidos codificado en el cromosoma 22) y SGLT 2 (672 aminoácidos codificado en el cromosoma 16) se presentan en humanos en el túbulo proximal.

(Constanzo, 2014: 4)



CREATININA

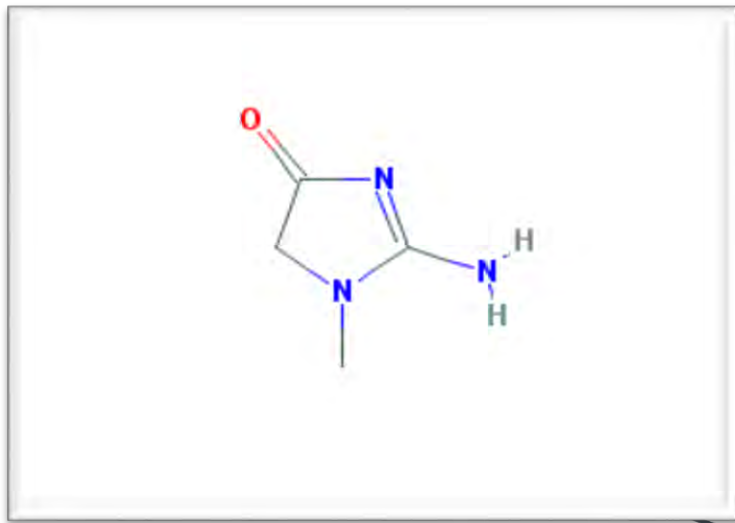


FIGURA 46.

ESTRUCTURA BIDIMENSIONAL DE LA CREATININA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EqNWUJ>, Fecha de consulta 7 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es un compuesto químico que se elimina del organismo casi exclusivamente por filtración renal. (Wiener Lab, 2000: 1)
 - Se sintetiza en el cuerpo en una proporción relativamente constante a partir de la creatina, originada durante las contracciones musculares a partir de la creatina fosfato. (PubChem, 2004: 1)
 - Es un compuesto orgánico de desecho del metabolismo normal de los músculos y su importancia radica en que los niveles elevados de creatinina sérica están por lo general asociados a trastornos renales, especialmente los relacionados con la velocidad de filtración glomerular. (Linear Chemicals, 2017: 2)
 - Esto se debe a que la creatinina se transfiere a los riñones por el plasma sanguíneo, con lo que se elimina del organismo mediante filtración glomerular y excreción tubular parcial. (PubChem, 2004: 1)
-
- Fórmula química: C₄H₇N₃O
 - Peso molecular: 113.12 g/mol
 - Denominación IUPAC: 2-amino-1-metil-5H-imidazol-4-ona
 - Densidad: 1.09 g/mL
 - (PubChem, 2004: 1)



DEDOS DE ZINC

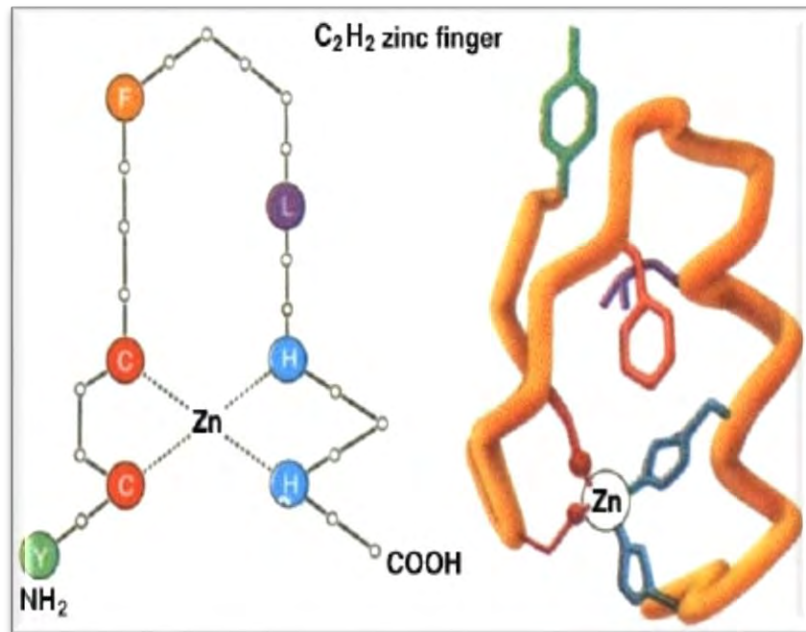


FIGURA 47.

ESTRUCTURA DE LOS DEDOS DE ZINC ANCLADO AL DNA

Imagen modificada de:

<http://bit.ly/2yUYPML>, Fecha de consulta 15 de junio del 2017.

¿Qué es?

- Es un motivo estructural de proteína pequeña que usa la coordinación con uno o más iones de Zn⁺² para estabilizar su plegamiento. (Claros, 2011: 1)
- Los dedos de zinc interactúan con el DNA o con el RNA, o incluso para poner en contacto las dos proteínas. (Claros, 2011: 1)

Características

- Con la presencia de 2 His y 2 Cys unidas por un lazo de ~13 aminoácidos permite que estos cuatro residuos formen enlaces coordinados con un átomo de Zn⁺².
- Estos elementos se orientan de manera que la mitad descendente los 13 residuos del lazo forman una hélice α que puede alojarse dentro del surco mayor del DNA. (Claros, 2011: 1)



DEMATINA



FIGURA 48.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA
DEMATINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2sgcc7h>, Fecha de consulta 7 de febrero de 2018.

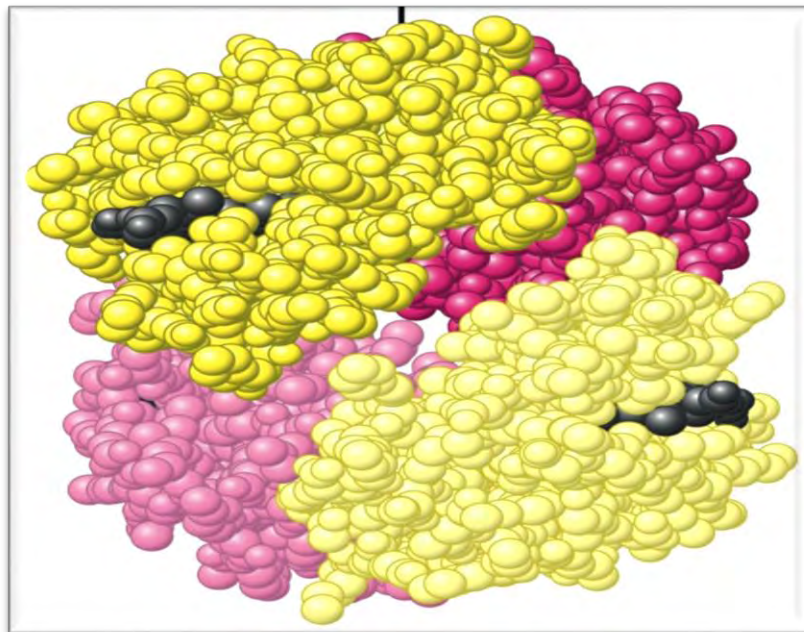
¿Qué es?

Características

- Previamente conocida como banda 4.9 (Kelley, 2017: 1377). Es una proteína asociada al citoesqueleto de la membrana con actividad de unión a la actina que induce la formación y estabilización de los haces de actina. (Uniprot, 2017; 1)
- Se une con actina y forma haces de filamentos de actina. (Kelley, 2017: 1377) Esta actividad es independiente de la espectrina y la proteína 4.1, pero es anulada totalmente por la fosforilación de la dematina. (Kelley, 2017: 1377)
- Se une al transportador de glucosa de la membrana eritrocitaria GLUT1 y por lo tanto, estabiliza y une la red de espectrina - actina a la membrana plasmática eritrocítica. Juega un papel en el mantenimiento de la integridad funcional de la forma del eritrocito activada por PKA y las propiedades mecánicas de la membrana. (Uniprot, 2017; 1)
- En las plaquetas funciona como un regulador de la movilización interna de calcio a través del sistema tubular denso que afecta las vías de secreción de los gránulos de las plaquetas y la agregación. (Uniprot, 2017; 1)
- A nivel celular se localiza en: citoesqueleto, citosol, membrana celular. (Uniprot, 2017; 1)
- Se expresa en plaquetas, corazón, cerebro, pulmón, músculo esquelético y riñón. (Uniprot, 2017; 1)



DESOXIHEMOGLOBINA



¿Qué es?

- Es una forma de hemoglobina sin moléculas de oxígeno

Características

- 64.5 kDa.
- Tiene 4 subunidades: 2 alfa (144 aá) y 2 beta (146 aá).
- (Hernández, 2016: 2)

FIGURA 49.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE
LA DESOXIHEMOGLOBINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ErXNtt>.

Fecha de consulta 11 de febrero de
2018.



DIACILGLICEROL (DAG) o D-1,2-DIACILGLICEROL

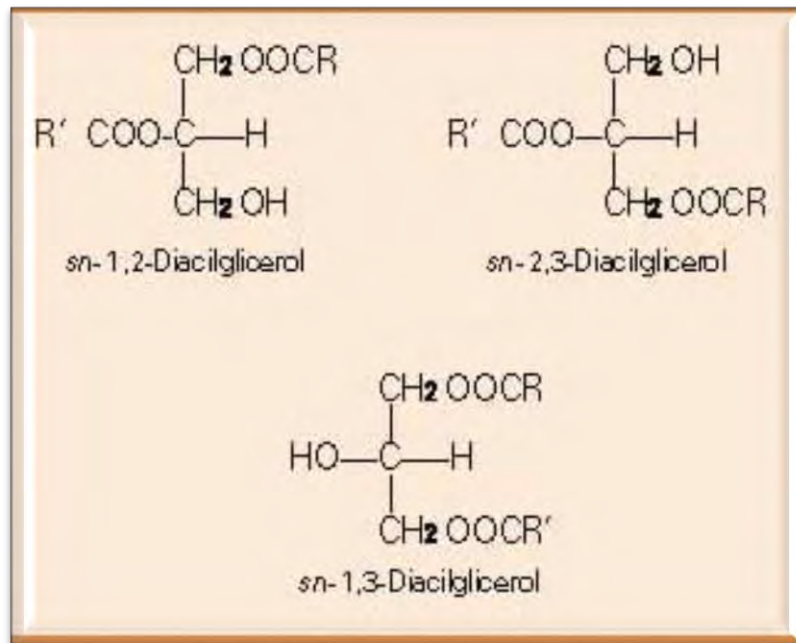


FIGURA 50.

ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE LAS ISOFORMAS DE DAG

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2gSDjgy>, Fecha de consulta 24 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

Características

- Es un lípido constituido por una molécula de glicerol a la que se unen por enlace tipo éster dos ácidos grasos en las posiciones 1 y 2 de la cadena. (Almena, 2010: 25)
- Es un intermediario en la biosíntesis de fosfolípidos y se libera de los mismos mediante la actividad fosfolipasa C. (Clínica Universidad de Navarra, 2015: 1)
- Actúa también como segundo mensajero celular.
- Participa en el metabolismo de inositol, la degradación de fosfolípidos y el metabolismo de glicerolípidos, triacilglicerol y fosfocolina.
- En las neuronas la enzima fosfolipasa C está asociada con los receptores de neurotransmisores los cuales activan a la enzima y produce el DAG. (Almena, 2010: 26)
- Fórmula química: $C_5H_6O_5R_2$
- Forma parte de estructuras de membrana, a las que les confiere curvatura.
- La estimulación de receptores produce la generación masiva de DAG por medio de enzimas lipasas a partir de otros precursores lipídicos.
- Pueden existir en tres formas estereoquímicas: sn-1,2-DAG, sn-1,3-DAG y sn-2,3-DAG. (Almena, 2010: 25)



DIHIDROTESTOSTERONA

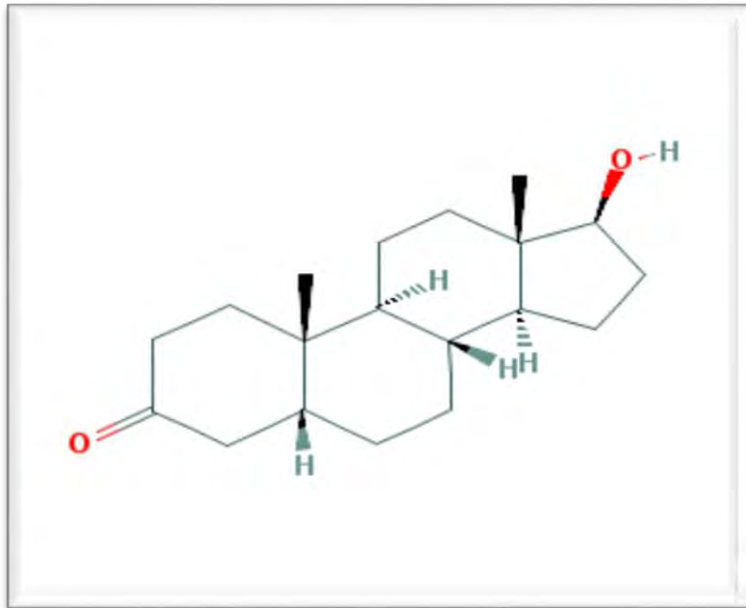


FIGURA 51.

5 αZ- DIHIDROTESTOSTERONA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2qBqJR1>, Fecha de consulta 2 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Es un metabolito derivado de la testosterona y es el ligando más adecuado para el receptor de andrógeno.
- (Devlin, 2004; 967)
- Es la forma activa de la hormona testosterona, esta presente en muchos tejidos, entre ellos la próstata, los genitales externos y algunas áreas de la piel.
- (Murray, Bender, Botham, Kennelly, & Rodwell, 2010; 465)

Características

- Fórmula molecular: C₁₉H₃₀O₂
- Peso molecular: 290.447 g/mol
- El contenido de DHT es aproximadamente un décimo parte en comparación con la testosterona.
- (Mathews & Van, 2002; 776)



DIÓXIDO DE CARBONO (CO₂)

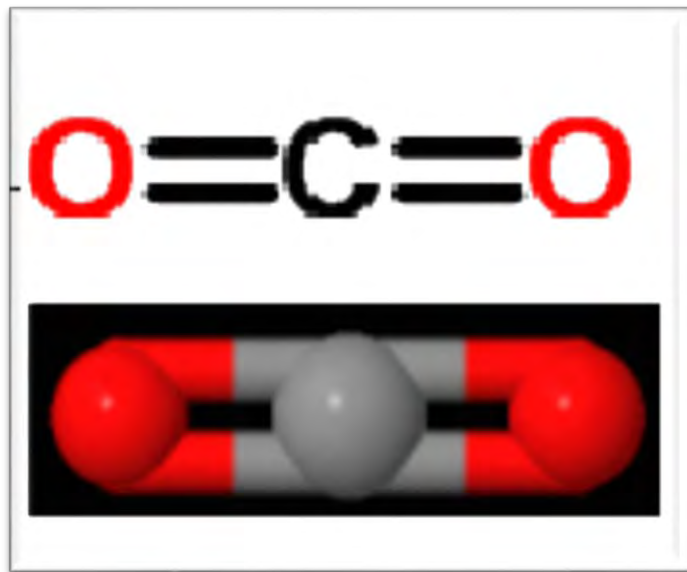


FIGURA 52.
ESTRUCTURAS QUÍMICAS BIDIMENSIONAL Y
TRIDIMENSIONAL DEL CO₂

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2x8LdIR>, Fecha de consulta 25 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

Características

- Es un compuesto de un carbono en donde el carbono está unido a cada átomo de oxígeno por un doble enlace.
- Es producido durante la respiración por todos los organismos aerobios, como animales, hongos y microorganismos que dependen directa o indirectamente de plantas vivas o en descomposición.
- Se produce cuando metabolizan carbohidratos y lípidos para producir energía. (ChEBI, 2017: 1)
- Es necesario para el ciclo de respiración de plantas y animales.
- Es un agente de contraste radiográfico. (PubChem, 2005: 1)

- Es conocido también como anhídrido carbónico.
- Gas incoloro e inodoro en condiciones normales. (ChEBI, 2017: 1)
- Fórmula molecular: CO₂
- Nombre sistemático: Metanodiona. (ChemSpider, 2015: 1)
- Peso molecular: 44.009 g/mol (PubChem, 2005: 1)



DIPALMITOLFOSFATIDILCOLINA (DPPC)

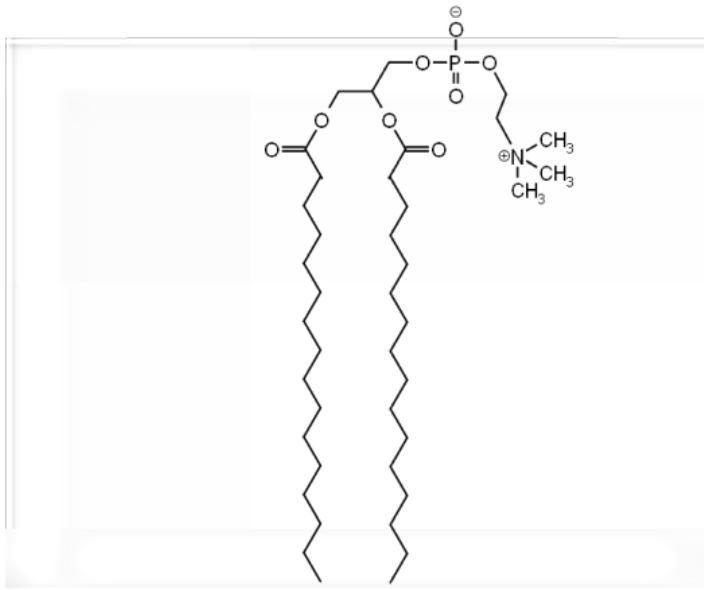


FIGURA 53.
ESTRUCTURA DEL FOSFOLÍPIDO DE
DIPALMITOILFOSFATIDILCOLINA (DPPC)
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BqXRpa>, Fecha de
consulta 26 de noviembre del 2017.

¿Qué es?

Características

- Es un fosfolípido surfactante y es la molécula principal de superficie activa en la interfaz aire-fluido en los alveolos. Presenta grupos acilo de ácido palmítico.
- (Nkadi, Merritt, & Pillers, 2009: 97-99)
- Por sí sola puede reducir la tensión superficial, mantiene la integridad alveolar, actuando como surfactante (compuesto capaz de reducir la tensión superficial del líquido en el que se disuelve), así consigue que los alveolos no se colapsen pese a su delgadez.
- (Carrero & Herráez, 2017: 1)
- Presente en un 70-80% del surfactante pulmonar.
- Es producido por células epiteliales alveolares tipo II (pneumocitos).
- (Rugonyi, Biswas, & Hall, 2010: 247)
- La saturación de su cadena lateral de ácido palmítico, le permite formar monocapas ordenadas y confiere capacidad de comprimirse firmemente.
- Su temperatura crítica es de 41° C, puede reducir la tensión superficial a la temperatura corporal (37° C) pero no tiene las propiedades físicas para reducirla a temperaturas más bajas que la corporal.
- (Mallinath, Chakraborty, & Kotecha, 2013: 479-480)



DNAsas

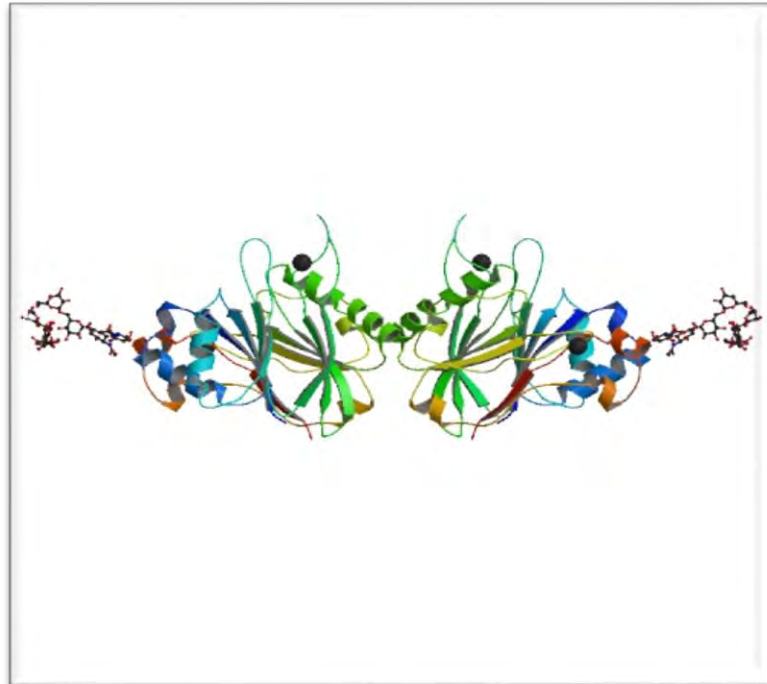


FIGURA 54.

REFINAMIENTO CRISTALOGRÁFICO DE DNAasa 1

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2GJoCaT> , Fecha de consulta 3 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Son exo y endonucleasas que generan rupturas no específicas en el DNA para liberar di- tri- y oligonucleótidos fosforilados.
- Catalizan la rotura de los enlaces fosfodiéster en el DNA. (CZV, 2014; 1)

Características

- Si la enzima cataliza la rotura del enlace fosfodiéster terminal se denomina exodesoxirribonucleasa, si lo hace en uno interno es endodesoxirribonucleasa.
- (CZV, 2014; 1)



DOPAMINA/FACTOR INHIBITORIO DE PROLACTINA (DA/PIF)

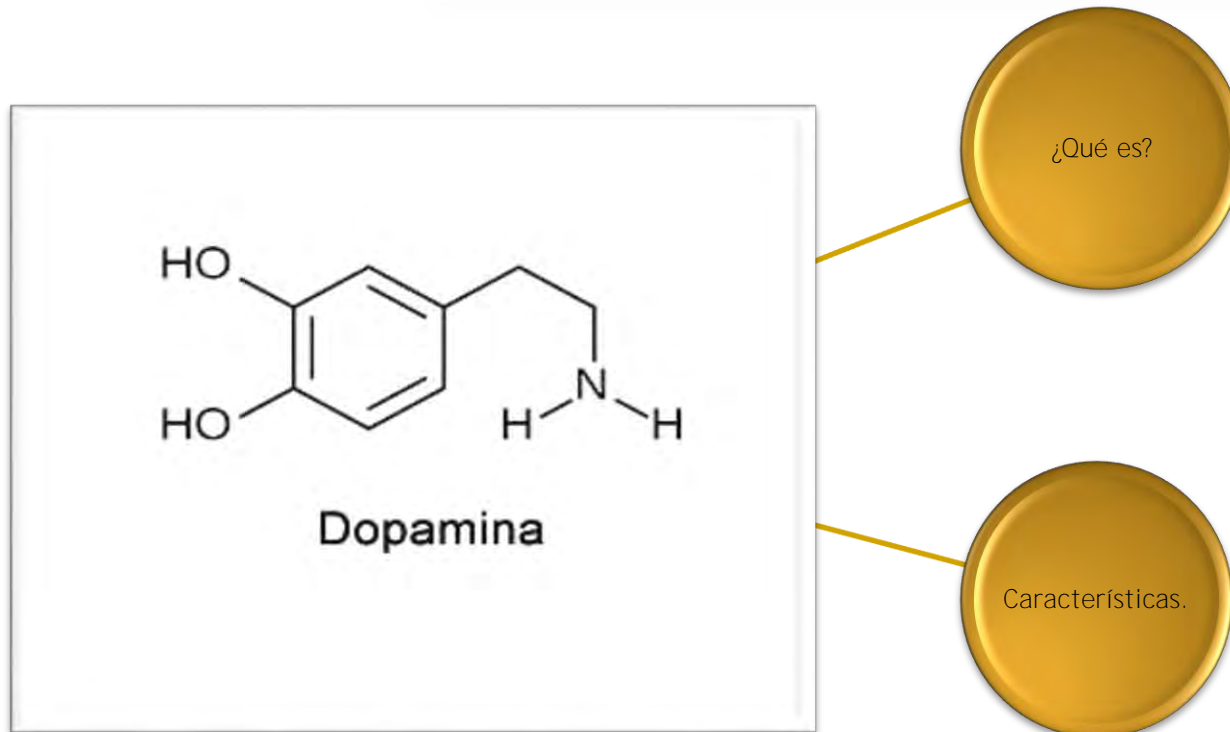


FIGURA 55.
DOPAMINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2HnZNI4>,
Fecha de consulta 14 de septiembre de
2017 .

- Es el principal factor hipotalámico responsable de la secreción de PRL. (Arce M. & F. Catalina, 2006)

- Las neuronas dopaminérgicas encargadas de la regulación de la PRL, están localizadas en el núcleo arcuato, constituye el sistema tuberoinfundibular. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Los efectos de la DA dependen de la estimulación de los receptores D2 localizados en las membranas de las lactotropas y se encuentran acopladas a proteínas G. (Arce M. & F. Catalina, 2006)



ENZIMA 5-ALFA-REDUCTASA

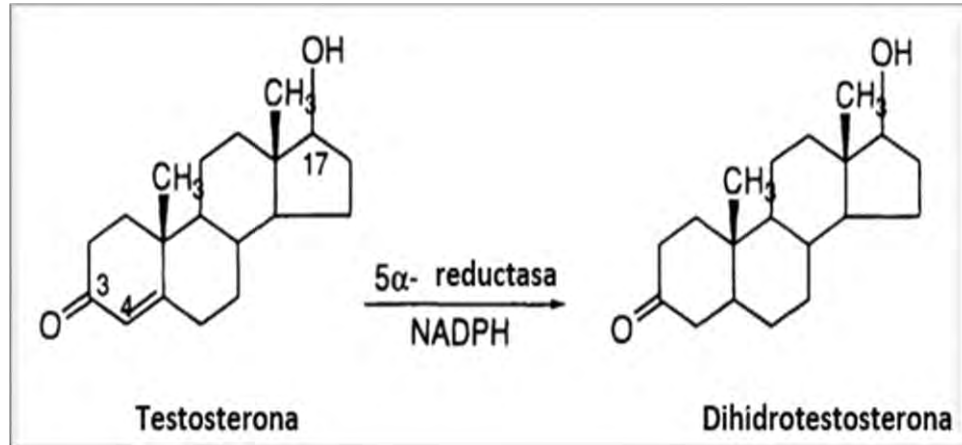


FIGURA 56.
5 α REDUCTASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2G29Vyw> , Fecha de consulta 2 de enero del 2018

¿Qué es?

- Es un enzima que transforma de manera irreversible, un 4-ene-3-oxosteroide, en 5-alfa-3-oxosteroide.
- Su función es transformar la testosterona en dihidrotestosterona, la forma activa de la testosterona. (Madison Spring, 2009:1)

Características

- PM= 28 407 kDa
- Es una enzima unida a la membrana.
- Esta enzima es activa a un pH ligeramente ácido. A un nivel de pH inferior a su punto isoeléctrico, esta proteína debe tener una carga positiva neta en su forma más activa
- Actúa sobre estrógeno y testosterona. (Madison Spring, 2009:1)



ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

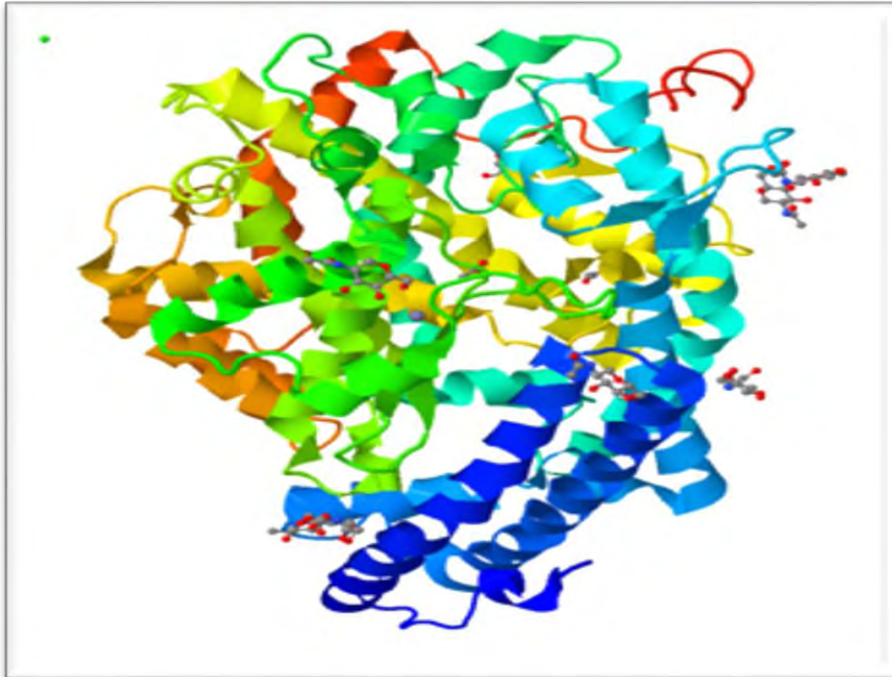


FIGURA 57.

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA I

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BcB9Qt>, Fecha de consulta 25 de noviembre de 2017.

¿Qué es?

- También llamada conversata o quinasa II, es una peptidil carboxipeptidasa poco específica. (Ibáñez, 2013: 36)
- Convierte la angiotensina I en angiotensina II.
- Es capaz de inactivar la bradiquinina, un potente vasodilatador.
- Tiene también una actividad glucosidasa que libera proteínas ancladas a GPI de la membrana mediante la escisión del enlace manosa en el resto GPI. (UniProt, 2014: 1)

Características

- 1277 aa.
- Donde tiene la mayor actividad para convertir a la angiotensina I, es el borde luminal endotelial del lecho vascular pulmonar.
- En el plasma su actividad es escasa. (Ibáñez, 2013: 36)



ERITROPOYETINA (EPO)

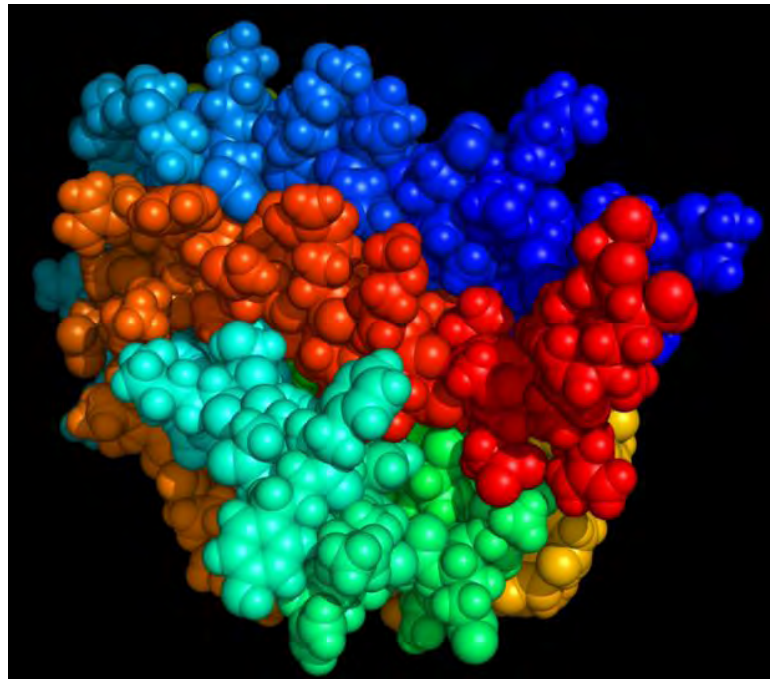


FIGURA 58.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA
ERITROPOYETINA (EPO)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2C1Mfbg>, Fecha de consulta 11 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es una hormona cuya función principal es la de intervenir en la proliferación y diferenciación de los eritrocitos mantener constante la cantidad de glóbulos rojos en sangre
- Se produce en riñón e hígado de adultos y sólo por hígado en fetos (UniProt, 2018: 1)

Enfermedades vinculadas

- Anemia hipoplásica congénita, enfermedad causada por una mutación en el gen que codifica para la eritropoyetina, lo que eleva los niveles de esta hormona y causa anemia (UniProt, 2018: 1)

Características

- Receptor: EPOR
- Gen: EPO
- Longitud: 193 aminoácidos
- PM= 21 307 Da (UniProt, 2018: 1)



ESPECTRINA



¿Qué es?

- Es la principal proteína constituyente del citoesqueleto en los eritrocitos, en ellos se asocia también con la banda 4.1 y actina (UniProt, 2018: 1)

Enfermedades vinculadas

- Eliptocitosis 2 y piropoikilocytosis hereditaria; ambas enfermedades por mutaciones en el gen SPTA (UniProt, 2018: 1)

Características

- A nivel celular se localiza en el citosol y anclada a la membrana plasmática del eritrocito
- Gen: SPTA
- Longitud: 2 419 aminoácidos
- PM= 280 014 Da (UniProt, 2018: 1)

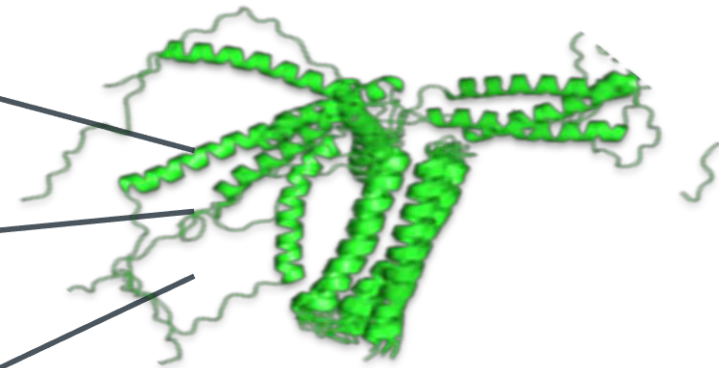
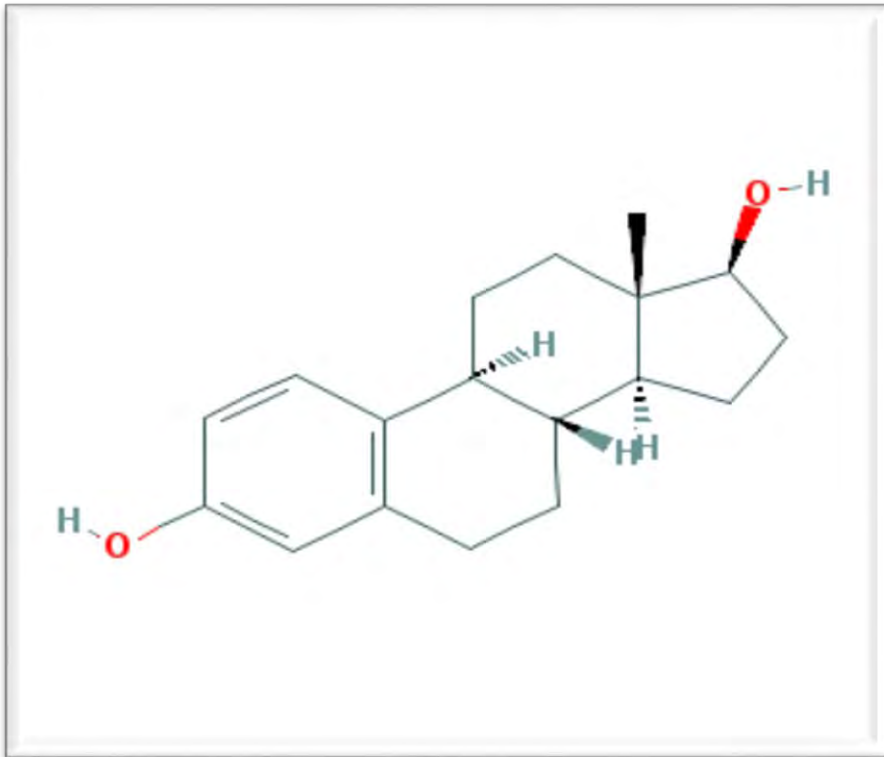


FIGURA 60.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA ESPECTRINA ALFA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2sa3mHW>, Fecha de consulta 25 de enero del 2018.



ESTRADIOL



**FIGURA 61.
ESTRADIOL**

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2nzidar> , Fecha de consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

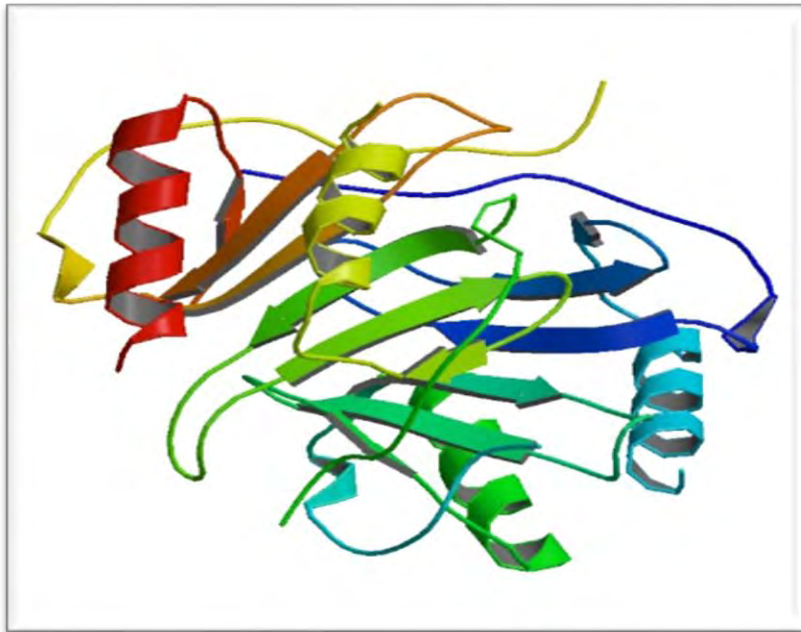
- Es un estrógeno principalmente secretado por los ovarios y biológicamente también es el más activo. Es producido a partir de la testosterona mediante la enzima aromatasa.
- (Murray , Bender, Botham, Kennelly, & Rodwell, 2010; 495)
- Su función radica en el desarrollo de los caracteres sexuales, también en la fertilidad e incluso en la supervivencia de las neuronas. Se ha demostrado que existen diversos efectos del estradiol sobre varias funciones del sistema inmune. (Togno & Morales, 2009; 522)

Características

- Peso molecular: 272.388 g/mol
- Fórmula molecular: C₁₈H₂₄O₂
- Punto de fusión: 178-179°C
- Solubilidad en agua: 3.6 mg/L (at 27 °C)
- Descripción física: sólido
- Color: Polvo blanco cristalino
- (PubChem, 2004; 1)



FACTOR 4 PLAQUETARIO



¿Qué es?

- Es una proteína que se libera durante la agregación plaquetaria y que neutraliza la actividad antitrombótica de la heparina; inhibe además la proliferación de células endoteliales (UniProt, 2017: 1)

Características

- Gen: PF4
- A nivel celular se localiza en la región extracelular, el citoplasma y el lumen de los gránulos alfa de las plaquetas
- Longitud= 101 aminoácidos
- PM= 10 845 Da (UniProt, 2017: 1)

FIGURA 62.

ESTRUCTURA CRISTALINA DEL FACTOR 4 PLAQUETARIO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BKdyLw>, Fecha de consulta 11 de febrero del 2018.



FACTOR DE VON WILLEBRAND (FvW)

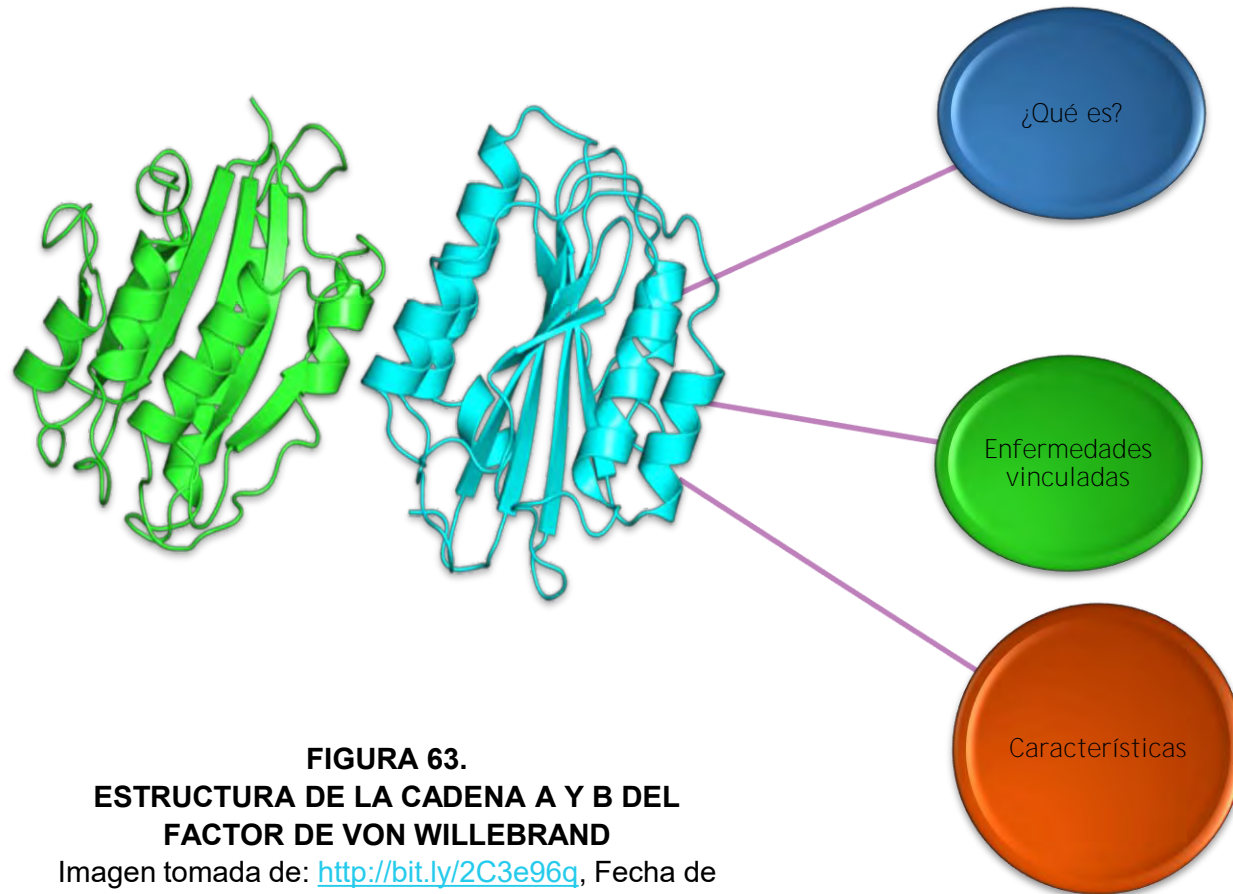


FIGURA 63.

ESTRUCTURA DE LA CADENA A Y B DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2C3e96q>, Fecha de consulta 11 de febrero del 2018.

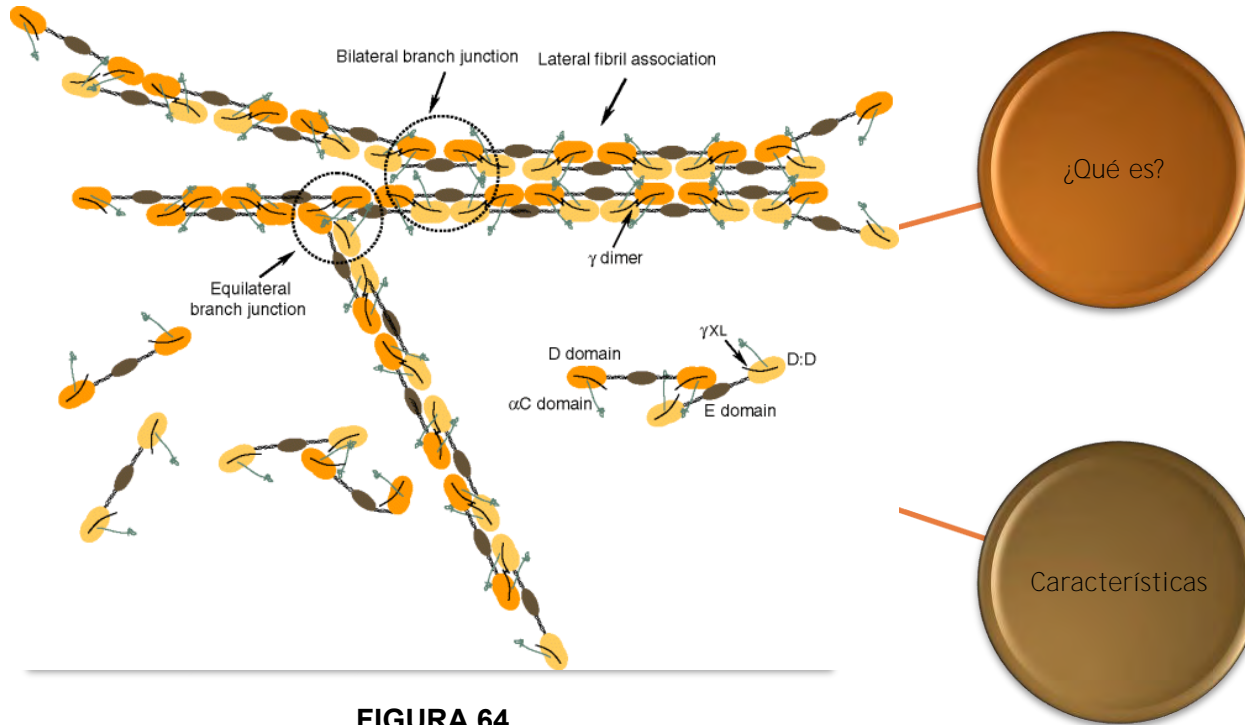
- Es una glicoproteína multimérica que junto con la fibronectina, permite a las plaquetas unirse con la superficie del vaso rota; constituyendo un puente entre la matriz de colágeno sub-endotelial y el complejo receptor de superficie de plaquetas GPIb-IX-V; además es chaperona para el factor VIII y lo lleva al sitio de la coagulación. Lo anterior le confiere especial importancia en el mantenimiento de la hemostasia (UniProt, 2018: 1)

- Enfermedad de Von Willebrand; un trastorno hemorrágico por deficiencia de este factor que consiste en una alteración en el proceso de agregación plaquetaria (UniProt, 2018: 1)

- Gen: VWF
- Longitud= 2 813 aminoácidos (del monómero básico)
- PM= 309 265 Da
- A nivel celular se localiza en el retículo endoplásmico, la región extracelular, gránulo alfa de las plaquetas y cuerpo de Weibel Palade (UniProt, 2018: 1)



FIBRINA



¿Qué es?

- Es una proteína insoluble que constituye la porción fibrosa de los coágulos de la sangre. (Mosseson, 2005: 1)

Características

- Se sintetiza a partir de un precursor soluble, el fibrinógeno, cuando se detecta una hemorragia. La fibrina se deposita en la herida y forma un coágulo en el que quedan detenidos los elementos que forman la sangre. Su presencia es esencial en la detención de las hemorragias. (Doctissimo, 2018: 1)

FIGURA 64.
DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DEL ENSAMBLAJE DE FIBRINA, RAMIFICACIÓN, ASOCIACIÓN DE FIBRILLA LATERAL Y ENTRECruzAMIENTO DE CADENA GAMMA
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Gq3MMX>, Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.



FIBRINÓGENO

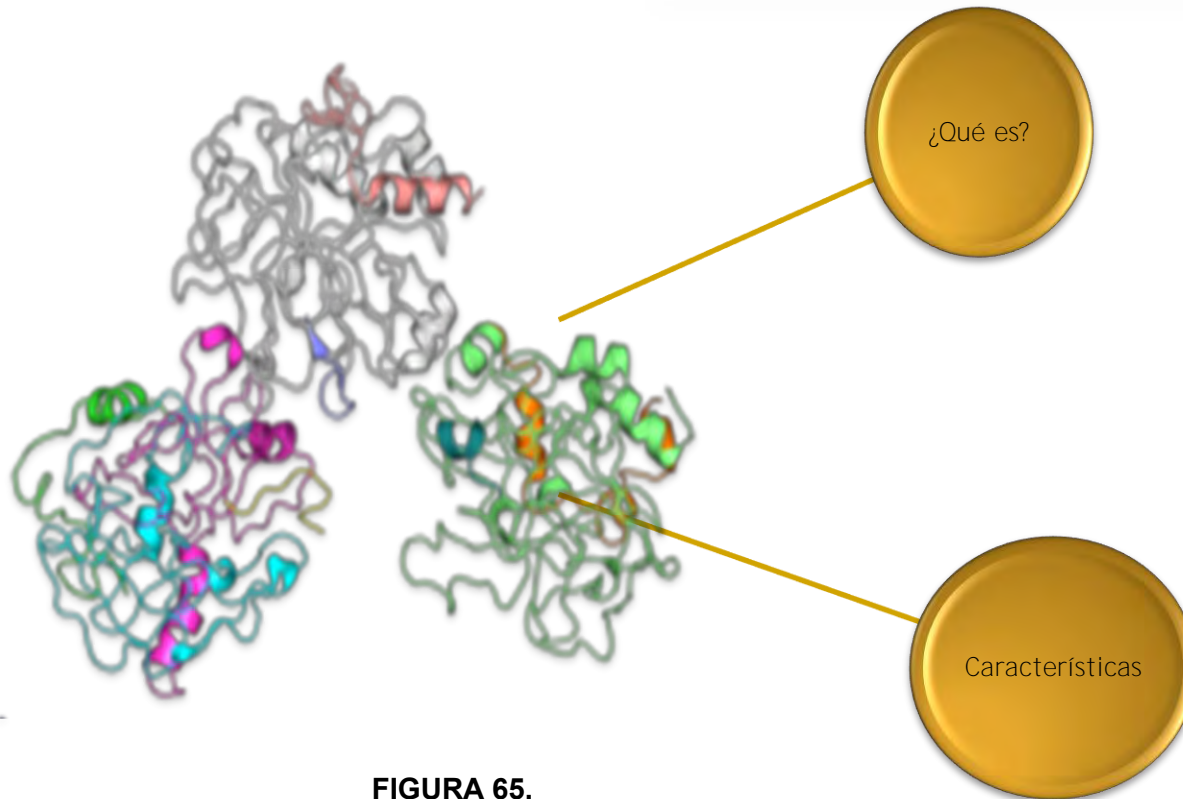


FIGURA 65.
ESTRUCTURA DE LA CADENA ALFA DEL
FIBRINÓGENO HUMANO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EMhp9k>, Fecha de consulta 11 de febrero del 2018.

- Es una glicoproteína soluble precursora de la fibrina (UniProt, 2018: 1)

- Gen: FGA
- Longitud (cadena Aalfa)= 866 aminoácidos
- PM (cadena Aalfa)= 94 973 Da (UniProt, 2018: 1)
- Las moléculas de fibrinógeno son estructuras alargadas de 45 nm que consisten en dos dominios D externos, cada uno conectado por un segmento en espiral a su dominio E central. La molécula está compuesta por dos conjuntos de tres cadenas polipeptídicas denominadas **A α** , **B β** y **γ** , que se unen en el dominio E N-terminal mediante cinco puentes disulfuro simétricos.
- (Mosseson, 2005: 1)



FIBRONECTINA I

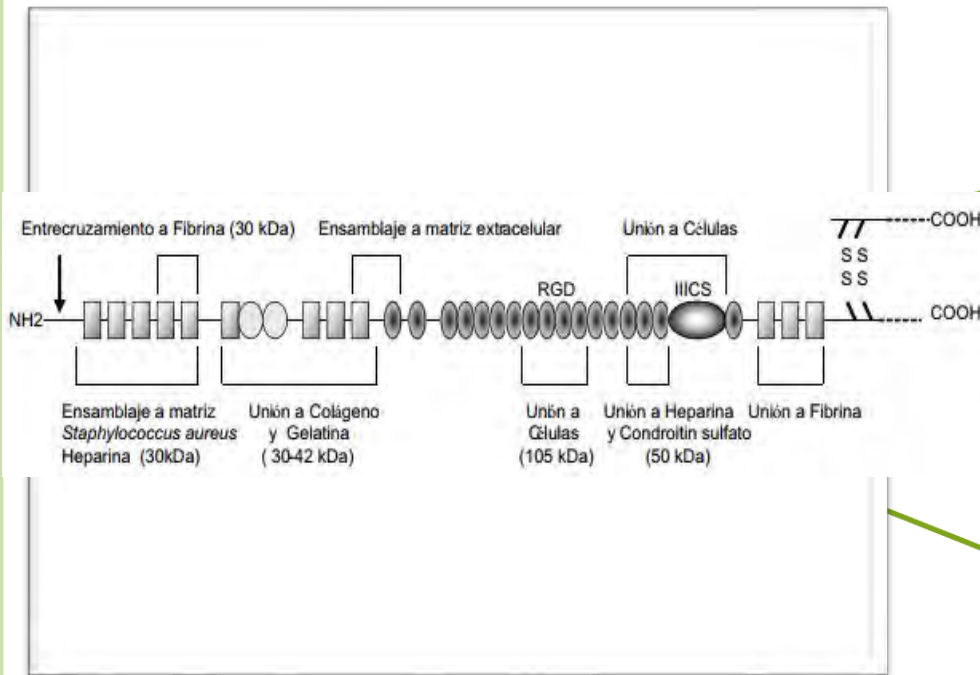


FIGURA 66.
ESTRUCTURA DE LA FIBRONECTINA CON SUS MULTIPLES DOMINIOS FUNCIONALES

Imagen tomada de: Lucena, Arocha & Guerrero, 2007: 253.

¿Qué es?

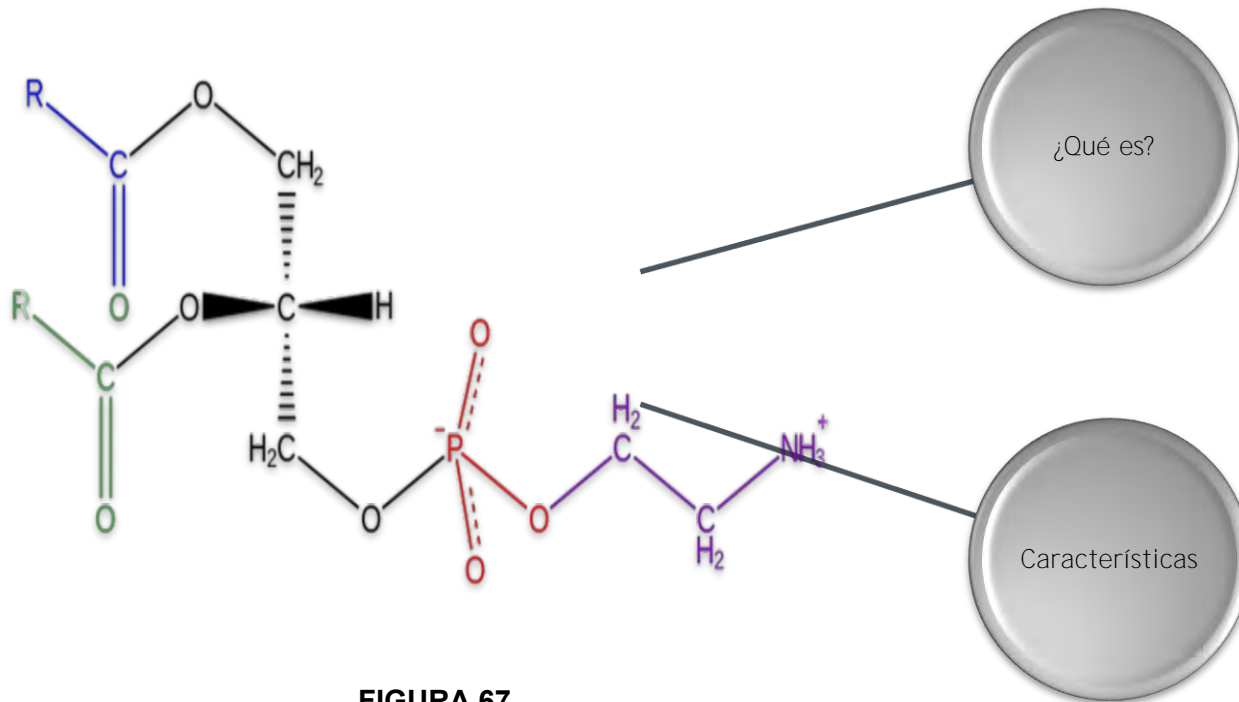
Características

• Es una de las proteínas adhesivas encontradas en plasma y uno de los principales componentes de la matriz extracelular. Sus funciones principales son: interviene en la remodelación de los tejidos durante la embriogénesis, además de participar en el proceso de cicatrización cuando hay una lesión vascular (participa en la adhesión plaquetaria y la fibrinólisis).
(Lucena, Arocha & Guerrero, 2007: 250)

- Punto isoelectrico: 5.5-6.3
- Tipos: soluble, es un componente del plasma; e insoluble es celular y de la matriz extracelular
- Concentración plasmática: 300 +/- 100 ug/mL
- Interacciones: gelatina, colágeno, fibrina, factor XIIIa, heparina y proteoglicanos
(Lucena, Arocha & Guerrero, 2007: 251)
- Esta formada por una molécula asimétrica que consiste en dos subunidades de 220 kDa, unidas por puentes disulfuro en la región C-terminal
- (Lucena, Arocha & Guerrero, 2007: 250)



FOSFATIDILETANOLAMINA



- Es uno de los principales fosfolípidos, componente de las membranas plasmáticas de las células junto con la fosfatidilcolina (Torres & Durán, 2015: 77)

- Está compuesta por un glicerol esterificado en los hidroxilos 1 y 2 por dos ácidos grasos y en el hidroxilo 3 con un grupo fosfato esterificado con el amino-alcohol etanolamina (Torres & Durán, 2015: 77)

FIGURA 67.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA FOSFATIDILETANOLAMINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2E8RtaY>, Fecha de consulta 11 de febrero del 2018.



FOSFATIDILINOSITOL-4,5-BISFOSFATO (PIP₂)

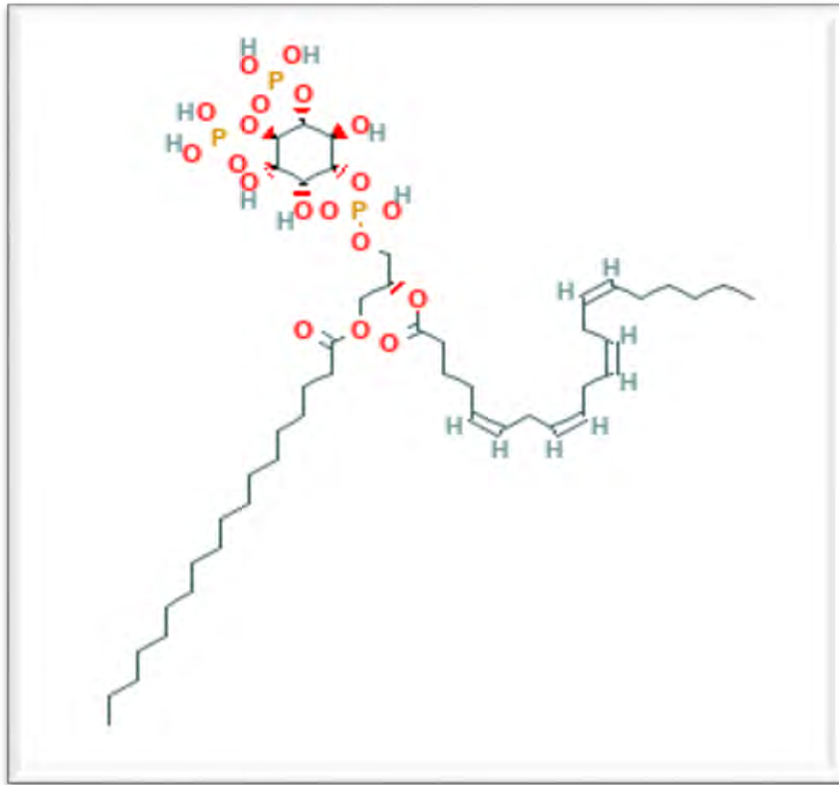


FIGURA 68.

ESTRUCTURA BIDIMENSIONAL DEL PIP₂

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2yBSTqg>, Fecha de consulta 29 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

Características

- Un tipo de fosfatidilinositol que es formado a partir del fosfatidilinositol fosfato (PIP). (Clínica Universidad de Navarra, 2015: 1)
- Las principales enzimas que sintetizan PIP₂ a partir de fosfatidilinositol 4-fosfato son las fosfatidilinositol 4-fosfato 5-quinasas de tipo I (PIP5KI) que consta de tres isoformas; alfa, beta y gamma.
- Su composición en ácidos grasos varía según el tejido y la especie, pero la más frecuente suele ser 1-estearoil-2-araquidionil, es decir, ácido esteárico en la posición 1 del glicerol y ácido araquidónico en la 2. (Karam, 2015: 1)
- Es el sustrato de la fosfolipasa C, que rompe el PIP₂ para formar diacilglicerol (que estimula a la proteína quinasa C) e inositol 1,4,5-trifosfato (libera el calcio desde el interior del retículo endoplasmático al citoplasma. (Clínica Universidad de Navarra, 2015: 1)
- Es una molécula reguladora de procesos importantes como la quimiotaxis. (Karam, 2015: 1)

- Fórmula molecular: C₄₇H₈₅O₁₉P₃
- Masa: 1042.051 Da (ChemSpider, 2015: 1)
- Peso molecular: 1047,099 g/mol (PubChem, 2017: 1)



FOSFOGLICERATO 3PG

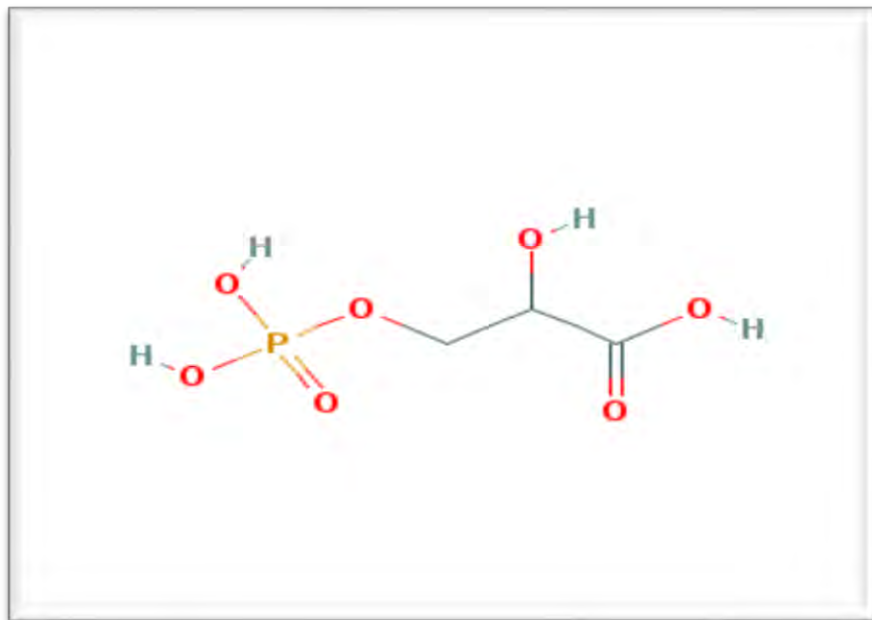


FIGURA 69.
GLICERATO 3-FOSFATO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EcBpVF> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- El ácido 3-fosfoglicérico (3PG) es una molécula de 3 carbonos que es un intermediario metabólico. (PubChem, 2004; 1)
- Tanto en la glucólisis como en el ciclo de Calvin, funciona como un intermediario y en el ciclo de Calvin, dos moléculas de glicerato 3-fosfato se reducen a dos moléculas de gliceraldehído 3-fosfato (GALP). (PubChem, 2004; 1)

Características

- Peso molecular: 186.056 g/mol
- Fórmula molecular: C₃H₇O₇P
- (PubChem, 2004; 1)



FOSFOLIPASA C

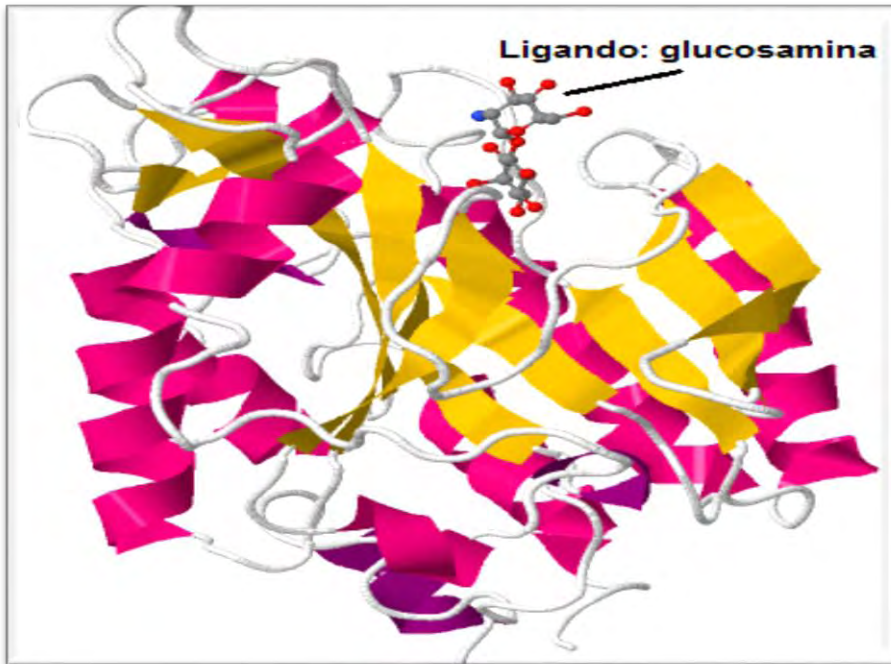


FIGURA 70.
ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LA FOSFOLIPASA C EN COMPLEJO CON GLUCOSAMINA

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2yBIA3T>, Fecha de consulta 30 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

Características

- Un grupo de enzimas, que activadas por receptores, hidrolizan fosfatidilinositol bisfosfato para generar IP₃ y DAG. (Taleisnik, 2006: 43)
- Actúa sobre enlaces éster entre el glicerol y el grupo fosfato. (KEGG, 2002: 1)
- Cataliza la reacción:
 $1\text{-fosfatidil-1D-myo-inositol } 4,5\text{-bisfosfato} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 1\text{D-myo-inositol } 1,4,5\text{-trisfosfato} + \text{DAG}$ (ExPASy, 2017: 1)
- Participa en la transducción de señales intracelulares, en el proceso catabólico de los lípidos y el proceso metabólico del fosfatidilinositol. (UniProt, 2017: 1)

- Se conocen 12 isoenzimas de esta enzima; en mamíferos hay 4 isoenzimas beta, dos gamma, tres delta, una epsilon, una zeta y una eta (β , γ , δ , ϵ , ζ , η). (Taleisnik, 2006: 44)
- Su nomenclatura numérica es 3.1.4.11
- Pertenece a las hidrolasas. (KEGG, 2002: 1)
- Su cofactor es el calcio. (UniProt, 2017: 1)
- Se localiza principalmente en las membranas intracelulares, en el retículo endoplásmico, pero también se encuentra en el núcleo, membrana y citoplasma. (UniProt, 2017: 1)



FOSFOLIPASAS

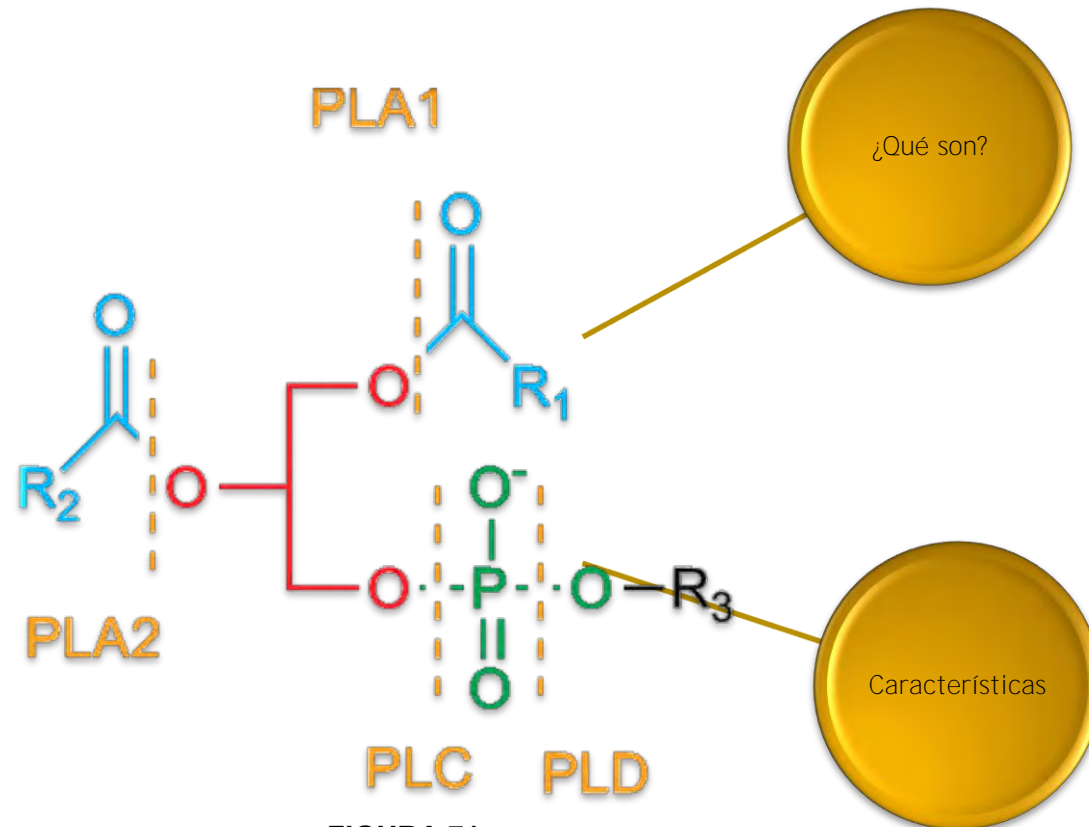


FIGURA 71.

SITIOS HIDROLIZADOS POR LAS FOSFOLIPASAS A1, A2, C Y D

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2x88ri9>, Fecha de consulta 30 de septiembre del 2017.

- Son una clase de enzimas que hidrolizan los enlaces éster presentes en los fosfolípidos.
- Son capaces de romper a los fosfolípidos de membrana.
- Se nombran dependiendo del punto en que cortan a ese fosfolípido. (ClaseV, 2014: 1)

- Fosfolipasa A1: hidroliza el enlace éster entre el primer acilo y el glicerol de los fosfoglicéridos.
- Fosfolipasa A2: hidroliza el enlace éster entre el segundo acilo y el glicerol de los glicerofosfolípidos.
- Fosfolipasa C: hidroliza el enlace éster entre el glicerol y el grupo fosfato.
- Fosfolipasa D: hidroliza el enlace éster entre el fosfato y el grupo variable de los glicerofosfatidatos, dando lugar a la formación de ácido fosfatídico y una base nitrogenada como la colina. (Buscador médico, 2017: 1)



FOSFOLÍPIDOS

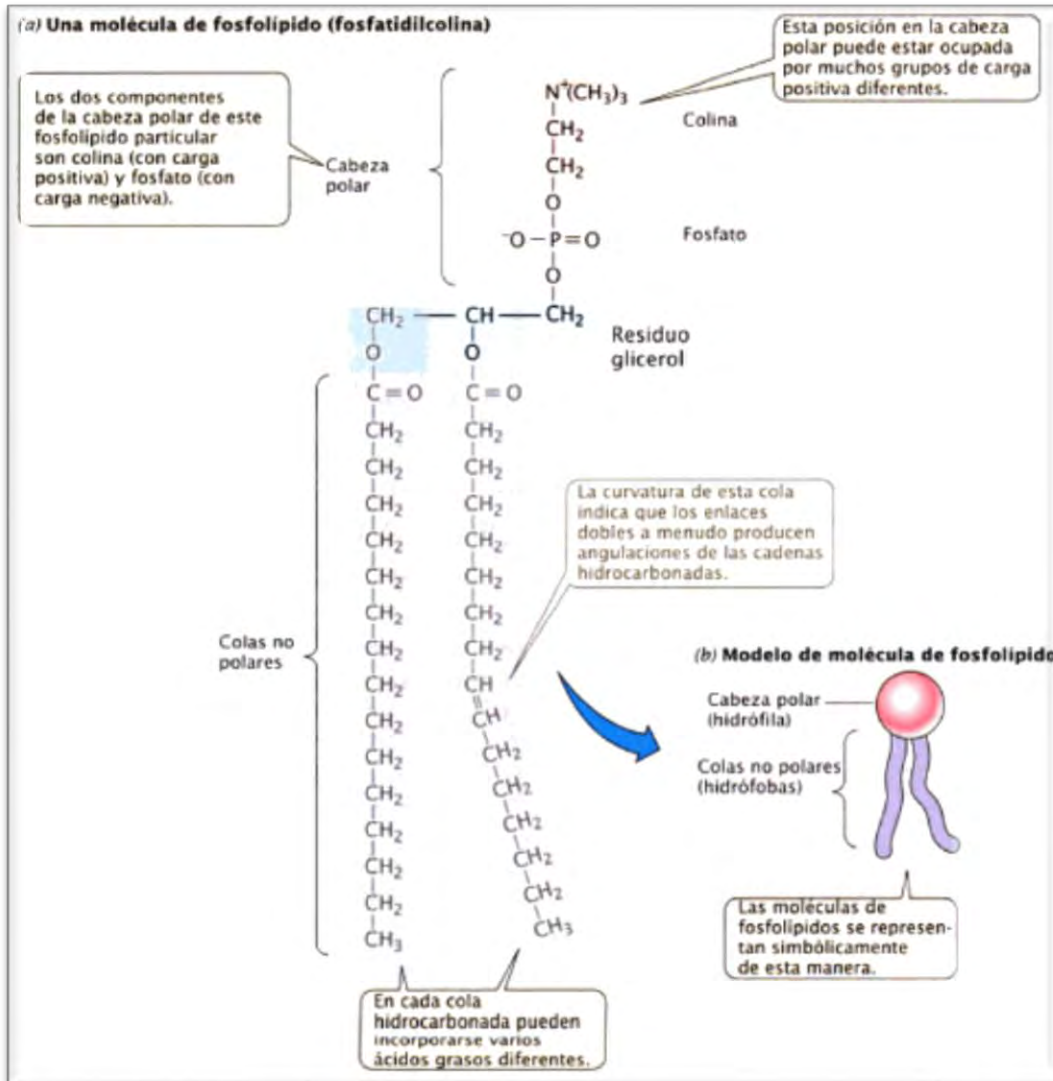


FIGURA 72.

ESTRUCTURA Y EJEMPLO DE UN FOSFOLÍPIDO

Imagen modificada de: Hill, Wyse & Anderson, 2006: 130

¿Qué es?

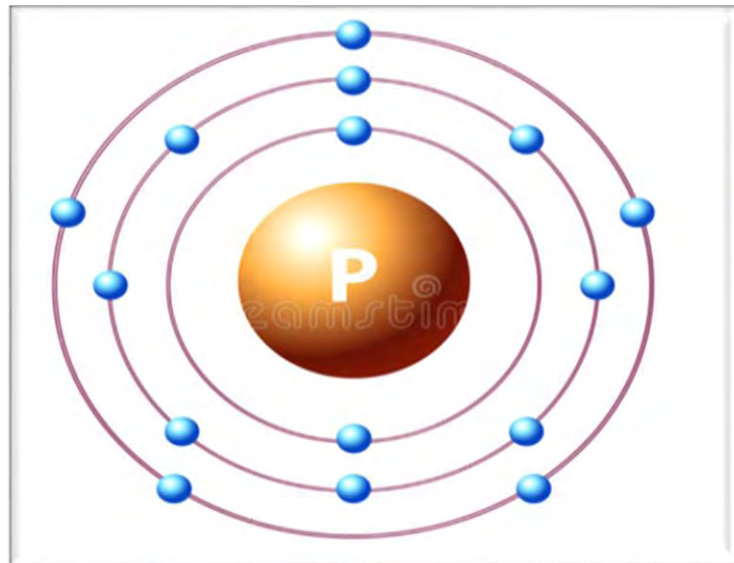
- Son lípidos iónicos polares compuestos de 1,2-diacilglicerol y un enlace fosfodiéster que une el esqueleto del glicerol a alguna base, generalmente nitrogenada, tal como la colina, serina o etanolamina.
- Los más abundantes en los tejidos humanos son la fosfatidilcolina (lecitina), la fosfatidilenolamina y la fosfatidilserina. (Garijo, 2012: 1)
- Sirven como componentes estructurales de las membranas de la superficie celular y de los orgánulos subcelulares.
- Participan en la activación de ciertas **enzimas, por ejemplo, la β -hidroxibutirato deshidrogenasa.**
- El funcionamiento normal del pulmón depende del suministro constante del fosfolípido dipalmitoil-lecitina. (Garijo, 2012: 1)

Características

- Contienen un resto de ácido fosfórico esterificado con el grupo hidroxilo en C-3 de un diacilglicerol o de acil-esfingosinas.
- Debido a la presencia del residuo fosfato, a pH neutro los fosfolípidos tienen por lo menos una carga negativa.
- Pertenecen a los fosfolípidos los glicerofosfolípidos y los esfingofosfolípidos. (Koolman & Röhm, 2012: 50)
- Son los componentes principales de las membranas biológicas. (Koolman & Röhm, 2012: 50)
- Se encuentran presentes en fluidos corporales tales como el plasma y la bilis. (Garijo, 2012: 1)



FÓSFORO



¿Qué es?

Características

FIGURA 73.
FOSFORO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2FZJp8K> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

- Es un no metal sólido, se presenta en tres formas alotrópicas: fósforo ordinario o blanco, fósforo rojo y fósforo negro; es muy abundante en la naturaleza, en donde no se da en estado puro, sino en forma de fosfatos. (EcuRed, 2007; 1)
- En todas las formas de vida los fosfatos desempeñan un papel esencial en los procesos de transferencia de energía como el metabolismo, la fotosíntesis, la función nerviosa y la acción muscular. Los fosfatos forman cromosomas, algunas coenzimas y esqueletos de los animales en forma de fosfatos de calcio. Sirven como nutrientes suplementarios en alimentos para animales, aditivos para alimentos y fármacos. Se encuentran en las plantas, en el ATP (adenosín trifosfato) y en los ácidos nucleicos. (De Erice & González , 2012; 53)

- Número atómico: 15
- Densidad: 1823 kg/m³
- Apariencia: Incoloro, rojo o blanco plateado
- Temperatura de fusión: 44,1
- Temperatura de ebullición: 280,5
- Configuración electrónica: [Ne]3s² 3p³
- (EcuRed, 2007; 1)



FRUCTOSA 1,6 BIFOSFATO

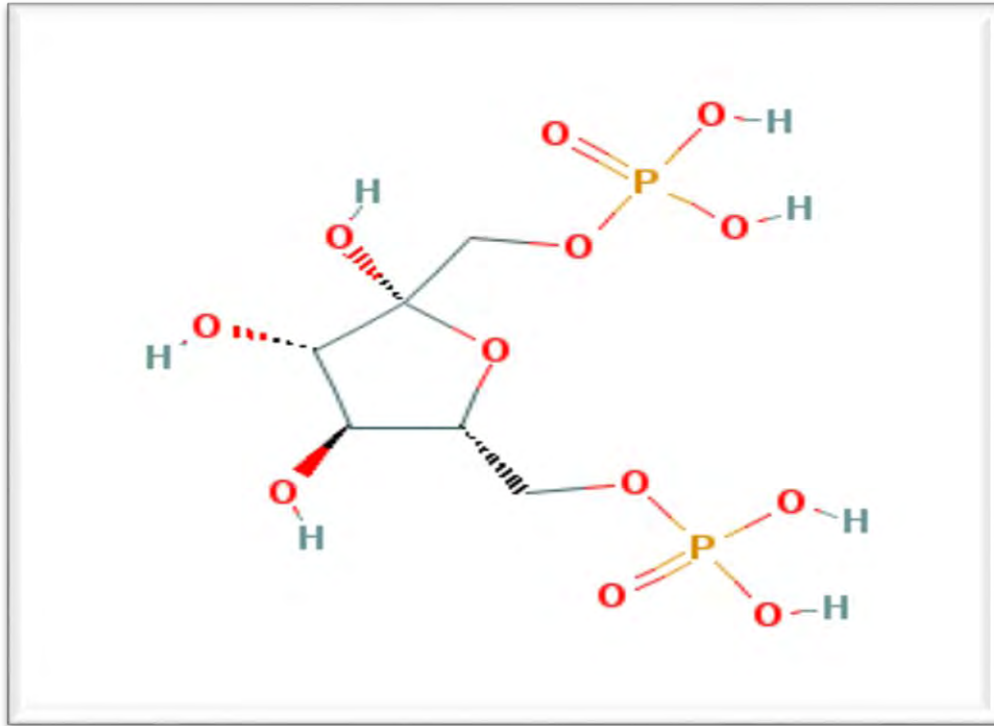


FIGURA 74.
FRUCTOSA 1,6 BIFOSFATO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2GZLFOP> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es ?

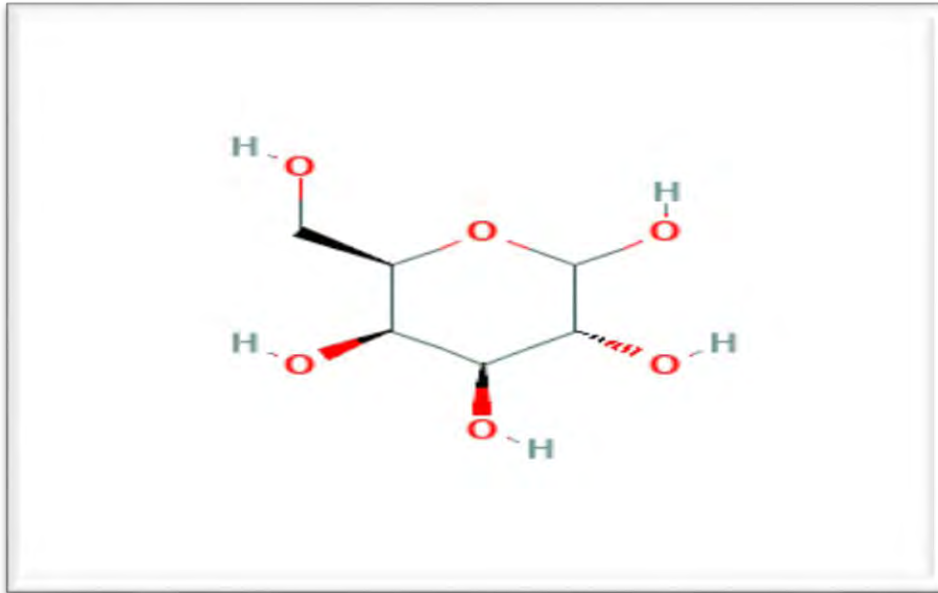
- Es una enzima perteneciente a la familia de los fosfatos de pentosa. Esta familia son derivados de carbohidratos que contienen una pentosa sustituida por uno o más grupos fosfato. (PubChem, 2004; 1)
- Cataliza la reacción de la gluconeogénesis que convierte la fructosa-1,6-bisfosfato a fructosa-6-fosfato. (PubChem, 2004; 1)

Características

- Peso molecular: 340.114 g/mol
- Fórmula molecular: C₆H₁₄O₁₂P₂
- (PubChem, 2004; 1)



GALACTOSA



**FIGURA 75.
GALACTOSA**

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BMJxe3> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es un monosacárido formado por seis átomos de carbono, que se convierte en glucosa en el hígado como aporte energético. (PubChem, 2005; 1)
- Forma parte de los glucolípidos y glucoproteínas de las membranas celulares, sobre todo de las neuronas. (PubChem, 2005; 1)

Características

- Peso molecular: 180.156 g/mol
- Fórmula molecular: C₆H₁₂O₆
- Punto de fusión: 163 - 165 °C
- (PubChem, 2005; 1)



GASTRINA

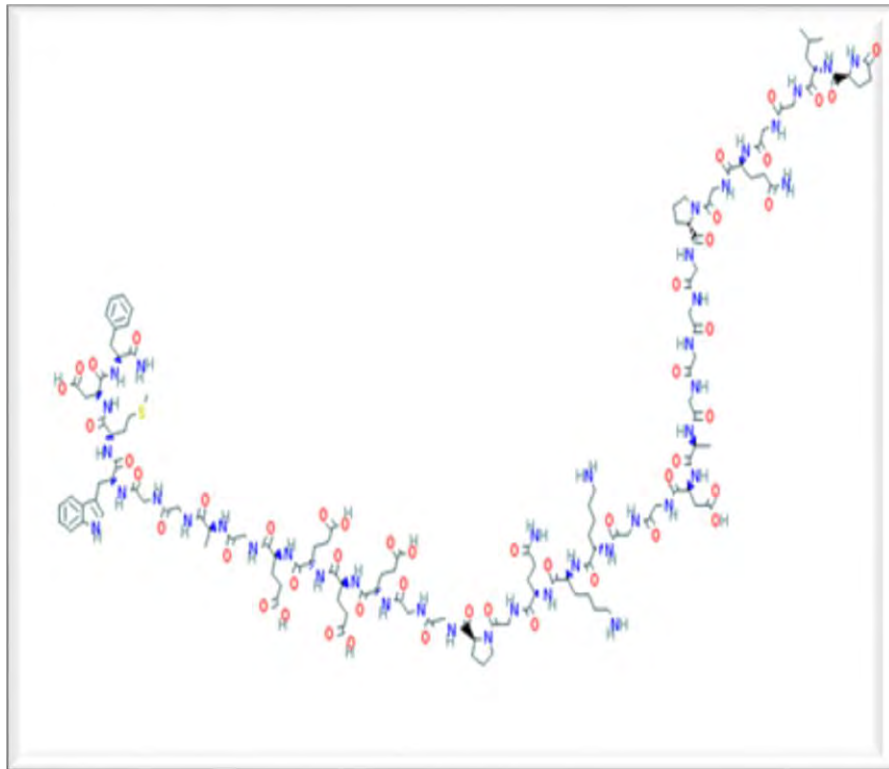


FIGURA 76.
GRAN GASTRINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EdlceD>,
Fecha de consulta 2 de enero del 2018

¿Qué es?

- Es una hormona gastrointestinal.
- Estimula a las células parietales para segregar protones y a las células ECL para secretar histamina. (Koeppen & Staton, 2009; 491)

Características

- Producida por células G ubicadas en las glándulas gástricas antrales.
- Sus células diana son las células parietales
- Tiene dos receptores: receptor de gastrina-colecistocinina de tipo 1 y 2, teniendo mayor afinidad a la tipo 2.
- Se presenta 4 gastrinas: minigastrina de 14 aminoácidos, gastrina pequeña de 17 aminoácidos, gastrina grande de 34 y una más grande con más de 34. La G17 o G34 son igual de potentes para estimular la secreción del ácido.
- (Boron & Boulpaep, 2017; 857-866)



GELATINASA

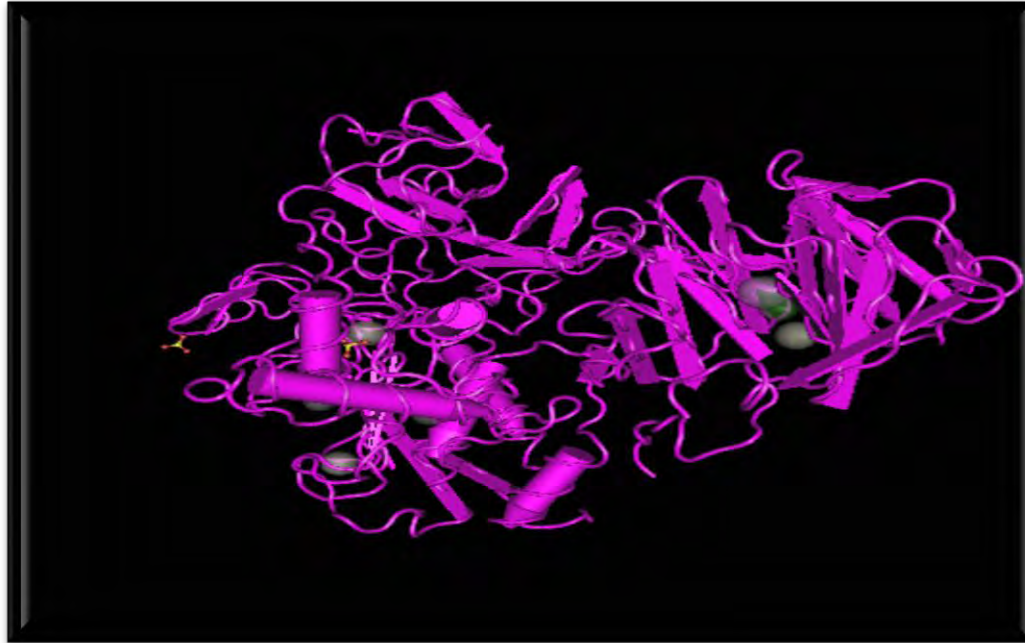


FIGURA 77.
GELATINASA A

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Bksclp> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es una exoenzima proteasa. (Bailón, 2003; 48)
- Ayuda a degradar las gelatinas y el colágeno que están presentes como proteoglicanos de los alimentos cárnicos.
- (Levnte, 2009; 1)

Características

- En microbiología se utiliza para determinar la capacidad de un microorganismo de producir enzimas proteolíticas que licúan la gelatina. (Bailón, 2003; 48)



GLICERALDEHÍDO 3 FOSFATO

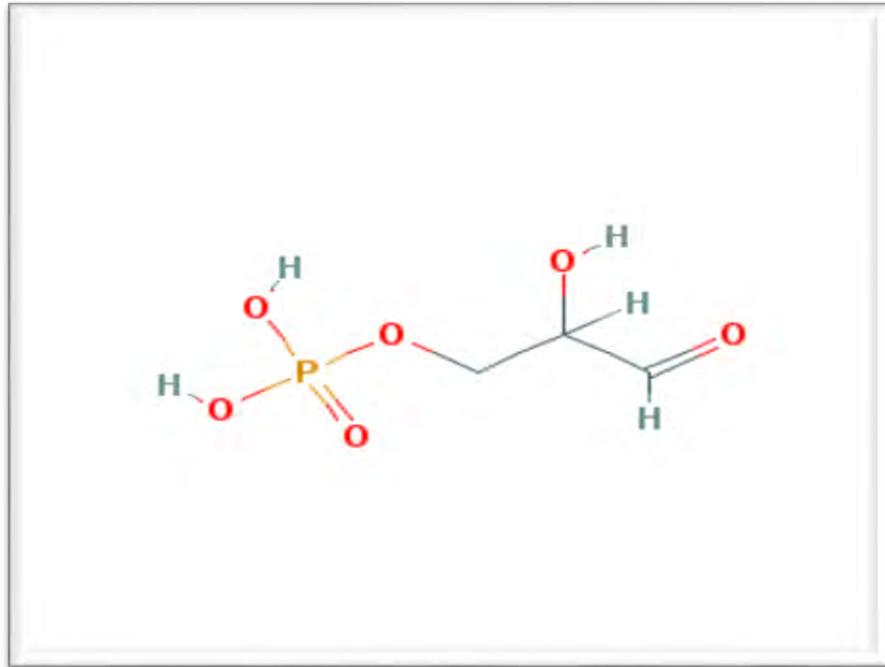


FIGURA 78.
GLICERALDEHÍDO 3 FOSFATO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EwAheK> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

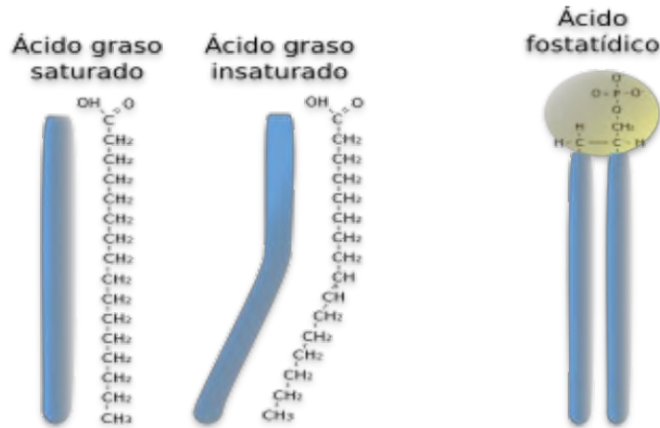
- Es una aldtriosa que es un intermediario importante en la glucólisis y en la biosíntesis de triptófano. (PubChem, 2004;1)
- Funciona como intermediario en varias vías metabólicas centrales de todos los organismos. (PubChem, 2004;1)

Características

- Peso molecular: 170.057 g/mol
- Fórmula molecular: C₃H₇O₆P
- Descripción física: sólido
- (PubChem, 2004;1)



GLICEROFOSFOLÍPIDO



GLICEROFOSFOLÍPIDOS

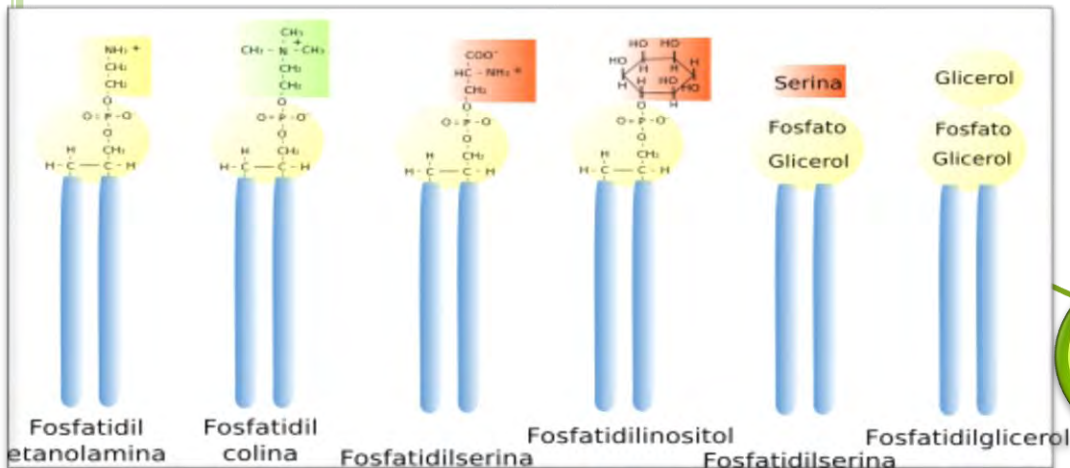


FIGURA 79.

ESTRUCTURA Y TIPOS DE GLICEROFOSFOLÍPIDOS MÁS ABUNDANTES DE LAS MEMBRANAS EUCARIOTAS

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2gv3bSF>, Fecha de consulta 29 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

Características

- Estructuralmente constan de tres partes: dos cadenas de ácidos grasos, glicerol, un ácido fosfato al que se unen moléculas de diversa naturaleza y dan variabilidad a estos lípidos.
- Las cadenas de ácidos grasos contienen de 13 a 19 átomos de carbono de longitud. (Universidad de Vigo, 2017: 1)
- Dado a su carácter anfílico, son los principales constituyentes de las membranas celulares.
- También son en si mismos o como precursores, moléculas de señalización celular.
- Forman parte de las lipoproteínas y de la bilis (fundamentalmente la fosfatidilcolina).
- Algunos glicerofosfolípidos están implicados en el anclaje de proteínas a la membrana plasmática.
- (Carrero & Herráez, 2017: 1)
- Son los lípidos más abundantes (más del 70%) de las membranas celulares.
- Los ácidos grasos constituyen la parte hidrofóbica de los glicerofosfolípidos y son los que constituyen la parte interna de las membranas.
- El glicerol hace de puente entre los ácidos grasos y la parte hidrofílica que esta formada por un grupo fosfato al que se pueden unir varias moléculas, tales como la etanolamina, colina, serina, glicerol, inositol, etc. (Universidad de Vigo, 2017: 1)



GLICINA

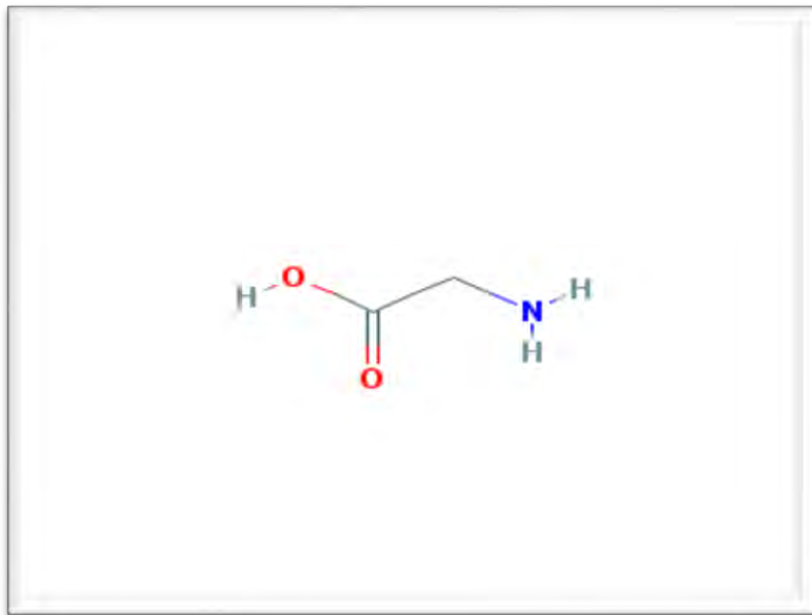


FIGURA 80.
GLICINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2E1kcdJ> , Fecha de consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

Características

- Es un aminoácido no esencial sin configuración L o D. (PubChem, 2004; 1).
- En el SNC, la glicina se desempeña como neurotransmisor, por lo que controla la ingesta de alimentos, el comportamiento y la homeostasis corporal. Regula la función inmune, producción de peróxido y la síntesis de citocinas al alterar los niveles de Ca²⁺ intracelular. (Razat & Gegum, 2017; 1-2)

- Peso molecular: 75.067 g/mol
- Fórmula molecular: C₂H₅NO₂
- Punto de fusión: 262.2 °C
- Densidad: 1.1607
- pKa: 2.37
- Solubilidad: 249000 mg/L (a 25 °C)
- (PubChem, 2004; 1)
- Del contenido total de aminoácidos en el cuerpo humano, el 11.5% está representado por glicina.
- El 80% de glicina se utiliza para la síntesis de proteínas. (Razat & Gegum, 2017; 1-2)



GLICOPROTEÍNA Ib

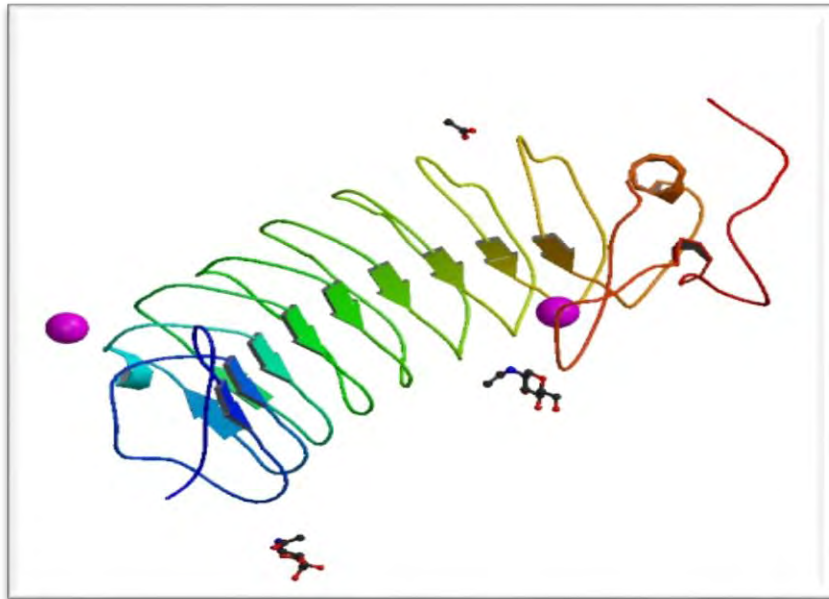


FIGURA 81.
GLICOPROTEÍNA 1b

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EvGNCy> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- La glicoproteína Ib (GPIb) es un receptor de plaquetas con un papel crítico en la mediación del arresto de plaquetas en sitios de daño vascular. (PDB, 2003; 1)
- GPIb se une al dominio A1 del factor von Willebrand (vWF-A1), iniciando la adhesión plaquetaria y contribuyendo a la formación de un trombo.
- (PDB, 2003; 1)

Características

- Esta formada por dos subunidades, GPIb α (de 128 a 141 kDa), y la GPIb β (de 22 kDa) formando un conjunto al unirse por puentes disulfuro, de 170 kDa. (Torres, 2002; 1287)



GLOBULINA ALFA

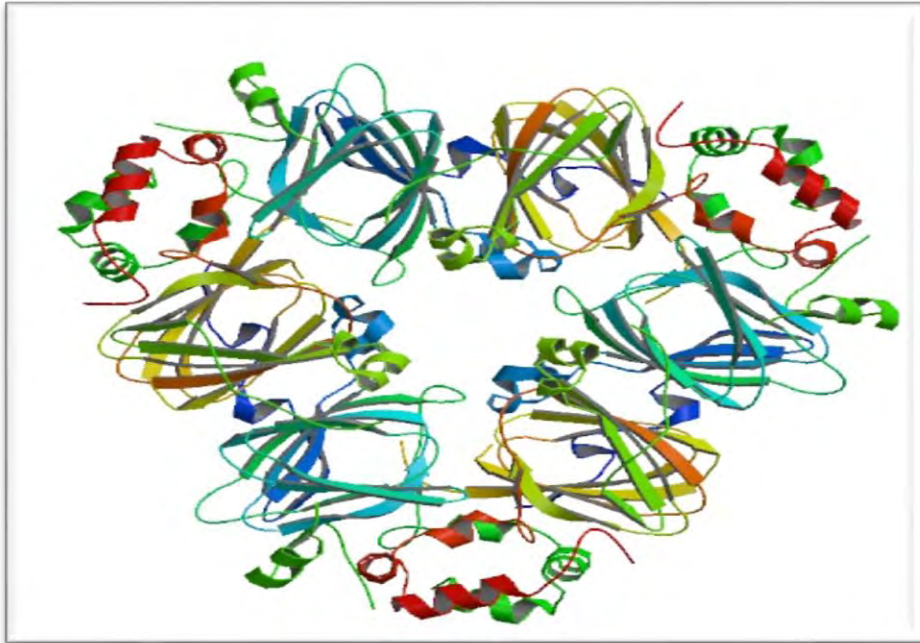


FIGURA 82.

ESTRUCTURA CRISTALINA DE GLOBULINA Alfa

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2E9bdHI> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es una proteína soluble contenida en el plasma y se presenta como globulina alfa 1 y globulina alfa 2. (Masgrau & Barrero, 2001; 405).
- Alfa 1-Globulinas: tienen funciones como, neutralizar enzimas proteolíticas tipo tripsina, transporte de colesterol y vitaminas liposolubles, participan en la coagulación sanguínea e interfieren en el transporte de hormonas tiroideas.
- Alfa 2. globulina: inhiben proteasas, fijan hemoglobina y conserva el hierro, fijan cobre, y transportan lípidos. (Masgrau & Barrero, 2001; 405)

Características

- Globulina alfa 1: alfa-1 antitripsina de 45.000 Da, alfa 1-lipoproteína de 200.000 Da, alfa 1-glucoproteína de 44.000 Da, protrombina de 72.000 Da y globulina fijadora de hormonas tiroideas de 36.500 Da.
- Globulina alfa 2: alfa 2-macroglobulina de 800.000 Da, haptoglobilina de entre 85.000-100.000 Da, ceruloplasmina de 132.000 Da, alfa 2-lipoproteína, eritropoyetina de 30.000 Da.
- (Masgrau & Barrero, 2001; 405)



GLOBULINA BETA

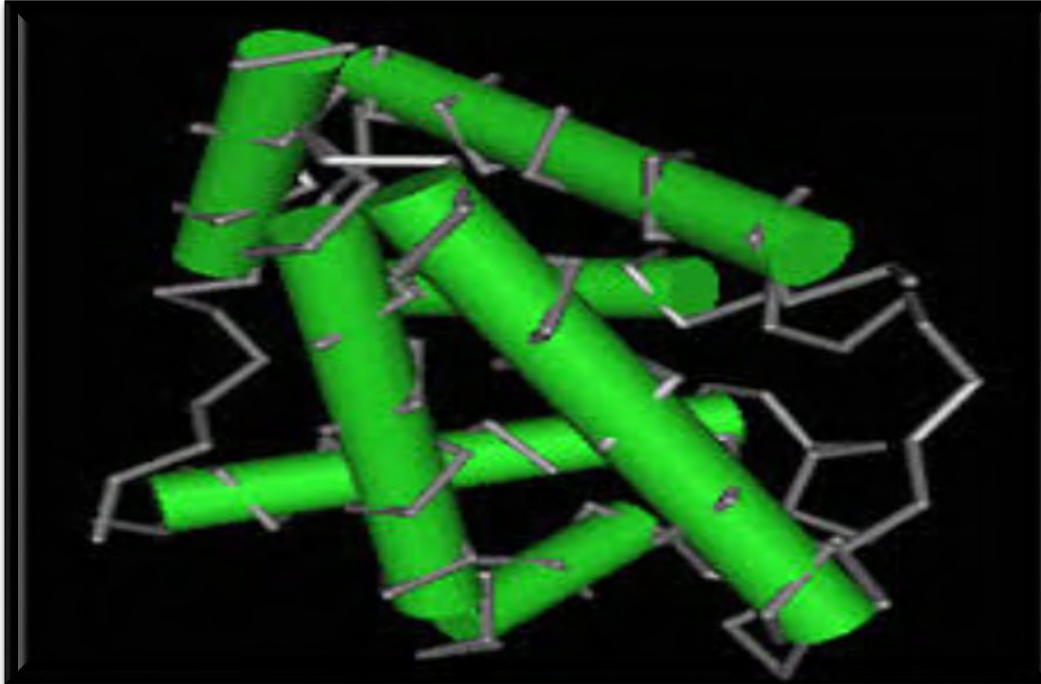


FIGURA 83.
GLOBULINA BETA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ErReHo> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

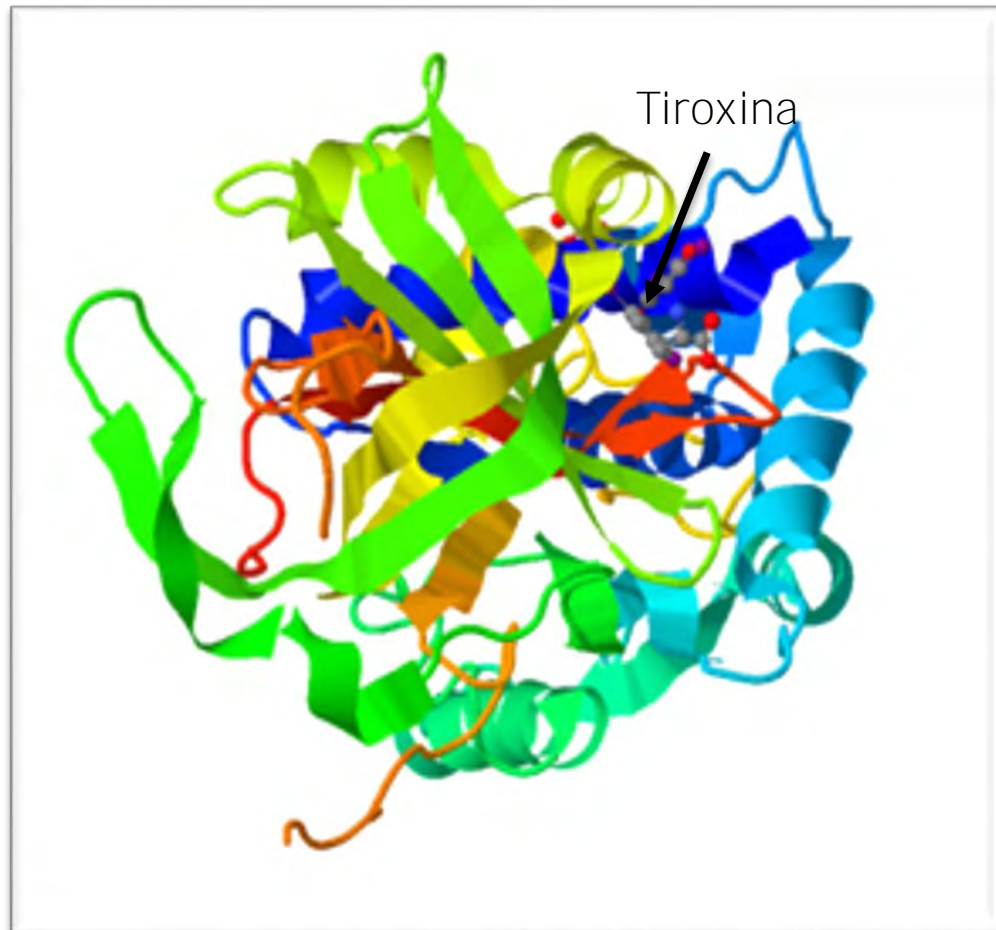
- Proteínas solubles importantes presentes en el plasma. (Masgrau & Barrero, 2001; 405-406).
- Funciones como transporte de hierro, de lípidos, hormonas y del grupo hemo, actúan en reacciones inflamatorias. (Masgrau & Barrero, 2001; 405-406)

Características

- Se encuentra: la transferrina de 80.000 Da, beta lipoproteína de 300.000 Da, C3 y C4 de 185.000 y 400.000 Da respectivamente, hemopexina de 800.000 Da. (Masgrau & Barrero, 2001; 405-406)



GLOBULINA DE UNIÓN A LA TIROXINA (TGB)



¿Qué es?

- Es una glucoproteína con una alta afinidad de unión a las hormonas tiroideas. (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2010: 343)
- Su principal función es ser la proteína principal de transporte de la hormona tiroidea en el suero. (UniProt, 2014)

Características

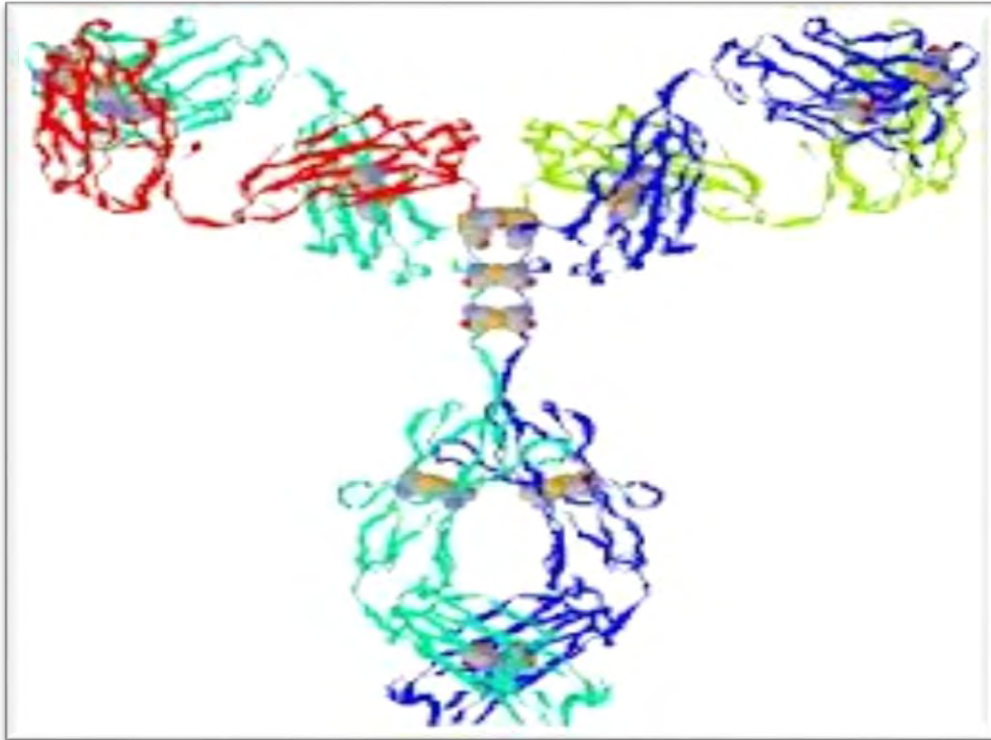
- Es expresada por el hígado y secretado en plasma.
- (Hayashi, Mori, & Janssen, 2004: 1)
- Peso molecular: 1800 KDa
- Se une un 70% a la T4 y un 80% a T3.
- (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2010: 343)

FIGURA 84.
COMPLEJO DE GLOBULINA FIJADORA DE TIROXINA CON TIROXINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2hT0lUr>, Fecha de consulta 26 de noviembre 2017.



GLOBULINA GAMMA



¿Qué es?

- Son proteínas solubles presentes en plasma. (Masgrau & Barrero, 2001; 406).
- Participan en el sistema inmunitario del organismo. (Masgrau & Barrero, 2001; 406)

Características

- Sus componentes son todas las inmunoglobulinas: IgG(150000 Da), IgA(180.000 Da), IgM(900.000 Da), IgD (170.000 Da), IgE (190.000 Da).
- (Masgrau & Barrero, 2001; 406)

FIGURA 85.
GLOBULINA BETA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BN5UQs> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.



GLUCOSA

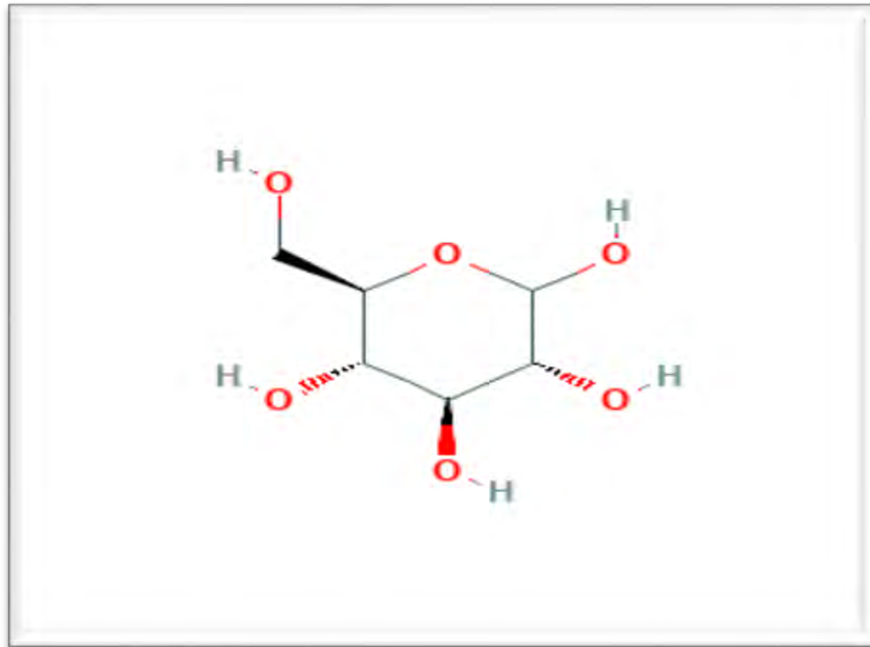


FIGURA 86.
GLUCOSA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2G0YhE9> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- La glucosa es una molécula no ionizada de 6 átomos de carbono (hexosa). Es el monosacárido más abundante en la naturaleza. (Jarabo, 2010; 1).
- Es el hidrato de carbono más elemental y esencial para la vida, es el componente inicial o el resultado de las principales rutas del metabolismo de los glúcidos. (PubChem, 2005; 1)

Características

- Peso molecular: 180.156 g/mol
- Fórmula molecular: C₆H₁₂O₆
- Descripción física: sólido
- Punto de fusión: 146 - 150 °C
- Solubilidad: 1200.0 mg/mL
- Densidad: 1.56
- (PubChem, 2005; 1)



GLUCURONIL TRANSFERASA (UDP)

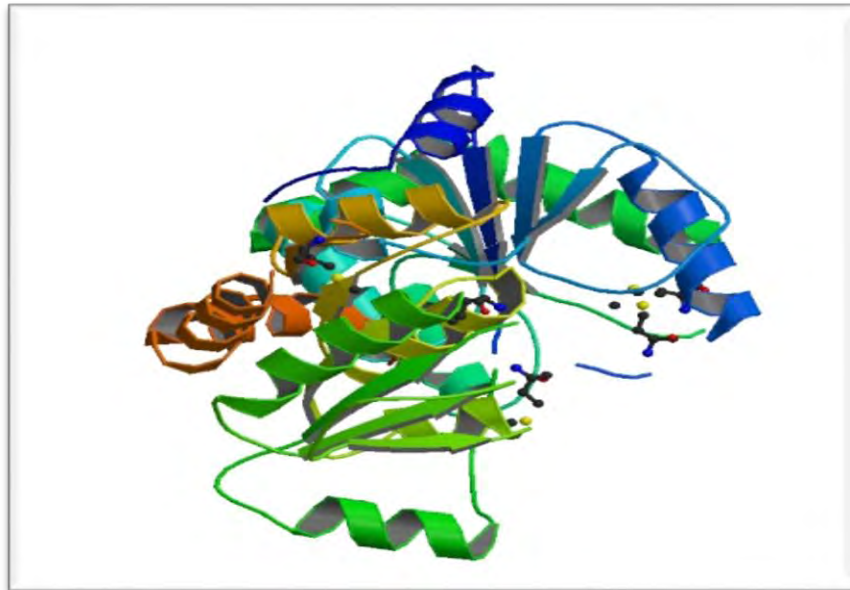


FIGURA 87.

GLUCURONIL TRANSFERASA (UDP)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2C7Bcgx> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es una enzima hepática que convierte la bilirrubina en una forma que puede ser eliminada del cuerpo a través de la bilis. Esta enzima también convierte algunas hormonas, medicamentos y toxinas en productos inofensivos. (Fujiwara, Yokoi, & Nakajima, 2016; 1).
- Las UGT catalizan la adición covalente de restos de azúcar de ácido glucurónico a un anfitrión de terapéuticas y toxinas ambientales, así como a una variedad de esteroides endógenos y otras moléculas de señalización. (Fujiwara, Yokoi, & Nakajima, 2016; 1)

Características

- El gen que codifica para la enzima UDP glucuronosiltransferasa (UGT1A1) se localiza en el cromosoma 2 en la región 2q37.
- (Medina, Ortega, & Zavala, 2010; 2)



GLUTAMATO

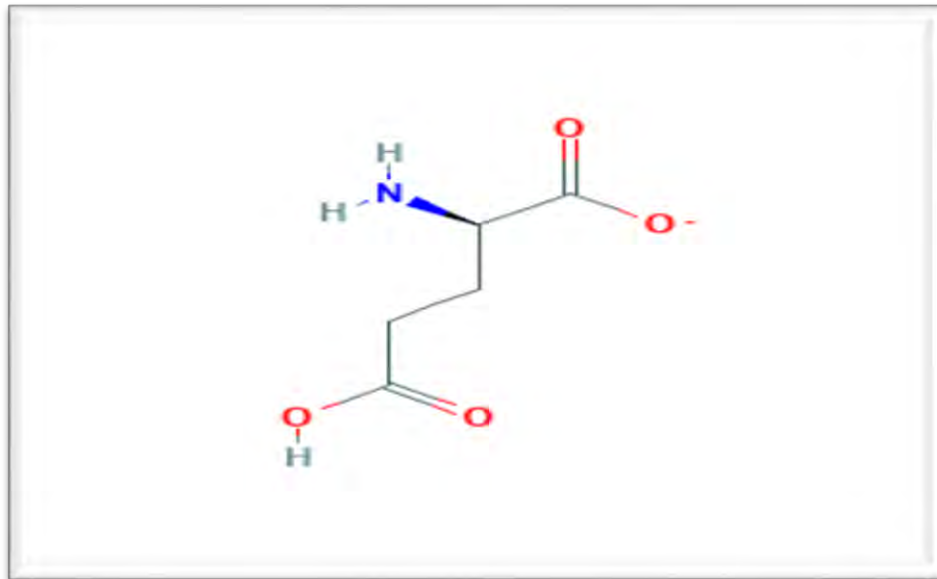


FIGURA 88.
GLUTAMATO

Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2EaMdCZ> , Fecha de
consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es un aminoácido no esencial, se sintetiza a partir del aminoácido L-glutamina.
- (Beas, 2005; 25-26)
- Posee diversas funciones en el organismo; participa en diversas vías metabólicas, como precursor para la formación de otros compuestos y forma parte de la mayoría de las proteínas. En el SNC, su papel principal es facilitar y agilizar la comunicación entre diversas células nerviosas a través de la sinapsis.
- (Beas, 2005; 25-26)

Características

- Peso molecular: 146.122 g/mol
- Fórmula molecular: C₅H₈NO₄⁻
- (PubChem, 2005; 1)



GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA (HCG)

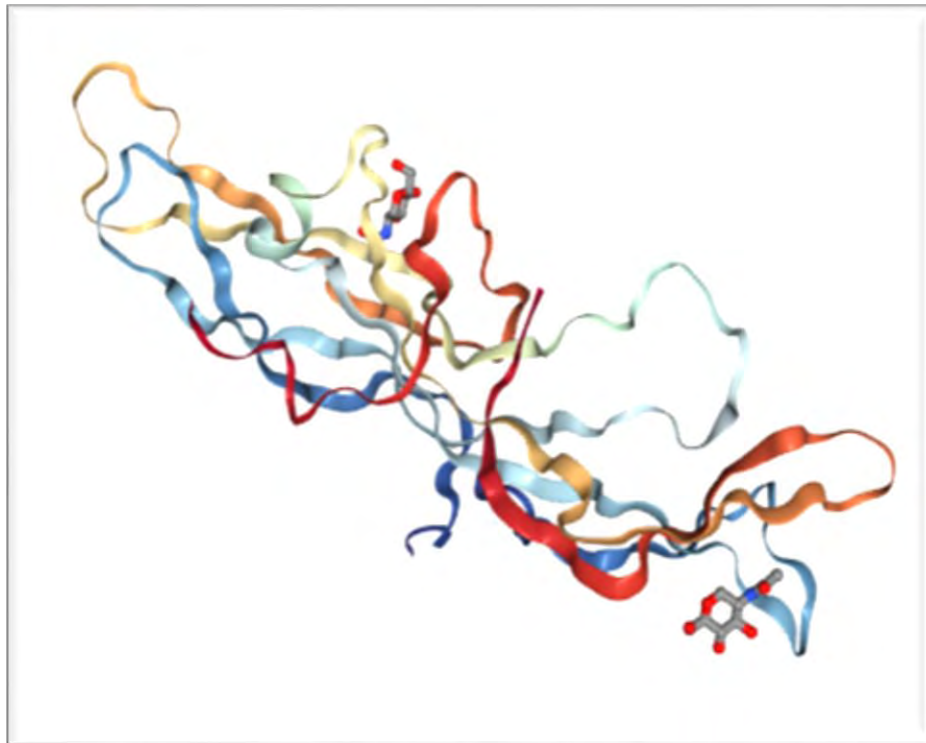


FIGURA 89.
ESTRUCTURA DE LA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2GMldbh>, Fecha de consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es un miembro de una familia de hormonas glicoproteicas (están incluidas la LH, FSH y TSH) que son heterodímeros ricos en disulfuros.
- (Perez, s.f.; 1)
- Promoción de la producción de progesterona del cuerpo lúteo.
- Angiogénesis de la vasculatura uterina.
- Diferenciación del citotrofoblasto.
- Promoción del crecimiento y la diferenciación de órganos fetales.
- (Hill, 2014; 1)

Características

- Peso moléculas: 37 kDa
- Tiene 244 aminoácidos.
- Es heterodimericas con una subunidad β (de 145 aminoácidos) única y una subunidad α (de 92 aminoácidos) idéntica a LH, FSH y TSH.
- (Saavedra, Filgueira, & Pessaq, 2004; 28-29)



GRUPO HEMO

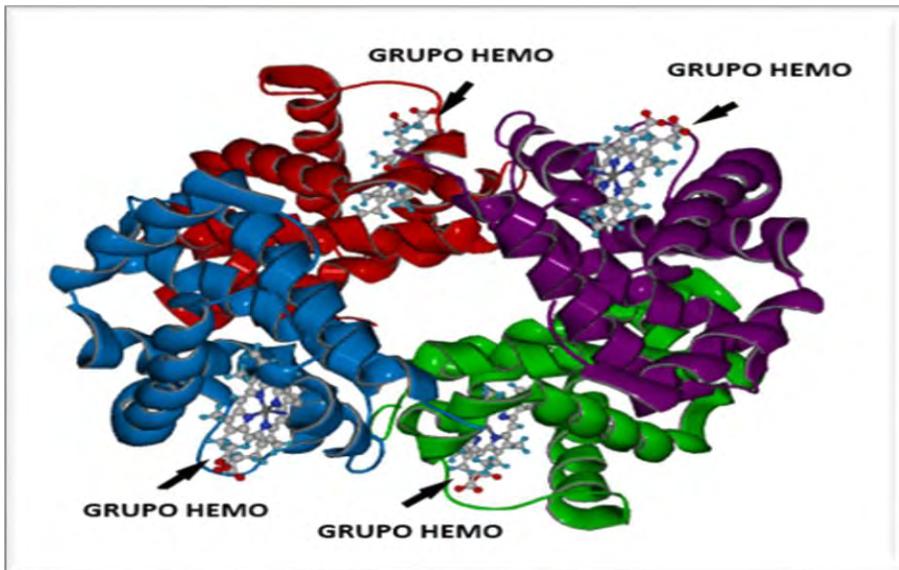


FIGURA 90.
GRUPO HEMO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Edet4J> , Fecha de consulta 5 de febrero del 2018.

¿Qué es?

Características

- Los grupos hemo son tetrapirroles que se encuentran en interacción con proteínas globulares. Los tetrapirroles constan de 4 moléculas de pirolo enlazadas a un anillo planar por medio de 4 puentes α -metileno y en el centro de este anillo, se encuentra un átomo ferroso (Fe^{2+}). (Perez, 2009; 1)
- Ya que el Fe^{2+} del hemo puede formar 6 enlaces de coordinación. Cuatro de ellos se establecen con los nitrógenos de los anillos pirrólicos de la protoporfirina IX. Los otros dos se establecen con el nitrógeno de la cadena lateral de la histidina F8 y con el oxígeno. (Perez, 2009; 1)
- El grupo hemo es una estructura plana que tiene propiedades apolares, aunque también tiene cargas negativas, por lo que tiene también un extremo polar. Es por tanto insoluble en agua, por lo que evita el contacto con la misma. Por ello el grupo hemo se localiza entre las estructuras terciarias de las cadenas polipeptídicas y se sitúa en un bolsillo hidrofóbico. La parte polar queda hacia el exterior. (Perez, 2009; 1)



GUANILATO CICLASA

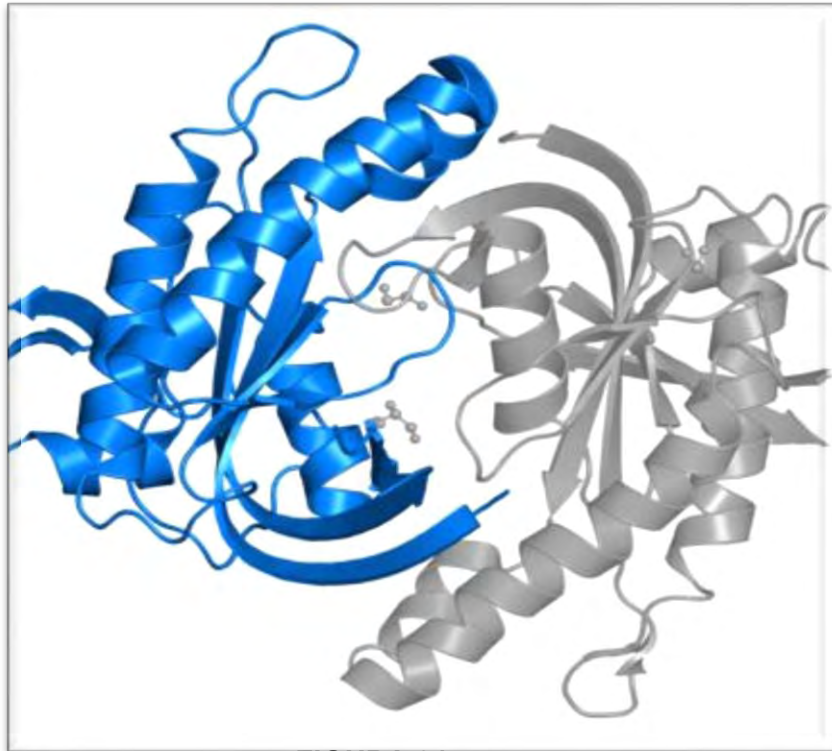


FIGURA 91.

FORMA SOLUBLE DE LA GUANILATO CICLASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2vWGWb8>, Fecha de consulta 12 de junio del 2017.

¿Qué es?

- Es un receptor celular asociado a una vía de señalización intracelular caracterizado por pertenecer a la familia de los receptores con actividad enzimática intrínseca.
- Participa en la conversión de GTP a 3',5'-GMPc + difosfato; con la previa activación de NO.
- Otros ligandos: 1,2-etanodiol y glicerol
- (PDBe, 2011: 1)

Características

- Actividad: Liasa de fósforo-oxígeno
- Cadenas: alfa y beta
CADENA ALFA
- Longitud=225 aminoácidos
- Peso=24.71 KDa
- Genes codificadores: GUC1A3, GUCSA3, GUCY1A1 y GUCY1A3
CADENA BETA
- Longitud=220 aminoácidos
- Peso=24.82 KDa
- Genes codificadores: GUC1B3, GUCSB3, GUCY1B1 y GUCY1B3 (PDBe, 2011: 1)



GUANOSÍN DIFOSFATO (GDP)

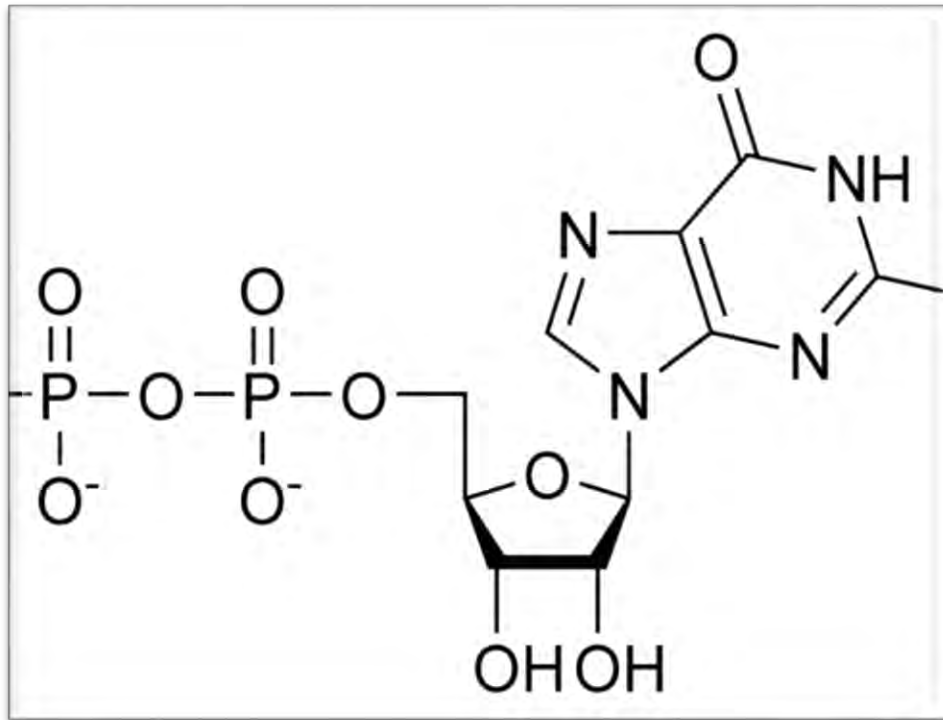


FIGURA 92.
ESTRUCTURA QUÍMICA DEL GDP

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2gvbMVA>, Fecha de consulta 1 de octubre del 2017.

¿Qué es?

- Guanosina 5'-(trihidrógeno difosfato)
- Es un nucleótido de guanina que contiene dos grupos fosfato esterificados en la molécula del azúcar. (Buscador médico, 2017: 1)
- Es un éster de ácido fosfórico con el nucleósido guanosina. (Academic, 2010: 1)

Características

- Posee un grupo funcional pirofosfato, un azúcar pentosa, que es la ribosa, y la base púrica guanina.
- Es el producto de la defosforilación del GTP por parte de GTPasas, por ejemplo, las proteínas G.
- Fórmula: $C_{10}H_{15}N_5O_{11}P_2$
- Masa molar: 443.2005 g/mol (Academic, 2010: 1)



GUANOSÍN TRIFOSFATO (GTP)

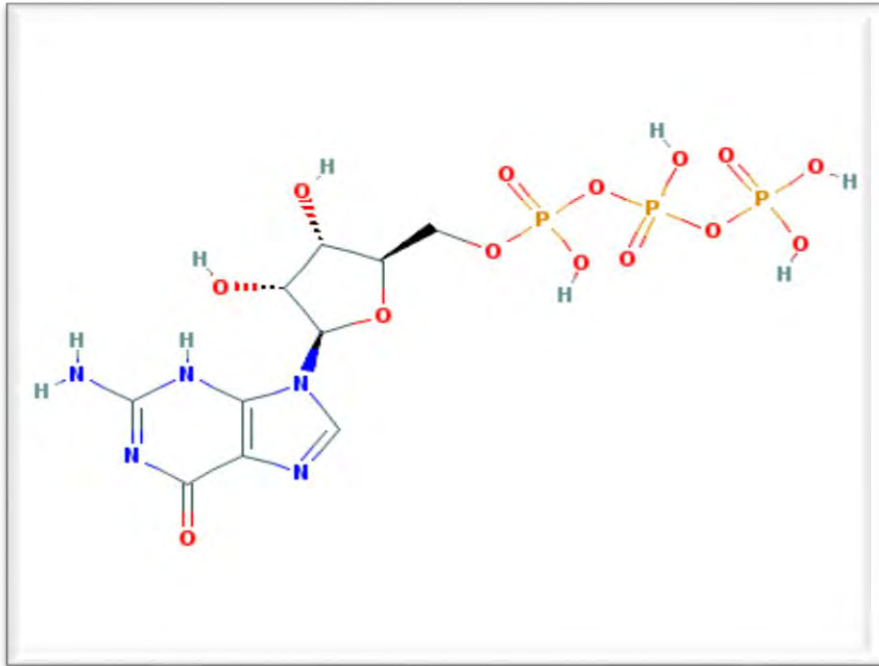


FIGURA 93.
ESTRUCTURA QUÍMICA SECUNDARIA DEL GTP
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2kZ5FKk>, Fecha de consulta 1 de octubre del 2017.

¿Qué es?

- Guanosina 5'-(tetrahidrógeno trifosfato)
- Es un nucleótido de guanina que contiene tres grupos fosfato esterificados a la molécula de azúcar. (Buscador médico, 2017: 1)
- Funciona como un portador de fosfatos y pirofosfatos involucrados en la canalización de energía química en vías biosintéticas específicas.
- Activa la señal de transducción de proteínas G que están involucrados en diversos procesos celulares, incluyendo la proliferación, diferenciación y activación de varias cascadas de quinasa intracelular.
- Sirve como precursor rico en energía de unidades de mononucleótidos en la biosíntesis de DNA y RNA.
- (PubChem, 2005: 1)

Características

- Fórmula molecular: $C_{10}H_{16}N_5O_{14}P_3$
- Peso molecular: 523.18 g/mol (PubChem, 2005: 1)



HEMOGLOBINA (HB)

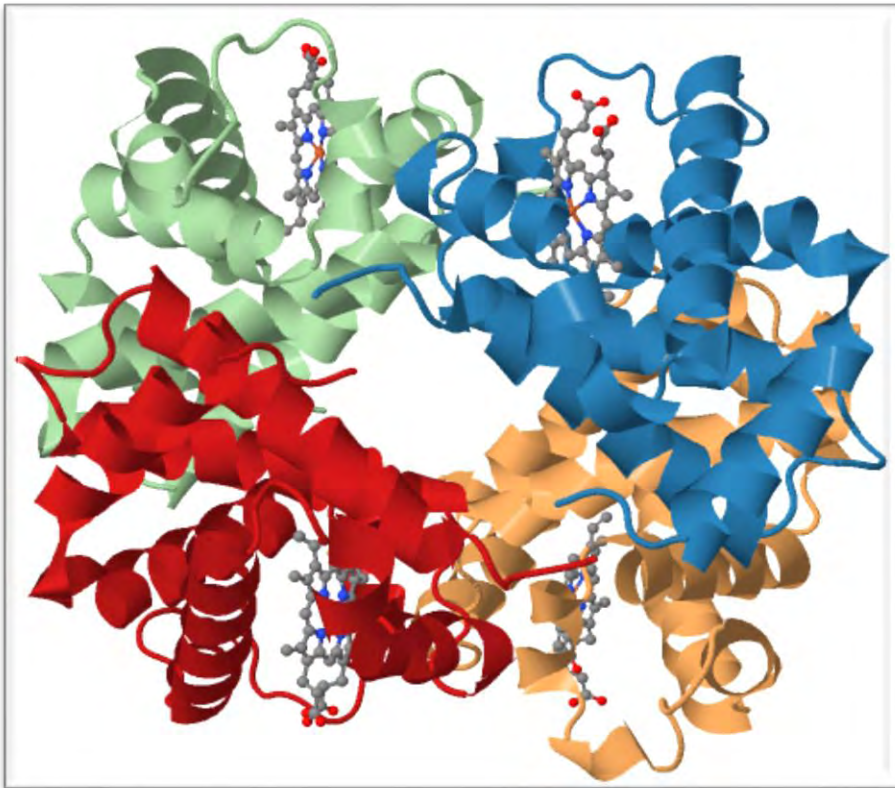


FIGURA 94.

ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LA HEMOGLOBINA, CON SUS CUATRO SUBUNIDADES Y LAS MOLÉCULAS DE GRUPO HEMO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2yAdVnr>, Fecha de consulta 1 de octubre del 2017.

¿Qué es?

- Es una proteína conjugada; cada molécula está compuesta por cuatro grupos hemo y dos pares de cadenas de diferentes polipéptidos. (Rodak, 2005: 153).
- Es el componente principal de los eritrocitos.
- Se encarga de la unión de las moléculas de oxígeno fácilmente en los pulmones, el transporte de oxígeno y su liberación en los tejidos.
- (Rodak, 2005: 153)

Características

- Las subunidades de la hemoglobina se designan con las letras α , β , γ y δ . Así existen la hemoglobina del adulto ($\alpha_2\beta_2$), la hemoglobina fetal ($\alpha_2\gamma_2$) y otros tipos que corresponden a las hemoglobinas embrionarias transitorias. (Pessarge, 2010: 342)



HIDROXILASA RENAL - 1ALFA (CYP27B1)

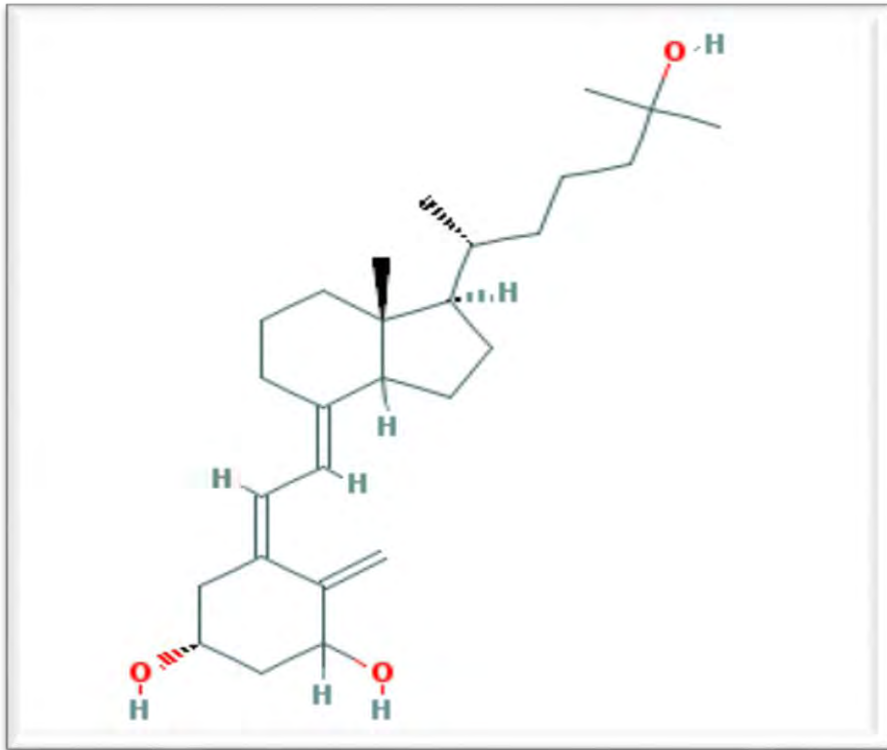


FIGURA 95.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA HIDROXILASA RENAL-1α

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EEcreG> , Fecha de consulta 3 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es una enzima mitocondrial del citocromo P450 que requiere que los electrones de NADPH promuevan la catálisis.
- (Glorieux & Arnaud, 2016; 1)
- También se conoce como: 25-Hydroxyvitamin D-1α-Hydroxylase.
- (Glorieux & Arnaud, 2016; 1).
- Cataliza la adición de un grupo **hidroxilo en la posición 1α** de la estructura principal de 25 (OH)D.
- El sitio principal de la **hidroxilación de la 1α es el túbulo proximal** de la corteza renal.
- (Glorieux & Arnaud, 2016; 1)

Características

- Peso molecular: 416.64 g/mol
- Fórmula molecular: C₂₇H₄₄O₃
- Punto de fusión: 111-115 °C
- Solubilidad: En agua, 7.9X10⁻⁴ mg/L a 25 °C
- (PubChem, 2006; 1)
- La expresión del gen CYP27B1 está sujeta a una regulación compleja por parte de la PTH, calcitonina, calcio y fósforo.
- (Glorieux & Arnaud, 2016; 1)



HISTAMINA

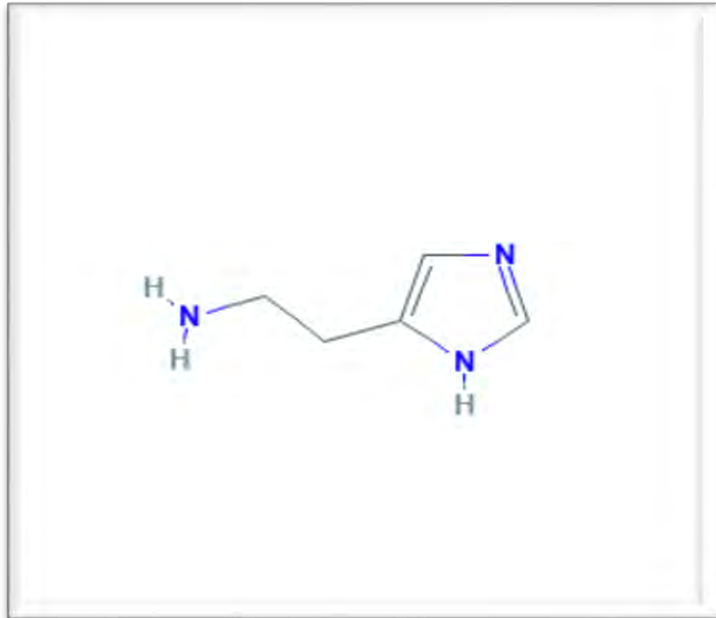


FIGURA 96.
HISTAMINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2nFpcxK>, Fecha de consulta
2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

Características

- Es una amina derivada por descarboxilación enzimática de histidina. Es sintetizada por células cebadas, linfocitos, basófilos, plaquetas y células entero-cromafines de la mucosa gástrica.
- (Ramos & Garduño, 2009; 101-102)
- Es un poderoso estimulante de la secreción gástrica; un constrictor del músculo liso bronquial, un vaso dilatador y también un neurotransmisor de acción central.
- (Ramos & Garduño, 2009; 101-102)

- Peso molecular: 111.148 g/mol
- Fórmula molecular: C₅H₉N₃
- Punto de fusión: 139 °C
- Solubilidad: 14.1 [ug/mL]
- Estabilidad: es estable en el aire pero se afecta por la luz.
- Constante de disociación: PKA₁= 9.68; PKA₂= 5.88
- Tiene 4 receptores: H₁, H₂, H₃ y H₄.
- (PubChem, 2004; 1)



HORMONA ANTIDIURÉTICA-VASOPRESINA (ADH)

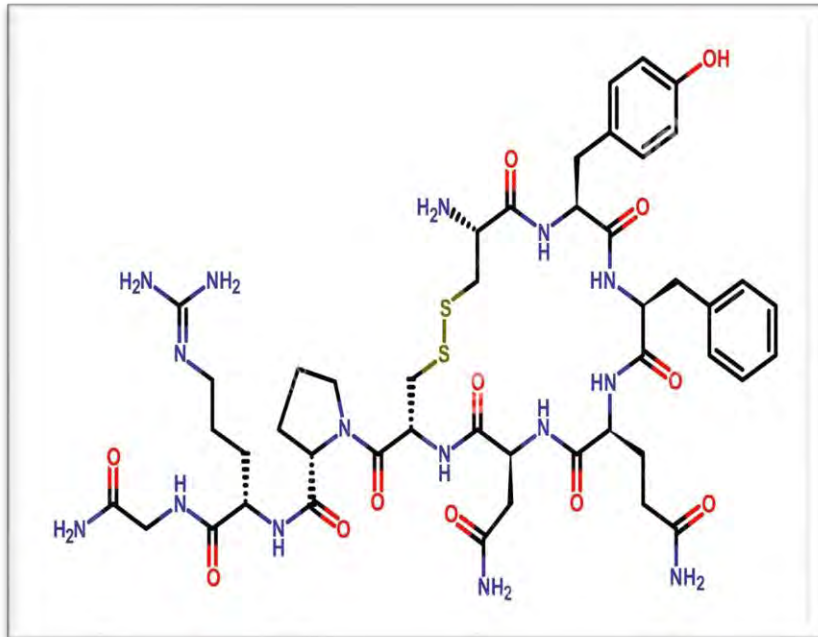


FIGURA 97.
HORMONA ANTIDIURÉTICA
Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2EQgmb1>, Fecha de
consulta 14 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

- Es un nonapeptido sintetizado a partir de un precursor que contienen en su secuencia otros dos péptidos, liberados junto a la ADH madura. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- La ADH estimula la liberación de ACTH, actuando sinérgicamente con la CRH. (Arce M. & F. Catalina, 2006)

Características.

- El gen está localizado en el cromosoma 20 y tiene 3 exones. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Se han descrito 3 receptores denominados: V1, V2 y V3. Los receptores V3 son los responsables de las acciones de la ADH sobre la adenohipófisis. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Todos sus receptores pertenecen a los receptores acoplados a proteínas G. (Arce M. & F. Catalina, 2006)



HORMONA D3 - CALCITRIOL

- 1, 25-dihidroxicolecalciferol. Es la forma activa de la vitamina D en hueso
- Vida media en plasma: de 3-6 horas
- Como fármaco se alcanza la concentración máxima en suero de 3 a 6 horas después de la ingesta oral
- Vía principal de excreción: bilis y sólo una mínima parte se excreta en orina (PubChem, 2017: 1)

¿Qué es?

- Sólido cristalino incoloro y polvo cristalino blanco
- PM= 416.646 g/mol
- PF= 111-115 °C
- Soluble en agua a 25 °C 7.9×10^{-4} mg/L
- Ligeramente soluble en metanol, etanol y acetato de etilo
- Degradable durante la exposición prolongada a la luz
- Abs. máxima en etanol a 264nm (PubChem, 2017: 1)

Características

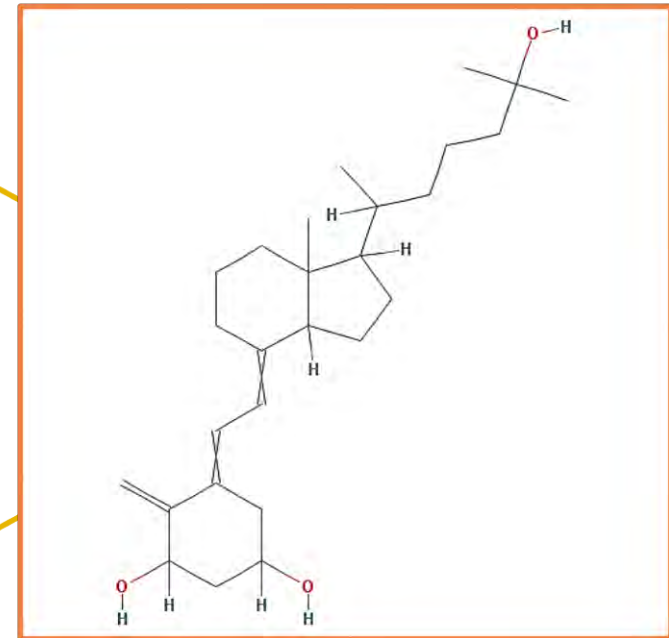


FIGURA 98.
CALCITRIOL: HORMONA D3

Imagen modificada de:
<http://bit.ly/2gt76iZ>, Fecha de
consulta 8 de junio del 2017.



HORMONA ESTIMULANTE DEL FOLÍCULO (FSH)

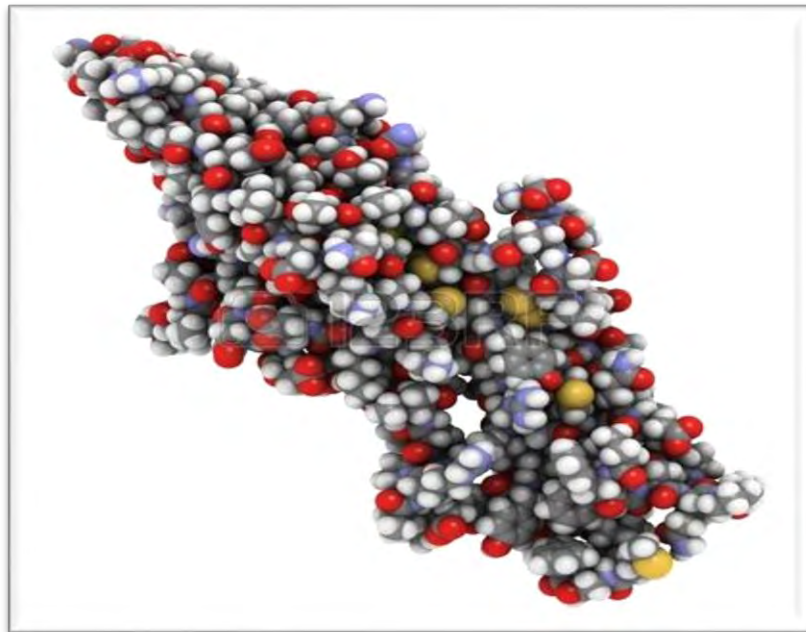


FIGURA 99.
HORMONA FSH

Imagen tomada de:

<http://bit.ly/2CrYgXz>, Fecha de consulta

14 de septiembre de 2017.

¿Qué es?

- Es una hormona glucoproteica.
- Estimula la gametogénesis en machos y hembras. En ovario, actúa sobre células granulosas estimulando síntesis de estrógenos y desarrollo folicular. En hombres, actúa sobre células de Sertoli, y aumenta los receptores en células de Leydig potenciando la acción de LH. (Barioglio, 2001)

Características

- Esta formada por dos subunidades: α y β . (Barioglio, 2001)



HORMONA ESTIMULANTE DE LA ADENOCORTICOTROPINA (ACTH)

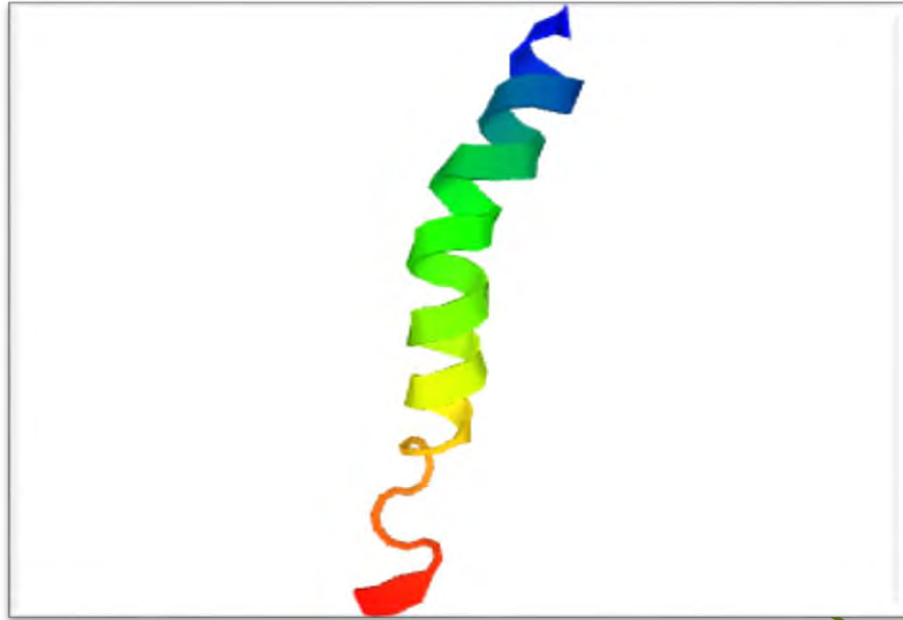


FIGURA 100.

RECEPTOR DE LA HORMONA ESTIMULANTE DE LA ADENOCORTICOTROPINA (ACTH)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2iIAWGA>, Fecha de consulta 8 de junio del 2017.

¿Qué

Enfermedades vinculadas

Características

- Es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales.
- La ACTH es indispensable para el desarrollo de las glándulas adrenales (suprarrenales) y para la liberación del cortisol (UniProt, 2016: 1)

- Niveles altos: Enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal congénita y/o enfermedad de Cushing debido a tumores o crecimiento excesivo de la hipófisis
- Niveles bajos: Tumor en la glándula suprarrenal u otra parte del organismo que produzca cortisol y/o deficiencia en la producción de hormonas hipofisiarias (ValoresNormales, 2017: 1)

- Tiene 39 aminoácidos
- Su compuesto de origen es la proopiomelanocortina.
- Los primeros 23 aminoácidos de la cadena casi siempre constituyen el núcleo activo de la molécula.
- VR= 6.0-76.0 pg/mL
- (Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2010: 368)



HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES - TIROTROPINA (TSH)

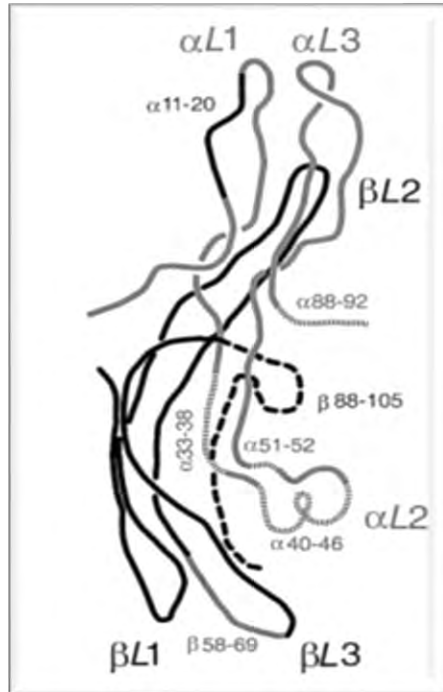


FIGURA 101a.
DIBUJO ESQUEMÁTICO DE TSH
MUESTRA DOMINIOS
IMPORTANTES PARA SU
BIOACTIVIDAD

Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2nB10x6> , Fecha de
consulta 2 de febrero del 2018.

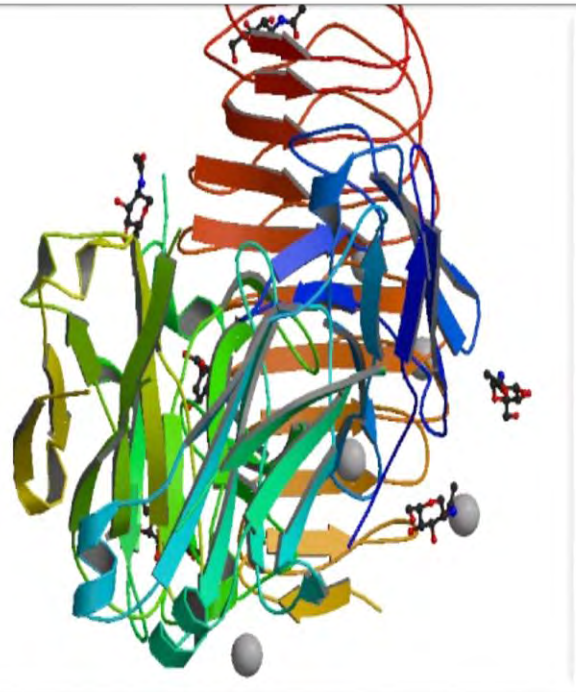


FIGURA 101b.
ESTRUCTURA CRISTALINA DEL
RECEPTOR DE LA HORMONA
ESTIMULANTE DE LA TIROIDES
(TSH)

Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2gt5sxy>, Fecha de consulta
10 de junio del 2017.

¿Qué es?

• Es un miembro de la familia de hormonas glicoproteicas que constituye un subconjunto de la superfamilia el factor de crecimiento de nudo de cistina. Es producida por los tirotrópos hipofisarios y se libera a la circulación de forma pulsátil. Estimula las funciones tiroideas como la captación y la organización de yodo, la producción y liberación de yodotironinas desde la glándula y la promoción del crecimiento tiroideo. (Szkudlinski & Fremont, 2006; 474)

Características

- PM= 28-30 kDa
- Consiste en 2 subunidades unidas no covalentes, la subunidad α de 92 aminoácidos y la subunidad β de 118 aminoácidos. (Szkudlinski & Fremont, 2006: 474)
- VR: 0.4-4.0 ml U/L
- Valores altos: Hipotiroidismo congénito, primario o dependiente de la hormona TSH, resistencia a la hormona tiroidea
- Valores bajos: Hipertiroidismo, deficiencia de TSH, por consumo de medicamentos o drogas (Clínica DAM, 2017)
- Gen: TSH (UniProt, 2017: 1)



HORMONA ESTIMULANTE DEL CRECIMIENTO - SOMATOTROPINA (GH)

• La GH es una hormona encargada de regular el crecimiento estimulando principalmente el hígado para secretar IGF-1 (Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 1) para promover la diferenciación y proliferación de los mioblastos. También estimula la absorción de los aminoácidos y la síntesis de proteínas en músculo y otros tejidos. (UniProt, 2017: 1)

¿Qué es?

- Proteína monomérica
- Longitud=191 aminoácidos
- Peso=22 KDa
- Ligando: Zinc
- Gen: GH1 (UniProt, 2017: 1)

Características

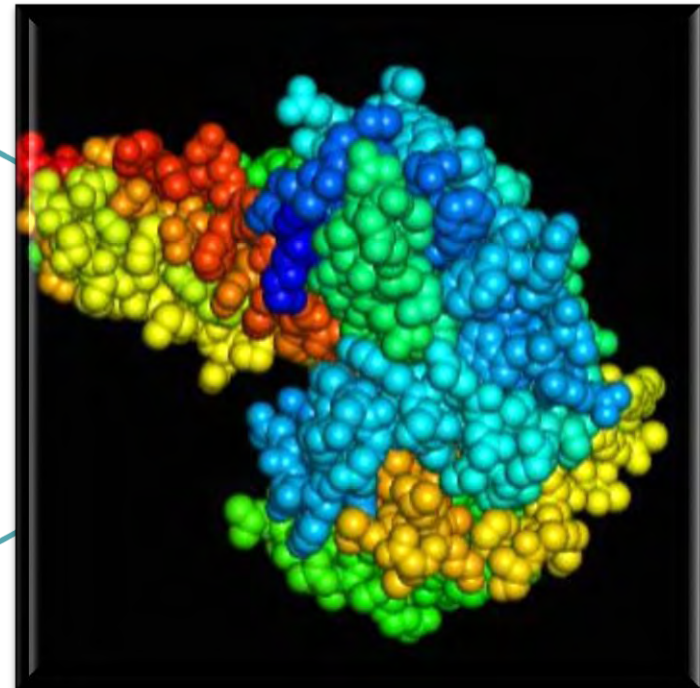


FIGURA 102.
HORMONA ESTIMULANTE DEL
CRECIMIENTO: GH O SOMATOTROPINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2gOXZWz>,
Fecha de consulta 8 de junio del 2017.



HORMONA LUTEINIZANTE (LH)

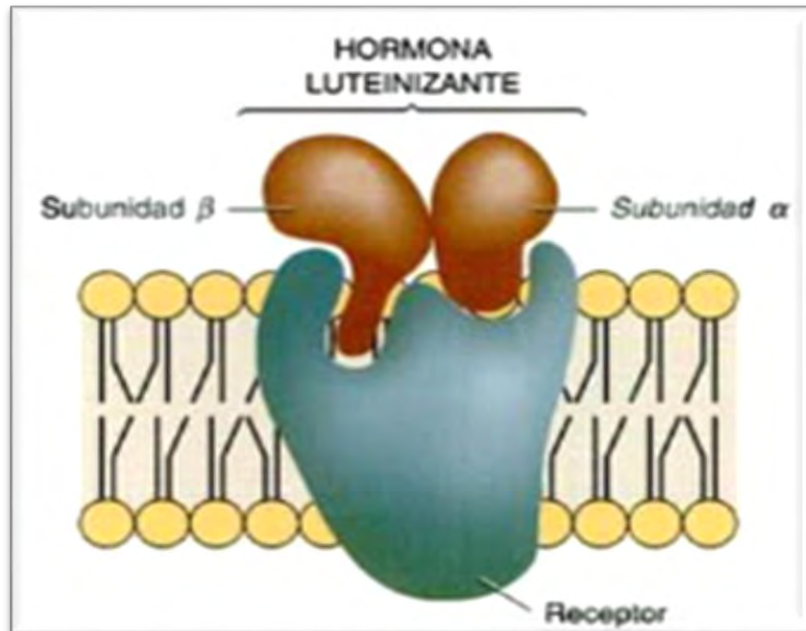


FIGURA 103.
HORMONA LH, SUBUNIDADES α Y β .
Imagen tomada de: Devlin, 2004.

¿Qué es?

- Es una hormona gonadotrópica de naturaleza glicoproteica.
- Actúa sobre las células de Leydig, estimulando la producción de testosterona. (Brandan, Llanos, Reyes, & Rodríguez, 2011)
- En la mujer, determina la rotura folicular y la luteinización.
- Participa en el control del cuerpo lúteo y lo estimula para la producción de progesterona. (Brandan, Llanos, Reyes, & Rodríguez, 2011)

Características

- Contiene una subunidad α y β .
- Es una hormona glucoproteica con contenido variable en los residuos de carbohidratos. (Brandan, Llanos, Reyes, & Rodríguez, 2011)



HORMONA LIBERADORA DE LA CORTICOTROPINA (CRH)

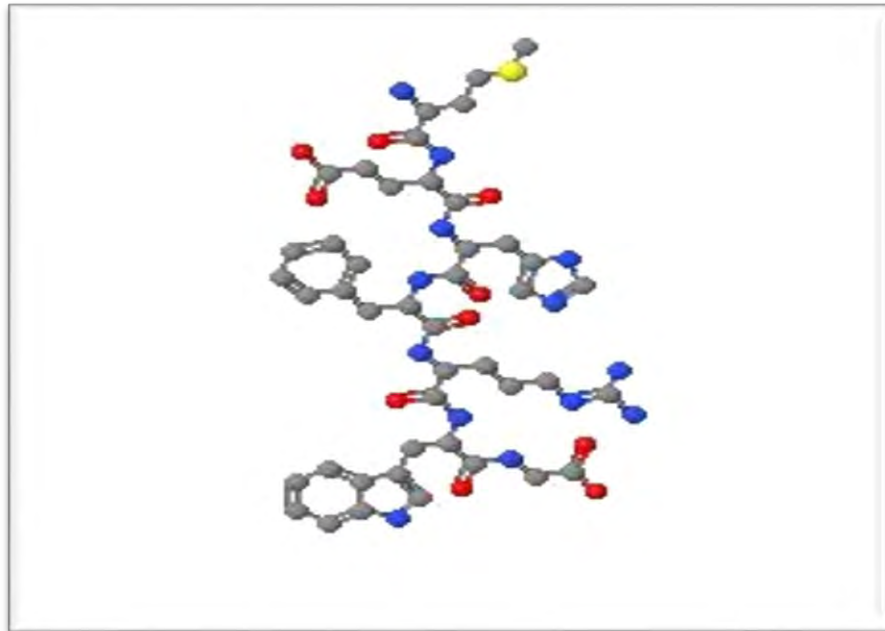


FIGURA 104.
HORMONA CRH

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BxvpnX>,
Fecha de consulta 14 de septiembre del
2017.

¿Qué es?

- Péptido de 41 aminoácidos.
- Estimula la transcripción del gen de la POMC. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Aumenta la liberación de péptidos derivados de POMC. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Actúa como uno de los responsables a la respuesta de estrés. (Arce M. & F. Catalina, 2006)

Características

- El gen se localiza en el cromosoma 8, contiene 2 exones. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Se produce en neuronas distribuidas por múltiples áreas del SNC, pero son abundantes en el núcleo paraventricular. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Se han identificado dos receptores del CRH denominados CRH-R1 y CRH-R2. (Arce M. & F. Catalina, 2006)



HORMONA LIBERADORA DE LA GONADOTROPINA (GnRH)

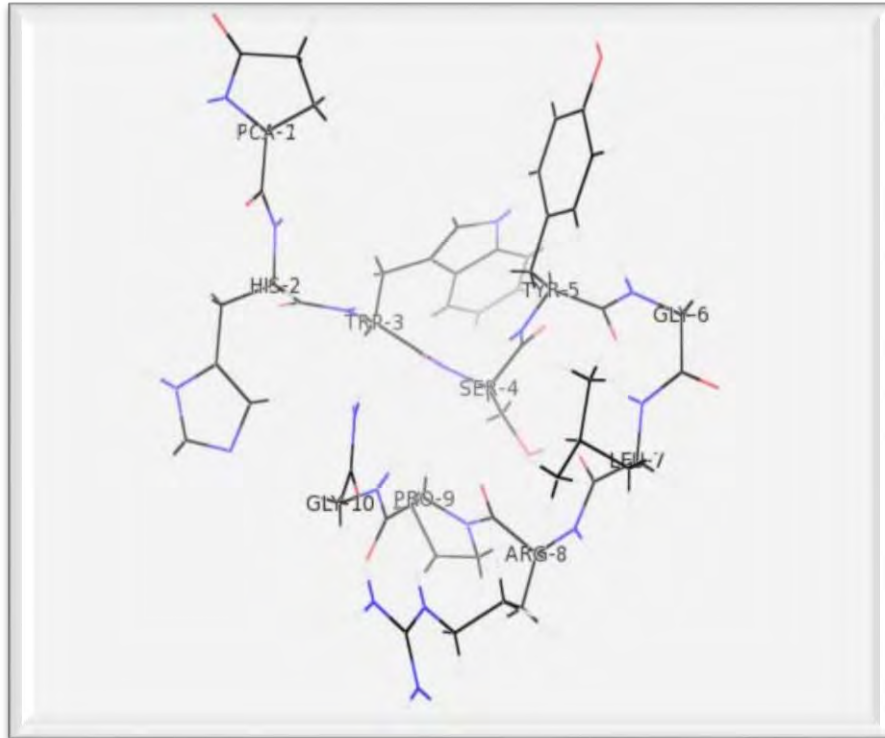


FIGURA 105.
HORMONA GnRH

Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2Ff1GQF>, Fecha de consulta
14 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

- Es una hormona peptídica.
- Estimula la síntesis de cadenas α .
- Estimula la síntesis de cadenas β de LH y FSH. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Estimula la liberación de LH y FSH. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Regula las síntesis de sus receptores. (Arce M. & F. Catalina, 2006)

Enfermedades vinculadas

- El Síndrome de Kallman, también conocido como Síndrome de Maestre-Kallman-Morsier, es una enfermedad hereditaria por herencia ligada al cromosoma X, se caracteriza por la combinación de hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia/hiposmia por déficit de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). (Benitez & Carrasco, 2010; 1)

Características

- El gen está localizado en el cromosoma 8, consta de 4 exones. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Es producida por neuronas en todo el hipotálamo aunque son más abundantes en el núcleo arcuato y el hipotálamo anterior. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Se une a receptores específicos pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteínas G. (Arce M. & F. Catalina, 2006)



HORMONA LIBERADORA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GHRH)

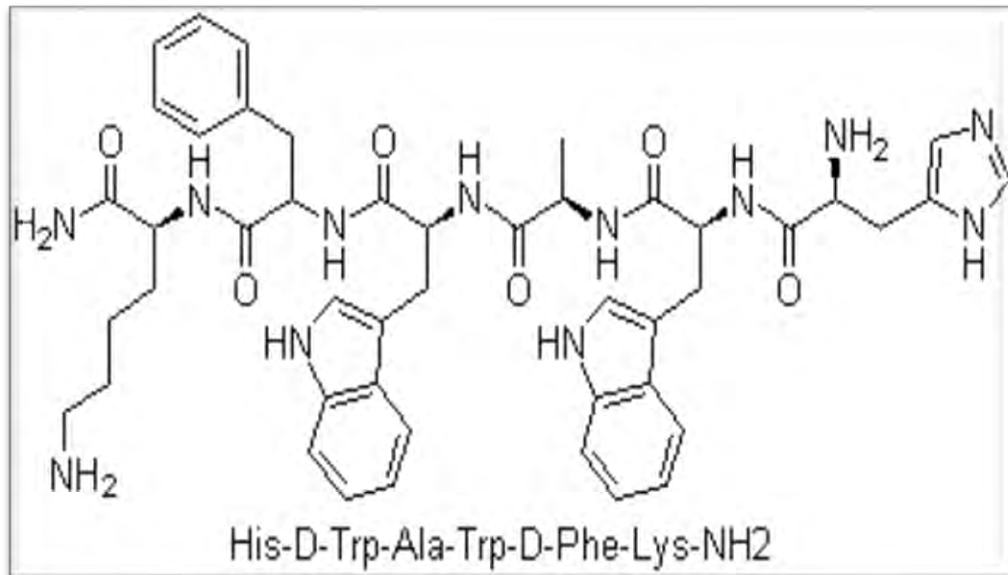


FIGURA 106.
GHRH PÉPTIDO 6

Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2EAmgxD>, Fecha de
consulta 14 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

- Es una cadena de polipéptidos única de 44 residuos de aminoácidos.
- Estimula la síntesis de GH. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Estimula la liberación de GH. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Estimula la proliferación de las somatotropas. (Arce M. & F. Catalina, 2006)

Características

- El gen que la codifica está localizado en el cromosoma 20 que da un precursor de 109 aminoácidos. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Los receptores de GHRH pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Las neuronas que la producen se localizan principalmente en el núcleo arcuato. (Arce M. & F. Catalina, 2006)



HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA (TRH)

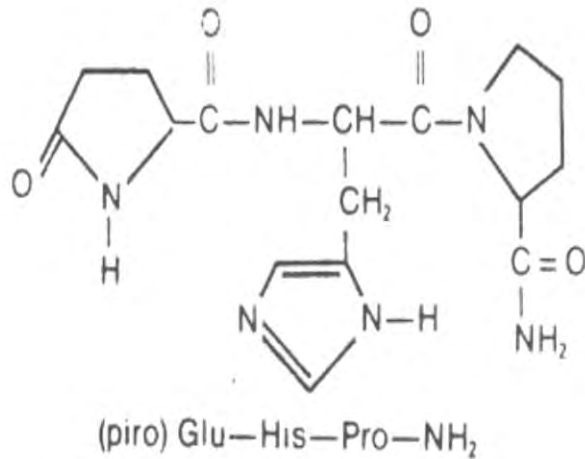


Fig. 50-2. Fórmula de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH o TSHRH).

FIGURA 107. HORMONA TRH

Imagen tomada de:

<http://bit.ly/2CtAFWj>, Fecha de consulta

14 de septiembre 2017.

¿Qué es?

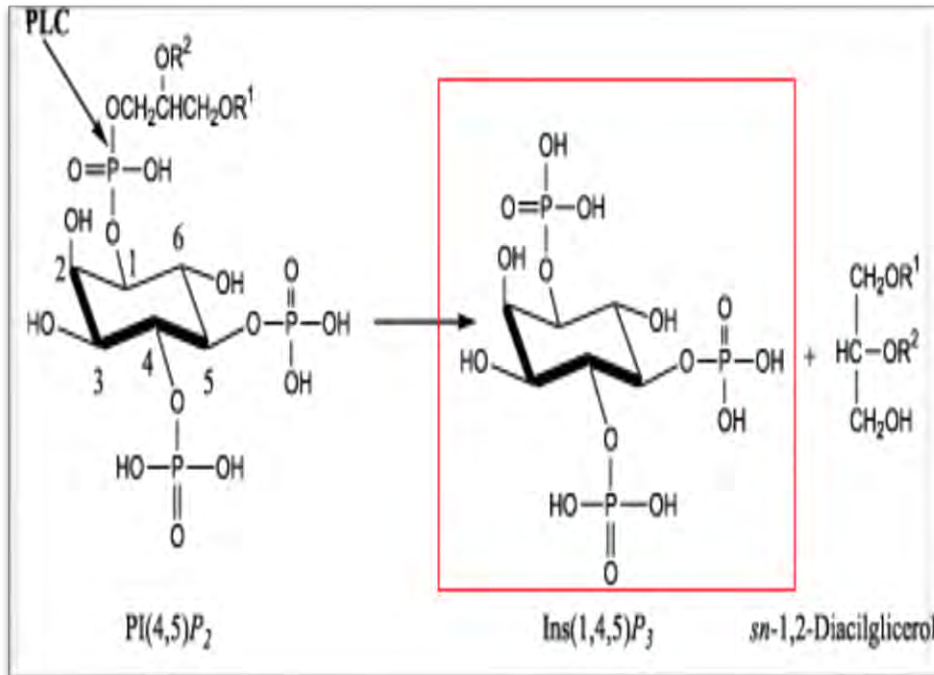
Características

- Tripéptido con fórmula: (piroGlu-His-Pro-NH₂).
- Estimula la síntesis de cadenas α .
- (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Estimula la síntesis de cadenas β -TSH. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Estimula la glucosilación de cadenas α y de cadenas β -TSH.
- Estimula la liberación de TSH.
- Puede actuar sobre células lactotropas, estimulando secreción de PRL. (Arce M. & F. Catalina, 2006)

- El gen está localizado en el cromosoma 3. Consta de 3 exones. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Las neuronas que la producen están localizadas en el núcleo paraventricular. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Se han identificado dos receptores específicos: TRHR-1 y TRHR-2. (Arce M. & F. Catalina, 2006)



INOSITOL-1,4,5-TRIFOSFATO (IP₃)



¿Qué es?

Características

- Es un mediador hidrosoluble que se libera al citosol y actúa sobre el receptor de IP₃, que es un canal de calcio controlado por ligandos presente en la membrana del retículo endoplásmico.
- Su principal función consiste en controlar la liberación de calcio de las reservas intracelulares. (Rang, Dale, Ritter & Flower, 2008: 37)

- Se produce junto con el DAG por hidrólisis catalizada mediante la fosfolipasa C del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂), fosfolípido de la membrana.
- (Rang, Dale, Ritter & Flower, 2008: 37)

FIGURA 108.

MOLÉCULA DE IP₃ (INDICADO EN ROJO)

Imagen modificada de: Vieira, David, Nora & Alves: 2003: 106.



INTERLEUCINA 12 (IL-12)

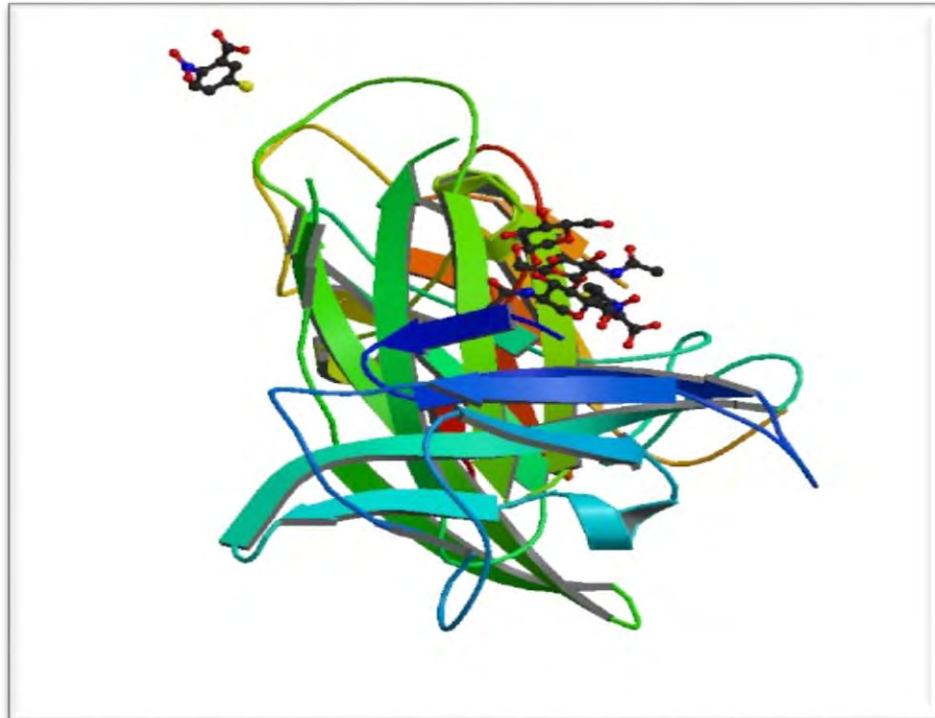


FIGURA 109.
IL-12

Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2CZY5ZD> , Fecha de
consulta 2 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Es una citocina producida por células B, y en menor cantidad por linfocitos T.
- (PDB, 2000; 1)
- Sirve como regulador principal de las funciones de las células T y NK.
- (Hamza, Bamett, & Li, 2010; 790)

Características

- Peso molecular: 70 kDa
- Está compuesto por dos subunidades covalentes [IL-12p35 (35kDa) e IL-p40 (40 kDa)].
- Su receptor (IL-12R) está compuesto por las cadenas IL-12RB1 e IL-12RB2.
- (Filella, Molina, & Ballesta, 2002; 70)



INTERLEUCINA 6 (IL-6)

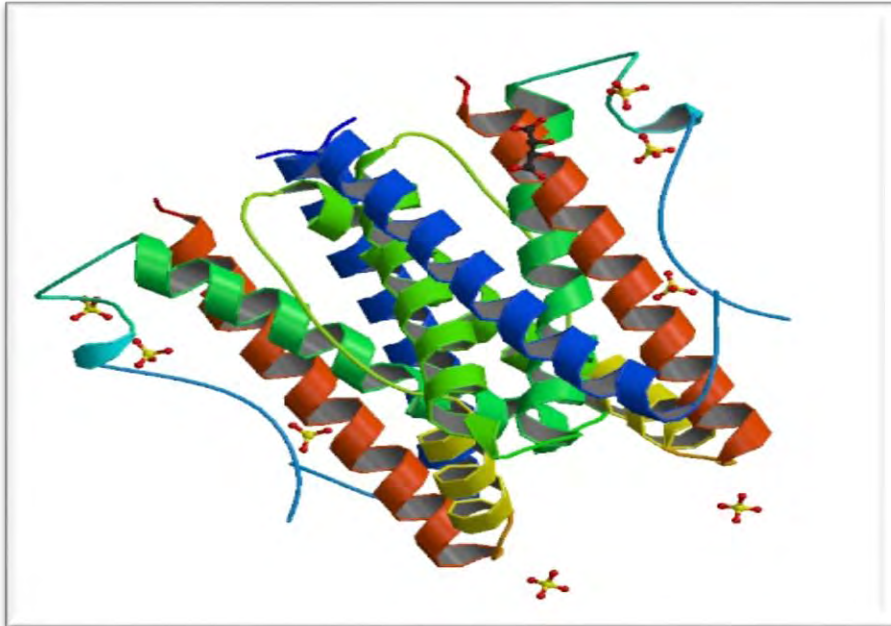


FIGURA 110.
IL-6

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2CJJaRr>,
Fecha de consulta 2 de enero del 2018.

¿Qué es?

Características

- Es una glucoproteína (citocina) multifuncional que desempeña un papel central en la defensa del huésped.
- (kamimura, Arima, & Hirano, 2014; 53)
- Es la principal estimuladora de la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda, como, por ejemplo: proteína C-reactiva, amiloide sérico A, algunas proteínas del sistema del complemento, diferentes proteínas de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico, etc.
- Es un regulador importante de la termogénesis corporal y su papel como pirógeno endógeno está ampliamente demostrado. (Contreras, Bonilla, & Perez, 2015; 39)
- Peso molecular: de 22 a 27 kDa.
- Es segregada por muchos tipos de células, como los macrófagos, monocitos, eosinófilos, hepatocitos y células de la glía.
- Presenta un receptor formado por dos subunidades denominadas R-IL-6 y gp 130 que actúa como señal transductora.
- (Filella, Molina, & Ballesta, 2002; 68)



JAK



FIGURA 111.

ESTRUCTURAS CRISTALINAS DE LOS COMPLEJOS INHIBIDORES JAK1 Y JAK2

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2m26lfg> , Fecha de consulta 2 de enero del 2018.

¿Qué es?

Características

- Es una familia de cinasas citoplasmáticas que se componen de las isoformas JAK1, JAK2 y JAK3 y la tirosina cinasa 2 (TYK2). Se caracteriza por contener un dominio cinasa y otro pseudocinasa. (Ortiz; 33)
- Son la única clase de proteínas con actividad de tirosina cinasa que se asocian con receptores de citocinas. En la unión del ligando, ellas activan a los miembros de la familia de Transductores y Activadores de las Señales de Transcripción (STAT).
- Las citocinas que se unen a los receptores de clase I o II emplean la vía de señalización de JAK-STAT para manifestar la mayoría de sus efectos sobre las células. (Vallie & Soto , 2005; 14-15)

- Todas ellas poseen más de 1000 aminoácidos y se encuentran en un rango de peso molecular que va desde 120 a 130 kDa.
- Los receptores de clase I incluyen los receptores para la mayoría de las interleucinas y Los receptores de la familia del interferón (IFN- α/β , IFN- γ , las interleucinas (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22) son clasificados dentro de la clase II.
- (Rane & Reddy, 2006; 5662)



LACTASA

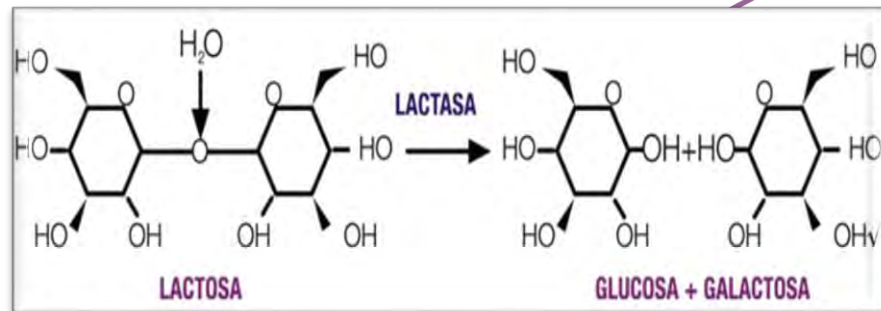


FIGURA 112.
REACCIÓN CATALIZADA POR LA ENZIMA
LACTASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2HdyQ3B>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.

¿Qué es?

- Es una enzima tipo beta-galactosidasa responsable del desdoblamiento de lactosa en glucosa y galactosa; encontrada en el intestino delgado alto en los humanos. (Zúniga, 1995: 1)

Enfermedades vinculadas

- Intolerancia a la lactosa; es un trastorno común en la práctica clínica diaria donde el paciente no puede hacer digestión de lactosa a causa de un deficiente nivel de lactasa. La lactosa de esa manera en su mayoría se acumula en el intestino y un mínimo de ella (el 10 % aproximadamente del total ingerido), se absorbe por difusión pasiva, se hidroliza a monosacáridos por la lactasa bacteriana o se fermenta produciendo ácidos orgánicos de bajo peso molecular y formación de gases. (Zúniga, 1995: 1) (UniProt, 2018: 1)

Características

- Se localiza a nivel celular en la superficie de las células epiteliales del intestino
- Longitud: 1 927 aminoácidos
- PM= 218 587 Da
- Gen: LCT (UniProt, 2018: 1)



LAMININAS

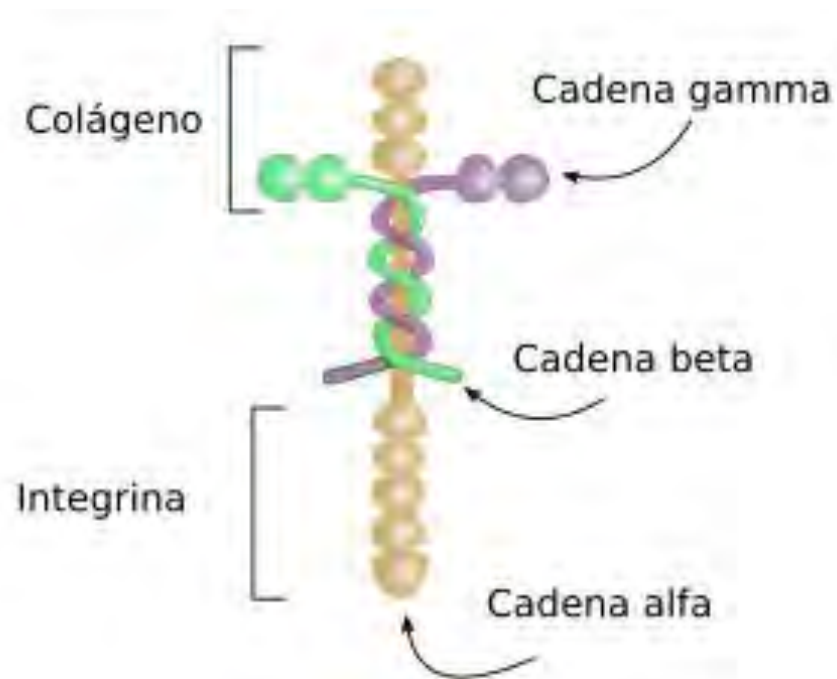


FIGURA 113.

ESTRUCTURA DE UNA MOLÉCULA DE LAMININA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2gy95zl>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es un glicoproteína que forma parte de la lamina basal de la matriz extracelular y se puede asociar a otras proteínas como el colágeno, entactina, proteoglicanos y fibronectinas. Su principal función es la de anclar las células epiteliales a la lámina densa gracias a sus sitios de unión para moléculas de la membrana plasmática de la base celular. (RDnatural, 2013: 1)

- Tipo: I y II
- Longitud: 1 500 aminoácidos (laminina I) (RDnatural, 2013: 1)



LEPTINA



FIGURA 114.
LEPTINA

Imagen tomada de:

<http://bit.ly/2CJ3MsX> , Fecha de consulta 2 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Es una hormona peptídica producida por tejido adiposo cuando hay aumento de grasas. (Koolman & RÖhm, 2012; 330)
- Actúa principalmente en el hipotálamo. Regula la ingesta de alimento y aumenta el gasto de energía. (Murray , Bender, Botham, Kennelly, & Rodwell, 2010; 752)

Características

- Compuesta por 176 aminoácidos
- Peso molecular: 17 kDa
- Es producida casi exclusivamente por adipocitos
- Su receptor esta asociado a una tirosina-cinasa que transmite su señales mediante JAK2 y STAT.
- (Boron & Boulpaep, 2017; 1002)



LIPASA



¿Qué es?

Características

- Es una enzima pancreática involucrada en la digestión de las grasas; su función principal es catalizar la hidrólisis de triacilglicerol a glicerol y ácidos grasos libres (PDB, 2010: 1)

- Valores de referencia= 12-70 U/L
- pH= 6
- Longitud= 320 aminoácidos (PDB, 2010: 1)

FIGURA 115.
ESTRUCTURA CRISTALINA DE LA LIPASA
MONOGLICÉRIDA HUMANA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EqEHEJ>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.



LIPOPROTEÍNAS

- Son partículas formadas por una fracción proteica denominada apolipoproteína (APO) y una fracción lipídica. (Facultad de Química UNAM, 2017: 1)
- Solubilizar y transportar lípidos en el plasma.
- Empaquetan los lípidos insolubles provenientes de alimentos y los que son sintetizados por el organismo. (Facultad de Química UNAM, 2017: 1)

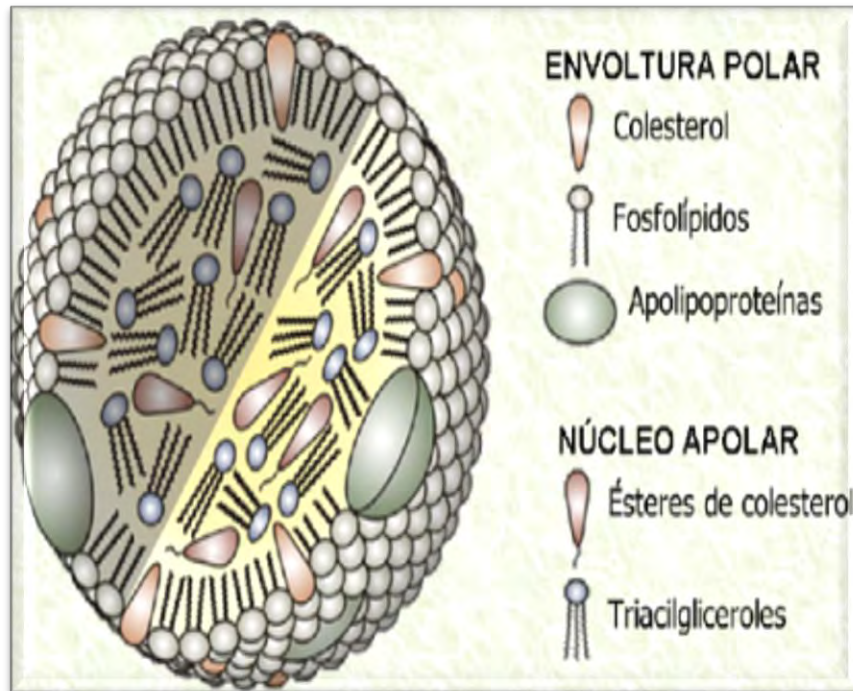


FIGURA 117.

ESTRUCTURA DE UNA LIPOPROTEÍNA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2I2u4P8>, Fecha de consulta 29 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

Clasificación

- Quilomicrones (Q): se encuentran en el plasma normal después de una comida grasa.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL - very low density lipoproteins)
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL - intermediate density lipoproteins)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL - low density lipoproteins)
- Lipoproteínas (a) o Lp(a) o sinking pre - beta.
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL - high density lipoproteins) (Facultad de Química UNAM, 2017: 1)



LIPOXIGENASAS

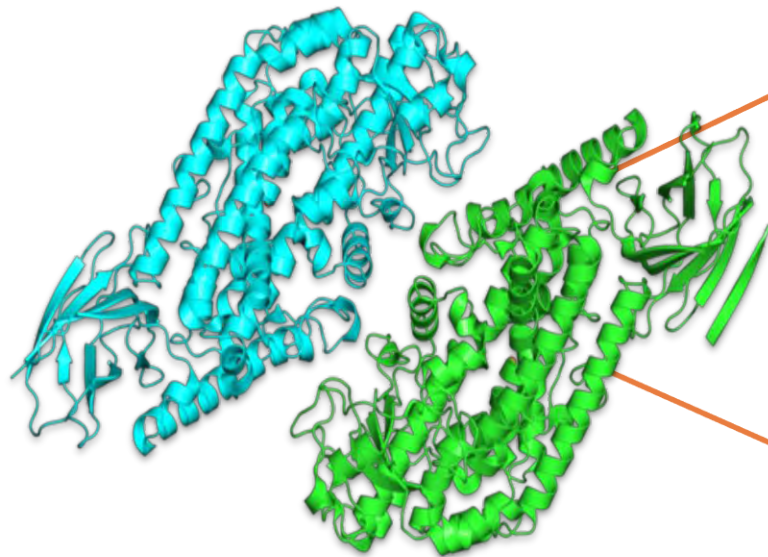


FIGURA 118.

ESTRUCTURA DE LA 5-LIPOOXIGENASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2F2RvhX>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.

¿Qué son?

- Es una enzima de la clase de las oxidoreductasas que cataliza reacciones entre el linoleato, oxígeno y otros ácidos grasos, para formar derivados de hidroperoxi-ácidos grasos. En específico la 5-lipooxigenasa cataliza la oxidación del ácido araquidónico para formar 5-hidroperoxiaraquidonato (5-HPETE) que es convertido rápidamente por la peroxidasa en 5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetraenoato (5-HETE). Los 5-hidroperóxidos se forman preferentemente en los leucocitos. (DeCS, 2017: 1)

Características

- Ligando: Fe²⁺
- Cadenas (5-lipooxigenasa): A y B
- Longitud (5-lipooxigenasa)= 691 aminoácidos
- PM= 79.44 Kda (PDBe, 2011: 1)



LISOZIMA

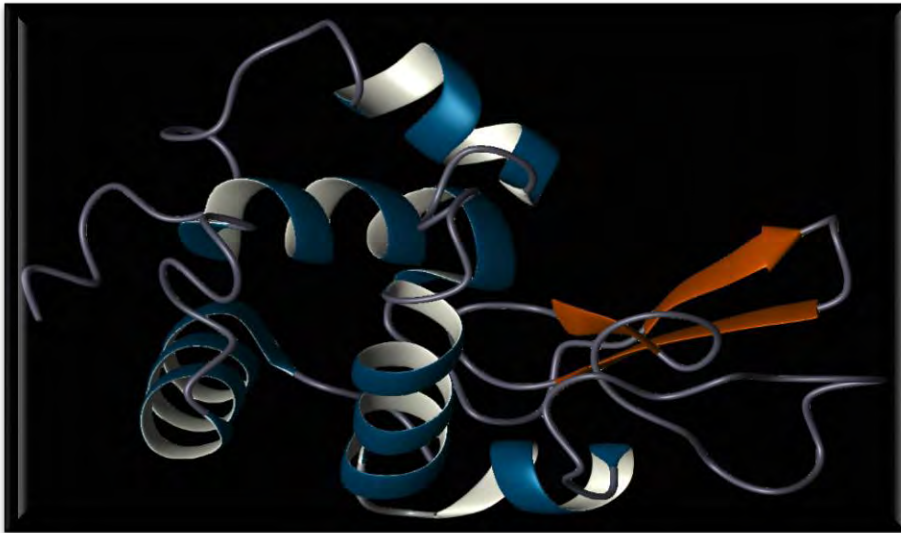


FIGURA 119.
LISOZIMA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2E0wGGC> ,
Fecha de consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- También conocida como (1,4- β -N-acetilmuramidasa), es una enzima que desempeña un papel importante en la prevención de infecciones bacterianas.
- (BRMB, 2017; 1)
- Su acción es sobre el peptidoglicano bacteriano ya que actúa hidrolizando el enlace entre NAG y NAM, así aumenta la permeabilidad de las bacterias y causa la explosión de las bacterias.
- (BRMB, 2017; 1)

Características

- La estructura primaria es un único polipéptido que contiene 129 aminoácidos.
- Se expresa en la membrana de las mucosas de la cavidad nasal los conductos lagrimales.
- También se encuentra en la saliva, lagrimas, leche, moco cervical, leucocitos y tejido renal.
- (BRMB, 2017; 1)



MAGNESIO

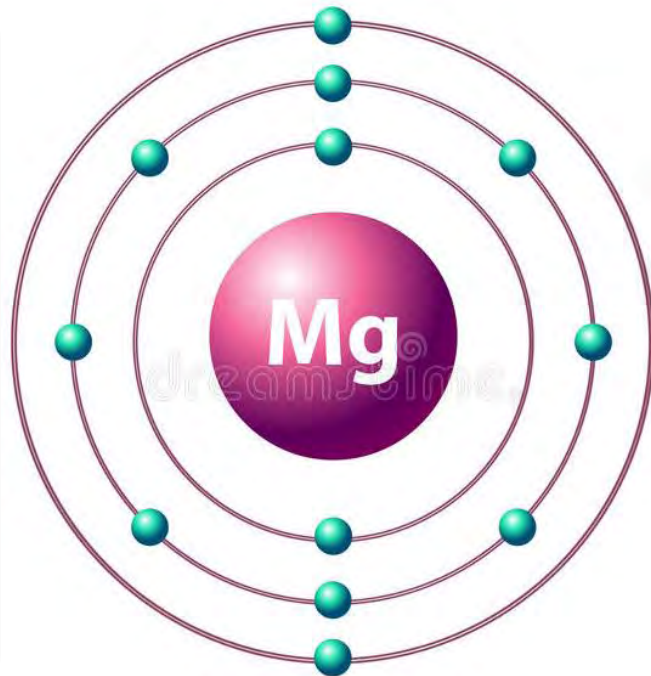


FIGURA 120.
MAGNESIO (Mg)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BXVKws>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.

¿Qué es?

- Es un elemento metálico, cuya importancia radica en que se requiere para la correcta actividad de diversas enzimas, sobre todo aquellas que participan en la fosforilación oxidativa. (PubChem, 2018: 1)

Características

- Nombre IUPAC: Magnesium
- PM= 24.305 g/mol
- Número atómico: 12
- El Mg reacciona con el agua y libera hidrógeno (gas inflamable)
- Descripción: es un metal plateado claro
- Punto de ebullición= 2 012 °F a 760 mm Hg
- Punto de fusión= 1 202 °F
- Punto de inflamabilidad= 500 °C
- Densidad= 1.7 g/cm³
- Solubilidad: Insoluble en agua fría, trióxidos de carbono y soluble en ácidos minerales
- Estabilidad: se oxida lentamente en aire húmedo
- Seguridad y peligros: peligroso cuando se calienta emitiendo vapores (PubChem, 2018: 1)
- Valores de referencia en suero= 1.7-2.2 mg/dL (ClínicaDAM, 2018: 1)



MALTASA



¿Qué es?

- Es una enzima presente en el intestino delgado que cataliza la hidrólisis de maltasa (un disacárido), en dos unidades de glucosa (UniProt, 2018: 1)

Características

- A nivel celular se encuentra en la región extracelular y la membrana
- Gen: MGAM, se expresa en intestino delgado, granulocitos y riñones
- Longitud= 1 859 aminoácidos
- PM= 209 852 Da (UniProt, 2018: 1)

FIGURA 121.

ESTRUCTURA CRISTALINA DE LA ENZIMA MALTASA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2CivwAl>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.



MAPK'S

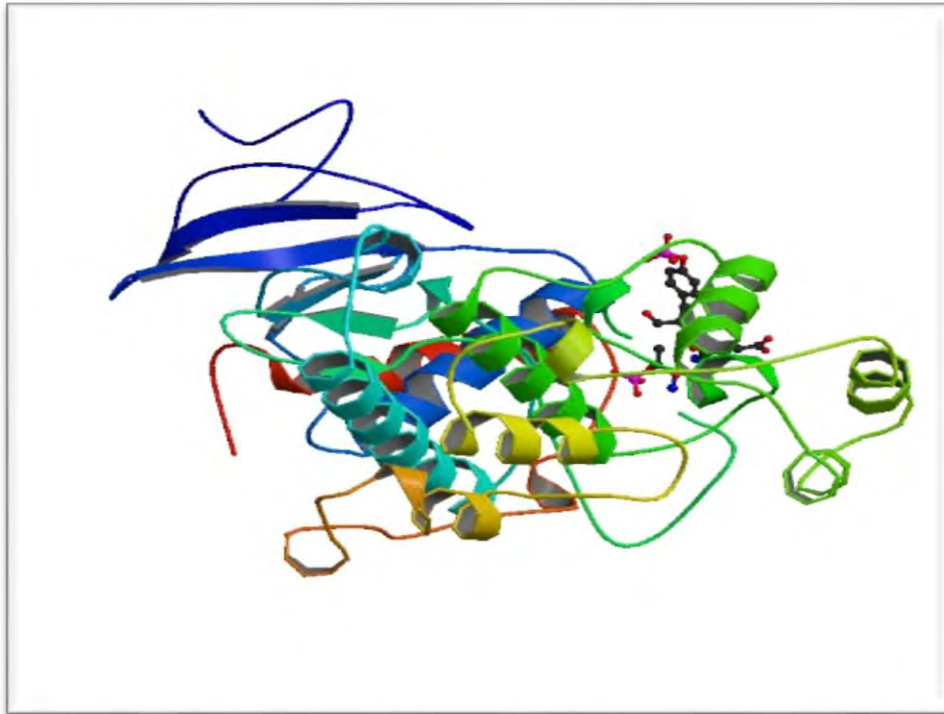


FIGURA 122.
MAP CINASA FOSFORILADA ERK2
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2D0vjE5> , Fecha de consulta 2 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Es una vía o sistema de transmisiones de señales compuestas por cinasas de proteína que son activadas por mitógenos. (Salinas, Gimenez, & Serrano, 2012; 101)
- Transducir los estímulos extracelulares reconocidos por los receptores de las células aun gran numero de moléculas blanco que integran respuestas intracelular altamente especificas al estímulo inicial. (Saucedo & Gavilanes, 2005; 4)

Características

- Se encuentran distribuidas tanto en el núcleo como en el citoplasma de la célula.
- Contiene un trio de enzimas que actúan una después de la otra: cinasa de cinasa de cinasa de MAP (MAPKKK), cinasa de cinasa de MAP (MAPKK) y cinasa de MAP (MAPK).
- Se han reconocido 14 MAPKKK, 7 MAPKK y 13 MAPK.
- (Karp, 2009; 640)



MIOSINA



- Es una molécula motora basada en actina con actividad ATPasa esencial para la contracción muscular.
- Junto con filamentos finos de actina, constituyen la unidad contráctil fundamental del músculo esquelético y cardíaco. (UniProt, 2017: 1)
- Actividad ATPasa dependiente de actina
- Actividad motora y proteína muscular
- Unión a actina y calmodulina
- Participa en el desarrollo del corazón, en el proceso metabólico del ATP, en la contracción del músculo cardíaco, en la regulación de la frecuencia cardíaca, en el deslizamiento del filamento muscular, entre otros procesos. (UniProt, 2017: 1)

- Citoesqueleto, miofibrillas, sarcómeros, disco z, citoplasma, filamento grueso. (UniProt, 2017: 1)



FIGURA 123.
ESTRUCTURA DE LA MIOSINA OBTENIDA POR LA DIGESTIÓN CON PAPAÍNA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2xRFVRq>, Fecha de consulta 5 de octubre del 2017.

¿Qué es?

Características



MUCINA MG1

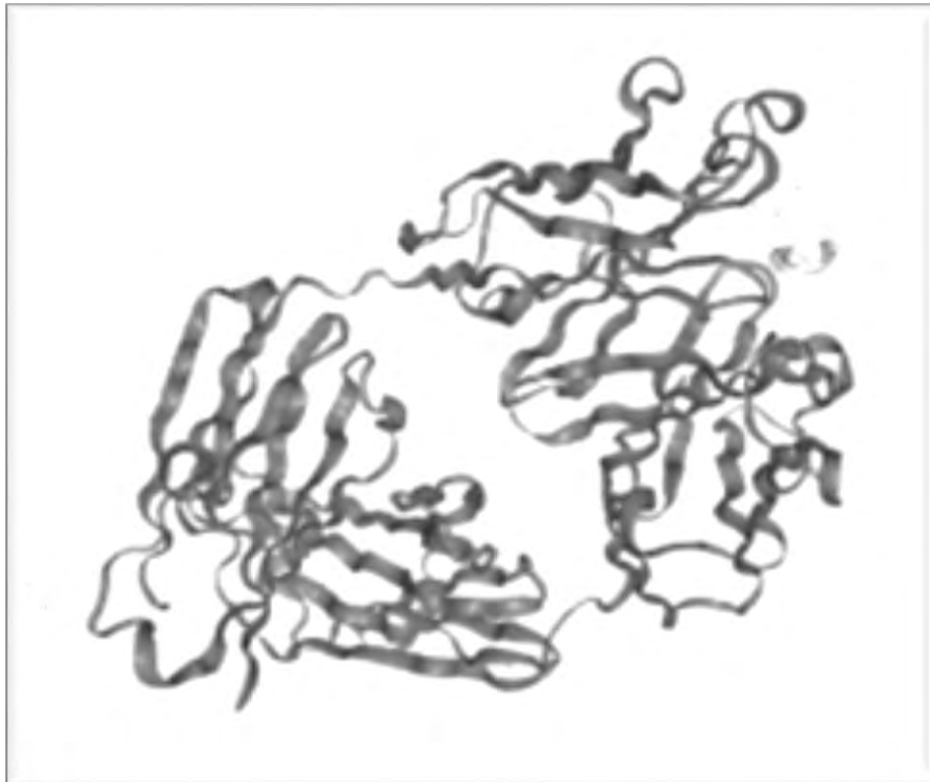


FIGURA 124.
MUCINA G1

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2DZLuFp> , Fecha de consulta 3 de febrero del 2018.

¿Qué es?

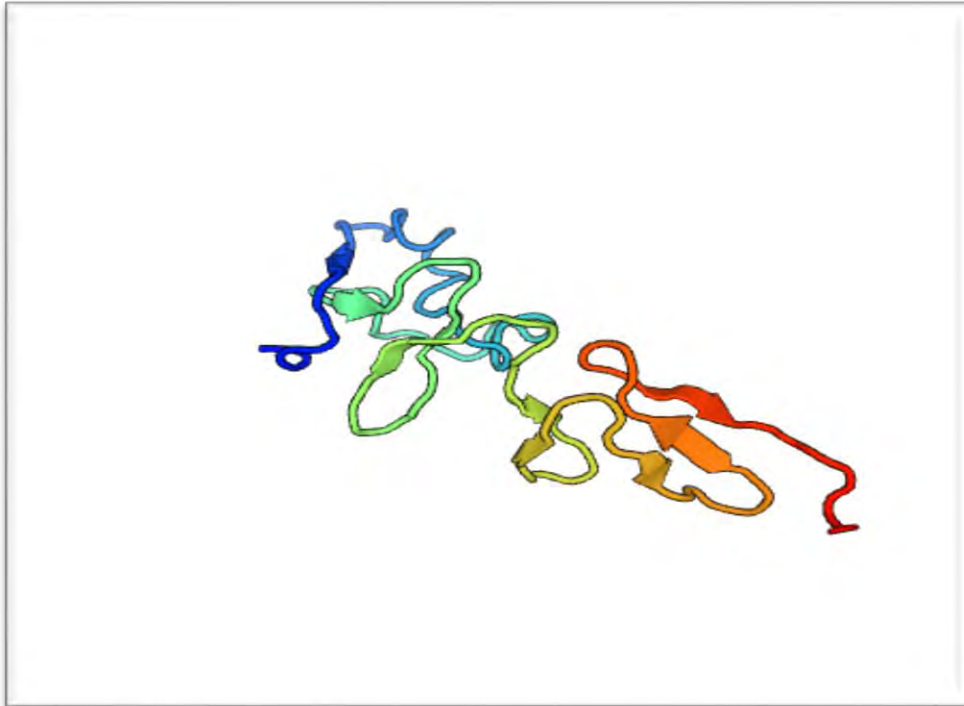
- Es una glicoproteína que constituye el 30% de las mucinas de la saliva. (Busch & Borda, 2009; 9-12)
- Sus altas propiedades reológicas de este tipo de mucinas hace que se adhiera a las superficies protegiéndolas, además es un mejor lubricante que MG2. (Busch & Borda, 2009; 9-12)

Características

- Tiene un alto peso molecular mayor a 1000 kDa.
- A baja temperatura forma geles viscosos y elásticos.
- (Busch & Borda, 2009; 9-12)



MUCINA MG2



¿Qué es?

- Es una glicoproteína que constituye el 70% de las mucinas de la saliva. (Busch & Borda, 2009; 9-12)
- Ejerce sus funciones en solución a través de la interacción con los microorganismos. (Busch & Borda, 2009; 9-12)

Características

- Tienen bajo peso molecular entre 200-300 kDa
- Existen dos formas: MG2a y MG2b.
- Tiene escasas propiedades viscoelásticas y contenido glucídico menos heterogéneo.
- (Busch & Borda, 2009; 9-12)

FIGURA 125.
MUCINA G2

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EDTNnh> , Fecha de consulta 3 de febrero del 2018.



NEBULINA

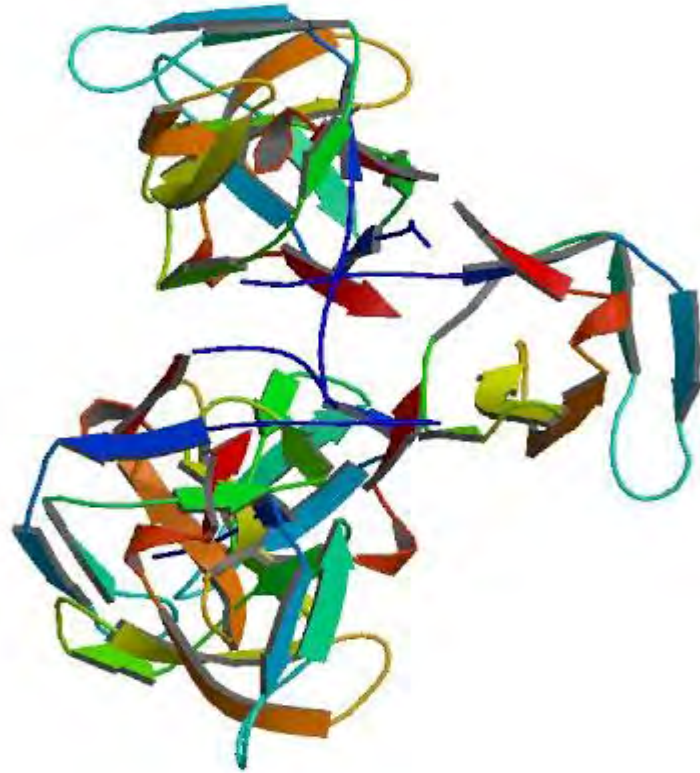


FIGURA 126.

DOMINIO SH3 DE LA NEBULINA HUMANA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EGFfFW>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es una proteína que forma parte del tejido muscular, donde juega un papel importante en la regulación de la longitud de los filamentos delgado, además al momento de la contracción muscular se encarga de permitir la alineación de una miofibrilla con otra, permitiendo a su vez que la actina y la miosina interactúen. (Castro, 2004: 5)

- PM= 800 kDa
- En el tejido muscular se localiza entre la banda A y la banda Z (Castro, 2004: 5)
- La parte C-terminal de nebulina tiene un dominio altamente conservado conocido como SH3 y ancla a la proteína a la banda Z. (PDB, 1998: 1)



NEUROPEPTIDO Y (NPY)

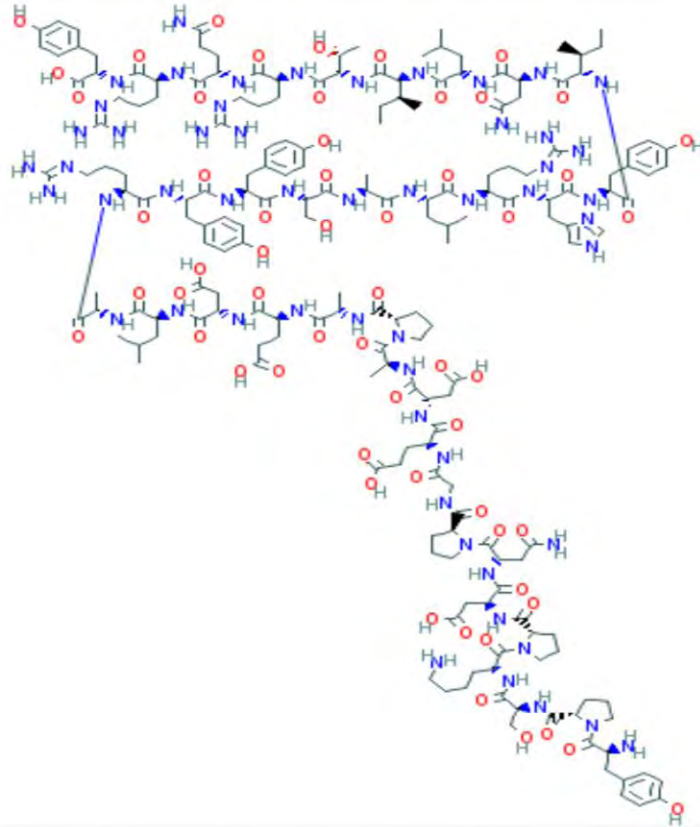


FIGURA 127.
NEUROPEPTIDO Y

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2qvn0gK>, Fecha de consulta 2 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Es un péptido clave en la respuesta hipotalámica en la inanición.
- (Gonzalez M., Ambrosio, & Sanchez, 2006; 196-197)
- Regula el peso corporal. Incrementa la ingesta de alimentos, disminuye la termogénesis y estimula la síntesis de enzimas lipogénicas en el hígado y el tejido adiposo.
- (Gonzalez M., Ambrosio, & Sanchez, 2006; 196-197)

Características

- Fórmula molecular: C₁₉₀H₂₈₆N₅₄O₅₈
- Peso molecular: 4254.698 g/mol
- Péptido de 36 aminoácidos
- Es sintetizado en el núcleo arcuato del hipotálamo.
- (Huguet, Rius, & Lopez, 2007; 63-64)



NORADRENALINA (NA)

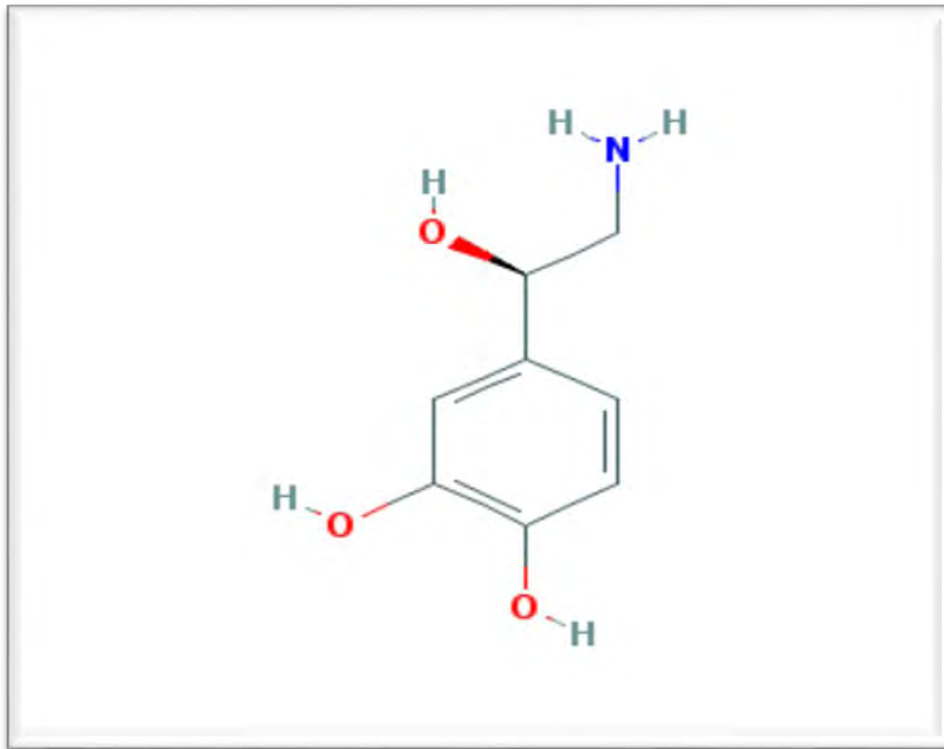


FIGURA 128.
NORADRENALINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2nF7IS1> , Fecha de consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es una catecolamina que funciona como hormona y neurotransmisor. Se sintetiza a partir de la tirosina y se almacena en vesículas sinápticas. Es liberado por el sistema simpático.
- (PubChem, 2004; 1)
- Actúa sobre los receptores adrenérgicos. La estimulación **de receptores α** provoca vasoconstricción del músculo liso radial del iris, arterias, arteriolas, venas y vejiga. Los **receptores β** provocan aumento de la contractilidad miocárdica, frecuencia cardíaca y conducción auriventricular.
- (Salud 180, 2015; 1)

Características

- Peso molecular: 169.18 g/mol
- Fórmula molecular: C₈H₁₁NO₃
- Punto de fusión: 217 °C
- Solubilidad: Ligeramente soluble en agua, etanol, éter dietílico; muy soluble en alcali, ácido clorhídrico diluido.
- pKa: 8.58
- (PubChem, 2004; 1)



OXÍGENO (O₂)

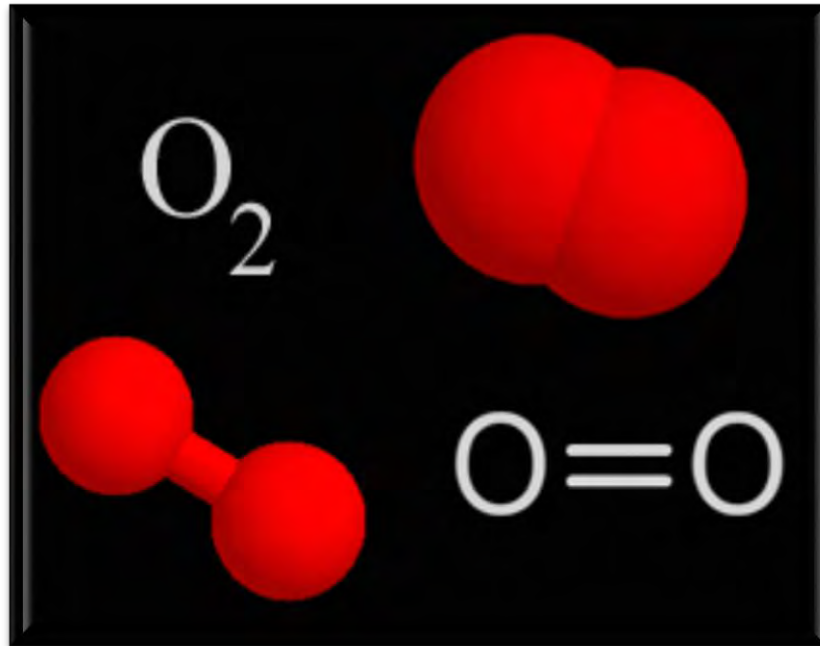


FIGURA 129.
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA MOLÉCULA DE
OXÍGENO

Imagen tomada de: Davis & Whitten, 2008: 83.

¿Qué es?

- Es un elemento químico gaseoso y es el elemento más abundante de la corteza terrestre. En condiciones normales es incoloro, inodoro e insípido; se condensa en un líquido azul claro. (Lenntech BV, 2017: 1)
- Es el elemento esencial en los procesos de respiración de la mayor parte de las células vivas y en los procesos de combustión.
- Es empleado como terapia en medicina. (Lenntech BV, 2017: 1)

Características

- Número atómico: 8
- Valencia: 2
- Estado de oxidación: -2
- Masa atómica: 15.9994 g/mol
- Punto de ebullición: -183°C
- Punto de fusión: -218.8°C (Lenntech BV, 2017: 1)



PARATHORMONA (PTH)

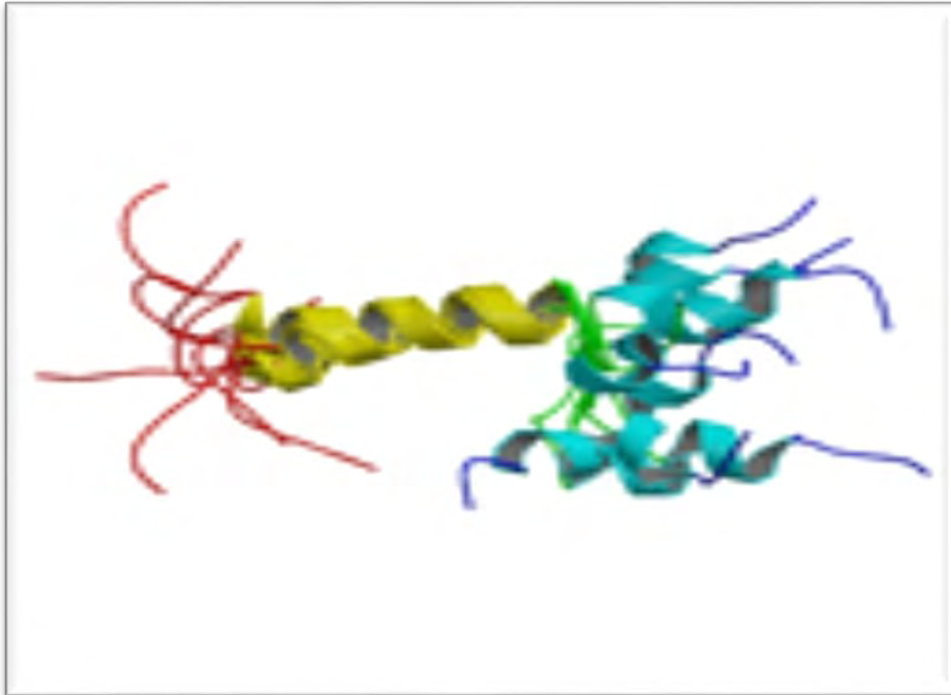


FIGURA 131.
PARATHORMONA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EeKwnU> , Fecha de consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es un polipéptido monocatenario sintetizado en la glándula paratiroides. (Terranova, 2007; 1)
- Es esencial para el mantenimiento de la homeostasis del calcio a través de acciones directas en sus principales órganos diana, hueso y riñón. La PTH actúa directamente sobre el esqueleto para promover la liberación de calcio del hueso y del riñón para mejorar la reabsorción de calcio. (Terranova, 2007; 1)

Características

- Peso molecular: 9420.0 Da
- Fórmula molecular: C₄₀₈H₆₇₄N₁₂₆O₁₂₆S₂
- Compuesto por 84 aminoácidos. (DrugBank, 2007; 1)



PEPSINA

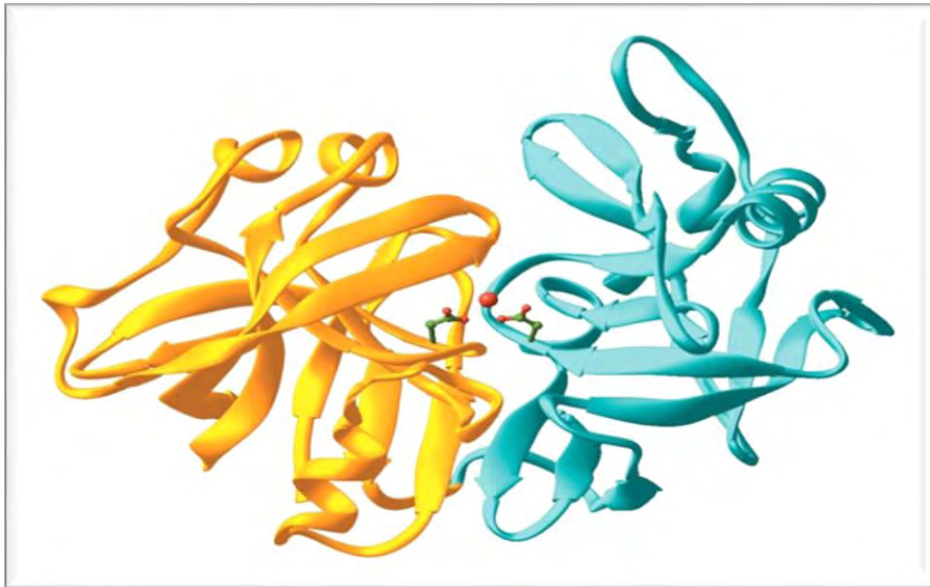


FIGURA 132.
PEPSINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2BSERyA> , Fecha de consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es una endopeptidasa que inicia en el estomago la hidrolisis de proteínas ingeridas. Se secreta en su forma inactiva “pepsinógeno”, este se activa hasta el contacto con HCl. Es segregada por las células principales.
- (Koeppen & Staton, 2009; 504-506)
- Su función es separar las uniones peptídicas entre aminoácidos y desdobra una cadena proteica de varios aminoácidos, en fragmentos peptídicos de menor tamaño. Para esta función requiere de un pH bajo.
- (Murray , Bender, Botham, Kennelly, & Rodwell, 2010; 519)

Características

- Su peso molecular es de 33 kDa de una sola cadena y el zimógeno (pepsinógeno) es de 40 kDa.
- (Koeppen & Staton, 2009; 504-506)



PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)

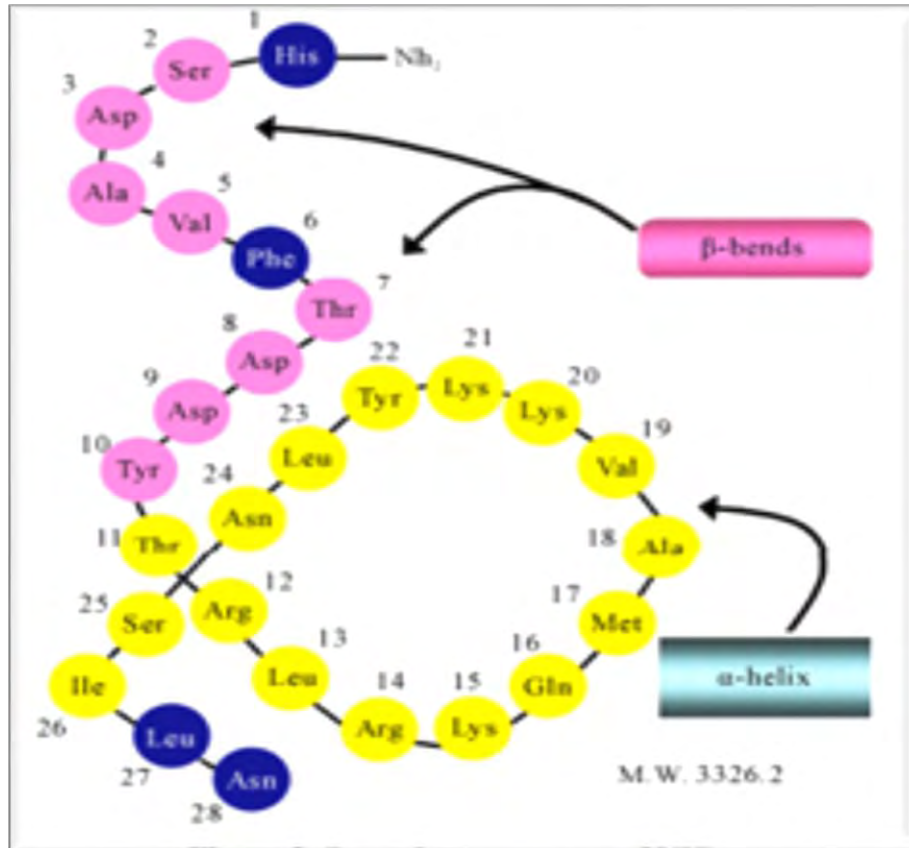


FIGURA 133.

ESTRUCTURA SECUNDARIA DE VIP

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2mdMOEC>, Fecha de consulta 2 de enero del 2018.

¿Qué es?

Características

- Es un polipéptido aislado por primera vez del duodeno de cerdo. Se clasificó primero como hormona intestinal porque desempeña un papel en la secreción de electrolito en el tracto intestinal, pero se descubrió que se distribuye ampliamente como un neurotransmisor en los tejidos. (Igarashi, Fujimari, & Ito, 2011; 500)

- Tiene acción vasodilatadora. También ejerce una actividad moduladora neuronal sobre la secreción, la motilidad gastrointestinal y también el flujo sanguíneo del páncreas. (Liddle, 2015; 1)

- Tiene 28 aminoácidos.

- Los dominios N-terminal y C-terminal son importantes para la bioactividad y el reconocimiento del receptor.

- Su receptor pertenece al grupo B de la familia de receptores transmembrana acoplados a proteínas G, que consta de 437-459 residuos de aminoácidos.

- (Igarashi, Fujimari, & Ito, 2011; 501-502)



POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO (PPY)

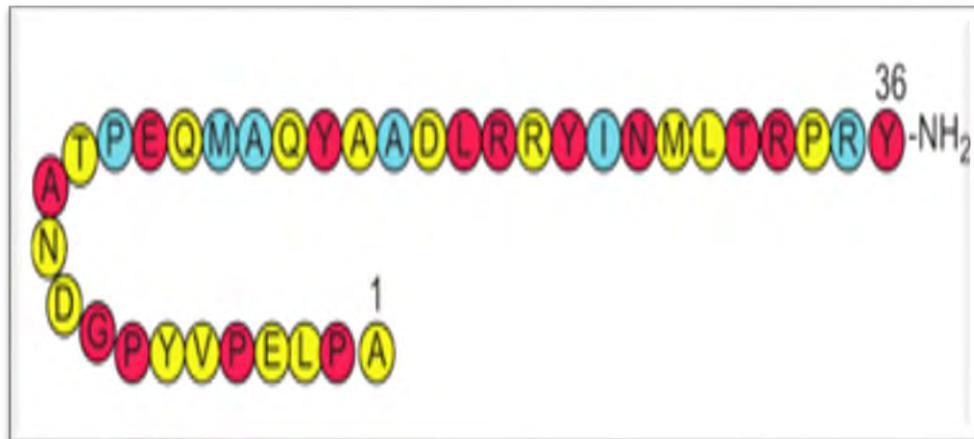


FIGURA 134.
POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2me6gGk> , Fecha de
consulta 3 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Es un polipéptido perteneciente a la familia PP-fold. (NCBI, 2015; 1)
- Sus funciones biológicas incluyen acciones como la hormona de la saciedad, la supresión de la secreción pancreática exocrina, y posiblemente la desaceleración del vaciamiento gástrico. (Bloom & Tan, 2013; 1)

Características

- Tiene 36 aminoácidos
- Peso molecular: 4200 Da.
- Es producido y secretado por las células PP o células F de los islotes de Langerhans.
- (Bloom & Tan, 2013; 1)



PÉPTIDO YY (PYY)

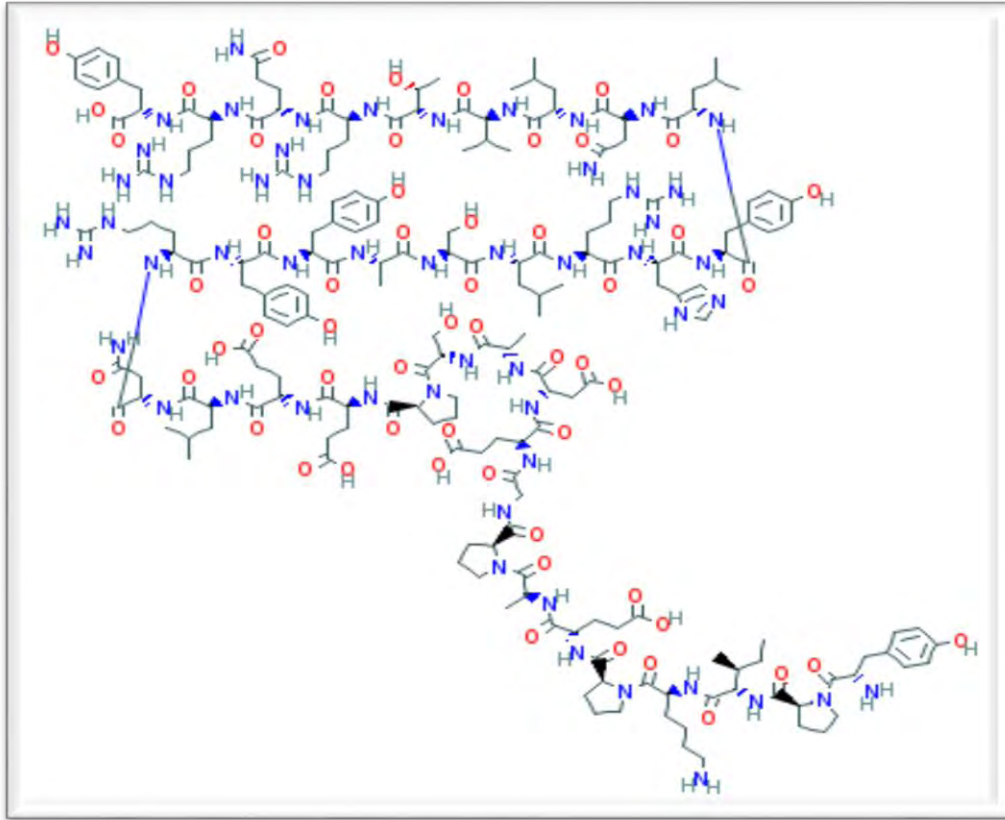


FIGURA 135.
PÉPTIDO Y

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Enep1H> , Fecha de consulta 3 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Péptido de 36 aminoácidos liberado por las células endocrinas de la pared intestinal. Pueden ser fragmentado a PYY 3-36 por la enzima peptidasa IV. Esta forma es selectiva para el receptor Y2. (Society for Endocrinology, 2014; 1)
- Estimula la liberación de ácidos grasos, glucosa y proteínas hidrolizadas. Inhibe el vaciado gástrico, la secreción pancreática, la motilidad intestinal y la saciedad. (Reid, Wilson, & Caughey, 2017; 227)

Características

- Fórmula molecular: C₁₉₄H₂₉₄N₅₄O₅₈
- Peso molecular: 4310.806 g/mol
- Es uno de los tres miembros conocidos de la familia de proteínas PP-fold, junto con el neuropéptido Y y el polipéptido pancreático
- Tiene subtipos de receptores clasificados de Y1-Y7, Y2 e Y5 se expresan en el tracto GI.
- Sus células diana son las neuronas y el músculo liso.
- (Koeppen & Staton, 2009; 491-492)



POTASIO

• Es un metal alcalino, catión principal del líquido intracelular del músculo y otras células; en contraste con el sodio (catión principal de la región extracelular). En conjunto las concentraciones de sodio y potasio modifican su potencial eléctrico, y se crea el potencial de membrana. (PubChem, 2018: 1)

- Nombre IUPAC: Potassium
- Descripción: Metal plateado blando
- PM= 39.098 g/mol
- Punto de ebullición= 759 °C
- Punto de fusión= 63.5 °C
- Solubilidad: soluble en agua, amoníaco líquido, anilina y etilendiamina
- Densidad= 0.856 g/cm³
- Estabilidad: estable cuando se le protege del aire y la humedad
- Corrosividad: corrosivo al tacto potencialmente (PubChem, 2018: 1)
- Valores de referencia: 3.5-5.3 mEq/L (Chemocare, 2018: 1)

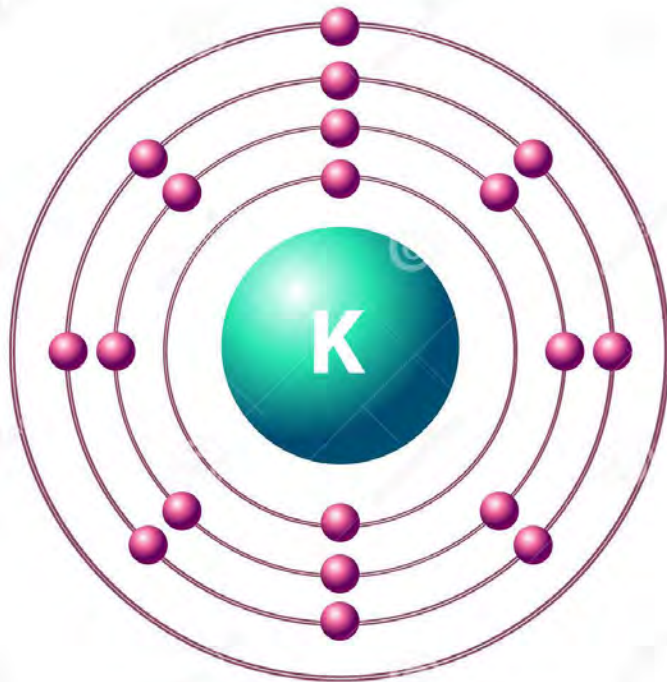


FIGURA 136.
POTASIO (K)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2GdITo7>,
Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características



PPAR



- Son un grupo de proteínas pertenecientes a la familia de receptores de ubicación nuclear que se comportan como factores que modulan la transcripción del DNA al unirse a elementos de respuestas específicas de ciertos genes blanco.
- (Parra & Mejía, 2001; 35)
- Todos los PPAR se heterodimerizan con el receptor retinoide X y se unen a regiones específicas en el DNA de los genes diana, estas secuencias se denomina PPRE (elementos de respuesta de hormona proliferadora de peroxisomas). PPAR α participa en la absorción de ácidos grasos principalmente en hígado y corazón. PPAR β/δ esta involucrado en ña oxidación de ácidos grasos en músculo. PPAR γ esta altamente expresado en grasa para facilitar la absorción de lípidos y glucosa.
- (Parra & Mejía, 2001; 36-37)

- Proteína de aprox. 56 kDa.
- Se han descrito tres tipos principales de PPAR designados como α , β/δ y γ .
- (Parra & Mejía, 2001; 35)

¿Qué es?

Características

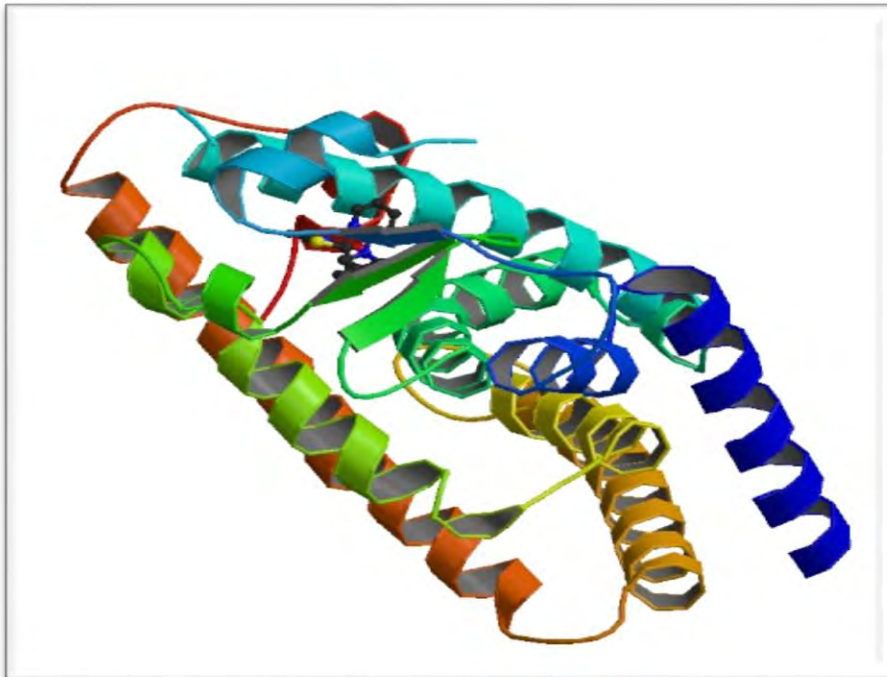
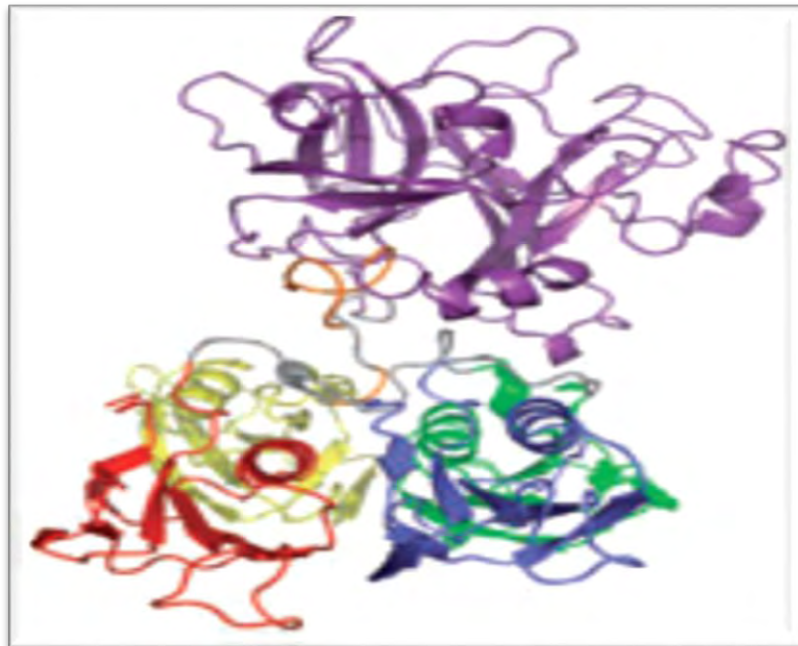


FIGURA 137.
PEROXIDASA PROLIFERADOR ACTIVADO DEL RECEPTOR (PPAR)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2mdNSxh> , Fecha de consulta 3 de enero del 2018.



PRECALICREÍNA



¿Qué es?

- Es la proteína precursora de la calicreína, participando en la cascada de coagulación (vía intrínseca), como en la regulación de la presión arterial (Hooley, McEwan & Emsley: 2007: 2461)

Características

- La precalicreína es activada por el factor XIIa
- PM= monómero de 80 kDa (Hooley, McEwan & Emsley: 2007: 2462)

FIGURA 138.

ESTRUCTURA CRISTALIZADA DE LA PRECALICREINA

Imagen tomada de: Hooley, McEwan & Emsley: 2007: 2463.



PROLACTINA (PRL)

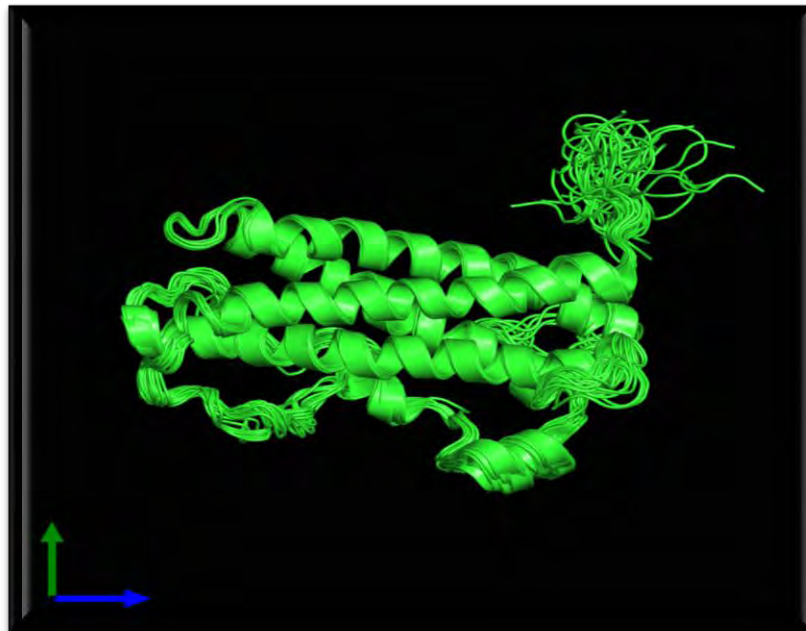


FIGURA 139.
PROLACTINA

Imagen tomada de:

<http://bit.ly/2HoDLyH>, Fecha de consulta

15 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

- Es una hormona peptídica.
- Su función principal radica en la mama, desencadenando la lactancia. (Gonzalez Merlo, Laila Vicens, Febre Gonzalez, & Gonzalez Bosquet, 2006)

Características.

- Esta constituida por 190 aminoácidos.
- Tiene un peso molecular 22.000 Da.
- Guarda semejanza con la hormona de crecimiento y lactogeno placentario.
- Es producida en el lóbulo anterior de la hipófisis a partir de las células lactotropas.
- El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 6 y esta formado por 5 axones.
- Circula en tres formas distintas: monómerica (la forma mas activa) de 23 kDa, dimerica de 48-56 kDa y polimérica de peso mayor a 100 kDa. (Gonzalez Merlo, Laila Vicens, Febre Gonzalez, & Gonzalez Bosquet, 2006)



PROSTACICLINA

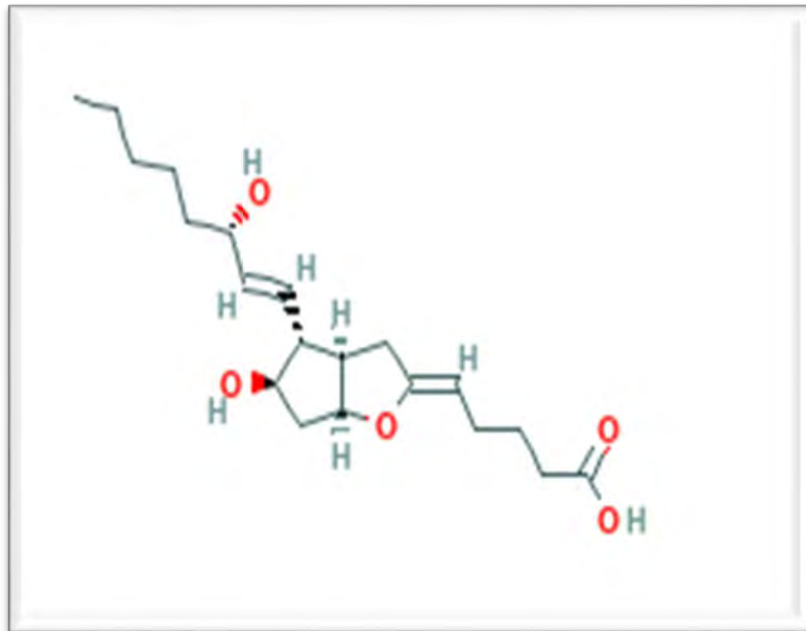


FIGURA 140.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PROSTACICLINA (PGI₂)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Hi7HMU>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.

¿Qué es?

- Es un eicosanoide producido por las células endoteliales y mastocitos a partir de prostaglandina H₂.
- La principal acción de la prostaciclina es evitar la agregación de plaquetas. También es un vasodilatador eficaz. Tiene efectos opuestos al tromboxano, lo que sugiere un mecanismo homeostático entre estas dos hormonas en respuesta a la lesión de un vaso sanguíneo. (PubChem, 2018:1)

Características

- PM= 704.942 g/mol
- Nombre IUPAC: (5Z)-5-[(3aR, 4R, 5R, 6aS)-5-hidroxi-4-[(E, 3S)-3-hidroxi-oct-1-enil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[b]furan-2-ilideno]ácido pantoteico.
- (PubChem, 2018: 1)



PROSTAGLANDINA

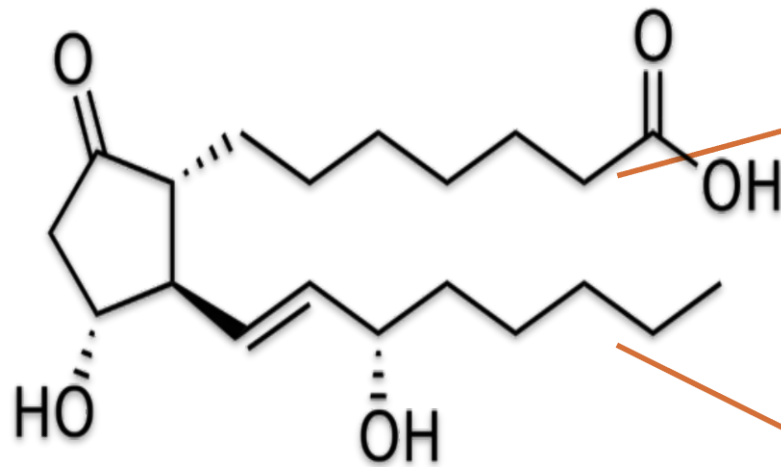


FIGURA 141.
EJEMPLO DE PROSTAGLANDINA: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PROSTAGLANDINA E1

Imagen de elaboración propia.

¿Qué es?

- Las prostaglandinas son sustancias derivadas de ácidos grasos conocidos como eicosanoides; actúan en sistema nervioso, sangre, músculo liso y sistema reproductor regulando la presión sanguínea, la coagulación de la sangre, actividad del sistema digestivo y respuesta inflamatoria (PubChem, 2018: 1)

Características

- PM= 354.457 g/mol
- Nombre IUPAC: 7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(E,3S)-3-hydroxyoct-1-enyl]-5-oxocyclopentyl]heptanoic acid
- Toxicidad: Oral, ratón: LD₅₀ = 186 mg / kg; Oral, rata: LD₅₀ = 228 mg / kg (PubChem, 2018: 1)



PROTEÍNA G

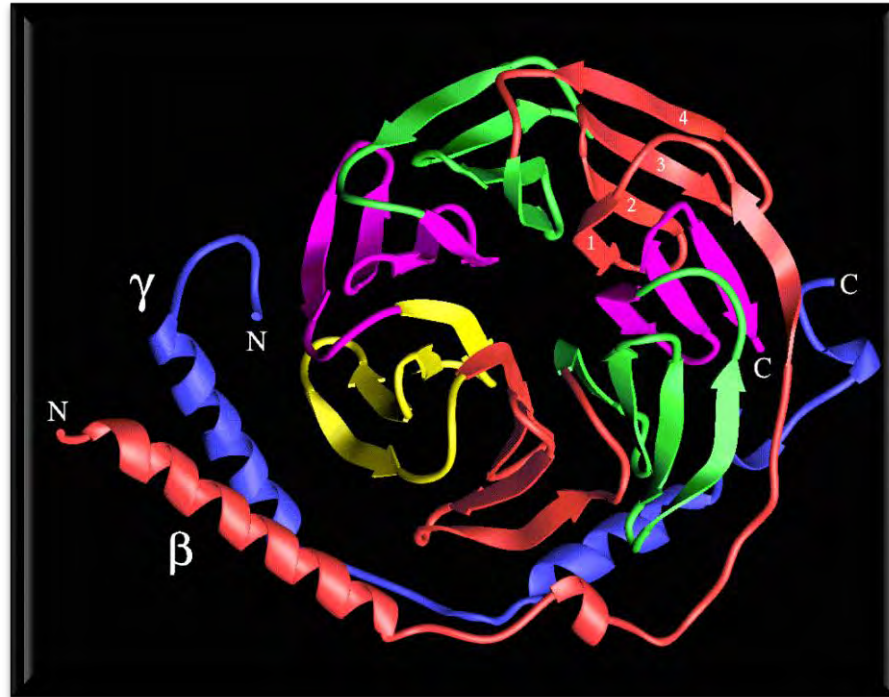


FIGURA 142.
PROTEÍNA G

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2n40MRI> Fecha de consulta 26 de noviembre 2017.

¿Qué es?

- Las proteínas G son una familia de proteínas acopladas a sistemas efectores que se unen a GDP-GTP. (Bargueño, Canalejo, Horcajada, & Muros, 2012)
- La proteína cuando se une a su receptor, esta incrementa su afinidad por el transmisor.
- Las proteínas G son un mecanismo de transducción que permite a las células comunicarse entre ellas y responder al medio ambiente.
- Desempeñan un papel importante en la transducción de señales de las células eucariotas.
- (Gonzales Gil, 2012: 17-18)

Características

- Poseen tres subunidades (α , β , γ) que confieren diversidad, por lo que son denominadas heteroméricas. (Martínez, Romero, Amarillas, & López, 2017)



PROTEÍNA QUINASA A (PKA)

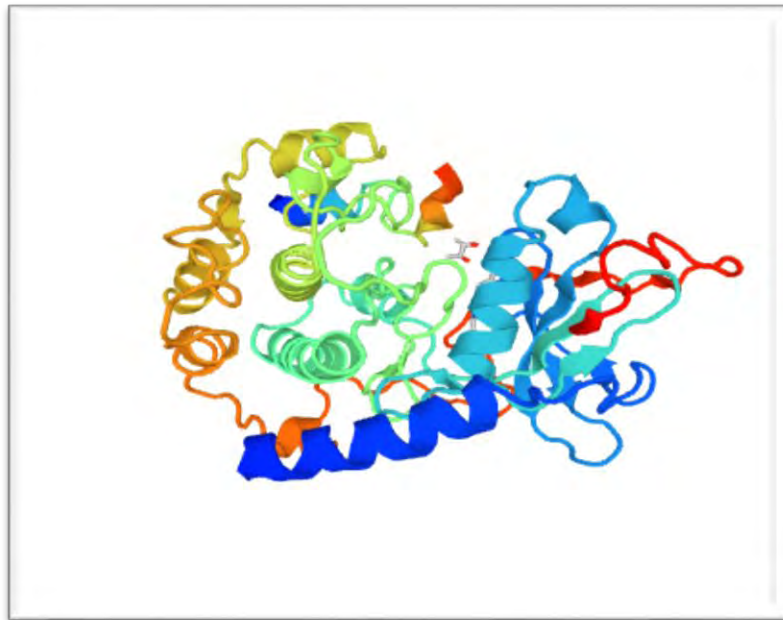


FIGURA 143.
ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LA PROTEINCINASA A
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2x8YpgD>, Fecha de consulta
30 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

Características

- La proteincinasa AMPc dependiente (PKA) pertenece al grupo AGC de la clasificación de las proteínas cinasas realizada con base en la homología entre dominios catalíticos. (Flores, Raya & Torres, 2005: 74)
 - Es una enzima que fosforila un gran número de sustratos en el citoplasma y el núcleo. (UniProt, 2017: 1)
 - Interviene en la acción del segundo mensajero AMPc.
 - La PKA activada fosforila restos de serina y de treonina de más de 100 sustratos proteicos distintos. A través de este proceso se controla la actividad de enzimas, factores de transcripción y canales iónicos.
 - (Koolman & Röhm, 2012: 105)
-
- Las enzimas de la familia PKA se encuentran inactivas como heterotetrámeros, cuyas subunidades catalíticas se bloquean por acción de unidades reguladoras. (Koolman & Röhm, 2012: 105)
 - Alostéricamente es activado por diversos compuestos, incluyendo ATP y AMPc. (UniProt, 2017: 1)



PROTEÍNA QUINASA C (PKC)



FIGURA 144.

ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LA PROTEINCINASA C TIPO BETA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2yUZu0d>, Fecha de consulta 30 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

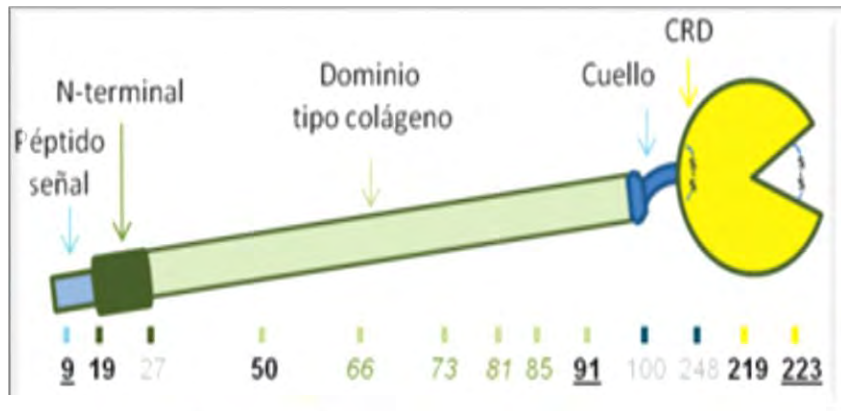
- La proteincinasa dependiente de calcio al igual que la PKA pertenece al grupo AGC que es regulado por segundos mensajeros como el DAG, el calcio, el AMPc o GMPc. (Flores, Raya & Torres, 2005: 75)
- Es una enzima que fosforila diversas proteínas diana que controlan el crecimiento y la diferenciación celular. (Universidad de Massachusetts, 2002: 1)
- Modula a los receptores de membrana plasmática, por ejemplo, los receptores acoplados a proteínas G o receptores con actividad de tirosina cinasa que son componentes del mecanismo de transducción de señales.
- Participa en la secreción de insulina y calcitonina, la liberación de neurotransmisores, la síntesis de DNA y la regulación de la expresión de ciertos genes **como el que codifica para γ -interferón**.
- (Flores, Raya & Torres, 2005: 75)

Características

- Permanece como enzima inactiva en el citoplasma y se activa por acción de los segundos mensajeros InsP3 (porque aumenta la concentración intracelular del calcio) y DAG (da un punto de contacto en la membrana).
- Se activa en la membrana cuando se une a complejos de fosfolípidos-Ca²⁺. (Koolman & Röhm, 2012: 106)



PROTEÍNA SURFACTANTE A



¿Qué es?

Características

- Es una proteína hidrofílica denominada también SAP-35. Pertenecer a la familia de lectinas tipo C o dependientes de Ca^{+2} . (Fernández Ruano, 2000: 5-7)
- Participa en la adhesión de lípidos en la pared alveolar.
- Es un agente protector del factor surfactante frente a proteasas e inhibidores, por lo que su principal función ocurre en alteraciones y situaciones de agresión. (Blanco Q., 2010: 38)

- Punto isoelectrónico: 4.4-5.6
- Tiene una estructura cuaternaria de 650-700 KDa
- Esta compuesto por seis trimeros que forman hélices de tipos colagénico.
- Tiene una región N-terminal, un dominio constituido por 70-73 aa que es la hélice de tipo colagénico, una zona de 30-40 aa "cuello" y el dominio globular de tipo lectina. (Fernández Ruano, 2000: 5-7)

FIGURA 145.
ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN PROTEICA DE PROTEÍNA SURFACTANTE A

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2k5yPrv> Fecha de consulta 26 de noviembre de 2017.



PROTEÍNA SURFACTANTE B



FIGURA 146.
ESTRUCTURA MONÓMERIC DE PROTEÍNA SURFACTANTE B

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Az611x> Fecha de consulta 26 de noviembre de 2017.

¿Qué es?

- Denominada SPL o SP18, es una proteína hidrofóbica que presenta puentes disulfuro y de otros residuos, haciendo que se incluya en la familia de polipéptidos del tipo saposina. (Fernandez Ruano, 2000: 7-8)
- Participa en la adhesión de lípidos en la pared alveolar pero su funcionalidad plena la alcanza solo en las células alveolares tipo II. (Blanco, 2010: 39)

Características

- Punto isoelectrico: básico
- Secuencia: 79 aa.
- Tiene un contenido alto de hélice α .
- Se encuentra formando dímeros de 17.4 KDa constituidos por un puente disulfuro. (Fernandez Ruano, 2000: 7-8)



PROTEÍNA SURFACTANTE C



FIGURA 147.
FORMA DIPALMITOILADA DE LA PROTEÍNA
SURFACTANTE C

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Az611x> Fecha de consulta 26 de noviembre de 2017.

¿Qué es?

Características

- Denominada SP-C, también llamada proteolípidos del surfactante, tiene una hidrofobicidad alta debido a su elevado contenido de residuos de valina, isoleucina y leucina, y la palmitoilación de sus dos cisteínas. (Fernández R., 2000: 8-9)
- Tiene su función con la relación de la tensión superficial y el metabolismo del surfactante pulmonar, siendo esencial para el funcionamiento normal del pulmón. (Hernández A., 2007: 1)

- La proteína codificada tiene 191 a.á. y corresponde a la Pro proteína surfactante C que posteriormente se modifica y se convierte en su forma activa de 34 a.á.
- (Blanco Q., 2010: 39-40)



PROTEÍNA SURFACTANTE D

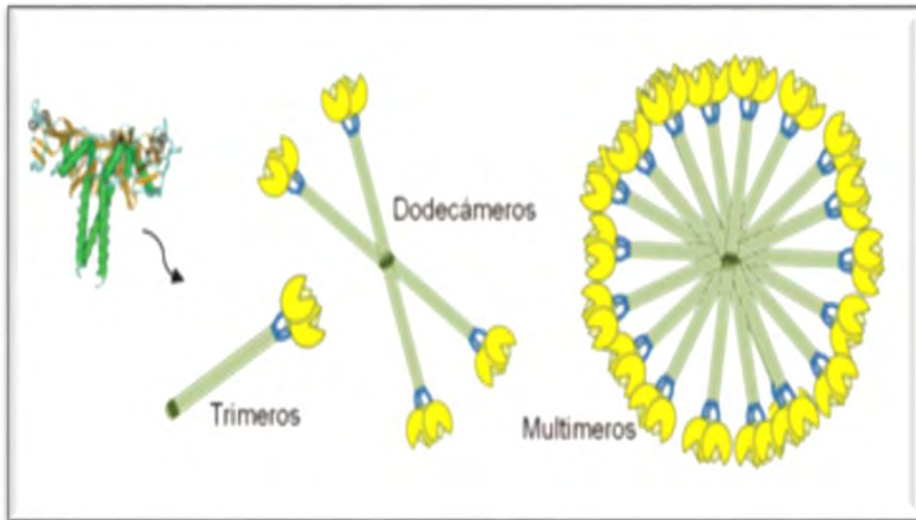


FIGURA 148.

ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DE PROTEÍNA SURFACTANTE D

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2k5yPrv>, Fecha de consulta 26 de noviembre de 2017.

¿Qué es?

- Es una proteína hidrofílica que por su estructura y características funcionales se incluye en el grupo de las colectinas.
- (Fernández R., 2000: 9-10)
- Funciona como mecanismo de defensa innata del pulmón. Se adhiere a bacterias y virus, promoviendo su opsonización y fagocitosis por macrófagos. (Blanco Q., 2010: 40-41)

Características

- Compuesta por 12 monómeros, con un peso de 500 KDa aprox.
- Esta ampliamente distribuido por los epitelios corporales; glándulas lagrimales, ovario, útero, estómago, tiroides, corazón o riñón.
- (Blanco Q., 2010: 40-41)



PROTOPORFIRINA IX

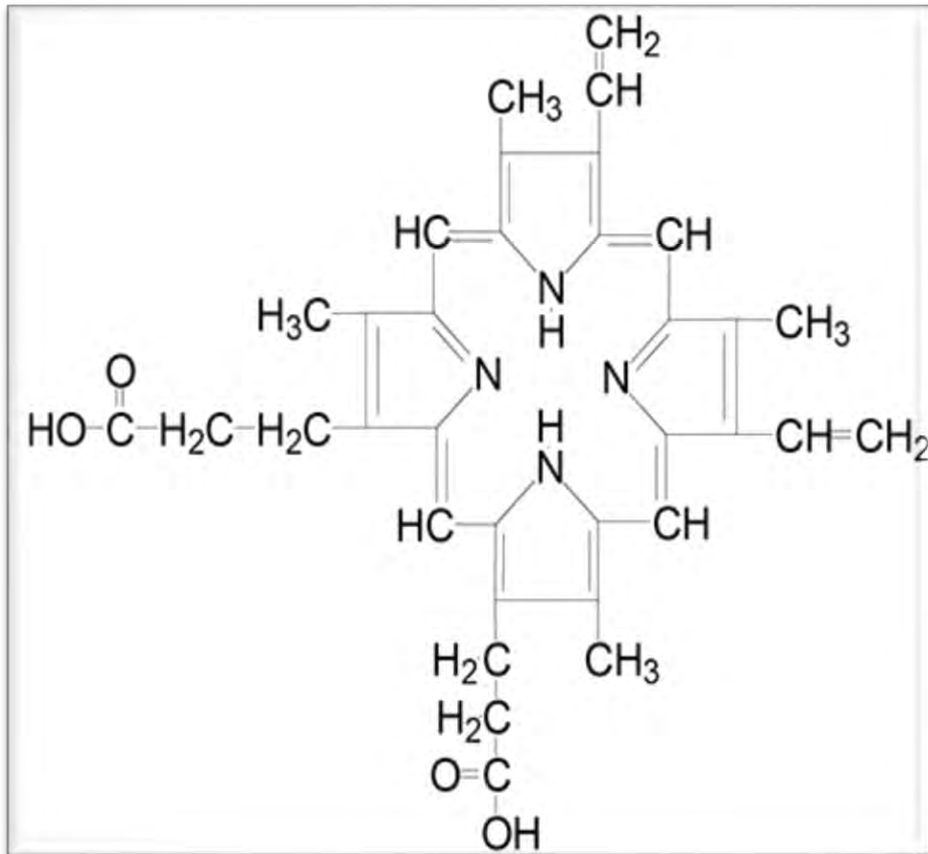


FIGURA 149.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA PROTOPORFIRINA IX

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2sBO67c>, Fecha de consulta 10 de febrero del 2018.

¿Qué es?

- Es una molécula orgánica formada por un anillo tetrapirrólico, la cual se une al hierro, originando al grupo hemo existente en la hemoglobina y la mioglobina. (Clínica Universidad de Navarra, 2015: 1)
- Contiene 4 cadenas laterales de metilo, 2 propiónico y 2 vinilo. Es precursor no solo del grupo hemo, sino también del citocromo c y clorofila. (PubChem, 2018: 1)

Características

- En la mitocondria el protoporfirinógeno IX, proveniente del coproporfirinógeno III, es convertido a protoporfirina IX a través de la protoporfirinógeno IX oxidasa, oxidando el puente metileno del protoporfirinógeno. (PubChem, 2018: 1) (King, 2016: 1)
- La reacción llevada a cabo por la oxidasa requiere oxígeno molecular y resulta en la pérdida de 6 protones y 6 electrones, lo cual produce un sistema de anillo completamente conjugado y es responsable del color rojo característico de los grupos hemo. (King, 2016: 1)
- Fórmula molecular: C₃₄H₃₄N₄O₄
Peso molecular: 562.67 g/mol (PubChem, 2018: 1)



PROTROMBINA

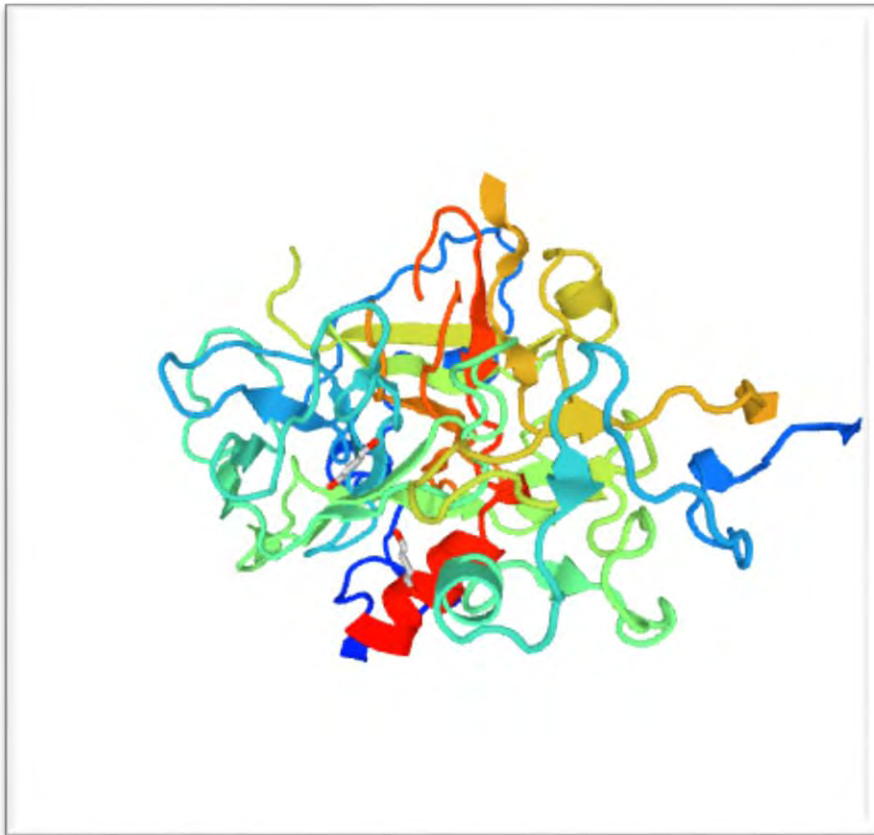


FIGURA 150.

ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LA PROTROMBINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ExlOyc>, Fecha de consulta 10 de febrero de 2018.

¿Qué es?

- Es una proteína participante en el proceso de coagulación.
- Se activa en la superficie de la membrana de fosfolípidos, que une el extremo amino terminal de la protrombina y los factores Va y Xa en interacciones dependientes de calcio; el factor Xa elimina el péptido de activación y escinde la parte restante en cadenas ligeras y pesadas. (Uniprot, 2018: 1)
- El proceso de activación comienza lentamente porque el factor V mismo tiene que ser activado por las pequeñas cantidades iniciales de trombina. (Uniprot, 2018: 1)

Características

- Se conoce también como Factor de coagulación II.
Se divide en 4 cadenas:
Fragmento de péptido de activación 1.
Fragmento de péptido de activación 2.
Cadena ligera de trombina.
Cadena pesada de trombina. (Uniprot, 2018: 1)



QUIMOTRIPSINA



FIGURA 151.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA
QUIMOTRIPSINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EW9eHF>, Fecha de consulta 10 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es una enzima digestiva que cataliza la hidrólisis de las proteínas digeridas en el intestino delgado. También cataliza la hidrólisis de los ésteres de aminoácidos y de otros derivados ácidos carboxílicos. (Bender & Brubacher, 1977: 67)
- Muestra una especificidad particular hacia los derivados de los aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina y triptófano. (Bender & Brubacher, 1977: 67)
- Regula la activación y degradación de tripsinógenos y procarboxipeptidasas dirigiéndose a sitios de escisión específicos dentro de sus precursores de zimógeno. Tiene actividad proteasa tipo quimotripsina y actividad hipocalcémica. (Uniprot, 2017: 1)
- Se expresa principalmente en el páncreas. (Uniprot, 2017: 1)
- Posee 245 aminoácidos. Esta formada por tres cadenas polipeptídicas conectadas mediante dos puentes disulfuro intercatenarios (enlace entre dos aminoácidos de distintas cadenas polipeptídicas para dar estabilidad a la estructura secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas). (Claros, 2010: 1)
- Se sintetiza en forma de precursor inactivo (quimotripsinógeno), que es activado por la ruptura triptica específica de su enlace Arg15-Ile16, formándose π -quimotripsina, que experimenta una autólisis para eliminar dos dipéptidos, Ser14-Arg15 y Thr147-Asn148, dando lugar a la enzima activa quimotripsina. (Claros, 2010: 1)



RBP4



¿Qué es?

Características

- Ha sido descrita recientemente como una adipocina producida en el tejido adiposo e hígado.
- (Nava, Guerra, & Mendoza, 2013; 522)
- Transporta retinol desde el hígado a tejidos extra hepáticos. Además, reduce la sensibilidad periférica y hepática a la insulina e incrementa la gluconeogénesis.
- (Nava, Guerra, & Mendoza, 2013; 522)

- Proteína de 21 kDa.
- Pertenece a la familia de la lipocalina y acarrea pequeñas moléculas hidrófobas.
- Sus niveles en sangre se encuentran elevados en estado de obesidad.
- (Zulet, Puchau, & Navarro, 2007; 100-101)

FIGURA 152.
ESTRUCTURA CRISTALINA DE LA PROTEÍNA DE UNIÓN A RETINOL 4 (RBP4) EN COMPLEJO CON UN LIGANDO NO RETINOIDE

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2En68uG>, Fecha de consulta 3 de enero del 2018.



RECEPTOR DE GASTRINA-COLECISTOCININA TIPO 2 (CCK2)

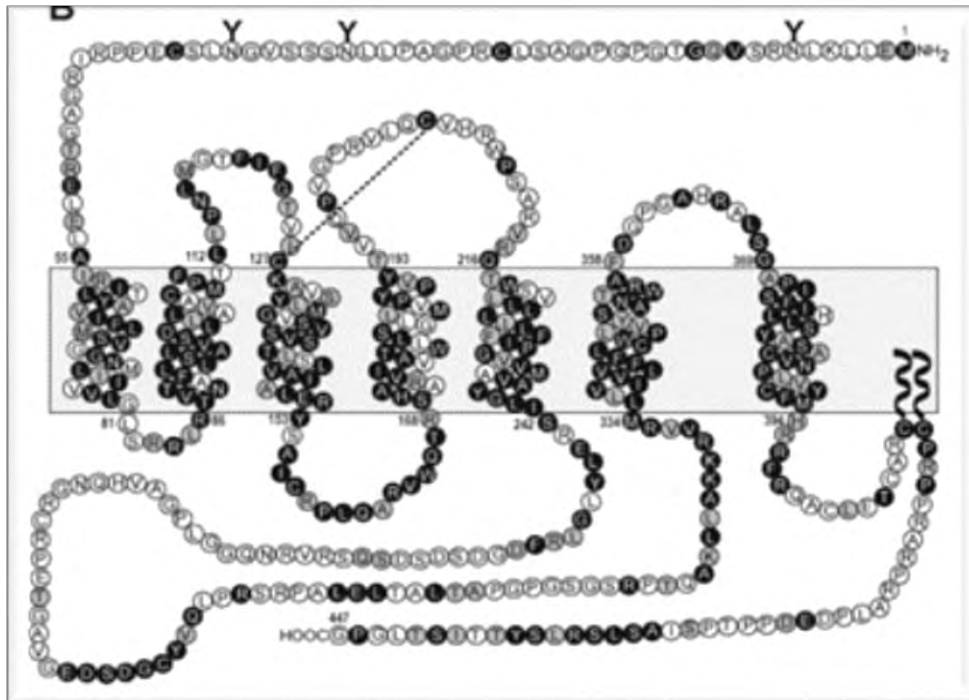


FIGURA 153.
CCK2

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EnK2ZI> , Fecha de consulta 3 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Se ha identificado como un receptor asociado a proteína G con 7 dominios transmembrana hidrofóbicos.
- (Miller, 2008; 1)
- La activación de este receptor produce un aumento del calcio intracelular y de la proteína cinasa C. (Boron & Boulpaep, 2017; 883)

Características

- Como los niveles de gastrina son 5-10 veces mayor que colecistocinina, gastrina es su principal ligando.
- Se ha ubicado en las células ECL
- (Boron & Boulpaep, 2017; 867)



RECEPTOR DE GRH

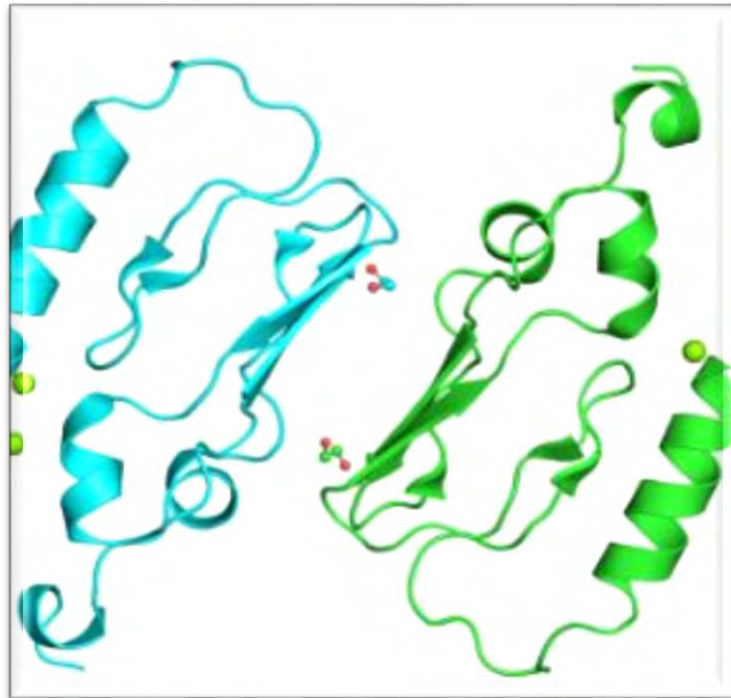


FIGURA 154.
RECEPTOR DE LA HORMONA HIPOTALÁMICA ESTIMULADORA (LIBERADORA) DE LA SECRECIÓN DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO: GRH O SOMATOTROPINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2vd0CcX>, Fecha de consulta 11 de junio del 2017.

¿Qué es?

- La GRH es una hormona liberada por el hipotálamo hasta la hipófisis (en específico hasta la adenohipófisis) para estimular la liberación de la GH (hormona del crecimiento) (PDBe, 2010: 1)

Características

- Longitud=108 aminoácidos
- Peso=12.45 KDa
- Gen: GHRH RECEPTOR
- Ligandos: Mg^{2+}
- Ubicación: Membranal
- Estructura: 92 aminoácidos y 10.3KDa
- Gen: GHRHR (PDBe, 2010: 1)



RECEPTOR DE LEPTINA

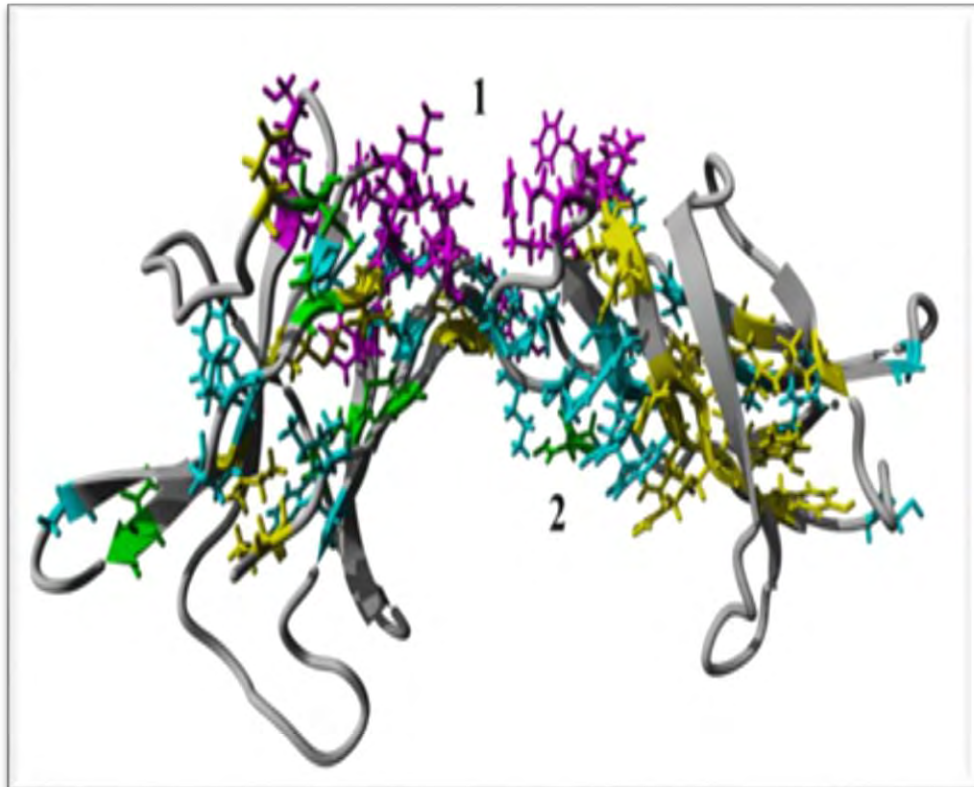


FIGURA 155.
RECEPTOR DE LEPTINA

En la imagen el número 1 representa el sitio de unión a leptina.
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2FhFi8K> , Fecha de consulta 3 de enero del 2018.

Localización:

- El receptor de leptina conocido como ObR, presenta un elevado nivel de expresión en neuronas de varios núcleos hipotalámicos como el arcuato, paraventricular, ventromediales y dorsomediales. (Sanchez, 2005; 1)

- Todos los núcleos donde se encuentra el receptor, están implicados en la regulación del comportamiento alimentario y del balance energético. Además, el receptor ObRe circula unido con la leptina y funciona como un regulador de la concentración de hormona libre, mientras que el subtipo ObRa puede ayudar a la leptina a atravesar la barrera hematoencefálica. (Sanchez, 2005; 1)

Características

- Es un receptor asociado a tirosin-cinasa.
- Existen al menos 6 isoformas del receptor (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRf), la forma activa corresponde al subtipo ObRb, asociado al sistemas Jak2-STAT3.
- (Boron & Boulpaep, 2017; 1002)



RECEPTOR MUSCARÍNICO

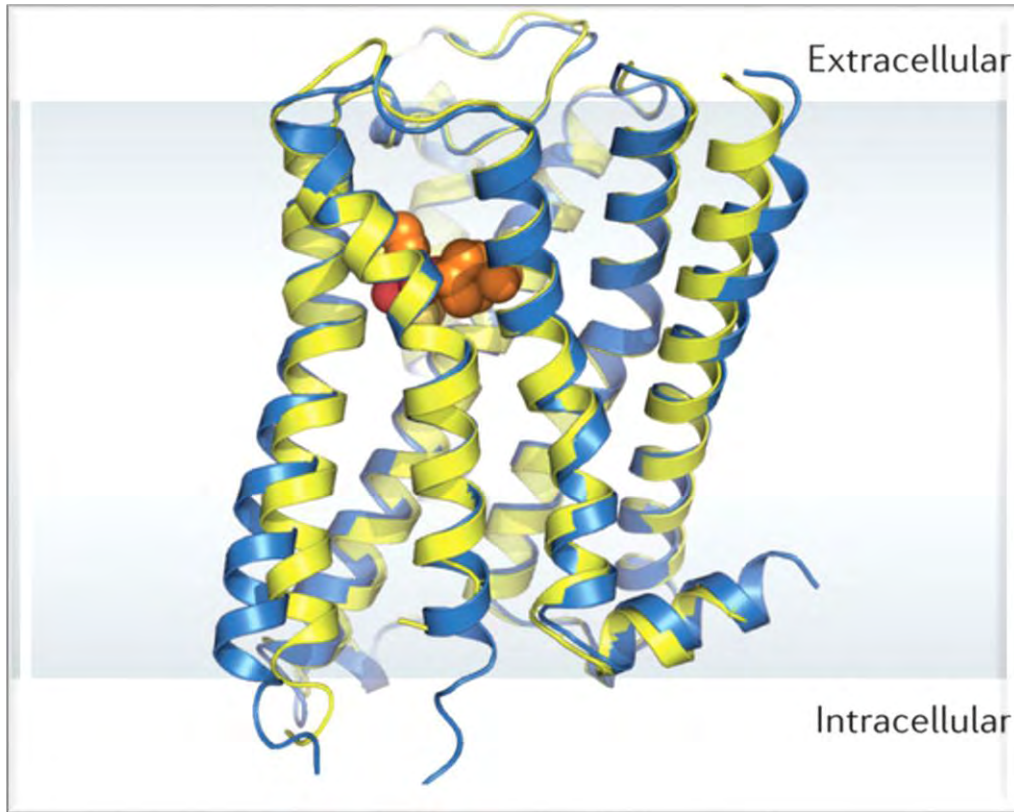


FIGURA 156.
ESTRUCTURA GENERAL DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS
M2 (AZUL) Y M3 (AMARILLO)

Imagen tomada de: <http://go.nature.com/2E1bGv5> , Fecha de consulta 2 de febrero del 2018.

¿Qué es?

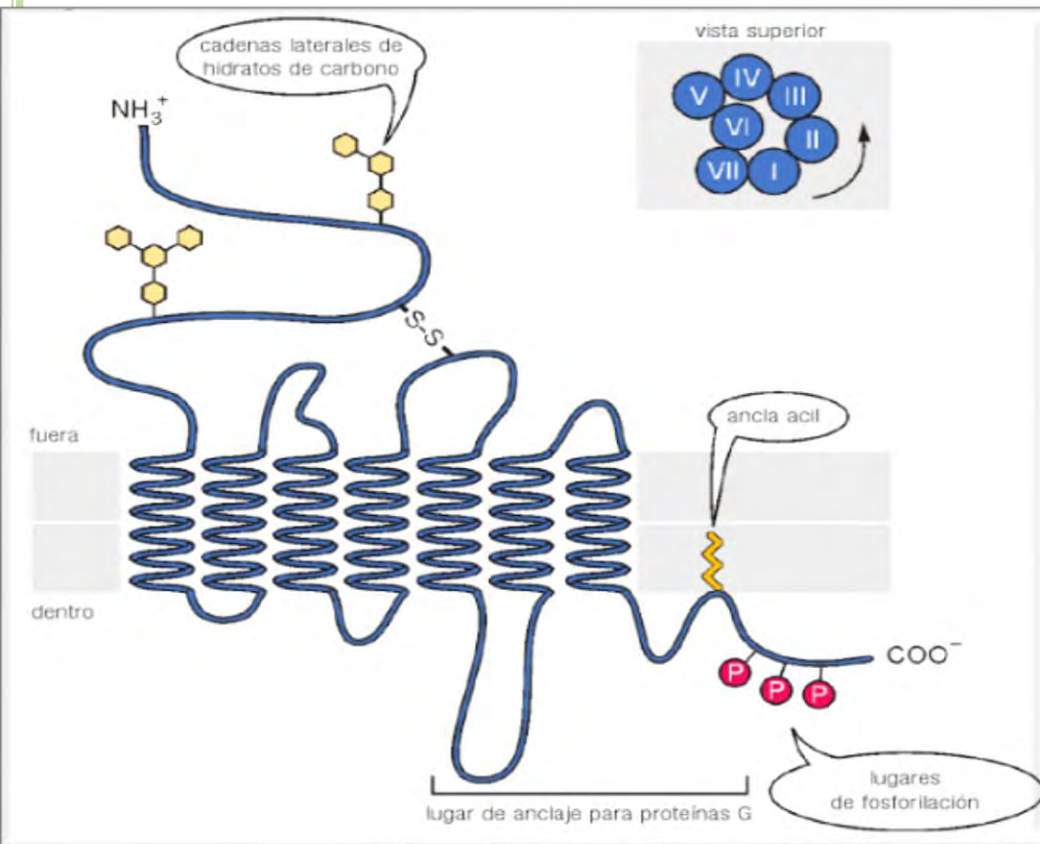
- Son receptores acoplados a proteínas G que regulan muchas funciones del SNC y periférico.
- (Thal, Sun, & Feng, 2016; 1-2)
- M1, M4 y M5 están implicados en respuestas complejas tales como la memoria, atención y analgesia. M2, disminuye la velocidad de conducción a nivel de los nodos sinoauriculares y auriculoventricular. M3 su activación produce broncoconstricción, favorece la micción en vejiga, glándula exocrinas, entre otro tejidos.
- (Merck, 2015)

Características

- Son 5 subtipos: M1, M2 y M4 están localizados en SNC, el subtipo M2 esta localizado en el corazón, M3 localizado en musculo liso.
- (Thal, Sun, & Feng, 2016; 1-2)



RECEPTORES ACOPLADOS A LA PROTEÍNA G



¿Qué es?

Características

- Son receptores que se acoplan a las proteínas G intracelulares, a través de las cuales transmiten la señal intracelular. (Müller, 2008: 403)
- Ejercen su acción asociándose a una familia de proteínas heterotrimericas (formadas por subunidades alfa, beta y gamma) que tienen la capacidad de unir e hidrolizar el GTP. (García, 2011: 211)
- Se unen en el estado básico, o sea, en ausencia de ligando, en su lado citosólico, con las heterotrimeras proteínas G. (Müller, 2008: 404)

- Constan de una única cadena polipeptídica, que se hilva siete veces a través de la membrana plasmática.
- Un segmento hidrofóbico de 20 - 30 aminoácidos forma hélices dextrógiras que penetran la capa lipídica.
- Las 7 hélices transmembrana (hélices TM) forman una unidad compacta: el orden de TM-1 a TM-7 tiene lugar en sentido contrario a las manecillas del reloj (vista superior de la célula).
- La integración en la membrana deja brazos o «brazos libres», con los cuales los receptores pueden «atrapar», en el lado extracelular, grandes ligandos.
- Los dominios extracelulares contienen en general cadenas laterales de hidratos de carbono y puentes disulfuro. (Müller, 2008: 404)

FIGURA 157.

ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNA G

Imagen tomada de: Müller, 2008: 403.



RENINA

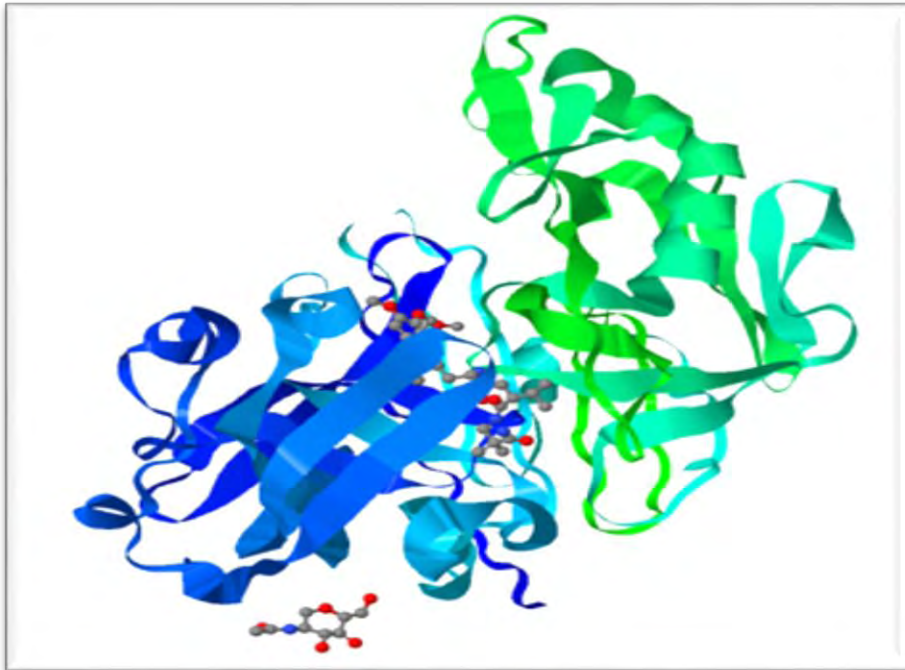


FIGURA 158.
ESTRUCTURA CRISTALINA DE RENINA CON
INHIBIDOR 10 (ALISKIREN)

Imagen obtenida de: <http://bit.ly/2Bee93C>, Fecha de consulta 26 de noviembre de 2017.

¿Qué es?

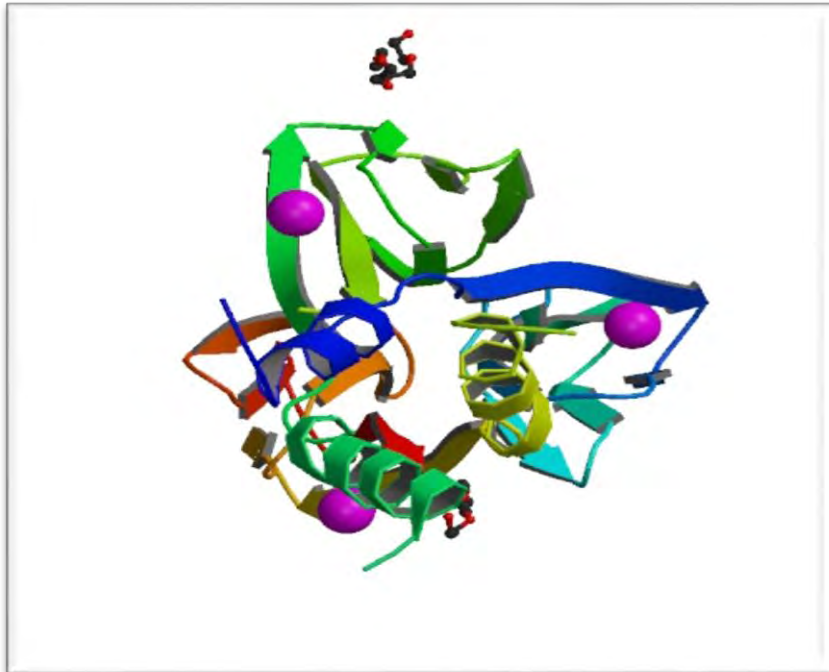
- Es una enzima aspartil proteasa, que es sintetizado como un zimógeno conocido como pro renina. Esta enzima hormonal es la que inicia la cascada enzimática para generar péptidos de angiotensina que regula la presión sanguínea. (Bernavente, Chue, & Ferro, 2010: 520)
- Desempeña un papel fisiológico importante en la regulación de la presión arterial, catalizando el primer paso en la conversión de angiotensinógeno a la hormona angiotensina II. También es de importancia para mantener la presión arterial frente a variaciones de ingesta de sal. (Rahuel, Rasetti, Maibaum, & Rueger, 2007: 1)

Características

- Es secretada por células del aparato yuxtaglomerular renal.
- Puede ser producida en otros tejidos extrarenales; glándula suprarrenal, ovarios, testículos, placenta y la reina.
- (Morales Olivas & Estañ Yago, 2009: 41-42A)
- Su liberación esta regulada por factores hemodinámicos renales (disminución de presión de perfusión o la hipovolemia.
- Peso molecular: 37KDa, posee 340 aá.
- (Müller, 2013: 667)



RESISTINA



¿Qué es?

Características

- Es una proteína dimerica que pertenece a una familia de proteínas ricas en cisteína.
- (Zulet, Puchau, & Navarro, 2007; 516)
- Puede estar implicada en situaciones inflamatorias debido a que las células mononucleares la secretan en cantidades relevantes. Aun así no se ha determinado por completo su función.
- (Gomez, Conde, & Reino, 2009; 100)

- Peso molecular 12.5 kDa.
- Polipéptido de 114 aminoácidos, con 20 de ellos como péptidos señal, que se secreta en forma de dímero. (Rodríguez, 2014; 20)

FIGURA 159.
RESISTINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EmX35k>, Fecha de consulta 3 de enero del 2018.



RNASAS

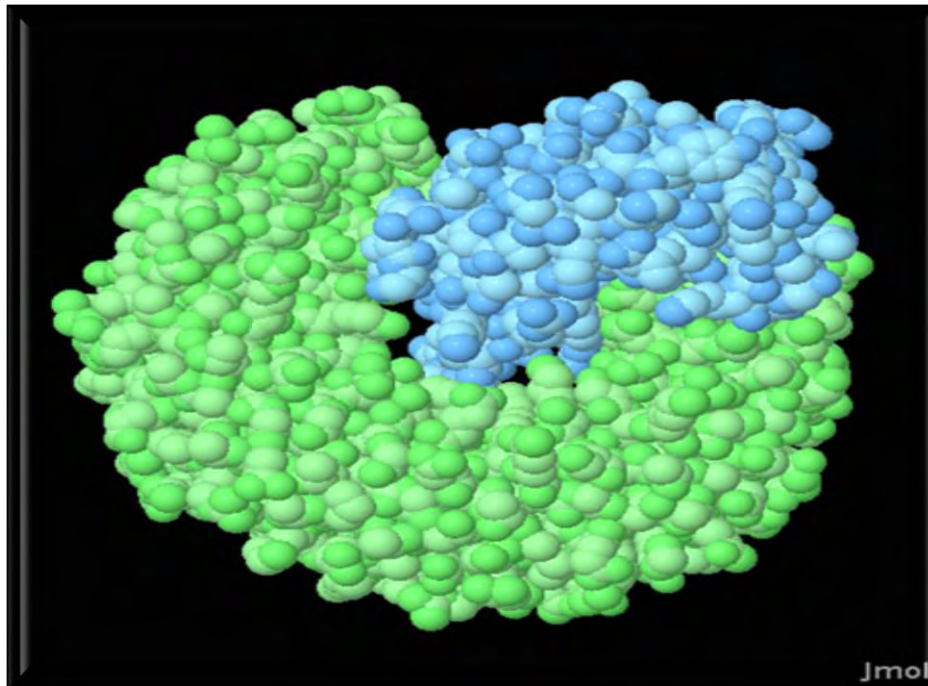


FIGURA 160.
RIBONUCLEASA A Y UN INHIBIDOR (AZUL)
Imagen tomada de: <http://bit.ly/2Ed2tmQ>, Fecha de consulta 3 de febrero del 2018.

¿Qué es?

Características

- Son enzimas endo y exonucleasas que hidrolizan al RNA en componentes mas pequeños.
- Están divididas en tres grandes familias: la superfamilia RNAasa A, La familia T1 y familia T2.
- (Úsuga & Rugeles, 2006; 2-3)
- Un ejemplo de u función es la ribonucleasa pancreática (RNAasa A). Se trata de una enzima que hidroliza polirribonucleótidos en los enlaces Py-X, siendo Py un nucleótido pirimidínico (C, U) y X cualquier otro nucleótido.
- (Úsuga & Rugeles, 2006; 2-3)

- Estas enzimas están compuestas de un péptido señal de aproximadamente 25 aminoácidos y un péptido maduro de 10 aminoácidos.
- (Úsuga & Rugeles, 2006; 2-3)



SACAROSA

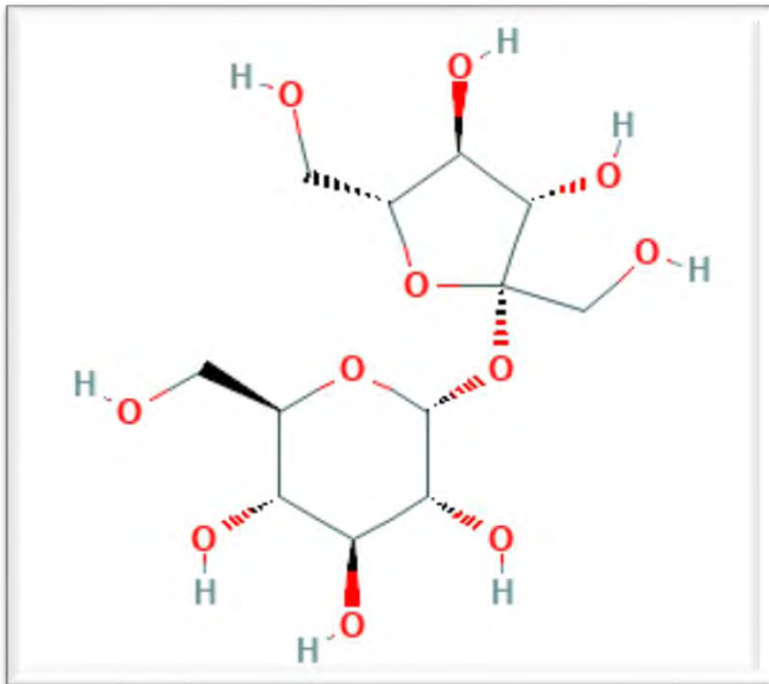


FIGURA 161.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA SACAROSA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ExZ9mr>, Fecha de consulta 10 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es un disacárido no reductor compuesto por glucosa y fructosa unidos a través de sus carbonos anoméricos. (NCBI PubChem, 2018: 1)
- Se obtiene comercialmente de la caña de azúcar, remolacha azucarera y otras plantas y se usa ampliamente como alimento y edulcorante, en la fabricación de jarabes, confitería, mermeladas, productos farmacéuticos y caramelo. (NCBI PubChem, 2018: 1)
- También es un intermedio químico para detergentes, agentes emulsionantes y otros derivados de sacarosa. (NCBI PubChem, 2018: 1)
- En alimentos se utiliza como conservante, antioxidante, agente de control de humedad, estabilizador y agente espesante. (NCBI PubChem, 2018: 1)

- Fórmula química: $C_{12}H_{22}O_{11}$
Peso molecular: 342.297 g/mol
Es un sólido cristalino incoloro o en polvo blanco.
Es más denso que el agua. (NCBI PubChem, 2018: 1)
- En el cuerpo humano se localiza en: sangre, heces, saliva, sudor, orina y en tejidos como el tejido adiposo, vejiga, epidermis, fibroblastos, intestino, riñón, boca, músculo, mielina, células nerviosas, neuronas, placenta, plaquetas, próstata, bazo, estrato córneo. (NCBI PubChem, 2018: 1)
- Participa en diferentes vías metabólicas: metabolismo de galactosa, almidón y sacarosa, presente en la deficiencia de glucógeno sintetasa y sacarosa isomaltasa. (NCBI PubChem, 2018: 1)



SALES BILIARES

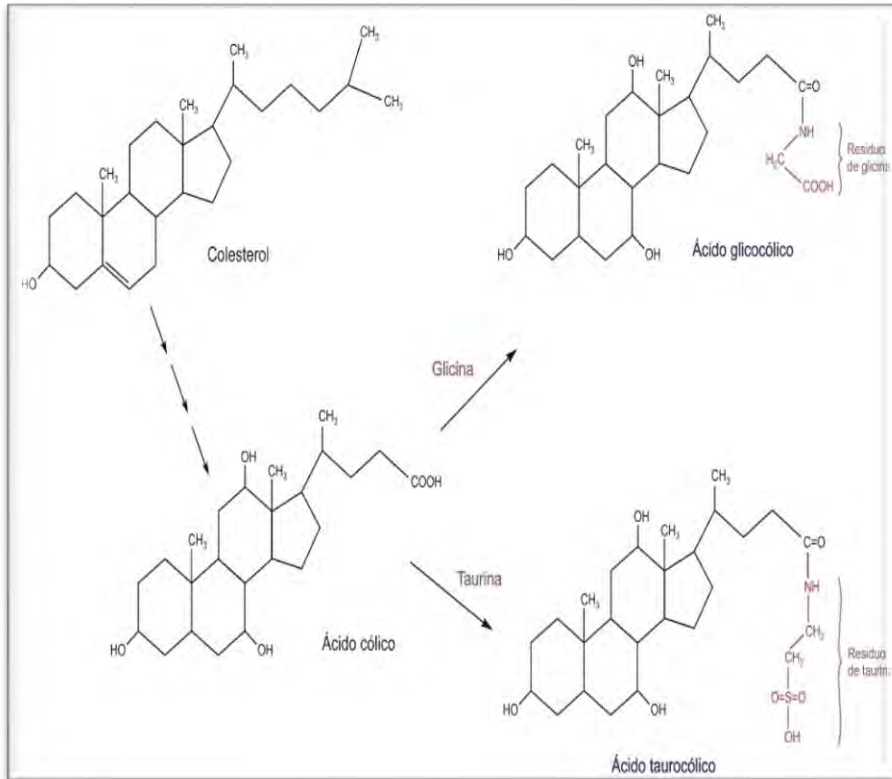


FIGURA 162.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS SALES BILIARES

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2H6zorS>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Son productos de la conjugación de los ácidos biliares, por formación de un enlace amida con uno de dos aminoácidos: bien la glicina (ácidos glicocólicos) o la taurina (ácidos taurocólicos). (Carrero & Herráez, 2018: 1)
- Se generan en el hígado y se secretan en la bilis, junto con los ácidos biliares. (Carrero & Herráez, 2018: 1)
- Facilitan la emulsión de las gotas de grasa para que puedan ser digeridas por las lipasas intestinales y solubilizan los productos finales de digestión de las grasas para que puedan pasar a los vasos linfáticos a través de la mucosa intestinal. (Francois, 2009: 163)
- El precursor de las sales biliares es el colesterol, proporcionado por la dieta o sintetizado en las células hepáticas, en el curso del metabolismo graso y luego convertido en ácido glucocólico y en menor grado en ácido taurocólico. (Francois, 2009: 165)
- Tienen dos acciones importantes en el tubo digestivo:
En primer lugar, tienen efecto detergente sobre las partículas grasas del alimento, lo que disminuye su tensión superficial, lo que permite la agitación en el intestino para desintegrar los glóbulos de grasa. Esto se denomina «función detergente emulsionante de las sales biliares». En segundo lugar, facilitan la absorción de ácidos grasos, monoglicéridos, colesterol y demás lípidos desde el intestino. Los iones de sales biliares, cargados negativamente, son absorbidos físicamente por los ácidos grasos; las cargas eléctricas de tales iones probablemente aumentan la solubilidad de dichos ácidos grasos, permitiendo así que atraviesen la mucosa intestinal. (Francois, 2009: 165)



SECRETINA



¿Qué es?

Características

- Es una hormona que las células que componen la capa interna del intestino delgado liberan a la sangre. (Instituto Nacional del Cáncer, 2018: 1)
- Estimula la formación de jugo pancreático rico en NaHCO_3 y la secreción de bilis rica en NaHCO_3 e inhibe la producción de HCl por el estómago. (Uniprot, 2017: 1)
- Además, participa en el desarrollo del cerebro, el desarrollo embrionario del tracto digestivo, secreción de jugo pancreático. (Uniprot, 2017: 1)

- Se libera cuando los alimentos parcialmente digeridos pasan del estómago hacia el intestino delgado, y hace que el páncreas, el hígado y el estómago liberen otras sustancias que ayudan a digerir los alimentos. (Instituto Nacional del Cáncer, 2018: 1)
- Es un polipéptido que contiene 27 aminoácidos; la remoción o cambio de cualquiera de ellos provoca la pérdida de la actividad biológica de la hormona. (Sernka & Jacobson, 1982: 43)

FIGURA 163.

ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA SECRETINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2CiUlfA>, Fecha de consulta 13 de febrero de 2018.



SEROTONINA

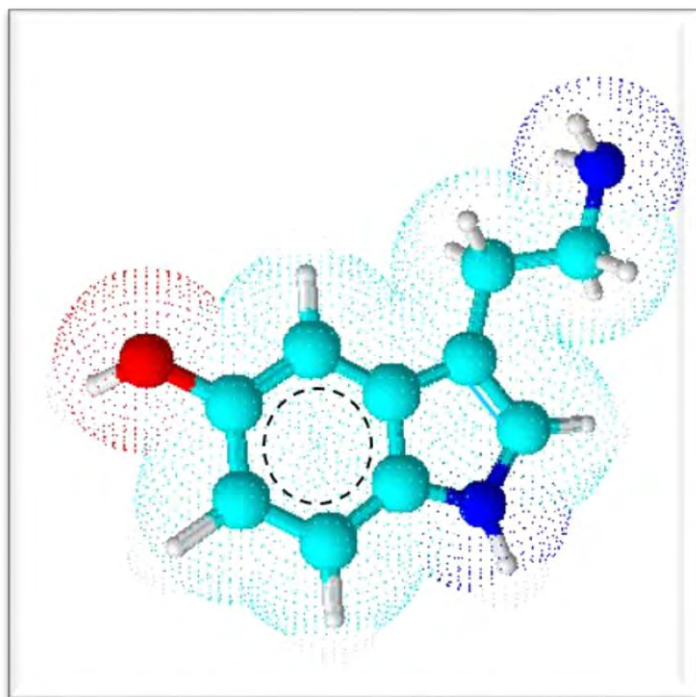


FIGURA 164.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE
SEROTONINA: 5-HIDROXITRIPTAMINA O 5-HTP
Imagen de elaboración propia.

¿Qué es?

- Neurotransmisor (NT), monoamina biogénica
- El cuerpo humano posee de 5 a 10 mg en todo el organismo
- En neuronas principalmente se sintetiza; y en cel. enterocromafines y plaquetas principalmente se almacena (Mohammad-Zadeh, 2008: 188)
- Regula el sueño y las emociones
- Controla el apetito (Mohammad-Zadeh, 2008: 187)

Características

- No. CAS: 50-67-9
- Nombre IUPAC: 3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-ol
- Fórmula Molecular: C₁₀H₁₂N₂O
- PM=176.219 g/mol
- PF=168°C (441 K)
- Solubilidad=25.5 mg/mL
- LD50=60 mg/Kg (dosis oral en ratas) (PubChem, 2004: 1)



SODIO

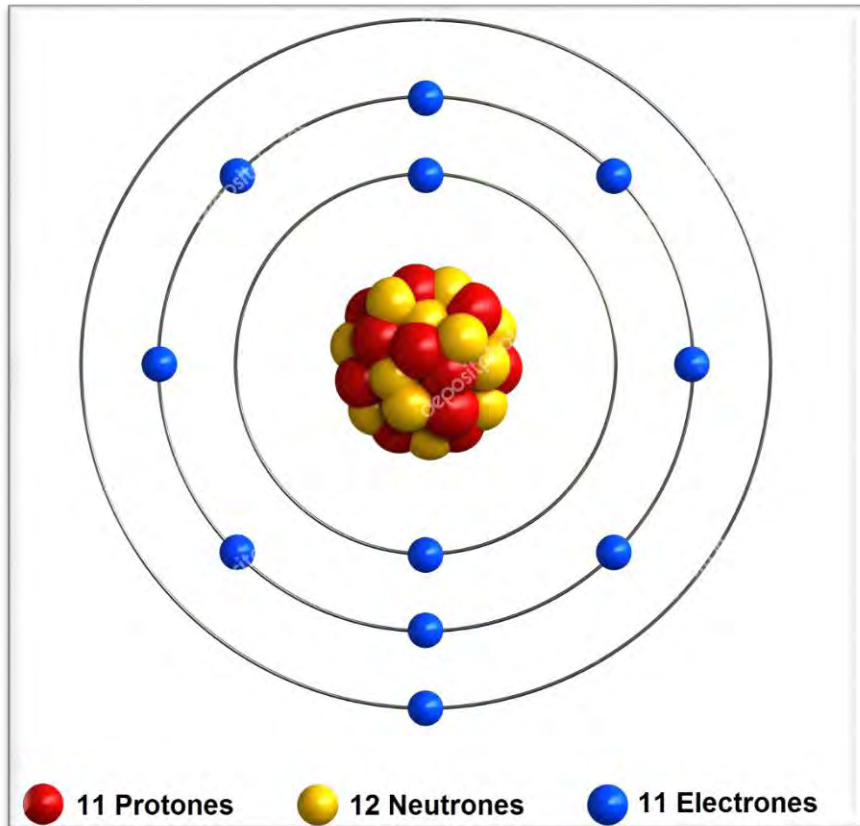


FIGURA 165.

ESTRUCTURA ATÓMICA DEL SODIO

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2ETtDwV>, Fecha de consulta 11 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es un elemento químico con símbolo Na. Es un metal suave y reactivo, y después del cloro, es el segundo elemento más abundante en solución en el agua de mar. (Lenntech, 2018: 1)
- Las sales de sodio más importantes son el cloruro de sodio, el carbonato de sodio, el borato de sodio, el nitrato de sodio y el sulfato de sodio. (Lenntech, 2018: 1)
- Es un electrolito que contribuye a mantener las diferencias de carga y concentración a través de las membranas celulares. (Higdon, Drake, Obarzanek & Sandoval, 2012: 1)
- La absorción de sodio en el intestino delgado juega un papel importante en la absorción de cloro, aminoácidos, glucosa y agua. (Higdon, Drake, Obarzanek & Sandoval, 2012: 1)

- Número atómico: 11
Valencia: 1
Densidad: 0.97 g/ml
Masa atómica: 22.9898 g/mol
Punto de ebullición: 892°C
Punto de fusión: 97.8°C
(Lenntech, 2018: 1)



SOMATOSTATINA/FACTOR INHIBITORIO DE SOMATOTROPINA (SS/SRIF)

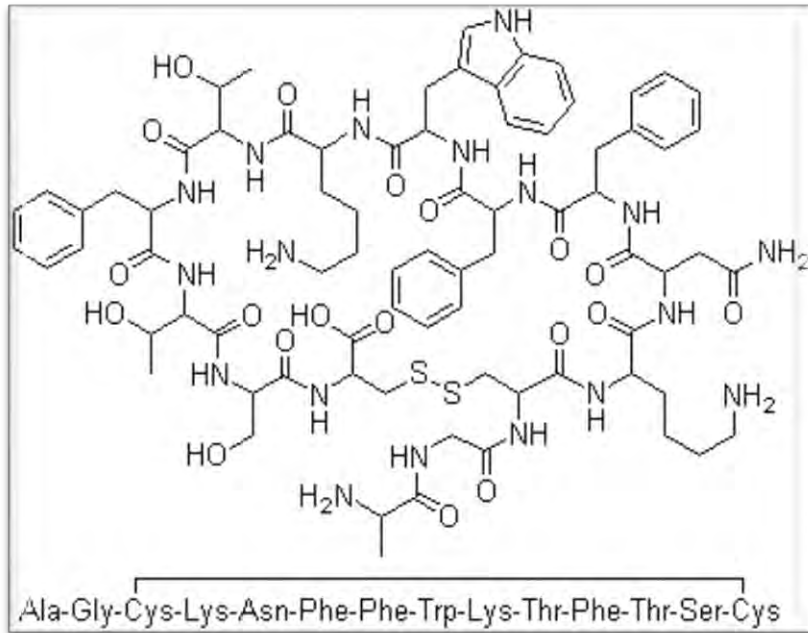


FIGURA 166.
SOMATOSTATINA

Imagen tomada de:
<http://bit.ly/2ENwNVu>, Fecha de
consulta 14 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

- Es una hormona peptídica.
- Las neuronas somatostatinérgicas implicadas en el control de GH están localizadas en los núcleos preótico, periventricular y paraventricular, su principal acción es inhibir la secreción de GH. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Es capaz de inhibir la secreción de TSH, aunque se necesita más concentración para hacerlo. (Arce M. & F. Catalina, 2006)

Características

- Es un péptido ampliamente distribuido, siendo sus principales localizaciones el SNC, el tracto gastrointestinal y el páncreas. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- El gen que la codifica se localiza en el cromosoma 3, consta de 2 exones, dando un precursor de 116 aminoácidos. (Arce M. & F. Catalina, 2006)
- Se han localizado 6 receptores de SS (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Están acoplados a proteínas G. (Arce M. & F. Catalina, 2006)



SUSTANCIA P



- La sustancia P (SP) es un péptido de cadena corta identificado como neurotransmisor. (Cerveró, 1998: 269)
- Ejerce sus acciones sobre las células a las que activa mediante su unión molecular a una proteína presente en la membrana de las células diana. Este complejo proteico-receptor se la SP se denomina receptor NK1 (Neuro-Kinina 1) y su presencia determina si una célula nerviosa puede o no responder a las acciones de la SP. (Cerveró, 1998: 269)



- El receptor para la sustancia P es un neuropéptido de quiquina. Probablemente se asocia con proteínas G que activan un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol. (Uniprot, 2017 :1)

FIGURA 167.

ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE LA SUSTANCIA P

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2ECSzep>, Fecha de consulta 13 de febrero de 2018.



TESTOSTERONA

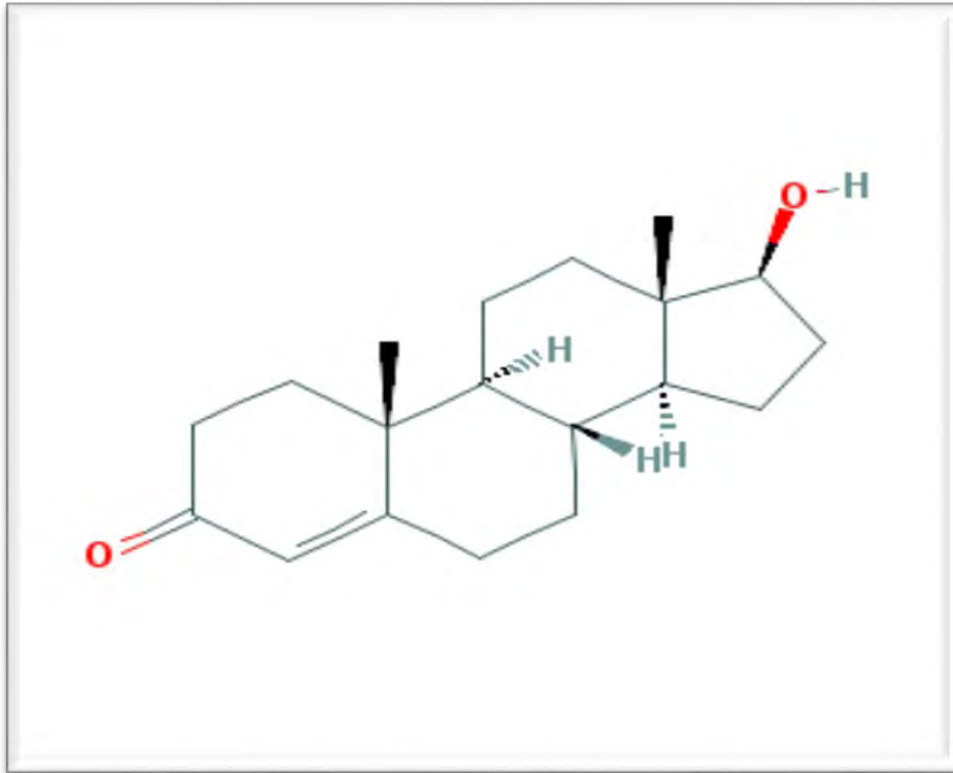


FIGURA 168.
TESTOSTERONA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2CDB35x> , Fecha de consulta 3 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Puede considerarse una prohormona, porque se convierte en un compuesto mucho mas potente (la dihidrotestosterona) y porque la mayor parte de esta conversión sucede fuera de los testículos. (Murray , Bender, Botham, Kennelly, & Rodwell, 2010; 485)
- Es necesaria para la diferenciación de los genitales internos, promueve el crecimiento del pene, vesículas seminales, laringe, músculos y esqueleto.
- Promueve la espermatogénesis, aumenta el libido, promueve la eritropoyesis y proporciona cierta retroalimentación inhibiendo la LH. (Sabyasachi, 2012; 533)

Características

- Peso molecular: 288.431g/mol
- Punto de fusión: 155°C
- Se produce sobre todo en los testículos. En mujeres, los ovarios también producen una pequeña cantidad.
- (PubChem, 2004; 1)



TIROGLOBULINA

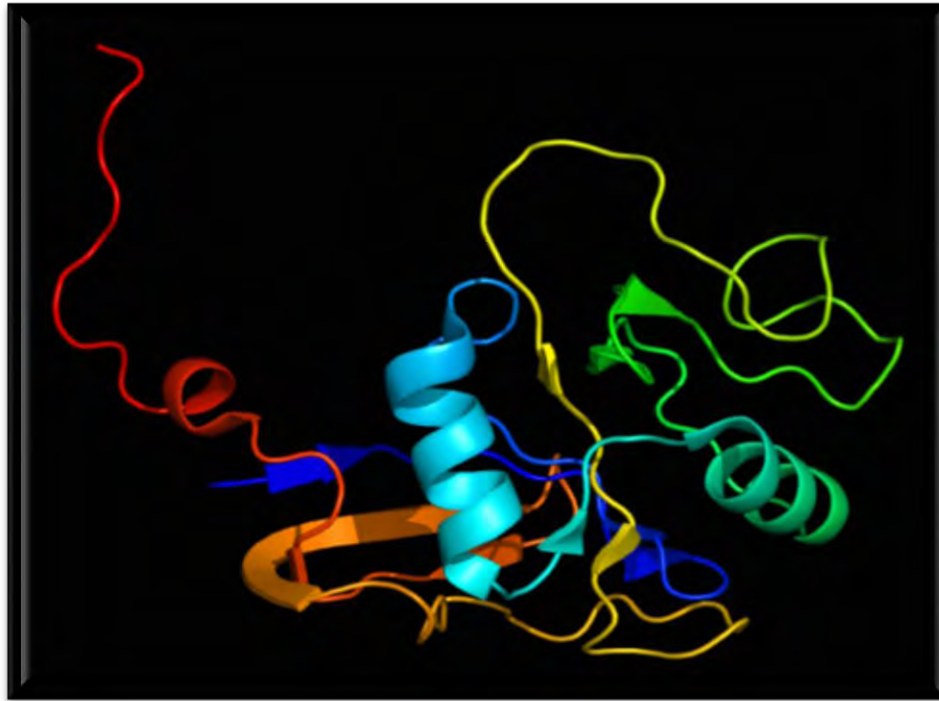


FIGURA 169.
TIROGLOBULINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2AazgXS>, Fecha de consulta 26 de noviembre 2017.

¿Qué es?

- Es un homodímero de glicoproteína producido predominantemente por la glándula tiroides y utilizada para la producción de las hormonas tiroideas. (Díaz, Véliz, & Wohlk, 2013: 1506-1507)
- Actúa como sustrato de las hormonas (tiroxina y triyodotironina) así como para el almacenamiento de las formas inactivas de las hormonas tiroideas y el yodo.
- (NCBI, 2017: 1)

Características

- Es sintetizada por la tiroides en respuesta a TSH y tirotrópina
- Se secreta desde el retículo endoplásmico así su sitio de yodación y posterior biosíntesis de tiroxina, en la luz folicular.
- Localización genética: 8q24.22
- Peso molecular: 660 Da
- (NCBI, 2017: 1)



TIROSINA

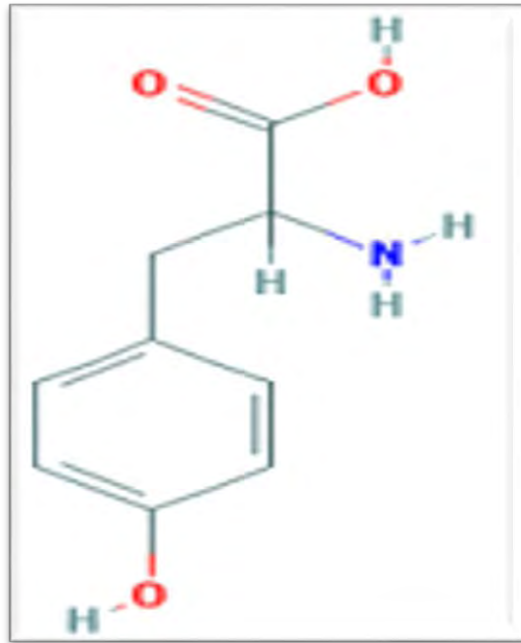


FIGURA 170.

ESTRUCTURA QUÍMICA BIDIMENSIONAL DE LA TIROSINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2zBqXkE>, Fecha de consulta 23 de septiembre del 2017.

¿Qué es?

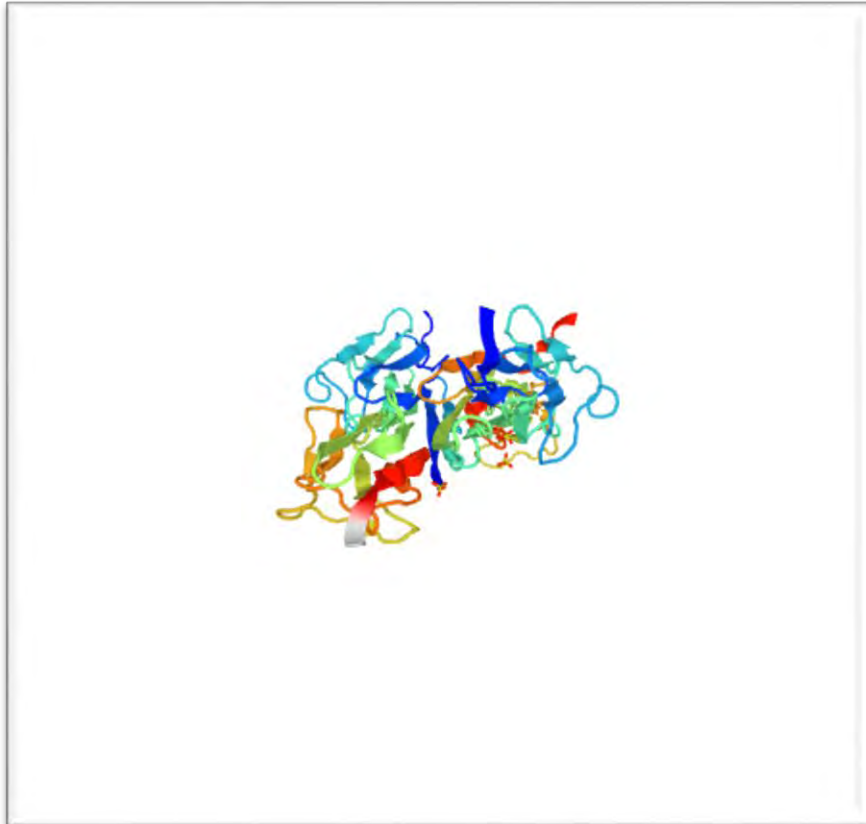
Características

- Es un aminoácido aromático neutro, aunque tiene un grupo OH que le confiere cierta polaridad y a pH elevado se ioniza. (Medicina Molecular FIBAO, 2007: 1)
- Es precursor de ciertos neurotransmisores, de las hormonas tiroideas y de las melaninas.
- Por sus anillos aromáticos, es utilizado para detectar proteínas por absorción de luz.
- (Medicina Molecular FIBAO, 2007: 1)

- Nombre IUPAC: ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanoico (Medicina Molecular FIBAO, 2007: 1)
- Fórmula molecular: C₉H₁₁NO₃
- Peso molecular: 181.191 g/mol (PubChem, 2004: 1)
- Símbolo: Y
- Símbolo: Tyr
- Codones que lo sintetizan: UAU, UAC
- 9.11 pKa (Medicina Molecular FIBAO, 2007: 1)



TITINA



¿Qué es?

Características

- Es una proteína clave en el ensamblaje y funcionamiento de los músculos estriados de los vertebrados. Al proporcionar conexiones a nivel de microfilamentos individuales, contribuye al fino equilibrio de fuerzas entre las dos mitades del sarcómero. (Uniprot, 2018: 1)
- En las células no musculares, parece jugar un papel importante en la condensación cromosómica y la segregación cromosómica durante la mitosis. Podría vincular la red de la lámina a la cromatina o la actina nuclear, o ambas durante la interfase. (Uniprot, 2018: 1)

- Se le conoce también como conectina o antígeno de rhabdomyosarcoma. (Uniprot, 2018: 1)
- Es la mayor proteína encontrada en los mamíferos, variando entre 2970 y 3700 kD, dependiendo de la isoforma. Es codificada por un único gen, ubicado en el brazo largo del cromosoma 2, en la región 2q31, constituido por 363 exones. (Castro, Fontes, Falcão & Leite, 2010: 332)
- Está constituida mayoritariamente por dos tipos de dominios: unos semejantes a la fibronectina-3 (llamados dominios Fn3), y otros semejantes a la inmunoglobulina (dominios Ig). Además de esos dominios, contiene un dominio quinasa, ubicado próximo al terminal carboxilo, y varias regiones de secuencia única. (Castro, Fontes, Falcão & Leite, 2010: 332)

FIGURA 171.

ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA TITINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2o53UJW>, Fecha de consulta 13 de febrero de 2018.



TNF ALFA

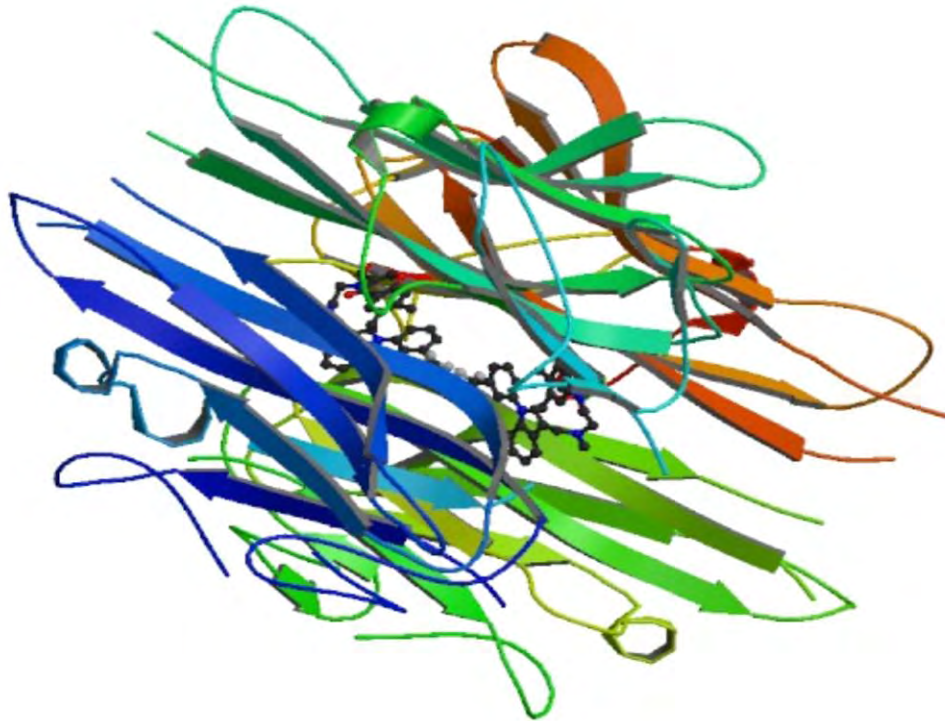


FIGURA 172.
ESTRUCTURA CRISTALINA DE TNF-ALFA CON UN
INHIBIDOR DE MOLÉCULA PEQUEÑA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2CQQ3Aq> , Fecha de consulta 3 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Es una citocina pro-inflamatoria y de defensa del huésped. (Vargas, 2009; 345)
- Actúa de forma autocrina, paracrina y/o sistémica. Las dos formas de TNF ejercen un papel biológico inflamatorio, la que esta unida a membrana lo hace de manera local y la soluble ejerce sus funciones a distancia. Regula diversos eventos biológicos fundamentales de las células, como la activación de los leucocitos, liberación de diversas citocinas y quimiocinas, además producción de especies reactivas de oxígeno. (Fragoso, Martínez, & Vargas, 2013; 523)

Características

- Existen dos formas, una monomérica unida a membrana formada por 233 aa con un peso de 26 kDa y la forma trimerica o soluble, se une a ambos receptores, de 57 aa con un peso de 17 kDa.
- Tiene dos receptores p55 y p75.
- Es producida principalmente por macrófagos, linfocitos T, células endoteliales en respuesta a daño tisular o infecciones.
- (Fragoso, Martínez, & Vargas, 2013; 523)



TRANSPORTADOR DE GLUCOSA

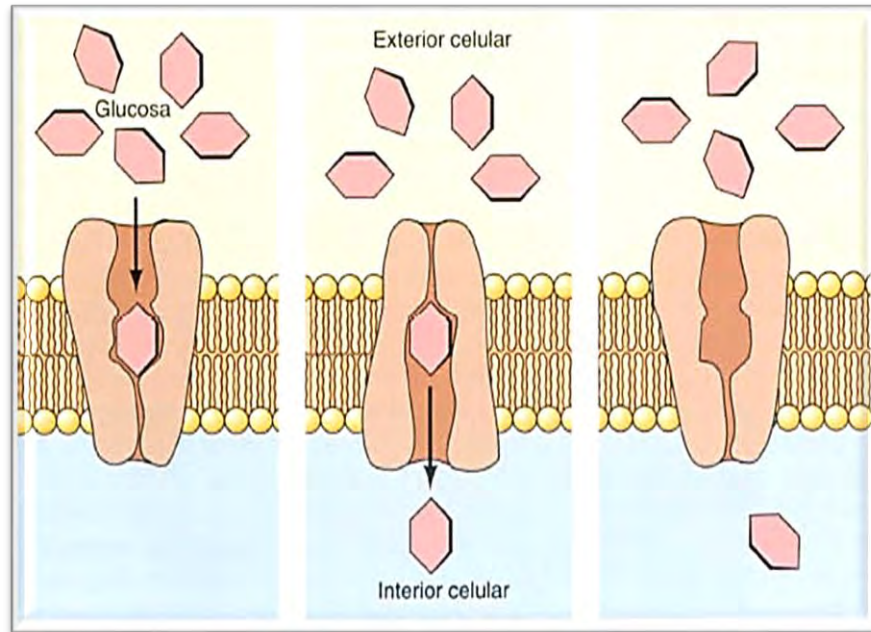


FIGURA 173.

TRANSPORTADOR DE GLUCOSA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2i8nBhZ>, Fecha de consulta 15 de junio del 2017.

¿Qué es?

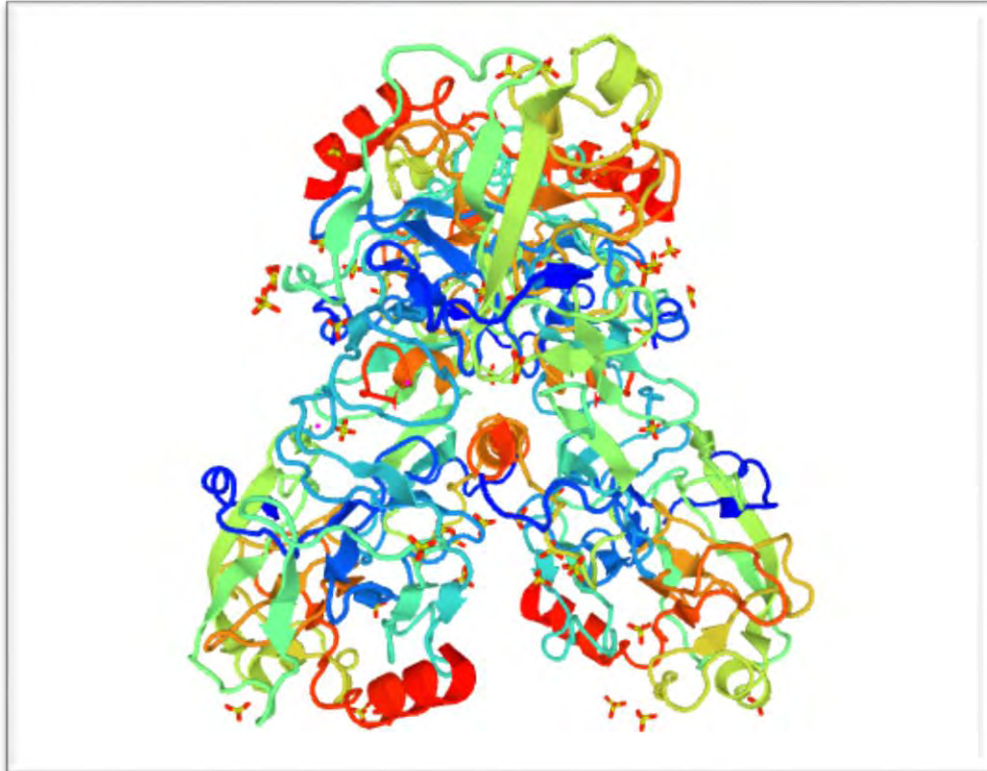
- Es una proteína que transporta glucosa por difusión facilitada (donde la glucosa pasa a favor de su gradiente de concentración. (Díaz & Burgos, 2002: 181)

Características

- Conocido también como GLUT perteneciente a una familia de 13 miembros, donde GLUT 2 es el único que tiene función en el riñón.
- Localizado en las membranas basolaterales
- Tiene 522 aminoácidos se codifica en el cromosoma 3. (Díaz & Burgos, 2002: 180)



TRIPSINA



¿Qué es?

- Es una enzima peptidasa, que rompe los enlaces peptídicos de las proteínas mediante hidrólisis para formar péptidos de menor tamaño y aminoácidos.
- Tiene actividad contra los sustratos sintéticos Boc-Phe-Ser-Arg-Mec, Boc-Leu-Thr-Arg-Mec, Boc-Gln-Ala-Arg- Mec y Boc-Val-Pro-Arg-Mec. (Uniprot, 2017: 1)
- La forma de cadena única es más activa que la forma de dos cadenas contra todos los sustratos. (Uniprot, 2017: 1)
- Participa en el proceso metabólico de la cobalamina, en la digestión principalmente. (Uniprot, 2017: 1)

Características

- También es conocido como beta-tripsina, tripsinógenon catiónico, proteasa serina 1 y tripsina I. (Uniprot, 2017: 1)
- Se divide en 2 cadenas: cadena alfa-tripsina 1 y cadena alfa-tripsina 2. (Uniprot, 2017: 1)

FIGURA 174.

ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA TRIPSINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2o3hsWo>, Fecha de consulta 13 de febrero de 2018.



TRIPTÓFANO (TRY)

- Aminoácido esencial encontrado en la mayoría de las proteínas; el cuerpo humano requiere una dosis diaria mínima de 3 mg/kg (PubChem, 2004: 1)

¿Qué es?

- No. CAS: 73-22-3
- Nombre IUPAC: ácido 2-amino-3-(1H-indol-3-il) propanoico
- Fórmula Molecular: C₁₁H₁₂N₂O₂
- PM=204.229 g/mol
- Densidad=1.34 g/cm³
- PF=228 °C (501 K)
- 9.34 pKa
- Punto Isoeléctrico= 5.86
- Codón: UGG (PubChem, 2004: 1)

Características

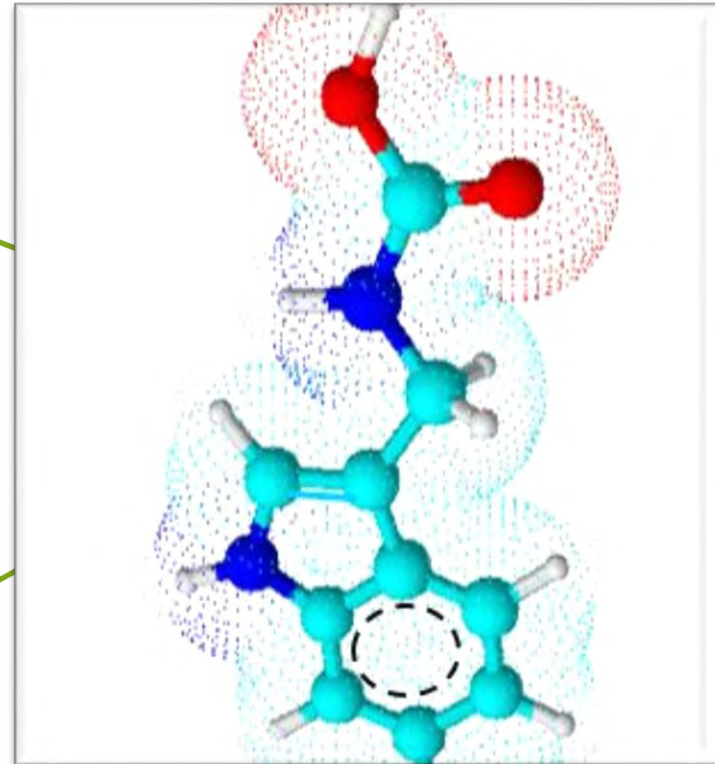


FIGURA 175.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE
TRIPTÓFANO: TRY, W
Imagen de elaboración propia.



TRIPTÓFANO 5-HIDROXILASA



¿Qué es?

- Es una monooxigenasa, oxidorreductasa.
- Participa en la conversión de L-Triptófano a 5-Hidroxitriptófano. Siendo a enzima limitante en la conversión de este aminoácido a serotonina ya que tiene poca afinidad a otros aminoácidos (UniProt, 2017: 1)

Características

- $K_m = 3 \times 10^{-5} \text{ M}$ (Mohammad-Zadeh, 2008: 189)
- Cofactor: Fe^{2+}
- Localización subcelular: citosol
- Gen codificante: TPH1 (del tipo 1 que se expresa en varios tejidos) y TPH2 (del tipo 2 que se expresa solo en tejido cerebral) (UniProt, 2017: 1)

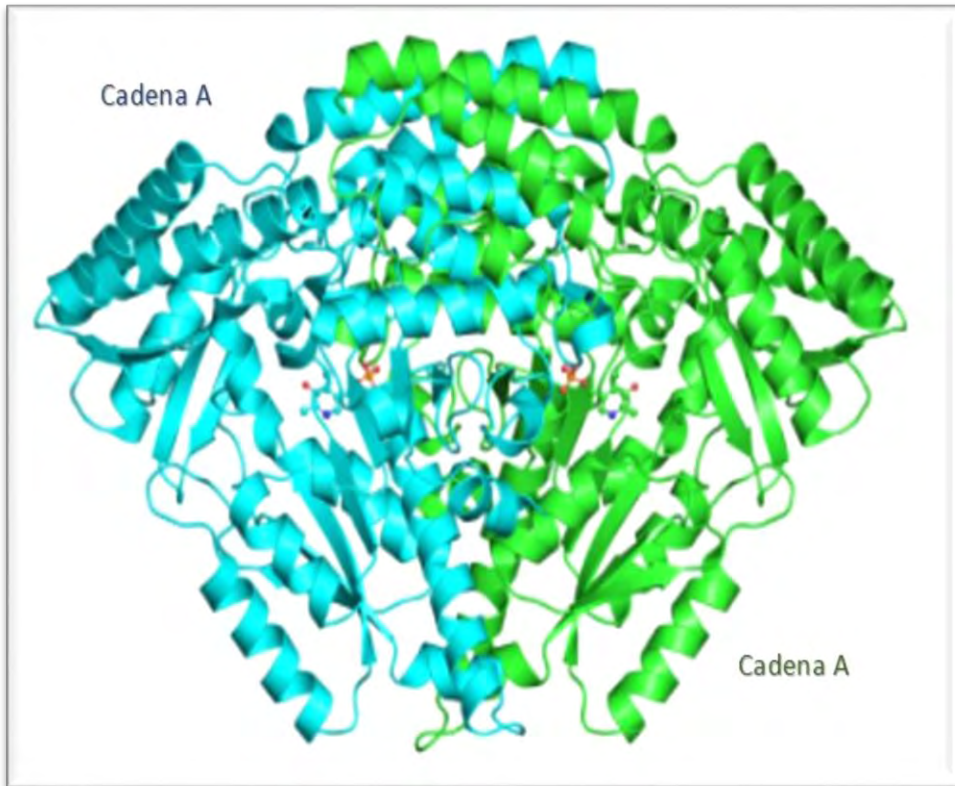
FIGURA 176.

TRIPTÓFANO 5-HIDROXILASA: TPH

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2zlqq5A>, Fecha de consulta 2 de junio del 2017.



TRIPTÓFANO DESCARBOXILASA



¿Qué es?

- Es una enzima liasa.
- Participa en la conversión de la 5-Hidroxitriptófano a 5-Hidroxitriptamina (serotonina). Sin embargo al tener afinidad por otros aminoácidos también participa en la conversión de la L-DOPA a dopamina (Burkhard, et al., 2001: 1)

Características

- Actividad liasa
- $K_m = 8 \times 10^{-5} \text{ M}$ (Mohammad-Zadeh, 2008: 189)
- Cofactor: Piridoxal 5'-fosfato
- Gen codificante: DDC
- Peso=54 KDa
- Longitud=846 aminoácidos (Burkhard, et al., 2001: 1)

FIGURA 177.

TRIPTÓFANO DESCARBOXILASA: TPD, L-AMINOÁCIDO AROMÁTICO DESCARBOXILASA O DOPA DESCARBOXILASA

Imagen modificada de: <http://bit.ly/2gQ1Kez>, Fecha de consulta 3 de junio del 2017.



TROMBINA

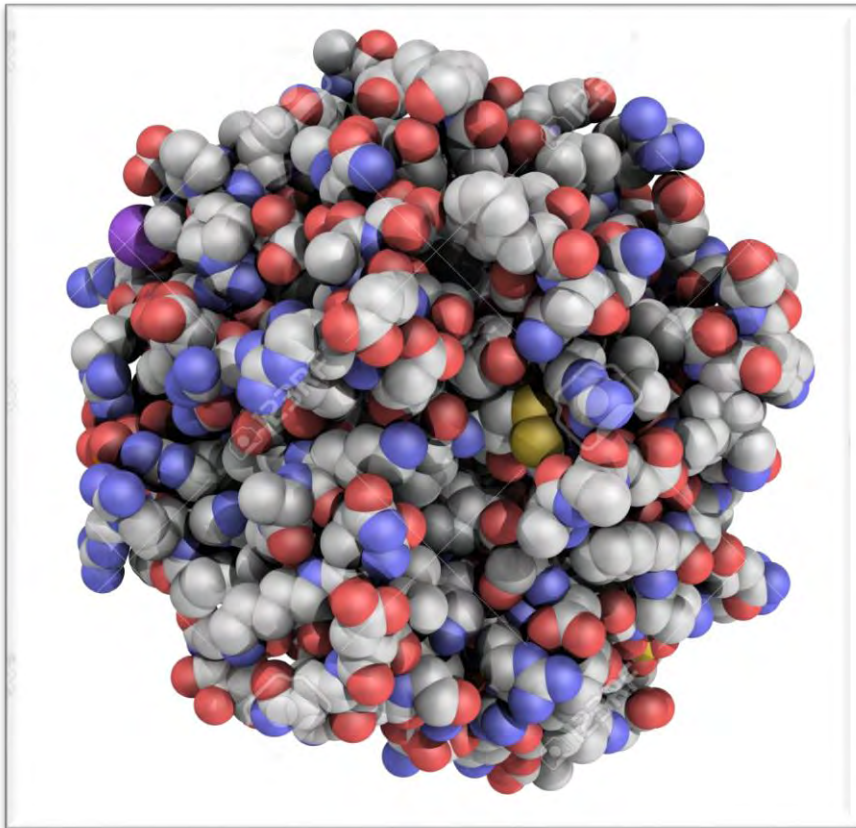


FIGURA 178.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA TROMBINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2CgOrMb>, Fecha de consulta 12 de febrero de 2018.

¿Qué es?

Características

- Es una enzima que se genera a partir de la protrombina o factor II mediante una reacción catalizada por el factor activado de Stuart (Factor Xa). (Galiano, 2010: 1)
- Escinde los enlaces después de Arg y Lys. Convierte el fibrinógeno en fibrina y activa los factores V, VII, VIII, XIII, y en complejo con la trombomodulina, activa a la proteína C. (Uniprot, 2018: 1)
- En la coagulación de la sangre juega dos papeles importantes:
Activa la degradación del fibrinógeno a monómeros de fibrina, activando además el factor XIII estabilizante de la fibrina, formando puentes covalentes entre los grupos amino y carboxilo de dos monómeros diferentes para darle mayor fuerza al coágulo.
Por otro lado, dispone de un punto de unión para la trombomodulina, un cofactor presente en las células endoteliales, que al fijarse aumenta la capacidad de la trombina para activar a la proteína C, que frena el proceso de coagulación para que no sea demasiado rápido. (Galiano, 2010: 1)
- Es una glicoproteína formada por dos cadenas de polipéptidos de 36 y 259 aminoácidos, unidas por un puente disulfuro. Una vez activada, la molécula tiene una forma más o menos esférica, en la que se han identificado tres puntos importantes:
El sitio catalítico que confiere a la molécula su propiedad de serina proteasa, donde se fija el fibrinógeno, también llamado receptor de trombina. Dos sitios para la fijación de la antitrombina III y la inactivación de la trombina cargados positivamente llamados exosito 1 y exosito 2. (Galiano, 2010: 1)



TROMBOXANO A2

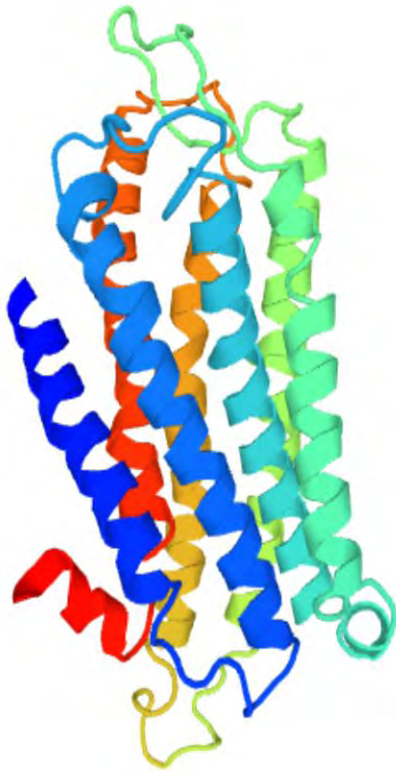
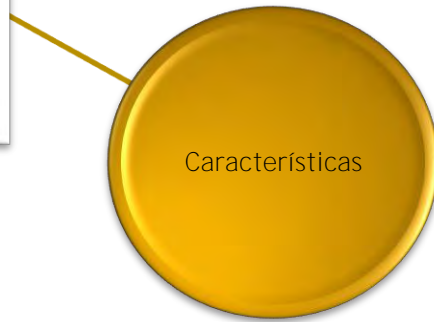


FIGURA 179.
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DEL RECEPTOR DEL TROMBOXANO A2

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2HeNGqj>, Fecha de consulta 13 de febrero de 2018.



- Es un eicosanoide derivado del ácido araquidónico.
- Se forma a partir de la liberación del ácido araquidónico, de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. (Clínica Universidad de Navarra, 2015: 1)
- La enzima ciclooxigenasa transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos (PGG₂ y PGH₂), a partir de los cuales se forma el TXA₂ mediante la acción de la enzima tromboxano sintetasa. (Clínica Universidad de Navarra, 2015: 1)
- La síntesis de TXA₂ determina un aumento del calcio citoplasmático, que procede del sistema tubular denso, contribuyendo así a la contracción plaquetaria. (Clínica Universidad de Navarra, 2015: 1)
- El TXA₂ es un potente vasoconstrictor y el inductor de la agregación de las plaquetas más intenso descubierto hasta el momento. (Clínica Universidad de Navarra, 2015: 1)
- El receptor para tromboxano A₂ (TXA₂), es un potente estimulador de la agregación de plaquetas. La actividad de este receptor está mediada por una proteína G que activa un sistema de segundo mensajero fosfatidilinositol-calcio. (Uniprot, 2017: 1)
- En el riñón, la unión de TXA₂ a los receptores TP glomerulares provoca vasoconstricción intensa y activa la fosfolipasa C. (Uniprot, 2017: 1)

TROPOMIOSINA

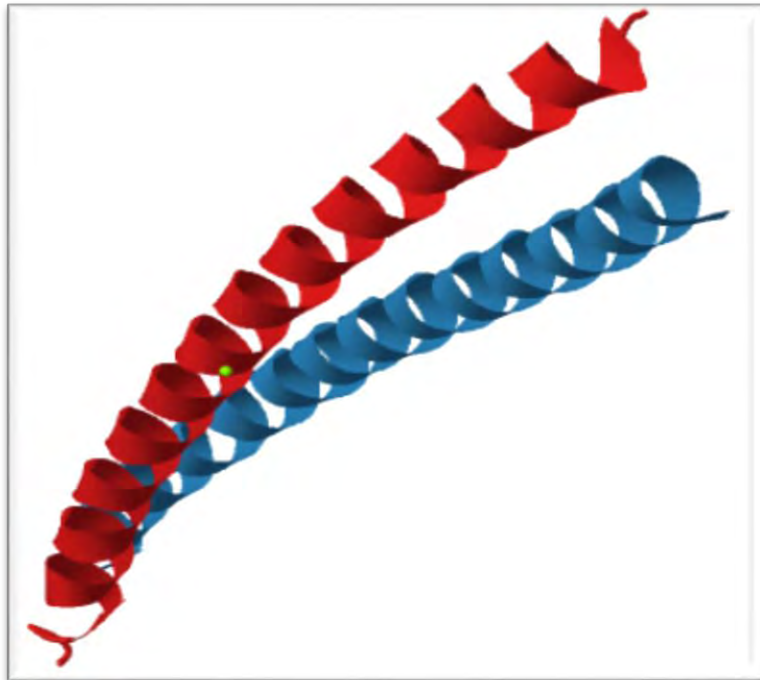


FIGURA 180.

ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LA TROPOMIOSINA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2xUCFck>, Fecha de consulta 5 de octubre del 2017.

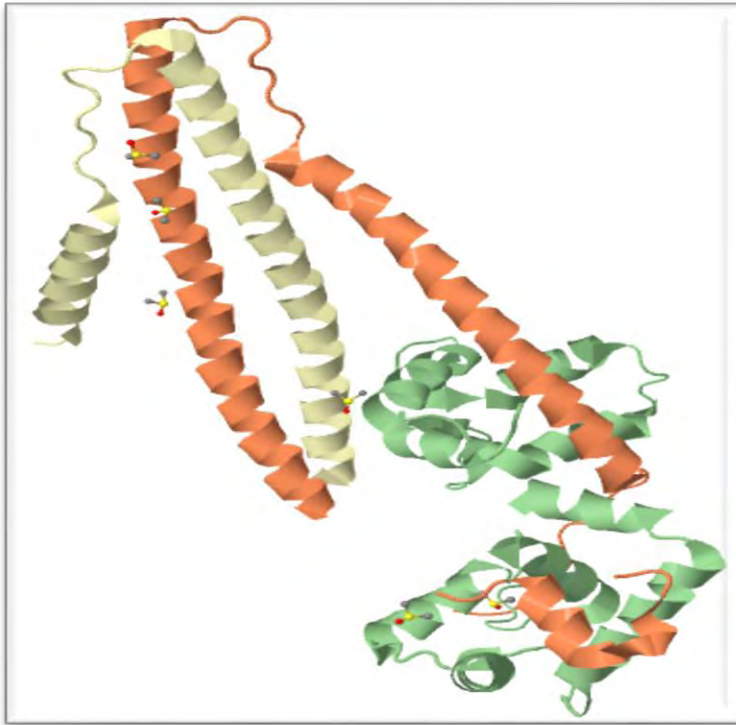
¿Qué es?

Características

- Componente proteico de los filamentos del sarcómero. Regula, junto con la tropina, las interacciones de la actina y miosina en la contracción muscular. (Clínica Universidad de Navarra, 2015: 1)
 - Se une a los filamentos de actina en células musculares y no musculares.
 - Juega un papel central, en asociación con el complejo troponina, en la regulación dependiente de calcio de la contracción muscular estriada de los vertebrados.
 - En las células no musculares está implicado en la estabilización de los filamentos de actina del citoesqueleto. (UniProt, 2017: 1)
-
- Se encuentra en el citoesqueleto, en los filamentos finos del músculo, en el citosol, membrana plasmática y sarcómero. (UniProt, 2017: 1)



TROPONINA



¿Qué es?

Características

- Es una proteína globular de aprox. 70 000 daltons reguladora de la contracción del músculo cardíaco. (Guzmán & Quiroga, 2010: 380)
- Es un como componente enlazador de calcio en el complejo troponina - tropomiosina B - actina - miosina, confiriendo sensibilidad al calcio a los filamentos de actina y miosina enlazados en cruz. (Buscador médico, 2017: 1)

- Esta formado por tres subunidades diferentes: troponina C, troponina T y troponina I., las cuales regulan la interacción de la actina con la miosina en el músculo estriado durante la contracción - relajación muscular. (Lafuente, Terrance & Broseta, 2003: 390)

FIGURA 181.

DOMINIO CENTRAL DE LA TROPONINA CARDÍACA HUMANA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2yAu3XC>, Fecha de consulta 5 de octubre del 2017.



TROPONINA C



FIGURA 182.

ESTRUCTURA SECUNDARIA DE LA TROPONINA C

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2hQ6YGU>, Fecha de consulta 5 de octubre del 2017.

¿Qué es?

- Es una subunidad polipeptídica fijadora de calcio. (Guzmán & Quiroga, 2010: 381)
- Se localiza en el citoesqueleto (complejo de troponina) y en el citosol. (UniProt, 2017: 1)

Características

- En el músculo cardíaco, TnC puede unirse a tres iones de calcio por molécula.
- Puede unirse a filamentos de actina, troponina I y troponina T.
- Participa en los procesos biológicos de contracción del músculo cardíaco, contracción del diafragma, regulación de la actividad ATPasa, regulación de la velocidad de deslizamiento del filamento muscular, morfogénesis del músculo cardíaco ventricular, entre otros. (UniProt, 2017: 1)



TROPONINA I

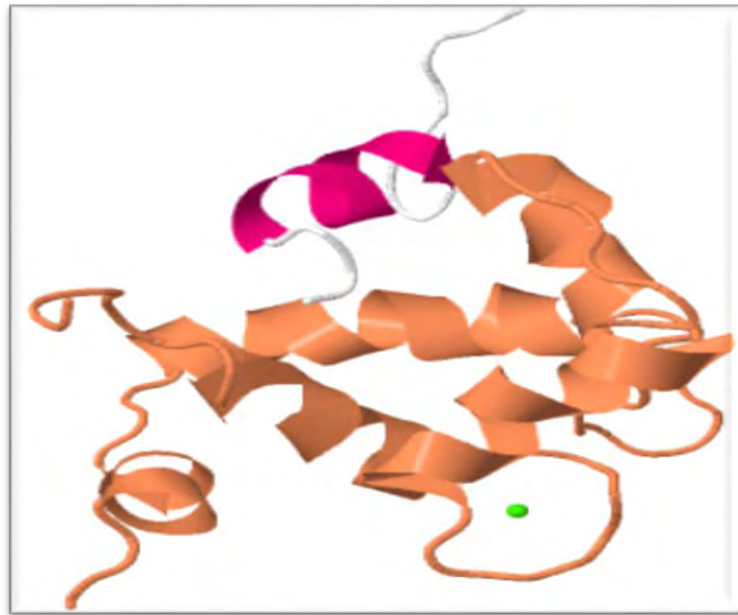


FIGURA 183.

COMPLEJO TROPONINA C – TROPONINA I UNIDOS AL CALCIO (EN VERDE)

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2yB6cHt>, Fecha de consulta 5 de octubre del 2017.

¿Qué es?

Características

- Es una subunidad polipeptídica inhibidora de la interacción actina - miosina. (Guzmán & Quiroga, 2010: 381)
- Se localiza en citoesqueleto (formando parte del complejo troponina), en el citosol, así como en las miofibrillas cardíacas y en el sarcómero. (UniProt, 2017: 1)
- Confiere la sensibilidad al calcio a la actividad actomiosina ATPasa del músculo estriado.
- Participa como inhibidor del canal de calcio, en la unión de la proteína quinasa, troponina C y troponina T, así como en la unión de iones metálicos.
- Participa en procesos biológicos como la contracción del músculo cardíaco, la homeostasis de iones de calcio celular, en el desarrollo del corazón, entre otros. (UniProt, 2017: 1)

- La troponina I cardíaca (Tnlc) tiene un peso molecular de 23 kDa.
- Se encuentra disuelta en un 2 - 3% en el citoplasma de los miocardiocitos. (Lafuente, Terrance & Broseta, 2003: 391)



TROPONINA T

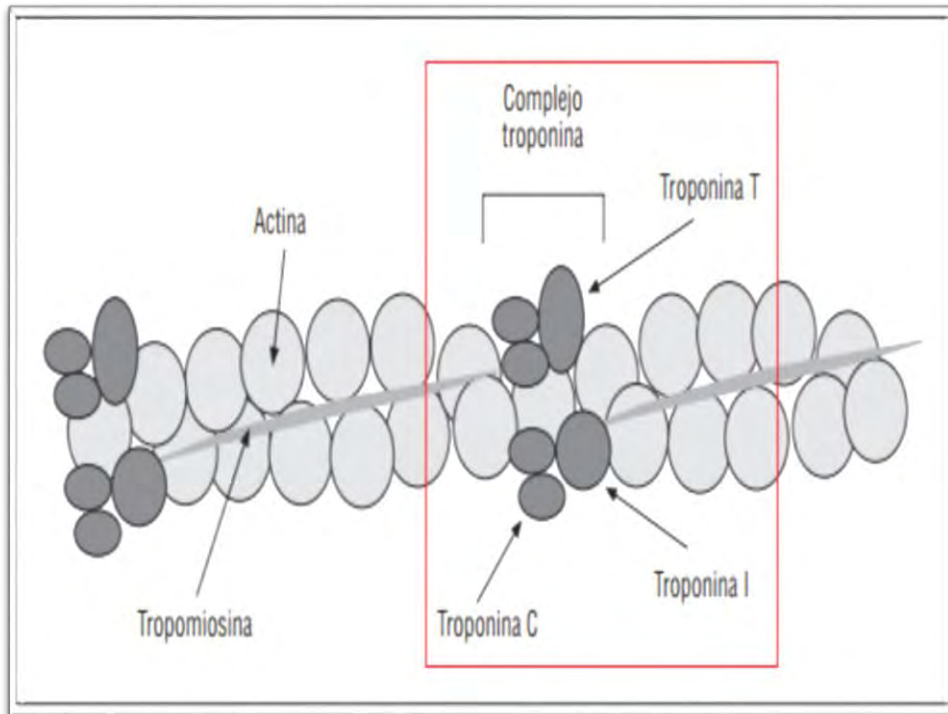


FIGURA 184.
COMPLEJO TROPONINA EN EL APARATO CONTRÁCTIL DEL MIOCITO

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2xTRE72>, Fecha de consulta 6 de octubre del 2017.

¿Qué es?

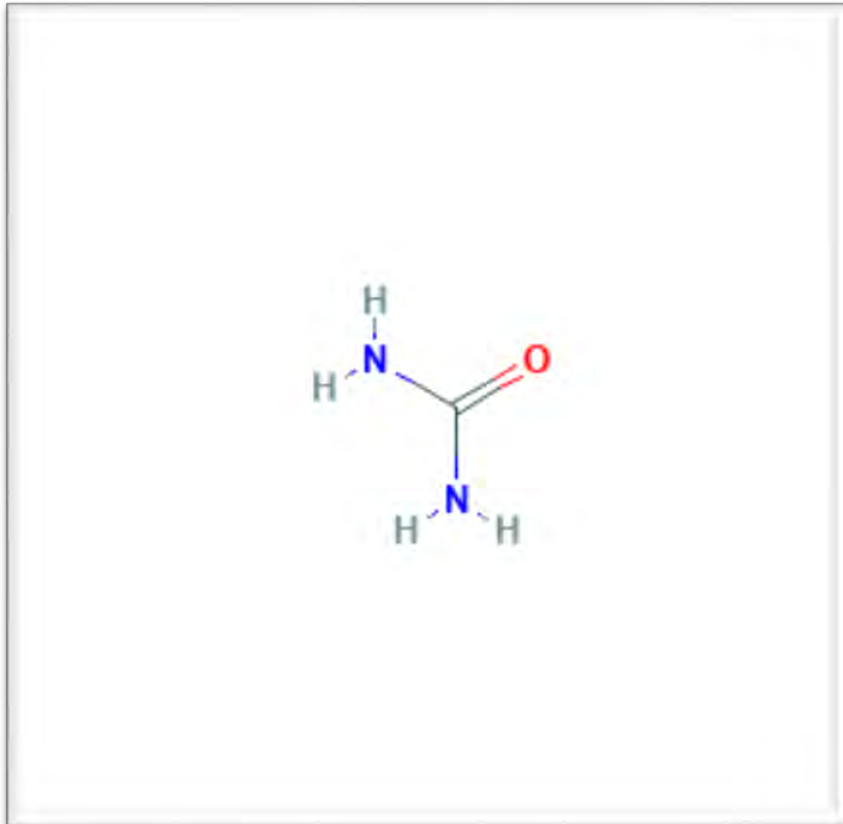
Características

- Es una subunidad polipeptídica fijadora de tropomiosina. (Guzmán & Quiroga, 2010: 381)
- La secuencia de aminoácidos de las subunidades T e I del miocardio del adulto es diferente de la del músculo esquelético, al estar codificada por genes distintos (31 aa de la troponina I y 11 aa en la troponina T).
- Estos fragmentos proteicos proporcionan la especificidad respecto del músculo esquelético. (Lafuente, Terrance & Broseta, 2003: 391)
- Se enlaza con la tropomiosina y es liberada por células musculares dañadas o lesionadas. (Buscador médico, 2017: 1)
- Participa en el proceso de formación de enlaces cruzados de actina, en la contracción del músculo cardíaco, en la heterooligomerización de proteínas, en la regulación de la velocidad de deslizamiento del filamento muscular. (UniProt, 2017: 1)

- La troponina T cardíaca (TnTc) fue la primera en ser aislada; posee un peso molecular de 33 kDa.
- Se encuentra en disolución en un 6 - 8 % en el citoplasma de los miocardiocitos. (Lafuente, Terrance & Broseta, 2003: 391)



UREA



¿Qué es?

Características

- Es un compuesto que se forma en el hígado a partir del amoníaco producido por la desaminación de aminoácidos. Es el principal producto final del catabolismo proteico y constituye aproximadamente la mitad del total de sólidos urinarios. (NCBI PubChem, 2018:1)
- Es esencialmente un producto de desecho, no tiene ninguna función fisiológica; se disuelve en sangre y se excreta por el riñón en la orina. (NCBI PubChem, 2018:1)

- Fórmula química: $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ ó NH_2CONH_2
Peso molecular: 60.056 g/mol (NCBI PubChem, 2018:1)
- Es un compuesto nitrogenado que contiene un grupo carbonilo unido a dos grupos amina con actividad diurética osmótica. (NCBI PubChem, 2018:1)
- La administración de urea eleva la osmolalidad del plasma sanguíneo, lo que aumenta el flujo de agua de los tejidos, incluidos el cerebro, el líquido cefalorraquídeo y el ojo, al líquido intersticial y al plasma, disminuyendo así la presión en esos tejidos y aumentando el flujo de orina. (NCBI PubChem, 2018:1)

FIGURA 185.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA UREA

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2EFtjo9>, Fecha de consulta 12 de febrero de 2018.



VISFATINA



FIGURA 186.
ESTRUCTURA CRISTALINA DE VISFATINA EN COMPLEJO
CON SAR154782-RP

Imagen tomada de: <http://bit.ly/2CI1Q0R>, Fecha de consulta 3 de enero del 2018.

¿Qué es?

- Conocida como un cofactor mejorador de colonias de células pre-linfocitos B, es una adipocina secretada principalmente por la grasa visceral.
- (Zulet, Puchau, & Navarro, 2007; 520)
- Tiene capacidad simultánea para facilitar la adipogénesis y mimetizar los efectos de la insulina. (Sonoli, Prasad, & Patil, 2011; 10)

Características

- Proteína de 52 kDa.
- Es activa como dímero y cada monómero contiene 491 aminoácidos.
- (Zulet, Puchau, & Navarro, 2007; 520)



REFERENCIAS

- 1) Academic. (2010). *Guanosín difosfato*. Consultado el 1 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.esacademic.com/dic.nsf/eswiki/512373>
- 2) Almena Carrasco, M. (2010). *Función del diacilglicerol en el desarrollo, activación y homeostasis de las células T*. España: Universidad Autónoma de Madrid. Consultado el 24 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://www.researchgate.net/profile/Maria-Almena/publication/311875072-Funcion-del-diacilglicerol-en-la-activacion-desarrollo-y-homeostasis-de-los-linfocitos-T/links/585eaa4108aebf17d38d525f/Funcion-del-diacilglicerol-en-la-activacion-desarrollo-y-homeostasis-de-los-linfocitos-T.pdf>
- 3) Andronov L. (2017). *Estructura molecular de la albúmina de suero*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: <https://es.dreamstime.com/imagen-de-archivo-libre-de-regal%C3%ADas-estructura-molecular-de-la-alb%C3%BAmina-de-suero-image28237876>
- 4) Aniname. (2010). *Aceite Diacilglicerol ¿Saludable o solamente un mito?* Consultado el 24 de septiembre del 2017. Disponible en: http://portal.aniname.com/imp_237.shtml
- 5) Astner, I., Schulze, J.O., van den Heuvel, J.J., Jahn, D., Schubert, W.-D., & Heinz, D.W. (2005). *5-Aminolevulinate Synthase from Rhodobacter capsulatus*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.rcsb.org/structure/2BWN>

- 6) Bailón, L. (2003). *Atlas de pruebas bioquímicas para identificar bacterias*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en UNAM: <https://microbitos.files.wordpress.com/2010/06/atlasmicrobiologia1.pdf>
- 7) Ball, H., Duff, R., & Prokop, J. (2013). *Leptin and leptin receptor: Analysis of a structure to function relationship in interaction and evolution from humans to fish*. Consultado el 03 de enero de 2018, Disponible en NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513635/figure/F2/>
- 8) Bardají, A. (2005). *El papel de las troponinas en el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos* en Revista Española de Cardiología. 5. 19C – 25C p. Consultado el 6 de octubre del 2017. Disponible en: http://appswl.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13083419&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=38&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=25v5nSupl.Ca13083419pdf001.pdf&anuncioPdf=ERROR_publici_pdf
- 9) Beas, C. (2005). *Glutamato*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en Ciencia: http://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56_3/glutamato.pdf
- 10) Bender, M. L. & Brubacher, L. J. (1977). *Catálisis y acción enzimática*. España: Reverté.



- 11) Benitez, M., & Carrasco, C. (2010). *Síndrome de Kallmann*. Consultado el 14 de septiembre de 2017, Disponible en Hormona Luteinizante (LH): <http://hormonaluteinizante.blogspot.mx/2010/07/patologias-por-deficiencia-de-lh.html>
- 12) Bensaccount. (2007). *File: Adenylyl cyclase.png*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Adenylyl_cyclase.png
- 13) Berg, J.M. (2008). *Bioquímica*. España: Reverté.
- 14) *Beta Globin Protein Structure*. (2014). Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en humanbetaglobin: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://humanbetaglobin.weebly.com/beta-globin-protein-structure.html&qws_rd=cr&dcr=0&ei=kR99WpHXH4X1zqLyhKHqBq
- 15) BioCancer. (2010). *Calmodulina*. Consultado el 2 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.biocancer.com/journal/1113/34-calmodulina>
- 16) Biopsicología. (2017). *Sistema de neurotransmisión colinérgica*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <http://163.178.103.176/CasosBerne/3cMusculo/Caso13-2/HTMLC/CasosB2/Dantroleno/acetilcolina.htm>

- 17) Biorom. (2017). *Dedos de Zinc*. Consultado el 15 de junio del 2017. Disponible en: http://www.biorom.uma.es/contenido/av_bma/apuntes/T6/dedoZn.html
- 18) BIOZENTRUM. (2014). *Q02817 (MUC2_HUMAN)*. Consultado el 3 de febrero de 2018, Disponible en SWISS MODEL: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/Q02817?csm=85CD7571FB9A5663>
- 19) Blanco, F., Pérez, A., & Palomera, X. (2008). *Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular*. *Medicina clínica*, 124(10), 338-95. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/diabetes/adiponectina-un-nuevo-nexo-entre-obesidad-resistencia-a-la-insulina-y-enfermedad-cardiovascular.pdf>
- 20) Bloom, S., & Tan, T. (2013). *Pancreatic Polypeptide*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en Science Direct: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/pancreatic-polypeptide>
- 21) Blueringmedia. (2018). *Magnesium*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <https://es.dreamstime.com/stock-de-ilustraci%C3%B3n-representaci%C3%B3n-del-diagrama-del-magnesio-del-elemento-image59013293>



- 22) Blueringmedia. (2018). *Potassium*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <https://es.dreamstime.com/stock-de-ilustraci%C3%B3n-representaci%C3%B3n-del-diagrama-del-potasio-del-elemento-image59012895>
- 23) Blueringmedia. (s.f.). *Representación del diagrama del fósforo del elemento*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en Dreamstime: <https://es.dreamstime.com/stock-de-ilustraci%C3%B3n-representaci%C3%B3n-del-diagrama-del-f%C3%B3sforo-del-elemento-image59014452>
- 24) Boron, W., & Boulpaep, E. (2017). *Fisiología Médica (3º)*. España: ELSEVIER.
- 25) BRMB. (2017). *BMRB Featured System: Lysozyme*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en Biological Magnetic Resonance Data Bank: <http://www.bmrb.wisc.edu/featuredSys/Lysozyme/>
- 26) Burkhard, P., Dominici, P., Borri-Voltattomi, C., Jansonius, J.N. & Malashkevich, V.N. (2001). *Crystal Structure of DOPA decarboxylase*. Consultado el 3 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1js6>
- 27) Buscador médico. (2017). *Fosfolipasas*. Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.lookformedical.com/definitions.php?q=Fosfolipasas&lang=2>



- 28) Buscador médico. (2017). *Guanosina difosfato*. Consultado el 1 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.lookformedical.com/search.php?q=Guanosina+Difosfato&lang=2>
- 29) Buscador médico. (2017). *Troponina*. Consultado el 6 de octubre del 2017. Disponible en: <https://lookformedical.com/definitions.php?q=Troponina&lang=2>
- 30) Busch, L., & Borda, E. (2009). *Mucinas salivales: estructura química, mecanismos de liberación y participación en la defensa no inmunológica de la cavidad bucal*. Revista de la Facultad de Odontología (UBA), 24(56/57), 9-16. Consultado el 3 de febrero de 2018, Disponible en <http://www.odon.uba.ar/revista/2009vol24num56-57/art1.pdf>
- 31) Cacycle. (2005). *File: GDP chemical structure.png* Consultado el 1 de octubre del 2017. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GDP_chemical_structure.png
- 32) Cai, Y., Cronin, C., & Engel, A. (2004). *Choline acetyltransferase structure reveals distribution of mutations that cause motor disorders*. The EMBO Journal, 23, 2047-2058. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC424412/pdf/7600221a.pdf>
- 33) Carrapos, M. (2014). *adiponectina*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en BioDAM: <https://biodam93.wordpress.com/tag/adiponectina/>



- 34) Carrero, I. & Herráez, A. (2017). *El mundo de los lípidos*. Consultado el 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://biomodel.uah.es/model2/lip/gpl-func.htm>
- 35) Carrero, I. & Herráez, A. (2017). *Lipoproteínas*. Consultado el 4 de octubre de 2017. Disponible en: <http://biomodel.uah.es/model2/lip/lipoproteinas.htm>
- 36) Carrero, I. & Herráez, A. (2018). *El mundo de los lípidos: ácidos biliares y sales biliares*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://biomodel.uah.es/model2/lip/biliares.htm>
- 37) Castro Ferreira, R.; Fontes Carvalho, R.; Falcão Pires, I. & Leite Moreira, A. F. (2010). *Papel de la titina en la modulación de la función cardíaca y sus implicaciones fisiopatológicas*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/abc/v96n4/es_aop01311.pdf
- 38) Castro, Enrique. (2004). *Fisiología molecular: contracción muscular*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.personales.ulpgc.es/ecastro.dbbf/Descargas/Transparencias/Musculo2004.pdf>
- 39) Cerveró, F. (1998). *Definiendo el papel de la sustancia P en el dolor* en Revista de la Sociedad Española del Dolor. 5 (4). pp. 269 – 270.
- 40) Charo, I. F.; Nannizzi, L.; Phillips, D. R.; Hsu, M. A. & Scarborough, R. M. (1991). *Inhibition of fibrinogen binding to GP IIb-IIIa by a GP IIIa peptide* en The Journal of Biological Chemistry. Estados Unidos. 266 (3). pp. 1415 – 1421.



- 41) ChEBI. (2017). *CHEBI: 16526 – carbon dioxide*. Consultado el 25 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:16526>
- 42) Chemblink. (2016). *Somatostatin*. Consultado el 14 de septiembre de 2017, Disponible en Chemblink: <http://www.chemblink.com/products/51110-01-1.htm>
- 43) Chemocare. (2018). *Hipokalemia (niveles bajos de potasio en sangre)*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/side-effects/Hipokalemia.aspx>
- 44) ChemSpider. (2015). *CSID: 274. Carbon dioxide*. Consultado el 25 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.274.html>
- 45) ChemSpider. (2015). *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*. Consultado el 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21169207.html>
- 46) Ciaraldi, T., Phillips, S., & Chandran, M. (2003). *Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? Diabetes care*, 26(8), 2442-2450. Consultado el 02 de enero de 2018, Disponible en | <http://care.diabetesjournals.org/content/26/8/2442>

- 47) Claros M., G. (2011). *Dedo de Zn*. Consultado el 3 de octubre del 2017. Disponible en: http://www.biorom.uma.es/contenido/av_bma/apuntes/T6/dedoZn.html
- 48) Claros, M. G. et.al. (2010). BioRom2011: ayudas al aprendizaje de bioquímica, biotecnología y biología molecular. *Quimotripsina*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.biorom.uma.es/contenido/UIB/Jmoldesarrollo/quimotripsinajmol/quimotripsinajmol.html>
- 49) ClaseV. (2014). *Fosfolipasas*. Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: http://clasev.net/v2/pluginfile.php/8257/mod_resource/content/2/PBM%20%20junio.pdf
- 50) Clínica DAM. (2009). *HAD*. Consultado el 12 de junio del 2017. Disponible en: <https://www.clinicadam.com/salud/5/003702.html>
- 51) Clínica DAM. (2017). *Análisis de la hormona estimulante de la tiroides*. Consultado el 10 de junio del 2017. Disponible en: <https://www.clinicadam.com/salud/5/003684.html>
- 52) Clínica DAM. (2018). *Análisis de magnesio en suero*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.clinicadam.com/salud/5/003487.html>



- 53) Clínica Universidad de Navarra. (2015). *Diacilglicerol (DAG)*. Consultado el 24 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/diacilglicerol-dag>
- 54) Clínica Universidad de Navarra. (2015). *Fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato (PIP2)*. Consultado el 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/fosfatidil-inositol-45-bisfosfato-pip2>
- 55) Clínica Universidad de Navarra. (2015). *Protoporfirina*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/protoporfirina>
- 56) Clínica Universidad de Navarra. (2015). *Tromboxano A2*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/tromboxano-a2>
- 57) Clínica Universidad de Navarra. (2015). *Tropomiosina*. Consultado el 5 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/tropomiosina>
- 58) Colmenares, A. (2017). *Cloro gaseoso: fórmula, efectos, usos y riesgos*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.lifeder.com/cloro-gaseoso/>
- 59) Constanzo S., L. (2014). *Fisiología*. (5°). España: ELSEVIER.



- 60) Contreras, M., Bonilla, D., & Pérez, E. (2015). *Niveles elevados de interleucina asociados a efectos sistémicos y locales en artritis reumatoide*. *El residente*, 10(1), 38-42. Consultado el 02 de enero de 2018, Disponible en <http://www.mediagraphic.com/pdfs/residente/rr-2015/rr151f.pdf>
- 61) CZV. (2014). *DNAsa*. Consultado el 03 de febrero de 2018, Disponible en tecnología médica mención morfofisiopatología y citodiagnóstico: <http://morfoudec.blogspot.mx/2010/04/dnasa.html>
- 62) Davis, R.E. & Whitten, K.W. (2008). *Química*. (8^o). México: Cengage Learning.
- 63) De Erice, E., & González, J. (2012). *Biología: la ciencia de la vida* (2^o). México: McGrawHill.
- 64) De Vos, A.M. & Ultsch, M. (2011). *Human Growth Hormone Bound To Single Receptor*. Consultado el 8 de junio del 2017. Disponible en: <https://pdj.org/mine/summary/1a22>
- 65) DeCS. (2017). *5-Lipooxigenasa*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <https://decs.es/compuestos-quimicos-y-drogas/5-lipooxigenasa-araquidonato/>
- 66) Devlin, T. (2004). *Bioquímica; Libro de texto con aplicaciones clínicas*. (4^o). España: REVERTE.
- 67) Díaz Hernández, D. & Burgos Herrera, L. (2002). *¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular?* En *Revista Scielo Colombia*. 15(3). 179-189 p. Consultado el 15 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v15n3/v15n3a4.pdf>



- 68) Doctissimo. (2018). *Fibrina*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.doctissimo.com/mx/salud/diccionario-medico/fibrina>
- 69) Dream. (2016). *Qué es la sangre y cómo funciona*. Consultado el 4 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.youbioit.com/en/article/shared-information/26725/que-es-la-sangre-y-como-funciona>
- 70) DrugBank. (2007). *Parathyroid hormone*. Consultado el 02 de febrero de 2018, Disponible en Drugbank: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB05829>
- 71) EcuRed. (2007). *Fósforo (sustancia)*. Consultado el 05 de febrero de 2018, Disponible en EcuRed: <https://www.ecured.cu/F%C3%B3sforo>
- 72) EcuRed. (2017). *Calcio*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://www.ecured.cu/Calcio>
- 73) EDU. (2018). *Correlaciones clínicas*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.uaz.edu.mx/histo/qartext/199.htm>
- 74) EMBL-EBI. (2008). *Cortisol*. Consultado el 02 de enero de 2018, Disponible en ChEBI: <http://www.ebi.ac.uk/chebi/chebiOntology.do?chebid=CHEBI:17650>
- 75) ExPASy. (2017). *Enzyme entry: EC 3.1.4.11* Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://enzyme.expasy.org/EC/3.1.4.11>

- 76) Facultad de Química UNAM. (2017). *Lipoproteínas*. Consultado el 4 de octubre del 2017. Disponible en: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Seminario-Lipoproteinas_26583.pdf
- 77) Filella, X., Molina, R., & Ballesta, A. (2002). *Estructura y función de las citocinas*. *Medicina integral*, 39(2), 63-71. Consultado el 02 de enero de 2018, Disponible en file:///C:/Users/rouss/Downloads/13026682_S300_es.pdf
- 78) Flores Vieyra, R.; Raya Pérez, J.C. & Torres Márquez, M.E. (2005). *Proteínas cinasas dependientes de Ca²⁺: características y activación* en *Revista de Educación Bioquímica del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina UNAM*. 24(3,4). 74 – 80 p. Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: http://uiip.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2005/03/f_74-80_PCinasas.pdf
- 79) Flórez, J. (2005). *Farmacología Humana*. 4°. España: MASSON.
- 80) Food News Latam. (2015). *¿Qué es el ácido acético y cuál es su aplicación?* Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.foodnewslatam.com/sectores/3618-%C2%BFqu%C3%A9-es-el-%C3%A1cido-ac%C3%A9tico-y-c%C3%BAal-es-su-aplicaci%C3%B3n.html>
- 81) Fragoso, J., Martínez, M., & Vargas, G. (2013). *El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética*. *Gaceta Médica de México*., 149, 521-30. Consultado el 03 de enero de 2018, Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/qm-2013/qm135q.pdf>



- 82) Francois Ricard, D. O. (2009). *Tratado de osteopatía visceral y medicina interna. Sistema digestivo*. España: Médica panamericana.
- 83) Frey, R., & Casiday, R. (2006). *Hemoglobin and the Heme Group: Metal Complexes in the Blood for Oxygen Transport*. Consultado el 05 de febrero de 2018, Disponible en Washington university: http://www.chemistry.wustl.edu/~edudev/LabTutorials/CourseTutorials/Tutorials/Hemoglobin/hemo_06.htm
- 84) Fujiwara, R., Yokoi, T., & Nakajima, M. (2016). *Structure and Protein–Protein Interactions of Human UDP-Glucuronosyltransferases*. Consultado el 05 de febrero de 2018, Disponible en Frontiers in Pharmacology: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00388/full>
- 85) Galiano Ramos, A. (2010). *Glicoproteínas GIIa/IIIb*. Consultado el 9 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.igb.es/monografia/fichas/ficha096.htm>
- 86) Galiano Ramos, A. (2010). *Trombina*. Consultado el 12 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.igb.es/monografia/fichas/ficha021.htm>

- 87) García Bello, D. (2016). *La leche*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://elamoruniversalenexpansion.blogspot.mx/2016/08/la-leche.html>
- 88) García M.A., Reyes T.G. & Flores C. (2017). Revisión farmacológica. *Antiinflamatorios no esteroideos*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/familiar/atfm105/rev-farma.html>
- 89) García Sáinz, J.A. (2011). *Receptores acoplados a proteínas G y su desensibilización* en Revista Odontológica Mexicana, UNAM. 15(4). 210 – 213p.
- 90) Garijo Soler, E. (2012). *Fosfolípidos*. Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.biopsicologia.net/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/5.3.1.-fosfol%C3%ADpidos>
- 91) Generalfmv. (2017). *Calcium atom on a white background*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: https://www.123rf.com/photo_50573762_calcium-atom-on-a-white-background.html



- 92) Genomasur. (2017). *Bomba sodio potasio*. Consultado el 25 de junio del 2017. Disponible en: https://www.google.com.mx/search?q=bomba+sodio+potasio&safe=active&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjD-IOOkbrXAhUFbiYKHT2wCj0Q_AUICiqB&biw=1366&bih=588#imgrc=F-QwILdEIBqxmM:
- 93) Glorieux, F., & Arnaud, R. (2016). *25-Hydroxyvitamin D-1 α -Hydroxylase (CYP27B1)*. Consultado el 3 de febrero de 2018, Disponible en Science Direct: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/25-hydroxyvitamin-d3-1-alpha-hydroxylase>
- 94) Gómez, R., Conde, J., & Reino, J. (2009). *Las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación*. Reumatología clínica, 5(S1), 6-12. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2013/rr133c.pdf>
- 95) González M., Ambrosio, K., & Sánchez, S. (2006). *Regulación neuroendocrina del hambre, la saciedad y el mantenimiento del balance energético*. Mediagraphic, VIII(3), 191-200. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/invsal/isq-2006/isq063i.pdf>
- 96) Guzmán D., A.M. & Quiroga G, T. (2010). *Troponina en el diagnóstico de infarto al miocardio: consideraciones desde el laboratorio clínico* en Revista Médica de Chile. 138. Chile. 379 – 382p. Consultado el 5 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138n3/art20.pdf>



- 97) Hall, J. & Arthur, G. (2011). *Tratado de Fisiología Médica*. (12º). España: ELSEVIER.
- 98) Hamosh, A. (2016). *Integrin, Beta-3; ITGB3*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/173470>
- 99) Hamza, T., Bamett, J., & Li, B. (2010). *Interleukin 12 a key inmuno regulatory lytokine in infection applications. International Journal of molecular Sciences, 11, 789-806*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en [file:///C:/Users/rouss/Downloads/ijms-11-00789%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/rouss/Downloads/ijms-11-00789%20(1).pdf)
- 100) Hefei TNJ Chemical Industry. (2018). *Citrato trisódico Citrato de sodio CAS 68-04-2*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: http://es.tnjchem.com/sodium-citrate-powder-trisodium-citrate-as-food-additives_p373.html
- 101) Heinz, D.W. et.al. (1996). 1GYM. *Phosphatidylinositol-specific phospholipase C in complex with glucosamine-(alpha-1-6)-myo-inositol*. Consultado el 30 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=1GYM&bionumber=1>
- 102) Hernández, M. (2016). *Estructura cuaternaria*. Consultado el 11 de febrero de 2018, Disponible en Universitat: http://umh1025.edu.umh.es/wp-content/uploads/sites/837/2015/09/Tema-2.3-Prote%C3%ADnas_Parte3.pdf



- 103) Higdon, J.; Drake, V. J.; Obarzanek, E. & Sandoval, G. (2012). *Sodio*. Consultado el 12 de febrero de 2018. Disponible en: <http://lpi.oregonstate.edu/es/mic/minerales/sodio>
- 104) Hill, M. (2014). *Human Chorionic Gonadotropin*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en Embryology: [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Human Chorionic Gonadotropin](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Human%20Chorionic%20Gonadotropin)
- 105) Hill, R.W.; Wyse, G.A. & Anderson, M. (2006). *Fisiología animal*. España: Medica Panamericana.
- 106) Holt, E. (2009). *Basic Medical Endocrinology*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en Google Libros: https://books.google.com.mx/books?id=qjpi2MYVKGAC&pg=PA121&lpg=PA121&dq=PPY+peptide+pancreatic+structure&source=bl&ots=p4l_5M0ISP&sig=RJtmT9ArHbF3DbxevuC5QPypCLQ&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiOm9fNmcnYAhVCyoMKHTebCaM4ChDoAQhNMAc#v=onepage&q&f=false
- 107) Hooley, E., McEwan, P.A. & Emsley J. (2007). *Molecular modeling of the prekallikrein structure provides insights into high-molecular-weight kininogen binding and zymogen activation* en *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 5(1). 2461-2466 p. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2007.02792.x/pdf>



- 108) Houdusse, A. et.al. (1999). 1B7T. *Myosin digested by papain*. Consultado el 5 de octubre del 2017. Disponible en: <https://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=1B7T&bionumber=1>
- 109) Huguet, J., Rius, B., & Lopez, F. (2007). *Transtornos nutricionales: fisiopatología*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en Soporte Nutricional en el paciente Oncológico: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_05.pdf
- 110) Iculig. (2018). *Estructura de la trombina, coagulación de la sangre*. Consultado el 12 de febrero de 2018. Disponible en: https://es.123rf.com/photo_22949307_estructura-de-la-trombina-coagulaci%C3%B3n-de-la-sangre-enzima-mol%C3%A9cula-de-alfa-trombina-humana-es-una-prote%C3%ADna-.html
- 111) Igarashi, H., Fujimari, N., & Ito, T. (2011). *Vasoactive intestinal peptide and VIP receptor-elucidation of structure and function for therapeutic application. International Journal of clinical medicine (2)*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en <https://pdfs.semanticscholar.org/1c77/0c164745b706bb8da63dc72c39b687de9a06.pdf>
- 112) Instituto Nacional del Cáncer. (2018). *Secretina*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/secretina>



- 113) IPCS CE. (2009). Fichas Internacionales de Seguridad química: Cloro. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/101a200/nspn0126.pdf>
- 114) IQB. (2004). *Metabolismo de porfirinas y hemos*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <http://iqb.fcien.edu.uy/pdf/porfirinas%202004.pdf>
- 115) Jarabo, C. (2010). *Glucosa*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en Biopsicologia.net: <http://www.biopsicologia.net/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/6.1.-glucosa>
- 116) kamimura, D., Arima, Y., & Hirano, T. (2014). *IL-6 and inflammatory disease?* Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en Cytokine Frontiers: Regulation of Immune Responses in Health and Disease: <file:///C:/Users/rouss/Downloads/9784431544418-c1.pdf>
- 117) Karam Francisco, J.C. (2015). *Determinantes estructurales que regulan la función de la isoforma beta de la fosfatidilinositol 4-fosfato 5-kinasa*. Consultado el 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/666370>



- 118) Karp, G. (2009). *Biología celular y molecular: Conceptos y experimentos* (5°). México: McGrawHill.
- 119) KEGG. (2002). *Enzyme: 3.1.4.11*. Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ec:3.1.4.11
- 120) King, W. (2016). *Síntesis del porfobilinógeno y el Hem*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/heme-porphyrin-sp.php>
- 121) Koeppen, B., & Staton, B. (2009). *Fisiología* (6°). Amsterdam: Elsevier.
- 122) Koolman, J. & Röhm, K.H. (2004). *Bioquímica: texto y atlas*. (3°). Alemania: Médica panamericana.
- 123) Koolman, J. & Röhm, K.H. (2012). *Bioquímica humana: texto y atlas*. (4°). España: Medica Panamericana.
- 124) Kruse, A., Kobilla, B., & Gautam, D. (2014). *Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development*. Nature Reviews Drug Discovery volume, 13, 549–560. Consultado el 02 de febrero de 2018, Disponible en <https://www.nature.com/articles/nrd4295>
- 125) Lafuente Gormaz, C.; Terrance de Juan, I. & Broseta Viana, L. (2003). *Utilidad clínica de las troponinas cardíacas en Medicina Clínica*. 120(10). 389 – 394 p. Consultado el 5 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-utilidad-clinica-las-troponinas-cardiacas-13044726>



-
- 126) Lenntech BV. (2017). *Oxígeno – O*. Consultado el 4 de octubre del 2017. Disponible en: <https://www.lenntech.es/periodica/elementos/o.htm>
- 127) Lenntech. (2018). *Sodio – Na*. Consultado el 12 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.lenntech.es/periodica/elementos/na.htm>
- 128) Levnte. (2009). *Enzimas digestivas y su importancia para sostener la vida (Parte III)*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en Linea y Salud: <http://www.lineaysalud.com/nutricion/enzimas-digestivas>
- 129) Li, M.X.; Spyrapopoulos, L. & Sykes, B.D. (1999). 1MXL. *Structure of cardiac troponin C – troponin I complex*. Consultado el 5 de octubre del 2017. Disponible en: <https://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=1MXL>
- 130) Liddle, R. (2015). *Vasoactive intestinal polypeptide*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en Upto Date: <https://www.uptodate.com/contents/vasoactive-intestinal-polypeptide>
- 131) Linear Chemicals. (2017). *Creatinina*. Método cinético colorimétrico. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: http://www.linear.es/ficheros/archivos/37_1123005C.pdf
- 132) Litchmaier N. (2008). *Bicarbonato de sodio*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Bicarbonato_de_sodio#/media/File:SodiumBicarbonate.svg



- 133) Lucena, Arocha & Guerrero. (2007). *Fibrinectina*. Estructura y funciones asociadas a la hemostasia en *Revista Investigación Clínica*. 48(2). 249-262 p. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v48n2/art12.pdf>
- 134) Madison Spring. (2009). *SRD5A2: 5-alpha-reductase type 2 and Male Pattern*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://stewartgen677s09.weebly.com/protein-data.html>
- 135) Maidana, P., Gómez, L., & Elissondo, N. (2008). *Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras*. *Bioquímica Clínica*, 42(1), 17-33. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v42n1/v42n1a04.pdf>
- 136) Maloney C. (2015). *Las emociones y la bioquímica*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <https://lovelybioquimica.wordpress.com/2015/01/07/las-emociones-y-la-bioquimica/>
- 137) Mandal A. (2017). *Propiedades del DNA*. Consultado el 2 de abril de 2017. Disponible en: [https://www.news-medical.net/life-sciences/DNA-Properties-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/DNA-Properties-(Spanish).aspx)
- 138) Martinez Conde, A. & Mayor, P. (S/A). *Transporte activo primario*. Consultado el 3 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.lab314.com/bioenergetica/transporteactivo15.pps>



-
- 138) Martínez Conde, A. & Mayor, P. (S/A). *Transporte activo primario*. Consultado el 3 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.lab314.com/bioenergetica/transporteactivo15.pps>
- 139) Martínez J. (2017). *La Célula*. Consultado el 15 de junio del 2017. Disponible en: <http://elmodernoprometeo.blogspot.mx/>
- 140) Masgrau, J., & Barrero, M. (2001). *El proteinograma en medicina clínica*. Medicina Integral, 38(9), 404-409. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en file:///C:/Users/rouss/Downloads/13022954_S300_es.pdf
- 141) Mathews, C., & Van, H. (2002). *Bioquímica*. España: PEARSON EDUCATION.
- 142) Medicina Molecular FIBAO. (2007). *Tirosina*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://medmol.es/glosario/34/>
- 143) Medina, D., Ortega, E., & Zavala, L. (2010). *Frecuencia del síndrome de Gilbert en el estado de Sinaloa*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en INAPI sinaloa: http://sistemanodalsinaloa.gob.mx/archivoscomprobatorios/15_memoriaextenso/442.pdf
- 144) Medivisor. (2016). *The Central Dogma of Biology*. Consultado el 6 de junio del 2017. Disponible en: <https://medivisor.com/blog/2016/05/25/understanding-oncology-2016-dna/>



- 145) MedlinePlus. (2017). *Calcio en la dieta*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002412.htm>
- 146) Meléndez Hevia, E. (2011). Instituto del Metabolismo Celular. *Eliminación de colesterol*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.metabolismo.biz/web/7-eliminacion-de-colesterol/>
- 147) Merck. (2015). *Acetylcholine Receptors (Muscarinic)*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en Merck: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/rbi-handbook/non-peptide-receptors-synthesis-and-metabolism/acetylcholine-muscarinic-receptor.html>
- 148) Michael, J. & Sircar, S. (2012). *Fisiología humana*. México: Manual Moderno.
- 149) Miller, L. (2008). *Structural basis of cholecystokinin receptor binding and regulation*. NIH Public Access, 119(1), 83-95. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2570585/pdf/nihms60200.pdf>
- 150) Mohammad-Zadeh, L.F. (2008). *Serotonin: a review en Southern Arizona Veterinary Specialty and Emergency Center*. 31(3). 187-199 p. Consultado el 16 de octubre de 2017. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x/full>



- 151) Molekuul. (s.f.). *FSH*. Consultado el 14 de septiembre de 2017, Disponible en [123RF:https://es.123rf.com/photo_16083542_estructura-quimica-de-una-mol-cula-de-humano-hormona-fol-culo-estimulante-fsh--fsh-juega-un-papel-im.html](https://es.123rf.com/photo_16083542_estructura-quimica-de-una-mol-cula-de-humano-hormona-fol-culo-estimulante-fsh--fsh-juega-un-papel-im.html)
- 152) Montani, A., Wang, Z., & Siegler, Z. (2009). *Crystal Structure of Retinol-binding Protein 4 (Rbp4) in Complex With Non-retinoid Ligand*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/3FMZ>
- 153) Mosesson, M. (2005). *Fibrinogen and fibrin structure and functions en Revista Journal of thrombosis and haemostasis*. 3(8). 1894-1904 p. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x/full>
- 154) Müller Sterl, W. (2008). *Bioquímica. Fundamentos para medicina y ciencias de la vida*. España: Reverté.
- 155) Murakami, K. (2008). 2Z5I *Crystal structure of the head – to – tail junction of tropomyosin*. Consultado el 5 de octubre de 2017. Disponible en: <https://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=2Z5I&bionumber=1>
- 156) Murray, R., Bender, D., Botham, K., Kennelly, P., & Rodwell, V. (2010). *Harper: Bioquímica Ilustrada (29°)*. México: McGrawHill.



- 157) Nava, C., Guerra, A., & Mendoza, G. (2013). *Las adipocinas como mediadoras en la inflamación y el sistema inmune*. *El residente*, 8(3), 97-105. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en <http://www.mediagraphic.com/pdfs/residente/rr-2013/rr133c.pdf>
- 158) NCBI PubChem. (2018). *Chlorine*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chlorine#section=Top>
- 159) NCBI. (2001). *Gelatinase a (Full-length)*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?uid=1CK7>
- 160) NCBI. (2015). *PPY pancreatic polypeptide [Homo sapiens (human)]*. Consultado el 3 de enero de 2018, de NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5539>
- 161) NEUROtiker. (2007). *Estructura química del ácido araquidónico*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_araquid%C3%B3nico#/media/File:Arachidons%C3%A4ure2.svg
- 162) NEUROtiker. (2007). *File: CAMP.svg*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CAMP.svg>



- 163) NEUROtiker. (2007). *Structure of aspartatic acid*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_esp%C3%A1rtico#/media/File:Asparaqins%C3%A4ure - Aspartic acid.svg](https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_esp%C3%A1rtico#/media/File:Asparaqins%C3%A4ure_-_Aspartic_acid.svg)
- 164) NEUROtiker. (2008). *Structure of biliverdin*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: <https://gl.wikipedia.org/wiki/Biliverdina#/media/File:Biliverdin3.svg>
- 165) Nothingserious. (2015). *Estructura química de la fosfatidiletanolamina*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Fosfatidiletanolamina#/media/File:Phosphatidyl-ethanolamine.svg>
- 166) Novo F.J. (1997). *Interés de la 5'-nucleotidasa en bioquímica clínica* en Revista Química Clínica. 11(3). 137-141 p. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: [http://www.segc.es/download/revista/495/1331/1429512438/1024/cms/Qu%C3%ADmica%20Cl%C3%ADnica%201992;11%20\(3\)%20137-141.pdf/](http://www.segc.es/download/revista/495/1331/1429512438/1024/cms/Qu%C3%ADmica%20Cl%C3%ADnica%201992;11%20(3)%20137-141.pdf/)
- 167) Oda, Y. (2016). *Choline acetyltransferase: The structure, distribution and pathologic changes in the central nervous system*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en ResearchGate: https://www.researchgate.net/publication/12706252_Choline_acetyltransferase_The_structure_distribution_and_pathologic_changes_in_the_central_nervous_system



- 168) Okereke. (2018). *The Enzyme Maltase*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.thinqlink.com/scene/838165345104560128>
- 169) Oorka5. (2018). *3D render de la estructura del átomo de sodio*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <https://sp.depositphotos.com/136542194/stock-photo-3d-render-of-atom-structure.html>
- 170) Ortiz, J. (s.f.). *Proteínas quinasas como dianas farmacológicas*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en Proteínas cinasas: <file:///C:/Users/rouss/Downloads/808-3242-1-PB.pdf>
- 171) Otterbein, L.R., Graceffa, P. & Domínguez, R. (2001). *1J6Z Uncomplexed Actin*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.rcsb.org/pdb/nql/nql.do?pdbid=1J6Z&bionumber=1>
- 172) Own work. (2007). *Alpha amylase*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/%CE%91-Amilasa#/media/File:Salivary_alpha-amylase_1SMD.png
- 173) Parra, S., & Mejía, L. (2001). REVISIÓN DE TEMA *Implicaciones farmacológicas de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR)*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en <file:///C:/Users/rouss/Downloads/3791-11418-1-PB.pdf>



- 174) Passarge, E. (2010). *Genética. Texto y atlas*. (3°). España: Medica panamericana.
- 175) PDB. (1998). *1ARK*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.rcsb.org/structure/1ARK>
- 176) PDB. (2000). *3D View for 1HCN*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/1HCN>
- 177) PDB. (2000). *HUMAN INTERLEUKIN-6*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/1ALU>
- 178) PDB. (2000). *The P40 domain of human interleukin-12*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/1F42>
- 179) PDB. (2001). *Crystallographic refinement and structure of dnase i at 2 angstroms resolution*. Consultado el 3 de febrero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/3dni>
- 180) PDB. (2001). *Human obesity protein, leptin*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/1ax8>
- 181) PDB. (2003). *Structure of glycoprotein 1b*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/1qwb>
- 182) PDB. (2004). *Crystal Structure of Resistin-like beta*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/1rh7>



- 183) PDB. (2005). *Crystal Structure of TNF-alpha with a small molecule inhibitor*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/2az5>
- 184) PDB. (2005). *Mucin-1 - P15941 (MUC1_HUMAN)*. Consultado el 3 de febrero de 2018, Disponible en PDB: <http://www.rcsb.org/pdb/protein/P15941>
- 185) PDB. (2006). *Crystal Structure of 8Salpha Globulin, the Major Seed Storage Protein of Mungbean*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/2CV6>
- 186) PDB. (2006). *Structures of ligand bound human choline acetyltransferase provide insight into regulation of acetylcholine synthesis*. consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/3d-view/2FY5/1>
- 187) PDB. (2007). *Crystal Structure of the UDP-Glucuronic Acid Binding Domain of the Human Drug Metabolizing UDP-Glucuronosyltransferase 2B7*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/2o6l>
- 188) PDB. (2008). *Crystal structure of human 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase(HSD1) in complex with NADP and thiazolone inhibitor*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/3bzu>



- 189) PDB. (2008). *Ribonuclease A*. Consultado el 3 de febrero de 2018, Disponible en PDB-101: <http://pdb101.rcsb.org/motm/105>
- 190) PDB. (2009). *Crystal structures of JAK1 and JAK2 inhibitor complexes*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/3EYG>
- 191) PDB. (2010). *3JW8*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.rcsb.org/structure/3JW8>
- 192) PDB. (2013). *Human peroxisome proliferator-activated receptor gamma in complex with rosiglitazone*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/4ema>
- 193) PDB. (2016). *Crystal structure of visfatin in complex with sar154782-rp*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/5LX5>
- 194) PDB. (s.f.). *Phosphorylated map kinase erk2*. (2001, Editor) Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en PDB: <https://www.rcsb.org/structure/2erk>
- 195) PDBe. (1994). *The structure of residues 7-16 of the a alpha chain of human fibrinogen bound to bovine thrombin at 2.3 angstroms resolution*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1BBR>



- 196) PDBe. (1998). *Human Von Willebrand Factor A3 Domain*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1ATZ>
- 197) PDBe. (2010). *Crystal structure of the extracellular domain of human growth hormone releasing hormone receptor*. Consultado el 11 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/2xdq>
- 198) PDBe. (2011). *Crystal structure of the catalytic domain of the heterodimeric human soluble guanylate cyclase 1*. Consultado el 12 de junio de 2017. Disponible en: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/3uvj>
- 199) PDBe. (2011). *Prolactin*. Consultado el 15 de septiembre de 2017, Disponible en EMBL-EBI: <http://www.ebi.ac.uk/s4/summary/molecular/gene?term=PRL&classification=9606&tid=synENSMUSG00000021342>
- 200) PDBe. (2011). *Stable-5-Lipoxygenase*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/3O8Y>
- 201) PDBe. (2013). *Crystal structure of the catalytic domain of the heterodimeric human soluble guanylate cyclase 1*. Consultado el 12 de junio del 2017. Disponible en: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/3uvj>



- 202) PDBe. (2016). *Human Carbonic Anhydrase II complexed with an inhibitor with a benzenesulfonamide group (2)*. Consultado el 7 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/4yxi>
- 203) Pérez, G. (s.f.). *Gonadotropina coriónica humana (hCG)*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en Gonadotropina.com: https://www.gonadotropina.com/gonadotropina_corinica_humana_hcg
- 204) Peréz, G. (s.f.). *Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)*. Consultado el 14 de septiembre de 2017, Disponible en Gonadotropina.com: http://www.gonadotropina.com/hormona_liberadora_de_gonadotropina_qnr_h
- 205) Perez, M. (2009). *¿Conoces a tus grupos hemo?* Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en TRANSPORTE OFICIAL DE O₂ Y CO₂: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://moleculadelasemana.weebly.com/uploads/1/2/9/3/12931434/monicaperez.pdf&qws_rd=cr&dcr=0&ei=Mj1-WuGVAoOEtQXq6KzqCQ
- 206) Protein Model Portal. (2010). *P06307 CCKN_HUMAN; Cholecystokinin*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: [https://www.proteinmodelportal.org/?pid=modelDetail&provider=MODBASE&template=2e5nA&pmpuid=1001089449245&range from=1&range to=115&ref ac=P06307&mapped ac=P06307&zid=async](https://www.proteinmodelportal.org/?pid=modelDetail&provider=MODBASE&template=2e5nA&pmpuid=1001089449245&range%20from=1&range%20to=115&ref%20ac=P06307&mapped%20ac=P06307&zid=async)
- 207) PSI. (2017). *Protein Modeling 101*. Consultado el 8 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.proteinmodelportal.org/?pid=modelDetail&provider=MODBASE&t>



[emplate=1hllA&pmpuid=1001109457782&range from=1&range to=297&ref ac=Q01718&mapped ac=Q01718&zid=async](#)

- 208) PubChem. (12 de agosto de 2008). *Pancreatic Polypeptide (human)*. Consultado el 9 de diciembre de 2017, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24868176#section=Chemical-Vendors>
- 209) PubChem. (2004). *beta-D-Fructose 1,6-bisphosphate*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10267>
- 210) PubChem. (2004). *Cholesterol*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=5997>
- 211) PubChem. (2004). *Creatinine 2D structure*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/creatinine#section=2D-Structure>
- 212) PubChem. (2004). *Creatinine*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/creatinine#section=Top>



- 213) PubChem. (2004). *DL-Tyrosine*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1153#section=Top>
- 214) PubChem. (2004). *Estradiol*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/estradiol>
- 215) PubChem. (2004). *Glyceraldehyde 3-phosphate*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/glyceraldehyde-3-phosphate>
- 216) PubChem. (2004). *glycerate 3-phosphate*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/glycerate_3-phosphate#section=Top
- 217) PubChem. (2004). *Glycine*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/glycine#section=Top>
- 218) PubChem. (2004). *Histamine*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/histamine#section=Top>
- 219) PubChem. (2004). *L-Tryptophan*. Consultado el 2 de junio del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6305#section=Top>



- 220) PubChem. (2004). *Norepinephrine*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/norepinephrine#section=Top>
- 221) PubChem. (2004). *Serotonin*. Consultado el 4 de junio del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5202#section=Top>
- 222) PubChem. (2004). *Testosterone*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/testosterone#section=Top>
- 223) PubChem. (2005). *5beta-Dihydrotestosterone*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5beta-Dihydrotestosterone#section=Top>
- 224) PubChem. (2005). *Carbon dioxide*. Consultado el 25 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/280#section=Top>
- 225) PubChem. (2005). *D-Galactose*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-Galactopyranose>



- 226) PubChem. (2005). *D-Glucose*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-glucose>
- 227) PubChem. (2005). *Glutamate*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104813>
- 228) PubChem. (2005). *Guanosine triphosphate*. Consultado el 1 de octubre de 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6830#section=Top>
- 229) PubChem. (2006). *1,25-Dihydroxyvitamin D3*. Consultado el 3 de febrero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9953732#section=Top>
- 230) PubChem. (2007). *Big Gastrin*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132306#section=Top>
- 231) PubChem. (2009). *Neuropeptide Y(NPY)*. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Neuropeptide%20Y\(NPY\)#section=Top](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Neuropeptide%20Y(NPY)#section=Top)
- 232) PubChem. (2012). *Pyy Peptide*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56841989#section=Top>



- 233) PubChem. (2017). Adenosine Triphosphate. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5957#section=3D-Conformer>
- 234) PubChem. (2017). *Brain PI (4,5) P2*. Consultado el 29 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5497157#section=2D-Structure>
- 235) PubChem. (2017). *Calcitriol-d6*. Consultado el 8 de junio de 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2524#section=Top>
- 236) PubChem. (2017). *Calcitrol*. Consultado el 8 de junio del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=2524>
- 237) PubChem. (2017). *Oxytocin*. Consultado el 11 de junio del 2017. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=439302>
- 238) PubChem. (2018). *4-Aminobutyric acid*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/119#section=Computed-Properties>
- 239) PubChem. (2018). *Acetylcholine*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/187#section=Top>



- 240) PubChem. (2018). *Alprostadil*. Consultado el 11 de febrero de 2018.
Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280723#section=Top>
- 241) PubChem. (2018). *Bicarbonate*. Consultado el 29 de enero de 2018.
Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/bicarbonate#section=Top>
- 242) PubChem. (2018). *Bilirubin*. Consultado el 29 de enero de 2018.
Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280352#section=Related-Records>
- 243) PubChem. (2018). *Biliverdin*. Consultado el 29 de enero de 2018.
Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/biliverdin#section=Top>
- 244) PubChem. (2018). *EDTA*. Consultado el 5 de febrero de 2018.
Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6049#section=Top>
- 245) PubChem. (2018). *Epinephrine*. Consultado el 29 de enero de 2018.
Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5816>
- 246) PubChem. (2018). *Lactic acid*. Consultado el 28 de enero de 2018.
Disponible en:



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/612#section=Pharmacology-and-Biochemistry>

247) PubChem. (2018). *L-aspartatic acid*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5960#section=Top>

248) PubChem. (2018). *Magnesium*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5462224#section=Top>

249) PubChem. (2018). *Potassium*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/potassium#section=Top>

250) PubChem. (2018). *Prostacyclin PGI2*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/66773961#section=Top>

251) PubChem. (2018). *Protoporphyrin IX*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4971#section=Top>

252) PubChem. (2018). *Sucrose*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5988#section=Top>



- 253) PubChem. (2018). *Sucrose: 2D Structure*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5988#section=2D-Structure>
- 254) PubChem. (2018). *Urea – 2D Structure*. Consultado el 12 de febrero de 2018. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1176#section=2D-Structure>
- 255) PubChem. (2018). *Urea*. Consultado el 12 de febrero de 2018. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1176#section=Top>
- 256) PubChem. (2018). *Uric acid*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1175#section=MeSH-Pharmacological-Classification>
- 257) Ramos, J., & Garduño, B. (2009). *Histamina y comunicación intercelular: 99 años de historia*. *Revista Biomédica*, 20, 100-126. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb092025.pdf>
- 258) Rane, S., & Reddy, E. (2006). *Janus kinase: components of multiple signaling pathways*. *Oncogene*, 5662-5679. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en <https://www.nature.com/articles/1203925.pdf>



- 259) Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. & Flower, R.J. (2008). *Farmacología*. (6ª). España: Elsevier.
- 260) Razat, M., & Gegum, P. (2017). *Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1-8. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en <file:///C:/Users/rouss/Downloads/1716701.pdf>
- 261) RDnatural. (2013). *Laminina*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.rdnatural.es/blog/laminina/>
- 262) Reid, A., Wilson, P., & Caughey, S. (2017). *Pancreatic PYY but not PPY expression is responsive to short-term nutritional state and the pancreas constitutes the major site of PYY mRNA expression in chickens*. *ELSEVIER*, 252, 226-235. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en ELSEVIER: https://ac.els-cdn.com/S0016648017301545/1-s2.0-S0016648017301545-main.pdf?tid=40541170-0c5d-11e8-8671-00000aab0f26&acdnat=1518045708_5827f3f884e97fa59ef05ed06e5a9d7c
- 263) Rivera Ruez, C. (2017). *Dopamina*. Consultado el 14 de septiembre de 2017, Disponible en *Ácido hialurónico*: <https://www.acidohialuronico.org/dopamina-que-es-funcion/>



- 264) Roadnottaken. (2007). *File: Phospholipases2.png* Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phospholipases2.png>
- 265) Rodak, B.F. (2005). *Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas*. 2º. Argentina: Medica panamericana.
- 266) Rodriguez, M. (2014). *Estudio de la Funciones Biológicas de S-resistina*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en UCLM: <https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/4172/TESIS%20Rodr%C3%ADquez%20P%C3%A9rez.pdf?sequence=1>
- 267) Rose, A. S.; Bradley, A. R.; Valasatava, Y.; Duarte, J. M.; Prlić, A. & Rose, P. W. (2016). *Web-based molecular graphics for large complexes. ACM Proceedings of the 21st International Conference on Web3D Technology*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.rcsb.org/3d-view/2n9y>
- 268) Rueda, C.M., Velila, P.A., Rojas, M. & Rugeles, M.T. (2012). *AMPc: una molécula clave en los eventos de regulación inmune y en el control de la replicación del VIH* en *Infectio*. 16(1). 59 – 71 p. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: http://www.scielo.org_co/pdf/inf/v16n1/v16n1a09.pdf
- 269) Ruiz C., K. (2012). *Bomba de hidrogeniones*. Consultado el 27 de junio del 2017. Disponible en: <https://es.slideshare.net/kevsrc/bomba-de-hidrogeniones>



- 270) Saavedra, S., Filgueira, E., & Pessaq, M. (2004). *Formas moleculares de gonadotropina coriónica humana (hCG). Impacto en su medición*. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo, 41(1), 28-43. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en <http://www.raem.org.ar/numeros/2004-vol41/numero-01/5saavedra.pdf>
- 271) Sabater V. (2017). *Adrenalina, la hormona del rendimiento y la activación*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: <https://lamenteesmaravillosa.com/adrenalina-la-hormona-la-activacion/>
- 272) Sabyasachi, J. (2012). *Fisiología Humana*. México: Manual Moderno.
- 273) Salinas, A., Gimenez, J., & Serrano, L. (2012). *Papel de las proteínas cinasas activadas por mitogenos (MAPK) en carcinoma renal esporádico*. Actas Urologicas, 36(2), 99-103. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en <http://www.aeu.es/actas/v36n02/ACURO-354.pdf>
- 274) Salud 180. (2015). *Noradrenalina*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible Salud 180: <http://www.salud180.com/salud-z/noradrenalina>
- 275) Sanchez, J. (2005). *Perfil fisiológico de la leptina*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en Colombia Médica: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/332/1112>



- 276) Sanders, J. (2009). *Crystal structure of the TSH receptor in complex with a thyroid-stimulating autoantibody*. Consultado el 10 de junio del 2017. Disponible en: <https://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3G04>
- 277) Saucedo, M., & Gavilanes, M. (2005). *Las MAP cinasas: elementos de señalización en la defensa de las plantas contra patógenos*. REB, 24(1), 4-11. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en [http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2005/01/e_4_11_MARIANA_SAUCEDO_GARCIA \[1\].pdf](http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2005/01/e_4_11_MARIANA_SAUCEDO_GARCIA [1].pdf)
- 278) Schmidt, T.; Situ, A. J. & Ulmer, T. S. (2016). *Structure of the Integrin α IIb- β 3(A711P) Transmembrane Complex*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.rcsb.org/structure/2N9Y>
- 279) Seckl, J., Holmes, M., & Chapman, K. (2013). *11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenases: Intracellular Gate-Keepers of Tissue Glucocorticoid Action*. *Physiological Reviews*, 93(3), 1139–1206. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962546/>
- 280) Sernka, t. J. & Jacobson, E. D. (1982). *Fundamentos de fisiología gastrointestinal*. España: Reverté.
- 281) Society for Endocrinology. (2014). *Alternative names for peptide YY*. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en You and your hormones: <http://www.yourhormones.info/hormones/peptide-yy/>



- 282) Sonoli, S., Prasad, C., & Patil, A. (2011). *Visfatin- a review*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 15, 9-14. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en file:///C:/Users/rouss/Downloads/Visfatin-a_review.pdf
- 283) Stefcho2. (2010). *Bilirrubin*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Bilirrubina#/media/File:Bilirubin_ZZ.png
- 284) Strader, A. D. & Woods, S. C. (2005). *Asociación Americana de Gastroenterología. Hormonas gastrointestinales e ingesta de alimentos en Gastroenterology* 128, 175 – 191. ELSEVIER Inc. Estados Unidos.
- 285) Straeter, N., Knapp, K.M., Zebisch, M. & Pippel, J. (2012). *Human ecto-5'-nucleotidase (CD73): crystal form II (open) in complex with adenosine*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.rcsb.org/structure/4H2G>
- 286) SttafWriter. (2009). *GHRP-6*. Consultado el 14 de septiembre de 2017, Disponible en Steroidology: <http://www.steroidology.com/ghrp-6/>
- 287) Sucroal. (2014). *Citrato de sodio dihidratado*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <https://sucroal.com.co/wp-content/uploads/2015/09/Citrate-de-Sodio-Dihidratado-Spec-ESP-2014-02-10.pdf>



- 288) Sundaralingam, M. & Rao, S.T. (1996). *1NCX Troponin C*. Consultado el 5 de octubre del 2017. Disponible en: <https://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=1NCX&bionumber=1>
- 289) Swiss-Model. (2003). *Q08495 (DEMA_HUMAN) Homo sapiens. Dematin*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/Q08495>
- 290) Swiss-Model. (2005). *Q8WZ42 (TITIN_HUMAN) homo sapiens. Titin*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/Q8WZ42>
- 291) Swiss-Model. (2007). *P07477 (TRY1_HUMAN) Homo sapiens. Trypsin-1*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P07477>
- 292) Swiss-Model. (2010). *P00734 (THRB_HUMAN) Homo sapiens. Prothrombin*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P00734>
- 293) Swiss-Model. (2010). *P25103 (NK1R_HUMAN) Homo sapiens. Substance-P receptor*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P25103>
- 294) Swiss-Model. (2013). *Q99895 (CTRC_HUMAN) Homo sapiens. Chymotrypsin C*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/Q99895>



- 295) Swiss-Model. (2016). *P35354 (PGH2_HUMAN) Homo sapiens. Prostaglandin G/H synthase 2*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P35354>
- 296) Swiss-Model. (2017). *P17612 (KAPCA_HUMAN) cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit alpha*. Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P17612?csm=BF6D3ECD2614E5AB>
- 297) Swiss-Model. (2017). *Q96RR4 (KKCC2_HUMAN) Homo sapiens. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2*. Consultado el 2 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/Q96RR4>
- 298) Swiss-Model. (2018). *P09683 (SECR_HUMAN) Homo sapiens. Secretin*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P09683>
- 299) Swiss-Model. (2018). *P21731 (TA2R_HUMAN) Homo sapiens. Thromboxane A2 receptor*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P21731>
- 300) Swiss-Model. (2018). *P35611 (ADDA_HUMAN) Homo sapiens. Alpha-adducin*. Consultado el 2 de febrero de 2018. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P35611?csm=DF13AB30B12F20B6>



- 301) SZKUDLINSKI, M., & FREMONT, V. (2006). *Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Structure-Function Relationships*. *Physiology Reviews*, 82, 473-502. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en <http://jpcck.zju.edu.cn/jcyxjp/files/ckwx/Thyroid-Stimulating%20Hormone%20and%20Thyroid-Stimulating%20Hormone%20Receptor%20Structure-Function%20Relationships.pdf>
- 302) Taita. (2014). *Gamma Globulin Definition*. Consultado el 5 de febrero de 2018, Disponible en RUGUSAVAY: <http://www.rugusavay.com/gamma-globulin-definition/>
- 303) Takeda, S. (2015). 4Y99. *Core domain of human cardiac troponin*. Consultado el 5 de octubre del 2017. Disponible en: <https://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=4Y99&bionumber=1>
- 304) Taleisnik, S. (2006). *Receptores celulares y la transducción de señales*. Argentina: Encuentro Grupo Editor.
- 305) Tame, J. & Vallone, B. (1998). 1A3N *Deoxy human hemoglobin*. Consultado el 1 de octubre del 2017. Disponible en: <https://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=1A3N&bionumber=1>

- 306) Terranova, P. (2007). *Hypoparathyroidism*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en Science Direct: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/parathyroid-hormone>
- 307) Thal, D., Sun, B., & Feng, D. (2016). *Crystal Structures of the M1 and M4 Muscarinic Acetylcholine Receptors*. HHS Public Access, 537(7594), 335-340. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en HHS Public Access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915387/pdf/nihms784469.pdf>
- 308) Togno, C., & Morales, J. (2009). *Esteroides sexuales e inmunidad: el papel del estradiol sobre las células dendríticas*. Rincón del Residente, 61(6), 521-532. Consultado el 3 de febrero de 2018, Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/revinvcli/nn-2009/nn096k.pdf>
- 309) Torres & Durán. (2015). *Fosfolípidos: propiedades y efectos sobre la salud* en Revista Nutrición Hospitalaria. 31(1). 76-83 p. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3092/309232878007.pdf>
- 310) Torres, L. (2002). *Tratado de cuidados críticos y emergencias*. España: ARAN.



- 311) UNAM. (2003). Acetil CoA. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/piruvato%20acetil%20coa.html>
- 312) UNAM. (2008). *Bioquímica interactiva. Lípidos*. Consultado el 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://laguna.fmedic.unam.mx/~3dmolvis/lipido/index.html>
- 313) UniProt. (2016). *Adrenocorticotropic hormone receptor*. Consultado el 8 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q01718>
- 314) UniProt. (2017). *P02776 (PLF4_HUMAN)*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P02776#showFeaturesTable>
- 315) UniProt. (2017). *Somatotropin*. Consultado el 8 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P01241>
- 316) UniProt. (2017). *_Thyrotropin subunit beta*. Consultado el 10 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P01222>
- 317) UniProt. (2017). *Tryptophan 5-hydroxylase 2*. Consultado el 2 de junio de 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q8IWU9>
- 318) Uniprot. (2017). *UniProt KB – Q99895 (CTRC_HUMAN). Chymotrypsin-C*. consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q99895>



- 319) UniProt. (2017). *UniProtKB - O43889 (CREB3_HUMAN)*. Consultado el 23 de septiembre de 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/O43889>
- 320) Uniprot. (2017). *UniProtKB – P06307. (CCKN_HUMAN) Cholecystokinin*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P06307>
- 321) Uniprot. (2017). *UniprotKB – P07477 (TRY1_HUMAN). Trypsin-1*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P07477>
- 322) UniProt. (2017). *UniProtKB – P09493 (TPM1_HUMAN)*. Consultado el 5 de octubre del 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P09493>
- 323) Uniprot. (2017). *UniProtKB – P09683. (SECR_HUMAN). Secretin*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P09683>
- 324) Uniprot. (2017). *UniProtKB – P12883 (MYH7_HUMAN)*. Consultado el 5 de octubre del 2017. Disponible en : <http://www.uniprot.org/uniprot/P12883>
- 325) UniProt. (2017). *UniProtKB – P17612 (KAPCA_HUMAN)*. Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P17612>
- 326) UniProt. (2017). *UniProtKB – P19429 (TNNI3_HUMAN)*. Consultado el 6 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P19429>



- 327) Uniprot. (2017). *UniProtKB – P21731 (TA2R_HUMAN)*. Thromboxane A2 receptor. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P21731>
- 328) Uniprot. (2017). *UniProtKB – P25103. (NK1R_HUMAN)*. Substance-P receptor. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P25103>
- 329) Uniprot. (2017). *UniProtKB – P35354. (PGH2_HUMAN)*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P35354>
- 330) Uniprot. (2017). *UniProtKB – P35611. (ADDA_HUMAN)* Alpha adducin. Consultado el 2 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P35611>
- 331) UniProt. (2017). *UniProtKB – P63316 (TNNC1_HUMAN)*. Consultado el 5 de octubre de 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P63316>
- 332) UniProt. (2017). *UniProtKB – P68032 (ACTC_HUMAN)*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P68032>
- 333) Uniprot. (2017). *UniProtKB – Q08495. (DEMA_HUMAN)*. Dematin. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q08495>



- 334) UniProt. (2017). *UniProtKB – Q8SPR7 (PLCD4_PIG)*. Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q8SPR7>
- 335) UniProt. (2017). *UniProtKB – Q96PN6 (ADCYA_HUMAN)*. Consultado el 23 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q96PN6>
- 336) UniProt. (2017). *Vasopressin-neurophysin 2-copeptin*. Consultado el 12 de junio del 2017. Disponible en: <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/P01185?csm=8F5EF9834700B9AE>
- 337) UniProt. (2018). *Calcitonin*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P01258#structure>
- 338) UniProt. (2018). *O43451 (MGA_HUMAN)*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/O43451>
- 339) UniProt. (2018). *P01258 (CALC_HUMAN)*. Consultado el 30 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P01258#structure>
- 340) UniProt. (2018). *P01588 (EPO_HUMAN)*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P01588>
- 341) UniProt. (2018). *P02549 (SPTA1_HUMAN)*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P02549#sequences>



- 341) UniProt. (2018). *P02549 (SPTA1_HUMAN)*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P02549#sequences>
- 342) UniProt. (2018). *P02671 (FIBA_HUMAN)*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P02671#showFeaturesTable>
- 343) UniProt. (2018). *P02768 (ALBU_HUMAN)*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P02768>
- 344) UniProt. (2018). *P04275 (VWF_HUMAN)*. Consultado el 5 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P04275>
- 345) UniProt. (2018). *P04745 (AMY1_HUMAN)*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P04745#showFeaturesTable>
- 346) UniProt. (2018). *P09848 (LPH_HUMAN)*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P09848>
- 347) UniProt. (2018). *P16157 (ANK1_HUMAN)*. Consultado el 29 de enero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P16157>
- 348) Uniprot. (2018). *UniProtKB – P00734 (THRB_HUMAN)*. *Prothrombin*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/P00734>
- 349) Uniprot. (2018). *UniProtKB – Q8WZ42 (TITIN_HUMAN)*. *Titin*. Consultado el 13 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q8WZ42>



- 350) Uniprot. (2018). *UniProtKB – Q96RR4. (KKCC2_HUMAN) Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2*. Consultado el 2 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.uniprot.org/uniprot/Q96RR4>
- 351) Universidad de Massachusetts. (2002). *Proteína kinasa C. Sitio modulador de la actividad*. Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://www.pdq.cnb.uam.es/cursos/BiolInfo2002/pages/Farmac/PRACTICAS/pkc/pkc.html>
- 352) Universidad de Santiago de Compostela. (2013). Tema 4. *Orígenes metabólicos del Acetil CoA*. Consultado el 28 de enero de 2018. Disponible en: <http://bioquimica2usc.blogspot.mx/2013/05/tema-4-origenes-metabolicos-del-acetil.html>
- 353) Universidad de Vigo. (2017). Atlas de Histología Vegetal y Animal. La célula. 3. Membrana celular. *Lípidos: Estructura y tipos de glicerofosfolípidos más abundantes de las membranas eucariotas*. Consultado el 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://mmeqias.webs.uvigo.es/5-celulas/3-lipidos.php>
- 354) Universidad de Vigo. (2017). Atlas de Histología Vegetal y Animal. La célula. 3. Membrana celular. *Lípidos: Principales lípidos presentes en las membranas celulares*. Consultado el 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://mmeqias.webs.uvigo.es/5-celulas/3-lipidos.php>



- 355) Universidad de Vigo. (2017). Atlas de Histología Vegetal y Animal. La célula. 3. Membrana celular. *Lípidos: Estructura y algunos esfingolípidos abundantes de las membranas eucariotas*. Consultado el 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://mmeqias.webs.uvigo.es/5-celulas/3-lipidos.php>
- 356) Universidad de Vigo. (2018). *Glicoproteínas*. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <https://mmeqias.webs.uvigo.es/5-celulas/2-componentes glucoproteinas.php>
- 357) Universidad Técnica Particular de Loja. (2018). *Carbaminohemoglobina*. Consultado el 2 de febrero de 2018. Disponible en: <http://es-la.dbpedia.org/page/resource/Carbaminohemoglobina>
- 358) Urquiza Hernández, H. D. (2009). *Bioquímica de las plaquetas (II): receptores plaquetarios*. Consultado el 10 de febrero de 2018. Disponible en: <https://temasdebioquimica.wordpress.com/2009/07/29/bioquimica-de-las-plaquetas-ii-receptores-plaquetarios/>
- 359) Usman. (2016). *Enzymes*. Consultado el 2 de febrero de 2018, Disponible en Sliderplayer: <http://slideplayer.com/slide/7517853/>
- 360) Úsuga, X., & Rugeles, M. (2006). *Ribonucleasas: su potencial terapéutico en infecciones virales*. Consultado el 3 de febrero de 2018,



Disponible en Universidad de Antioquia:
<http://www.scielo.org.co/pdf/abc/v11n2/v11n2a03.pdf>

- 361) Uum, S., & Hermus, A. (2002). *The role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the pathogenesis of hypertension*. Cardiovascular Research, 38(1), 16-24. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/38/1/16/328893>
- 362) Valle, A., & Soto, I. (2005). *Via JAK-STAT: una vía general*. Vertientes: Revista especializada en ciencias de la salud, 14-25. Consultado el 2 de enero de 2018, Disponible en <file:///C:/Users/rouss/Downloads/32945-75154-1-PB.pdf>
- 363) Valores Normales. (2017). *Adrenocorticotropina (ACTH)*. Consultado el 8 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.valoresnormales.com/a/adrenocorticotropina-acth>
- 364) Vargas, M. (2009). *El factor de necrosis tumoral-alfa (fnt- α) en la patogénesis de la artritis reumatoide*. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, LXVII(590), 345-351. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/590/art4.pdf>
- 365) Vázquez Contreras, E. (2003). *Esfingolípidos*. Consultado el 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/esfingolipido.html>



- 366) Vieira de Almeida, M., David da Silva, A., Nora de Souza, M.V. & Alves Benício, A.A. (2003). *A cascata dos fosfoinosítídeos* en Química Nova. 26(1). 105 – 111p. Brasil. Consultado el 1 de octubre del 2017. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000100018
- 367) Vodickap. (s.f.). *Hormone vasopressin*. Consultado el 14 de septiembre de 2017, Disponible en Dreamstime: <https://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-image-hormone-vasopressin-chemical-formula-antidiuretic-image39820126>
- 368) Walker, J.R. et.al. (2006). 2FK9 *Human protein kinase C, etc.* Consultado el 30 de septiembre del 2017. Disponible en: <https://www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=2FK9&bionumber=1>
- 369) Wang, L., Erlandsen, H., Haavik, J., Knappskog, P.M. & Stevens, R.C. (2002). *Crystal structure of human tryptophan hydroxylase with bound 7,8-dihydro-L-biopterin cofactor and Fe(III)*. Consultado el 2 de junio del 2017. Disponible en: <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1mlw>
- 370) Wiener La. (2000). *Creatinina. Método cinético para la determinación de creatinina en suero, plasma u orina*. Consultado el 7 de febrero de 2018. Disponible en: [http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/creatinina cinetica aa liquida sp.pdf](http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/creatinina%20cinetica%20aa%20liquida%20sp.pdf)



- 371) Wikimedia. (2014). *Thyrotropin-releasing hormone*. Consultado el 14 de septiembre de 2017, Disponible en Wikimedia commons: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thyrotropin-releasing_hormone.svg
- 372) William N. Kelley. (1992). *Medicina interna*. (2º). Argentina: Médica Panamericana.
- 373) williamwallas. (s.f.). *Hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa*. Consultado el 14 de septiembre de 2017, Disponible en Taringa: <http://www.taringa.net/posts/ciencia-educacion/14138160/Hormona-liberadora-de-hormona-adrenocorticotropa.html>
- 374) Zulet, M., Puchau, Z., & Navarro, C. (2007). *Biomarcadores del estado inflamatorio: nexos de unión con la obesidad y complicaciones asociadas*. *Nutrición Hospitalaria*, 22(5), 511-527. Consultado el 3 de enero de 2018, Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000700001
- 375) Zúniga G.A. (1995). *Intolerancia a la lactosa* en *Revista Médica Hondureña*. 63(1). 1-5 p. Consultado el 11 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1995/pdf/Vol63-1-1995-6.pdf>

