



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores
Cuautitlán

BIOQUÍMICA DEL PÁNCREAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

P R E S E N T A:

YAZMIN ALONSO IGNACIA

ASESOR DE TESIS: Dra. MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2017



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.

Dedicatoria

Mi tesis se la dedico con todo mi amor y cariño a mis excepcionales y maravillosos padres, Ofelia y Fausto, por ser el pilar fundamental en toda mi educación tanto de la vida, como académica. Por el apoyo y amor incondicional que me han brindado en todo momento, por todos los sacrificios, consejos y valores que hicieron de mí una persona de bien.

A mis queridos y adorables hermanos Dayra y J. Alonso, especialmente a mi admirable hermano Adrian por ser un hermano ejemplar que siempre ha estado a mi lado apoyandome y motivandome cada día, por haber sido la persona que me impulsó a iniciar esta maravillosa aventura. Por todo su amor y confianza que han depositado en mí.

A mi mamá Lupita (QEPD), por todo el apoyo, el amor y los consejos que me ayudaron a crecer como persona. Desde donde te encuentres sabes que siempre estas presente en nuestros corazones.

A mis mejores amigas Abigail Tavira y Ema Rivera, por ser unas personas increíbles con quienes he forjado una amistad inigualable y he compartido momentos inolvidables. Me alegra tanto haberlas conocido y tenerlas a mi lado.

Por último, pero no menos importante, a mi amiga y asesora de tesis María Esther Revuelta Miranda por su gran apoyo, motivación y tiempo compartido para la elaboración de esta tesis.

¡Por mi raza hablará el espíritu!

ÍNDICE

1.-JUSTIFICACIÓN	1
2.-OBJETIVO	2
2.1.-Objetivo General	2
3.- GENERALIDADES	3
3.1.- Historia del páncreas, precursores y descubridores	3
3.2.- Descripción y localización anatómica general del páncreas	8
3.3.- Funciones del páncreas e importancia bioquímica.	12
3.4 Secreción exocrina o acinar	13
3.4.1 ¿Qué es un acino pancreático?	13
3.4.2 ¿Qué se produce en un acino?	16
3.4.3 Jugo pancreático	16
3.4.3.1 Definición	16
3.4.3.2 Composición bioquímica	18
3.4.3.2.1 Secreción de agua y electrolitos	18
3.4.3.2.2 Secreción enzimática	20
3.4.3.2.2.1 Glucolíticas	20
3.4.3.2.2.2 Proteolíticas	22
3.4.3.2.2.2.1 Endopeptidasas	23
3.4.3.2.2.2.1.1 Tripsina	26
3.4.3.2.2.2.1.2 Quimotripsina	26
3.4.3.2.2.2.1.3 Elastasa pancreática	28
3.4.3.2.2.2.2 Exopeptidasas	28
3.4.3.2.2.2.2.1 Carboxipeptidasas	28
3.4.3.2.2.2.2.2 Aminopeptidasas	29
3.4.3.2.2.2.2.2.1 Aminopeptidasa N	30
3.4.3.2.2.2.2.2.2 Leucina aminopeptidasa (LAP)	31
3.4.3.2.2.2.3 Lipolíticas	31
3.4.3.2.2.2.3.1 Lipasa pancreática	31
3.4.3.2.2.2.3.2 Colesterol éster hidrolasa (CEH)	32
3.4.3.2.2.2.3.3 Fosfolipasas	33
3.4.3.2.2.4 Nucleasas	37
3.4.4 Regulación de la secreción pancreática	41
3.4.4.1 Mecanismo nervioso	41
3.4.4.2 Mecanismo hormonal	41
3.5 Secreción endocrina	43
3.5.1 Islotes de Langerhans	43

3.5.1.1 Descripción morfológica.....	43
3.5.2 Función bioquímica general.....	45
3.5.2.1 Células B o Beta	45
3.5.2.1.1 Características morfológicas.....	45
3.5.2.1.2 Biosíntesis de la insulina en células β	46
3.5.2.1.3 Propiedades fisicoquímicas de la insulina.....	47
3.5.2.1.4 Secreción de la insulina	48
3.5.2.1.5 Transportadores de glucosa	50
3.5.2.1.6 Mecanismos moleculares y bioquímicos de acción.....	54
3.5.2.1.7 Receptor celular de insulina (IR) tirosin cinasa	54
3.5.2.1.8 Acción bioquímica y cascada de señalización que activa insulina.....	55
3.5.2.1.9 Rutas metabólicas que insulina induce.....	57
3.5.2.1.10 Enfermedades metabólicas que induce la deficiencia de insulina	68
3.5.2.2 Células A o alfa.....	68
3.5.2.2.1 Características morfológicas.....	70
3.5.2.2.2 Biosíntesis del glucagón en células α	70
3.5.2.2.3 Secreción del glucagón	71
3.5.2.2.4 Mecanismos moleculares y bioquímicos de acción.....	72
3.5.2.2.5 Receptor celular	73
3.5.2.2.6 Rutas metabólicas que glucagón induce y efectos metabólicos.....	73
3.5.2.3 Células D o delta	79
3.5.2.3.1 Características morfológicas.....	80
3.5.2.3.2 Biosíntesis de la somatostatina en células δ	80
3.5.2.3.3 Secreción de la somatostatina.....	82
3.5.2.3.4 Rutas metabólicas que somatostatina induce y efectos metabólicos	82
3.5.2.3.5 Enfermedades metabólicas que somatostatina puede inducir	83
3.5.2.4 Células F o PP	84
3.5.2.4.1 Biosíntesis del polipéptido pancreático en células PP.....	84
3.5.2.4.2 Secreción del polipéptido pancreático.....	85
3.5.2.4.3 Rutas metabólicas que polipéptido pancreático induce y efectos metabólicos	85
3.5.2.5 Células G.....	86
3.5.2.5.1 Biosíntesis de la gastrina en células G	86
3.5.2.5.2 Secreción de la gastrina	88
3.5.2.5.3 Rutas metabólicas que gastrina induce y efectos metabólicos	88
3.5.2.5.4 Enfermedades metabólicas que gastrina puede inducir.....	89
4. CONCLUSIÓN.....	92
5. REFERENCIAS	92

ABREVIATURAS

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico
APN: Aminopeptidasa N o alanina aminopeptidasa
AST: Aspartato aminotransferasa
CCK o CCK-PZ: colecistocinina
CD220: Receptor celular de insulina
CEH: Colesterol éster hidrolasa
CO₂: Dióxido de carbono
CTRF: Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística
D3P: Dihidroxiacetona-3-fosfato
DAG: 1,2-diacilglicerol
DHAP: Dihidroxiacetona fosfato
DNA: Ácido desoxirribonucleico
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético
G6PD: Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
GA3P: Gliceraldehído-3-fosfato
GC: Enzima glucocinasa
GDP: Guanosín difosfato
GH: Hormona de crecimiento o somatotropina
GIP: Péptido inhibitor gástrico o Polipéptido insulínico dependiente de glucosa
GLP-1 y GLP-2: Péptidos glucagonoides 1 y 2
GLUT: Transportadores de glucosa
GRP: Péptido liberador de gastrina
GSK3: Glucógeno sintasa cinasa 3
GTP: Guanosín trifosfato
H₂CO₃: Ácido carbónico
H₃PO₄: Ácido fosfórico
HCO₃⁻: Ion bicarbonato
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
H-E: Hematoxilina – Eosina
HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA
HMG CoA sintasa: Hidroximetilglutaril-CoA sintasa
HMP: Vía de las hexosas monofosfato
IP₃: Inositol-1,4,5-trifosfato
IRS: Sustratos del receptor de insulina
kDa: Kilodalton
LAP: Leucina aminopeptidasa
LDH: Lactato deshidrogenasa
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
LPL: Lipoproteín lipasa
LSH: Lipasa sensible a hormonas
MDH: Malato deshidrogenasa
mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero
NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido
NPY: Neuropeptido Y
PC1 o PC3: Prohormona convertasa 1 o 3

PC2: Prohormona convertasa 2
PK1: Cinasa dependiente de fosfoinosítidos
PK2: Cinasa dependiente de fosfoinosítidos
PEP: Fosfoenol piruvato
PEPCK: Fosfoenolpiruvato carboxicinasasa
PFK1: Fosfofructoquinasa-1
PFK2: Fosfofructoquinasa-2
PI2: Inhibidor de Proteinasa 2
PI3K: Fosfatidilinositol-3-cinasa
PIP₂: fosfatidilinositol bifosfato
PKA: Proteína quinasa A
PKB o Akt: Proteína cinasa B
PLA1: Fosfolipasa A1
PLA2: Fosfolipasa A2
PLB: Fosfolipasa B
PLC: Fosfolipasa C
PLD: Fosfolipasa D
PPi: Pirofosfato
PSTI: Inhibidor de tripsina secretoria pancreática
PYY: Péptido gastrointestinal
RER: Retículo endoplasmático rugoso
SGLT: Transportadores de glucosa dependientes de Na⁺
SNC: Sistema nervioso central
SNP: Sistema nervioso periférico
SPINK1: Inhibidor de proteasa serina tipo 1 de Kasal
SSTR: Receptores de somatostatina
TAG: Triacilglicéridos
TRH: Hormona liberadora de tirotropina
U/L: Unidades por litro
UDP: Uridina difosfato
UTP: Uridina trifosfato
VIP: Péptido intestinal vasoactivo
VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

1.-JUSTIFICACIÓN

El páncreas es un órgano ubicado en la parte alta de la cavidad abdominal en la región definida como hipocondrio, es posible estudiarlo desde diferentes perspectivas como son: anatómica, fisiológica, bioquímica, patológica, farmacológica y de biología molecular, entre otras. Se considera de gran importancia debido a que es parte del contenido temático de la asignatura Bioquímica de Sistemas misma que se ubica en el plan de estudios de la licenciatura de Bioquímica Diagnóstica en el cuarto semestre y en la licenciatura de Farmacia en el quinto; una asignatura en la que se estudia este órgano desde el punto de vista bioquímico. La búsqueda de información teórica referida al tema requiere de la lectura y análisis de fuentes documentales diversas de las especialidades médicas indicadas con anterioridad. Las bases bioquímicas de nuestro interés se recolectan de esas fuentes diversas, ya que no existe un texto en el que se ubiquen los fundamentos bioquímicos completos, que incluyan el papel de los acinos pancreáticos con la bioquímica de la secreción pancreática denominada jugo pancreático, del que es importante señalar las enzimas pancreáticas digestivas y las reacciones bioquímicas en que ellas participan, proponiendo sustratos, condiciones de reacción y productos, así como el papel que poseen en el proceso digestivo, además evidentemente de las estructuras moleculares de las enzimas, sus propiedades fisicoquímicas y moleculares.

Por otra parte el papel de los Islotes de Langerhans como regiones endocrinas secretoras de hormonas y en el que las células que los constituyen son características y específicas por la producción de hormonas que tienen. En estos las hormonas peptídicas que en ellos se producen y que poseen papel fundamental en la expresión de genes que inducen la producción de proteínas con actividad enzimática que permiten a células blanco realizar rutas metabólicas específicas que permiten a órganos y sistemas su buen funcionamiento bioquímico. Las hormonas secretadas por la región endocrina pancreática son: la insulina, el glucagón, la somatostatina, la gastrina y el polipéptido pancreático; todas ellas con función hormonal bien definida y de vital importancia metabólica.

Para los fines de este trabajo interesa abordar los aspectos bioquímicos y moleculares que permitan incluir el panorama de interés para un bioquímico o estudiante de esta disciplina y generar un libro de páncreas para uso de profesores y alumnos.

2.-OBJETIVO

2.1.-Objetivo General

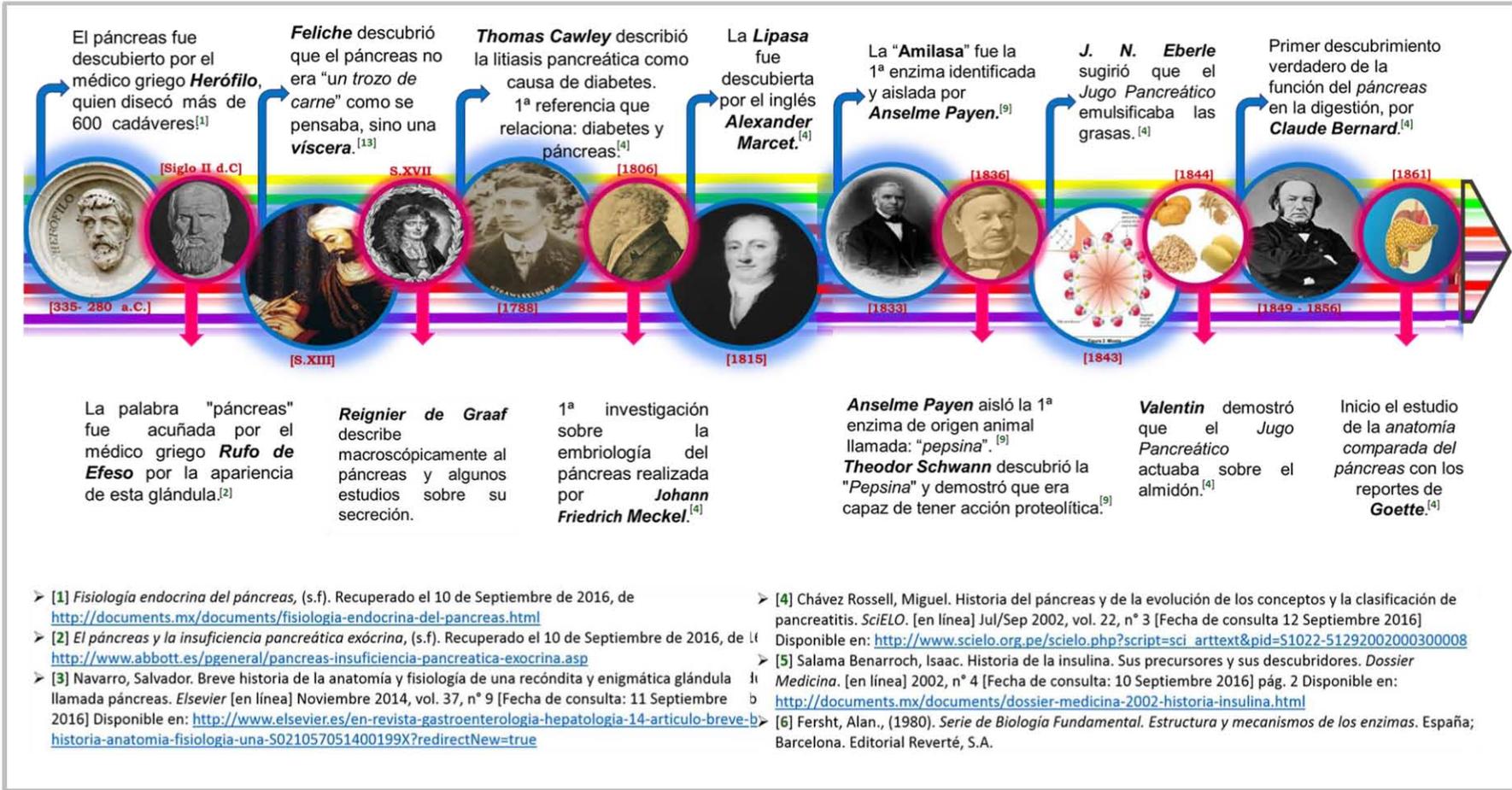
Construir un texto documentado del páncreas como órgano anatómico de organismos superiores, a través de la búsqueda y compilación de información documental de fuentes primarias, secundarias y terciarias, seleccionando y aplicando el método EPLERR para la construcción del texto, enfatizando los aspectos anatómicos, bioquímicos, metabólicos y moleculares que ocurren en las células acinares y en los islotes de Langerhans, además de las células blanco en la que los productos bioquímicos de este órgano cumplen su efecto; todo ello como una alternativa novedosa en la que se construye un libro de Bioquímica del páncreas como tesis profesional.

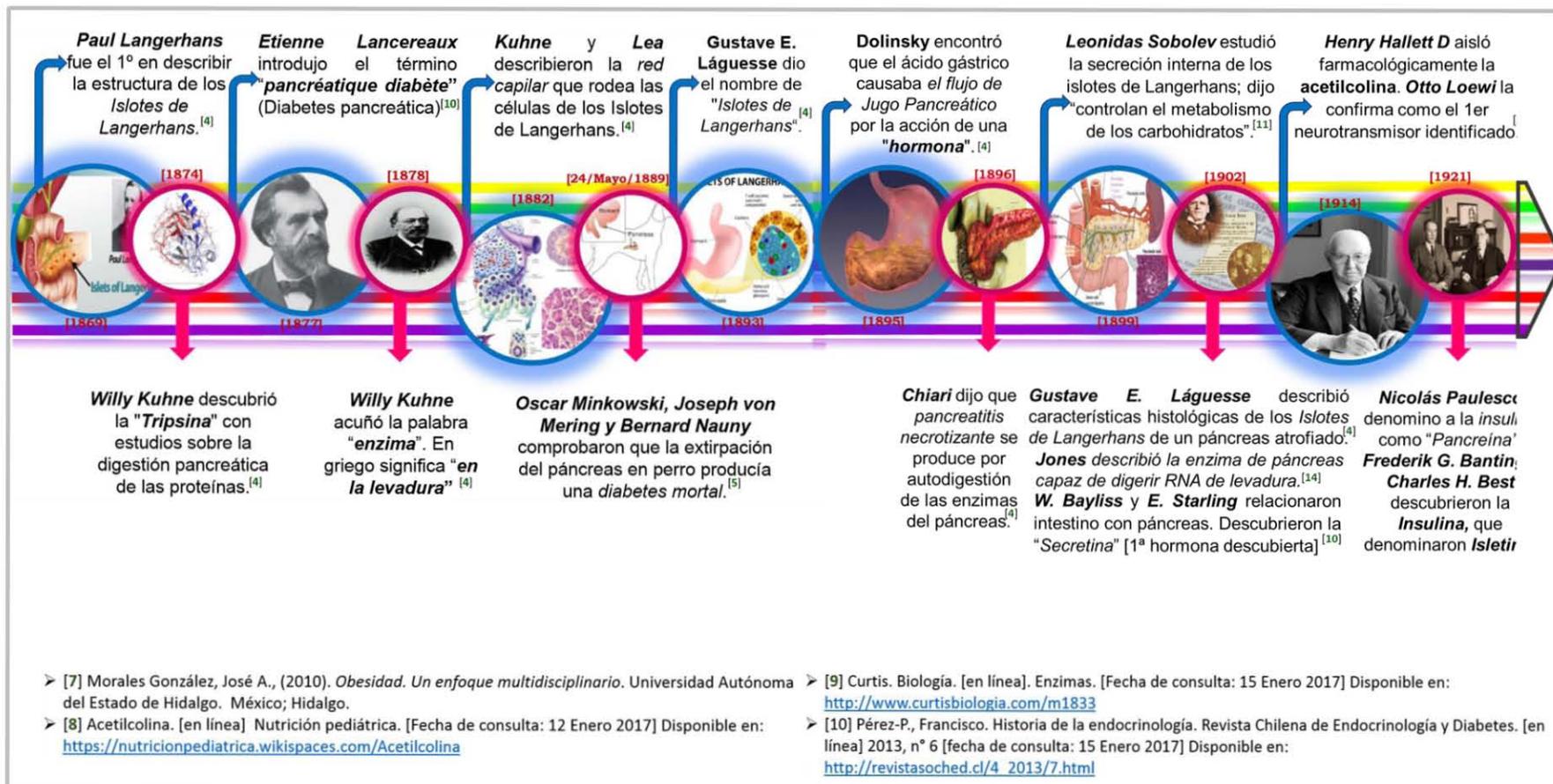
3.- GENERALIDADES

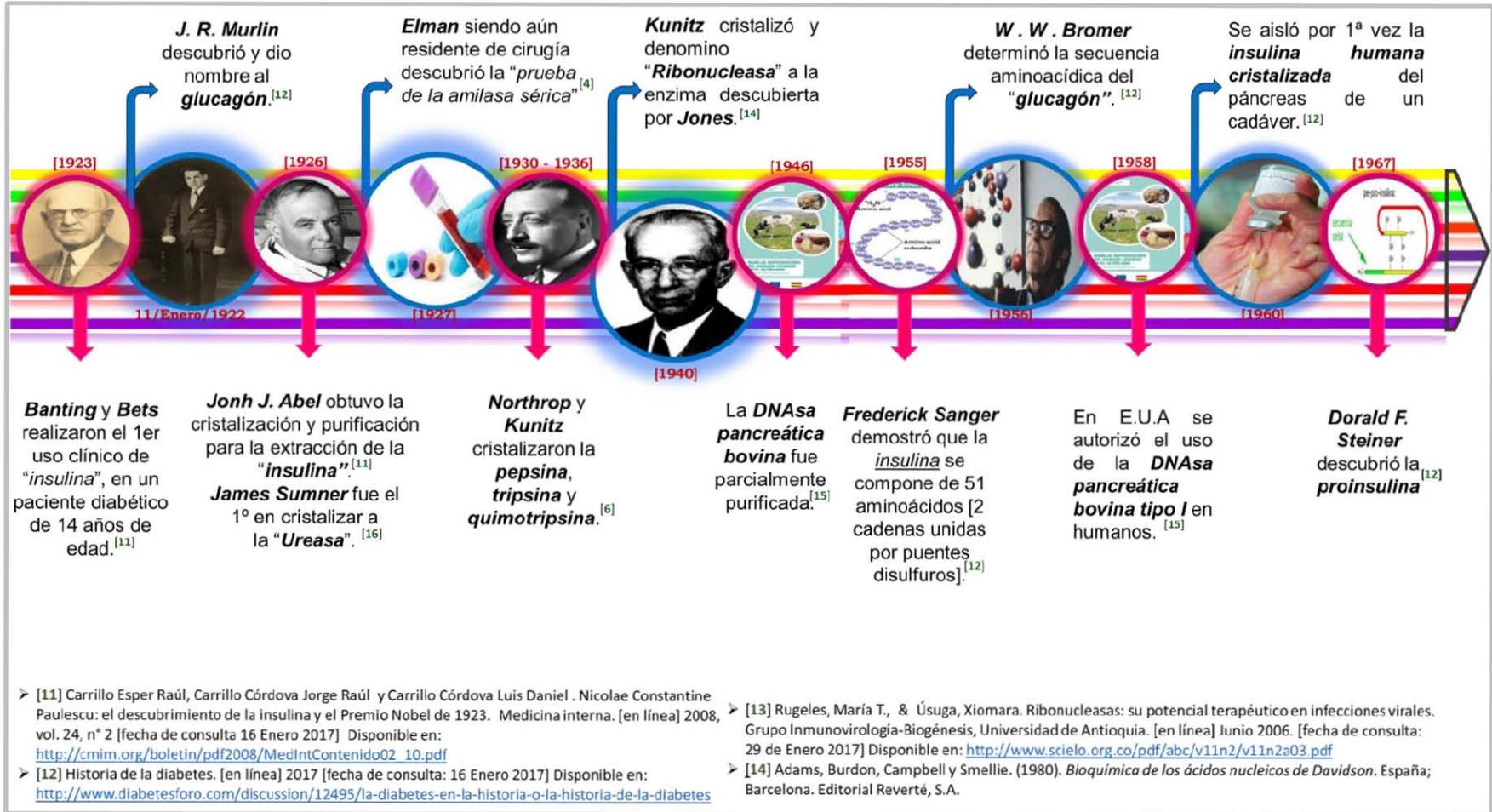
3.1.- Historia del páncreas, precursores y descubridores

La palabra “Páncreas” proviene del griego *πάγκρεας*, formada por *πάγ* (léase *pan* → “todo o entero”) y *κρεας* (léase *kreas* → “carne”), que es traducible por “*todo carne*” (Etimología del páncreas, 2016). El páncreas fue descubierto por el médico griego Herófilo (335 – 280 a. C); pero la palabra *πάγκρεας* (“*páncreas*”) fue acuñada siglos después por el médico griego Rufo de Éfeso (siglo II d. C); sin embargo el primer descubrimiento verdadero de la función del páncreas en el proceso digestivo fue hecha por el médico francés Claude Bernard entre los años de 1849 y 1856, donde demostró que el jugo pancreático era de igual interés para la fisiología de la digestión; porque antes de sus descubrimientos la digestión gástrica era considerada como la única en la fisiología digestiva (Chávez, 2002: 2).

A continuación se presenta una línea del tiempo elaborada partir de una búsqueda de información bibliográfica (véase figura No. 1), que tiene como objetivo mostrar brevemente en forma cronológica los principales hechos históricos de los descubridores y/o precursores relacionados a la historia del páncreas.







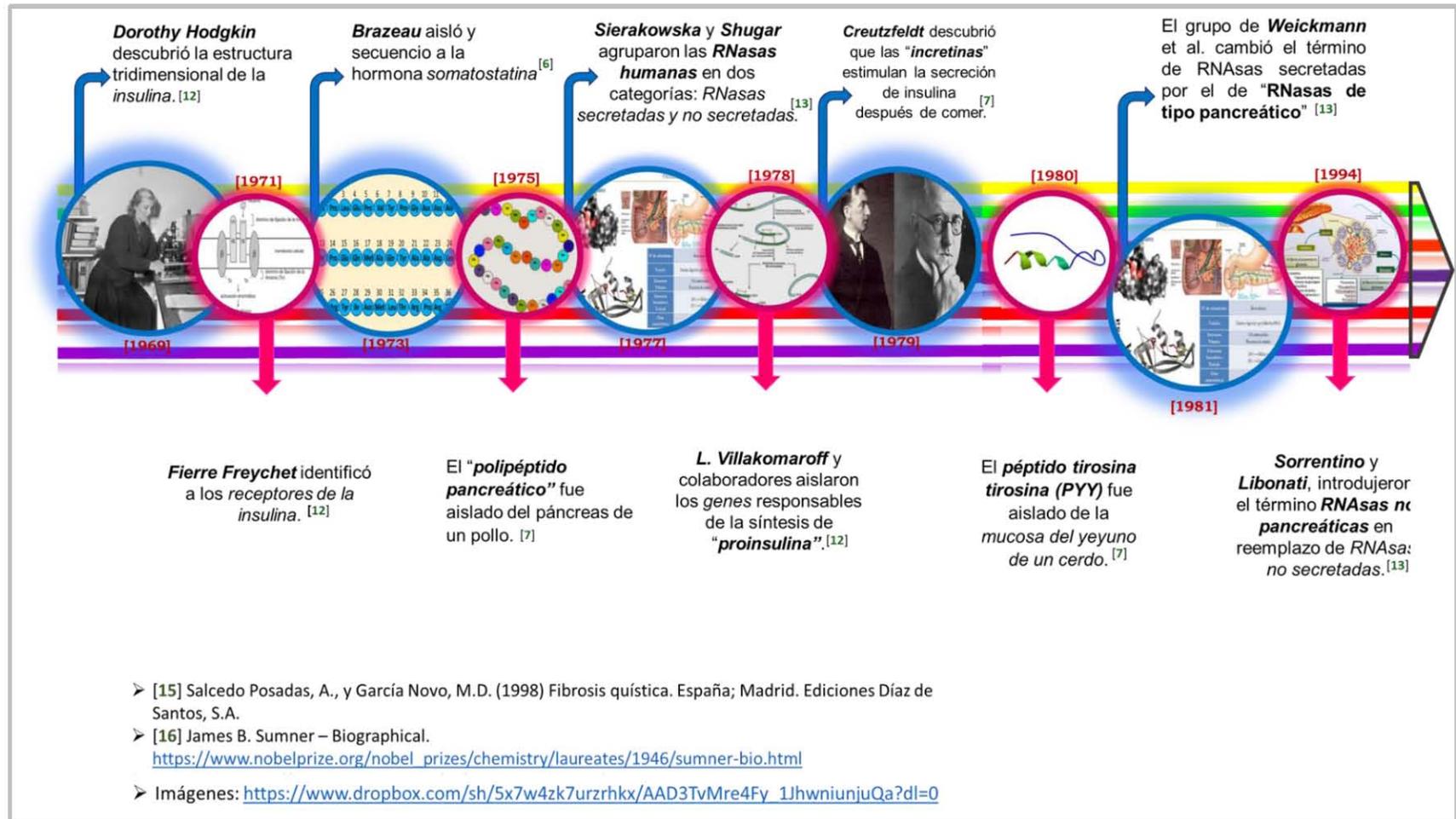


Figura No.1
 Páncreas. Organizador gráfico: línea del tiempo sobre los principales hechos históricos del páncreas
 Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.2.- Descripción y localización anatómica general del páncreas

El páncreas es un órgano corporal propio de los vertebrados. En el ser humano tiene funciones hormonales al formar parte del sistema endócrino y al ser una glándula accesoria del sistema digestivo sus funciones bioquímicas son fundamentales y de gran importancia para que se lleven a cabo correctamente los procesos de la digestión del contenido intestinal proveniente de la ingesta de los alimentos.

En el adulto el páncreas es un órgano alargado y cónico, de unos 14 a 18 cm de largo, 4 a 5 cm de alto y 2 a 3 cm de espesor. Su forma se asemeja a un martillo, pesa alrededor de 85 a 100 gramos y presenta una coloración de marrón claro a blanco rosáceo. Está cubierto por una capa de tejido conectivo, rico en células mesoteliales, con finos tabiques que lo dividen en pequeños lóbulos (Fritsch, Kühnel & Leonhardt, 2003: 220). Su peso está constituido por agua en un 71%, proteínas en un 13%, mientras que su composición grasa es variable y puede oscilar entre 3 y 20%. Dependiendo de la cantidad de grasa contenida en los septos intracelulares entre cada acino, el páncreas puede presentar una apariencia lisa y homogénea o irregular y/o lobulada (Ocampo & Zandalazini, 2009: 5).

Se aloja transversalmente en el retroperitoneo, en las zonas del epigastrio e hipocondrio izquierdo, a la altura de la primera y segunda vértebra lumbar (L1 y L2). Se localiza por detrás del estómago, rodeado o en proximidad al duodeno, bazo, hígado, riñones, aorta y vena cava superior e inferior (Kelley, 1993: 446). Véase figura No. 2.

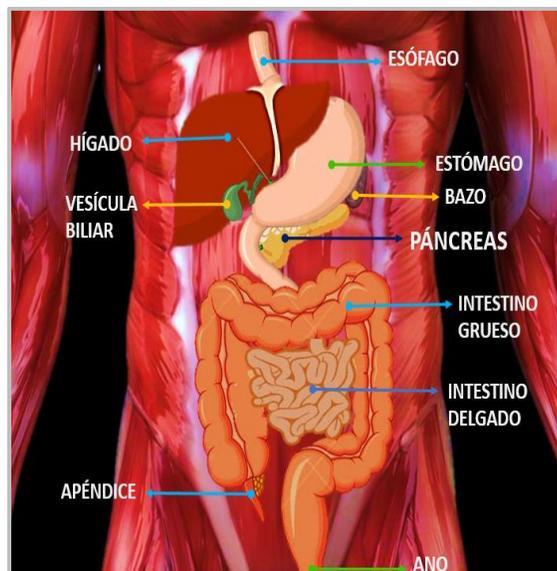


Figura No. 2

Ubicación anatómica del páncreas dentro del sistema digestivo
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

El páncreas obtiene su irrigación sanguínea de las arterias celíaca, mesentérica superior, esplénica y hepática. El tejido endocrino recibe del 10 al 25% del flujo sanguíneo pancreático total, alcanzan una perfusión de 10 a 20 veces mayor a la del tejido exocrino. La glándula se encuentra inervada por el sistema nervioso simpático (a través del nervio esplénico) que regula la secreción exocrina pancreática y el parasimpático (por ramas del nervio vago) que se encarga de inervar la vasculatura pancreática y de transmitir el dolor. El drenaje venoso es por medio del sistema portal (por las venas esplénica y mesentérica superior) y el drenaje linfático por múltiples ganglios linfáticos ubicados en la periferia del páncreas o próximos a la glándula (Gal, López, Martín & Prieto, 2007: 293). Véase figura No. 3.

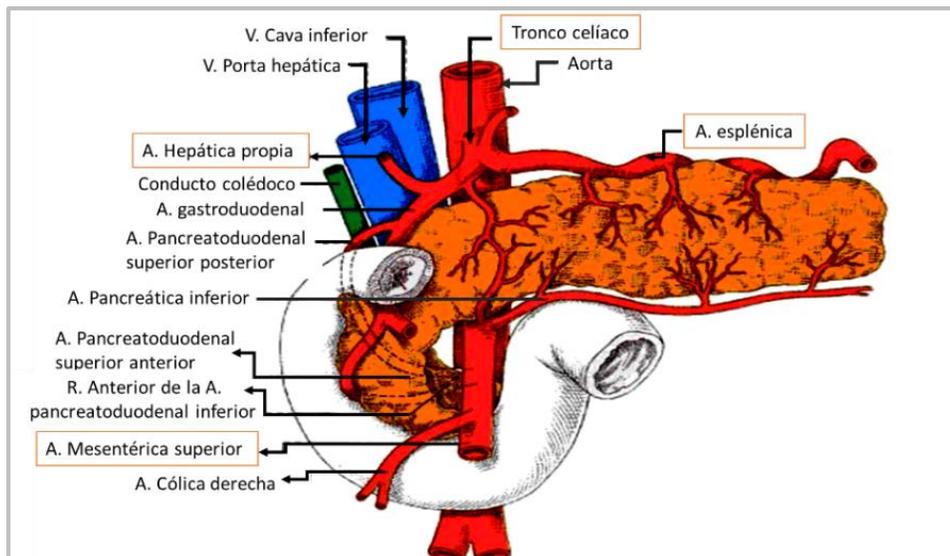


Figura No. 3

*Irrigación sanguínea, inervación y drenaje linfático del páncreas
Figura tomada de Latarjet & Ruiz, 2008: 1418*

Anatómicamente el páncreas se divide en tres regiones; el extremo más voluminoso a la derecha es la cabeza, la sección media es el cuerpo y el extremo angosto izquierdo es la cola (Agur, Dalley, Lluís, Macaya & Moore, 2007: 286).

- La cabeza: está ubicada en la curvatura del duodeno en forma de letra "C", se relaciona hacia adelante con el estómago, el colon y el mesocolon transversal. Por detrás se relaciona con el riñón derecho, hilio renal y la vena cava inferior.
- El cuerpo: se extiende por detrás del estómago, cruza la aorta y la vértebra L2.
- La cola: es ligeramente móvil, se ubica por delante del riñón izquierdo y se dirige hacia el hilio del bazo. El extremo de la cola es romo y se inclina en dirección superior.

El páncreas cuenta con dos conductos pancreáticos para drenar sus secreciones. La glándula está atravesada por el conducto excretor principal en sentido longitudinal, que se denomina *conducto pancreático* o *conducto de Wirsung*. Este conducto tiene un diámetro de entre 2 y 3 mm, se origina en la cola del páncreas y recoge las secreciones (jugo pancreático) esencialmente del cuerpo de la glándula, que son drenadas por incontables conductos interlobulillares. Este conducto se vincula al colédoco, que desciende de la vesícula biliar y del hígado, dando origen a la ampolla hepatopancreática (ampolla de Vater) que desemboca en el duodeno específicamente en la papila duodenal mayor (Argente & Alvarez, 2008: 756).

El *conducto pancreático accesorio* o *conducto de Santorini*, nace de la cabeza del páncreas y recoge las secreciones provenientes de la mayor parte de esta región de la glándula, desemboca en el duodeno; pero a diferencia del conducto principal éste lo hace en la papila duodenal menor. (Agur, Dalley, Lluís, Macaya & Moore, 2007: 287)

Para mantener el control del flujo de la bilis y del jugo pancreático hacia el duodeno, así como evitar el reflujo hacia los conductos, el páncreas tiene esfínteres de músculo liso. Estos son, el esfínter de la parte terminal del conducto pancreático principal y el esfínter en torno al colédoco, llamados *esfínter de Oddi* (Agur, Dalley, Lluís, Macaya & Moore, 2007: 287). Véase figura No. 4.

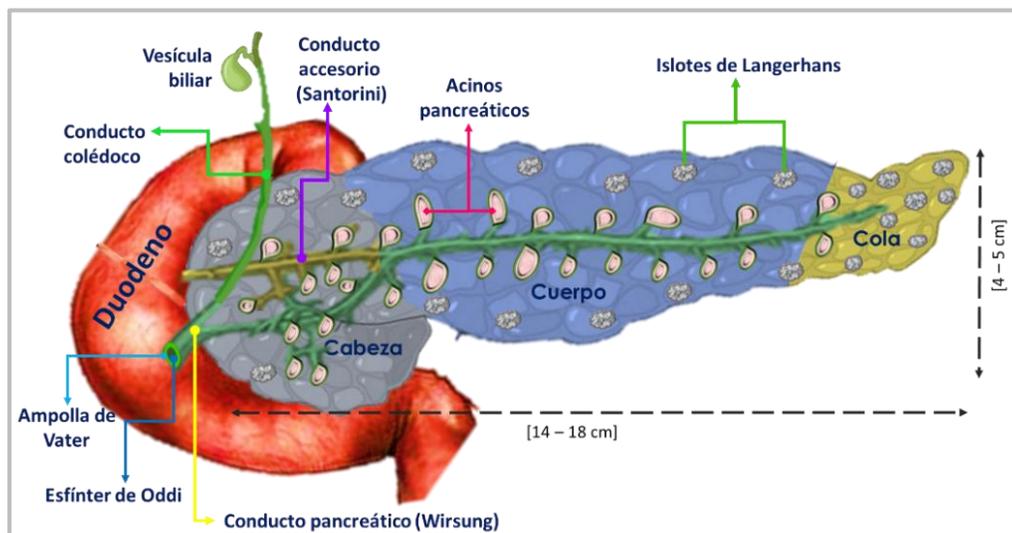


Figura No. 4
Constitución anatómica del páncreas
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

En el siguiente organizador gráfico se presentan los aspectos anatómicos generales del páncreas descritos con anterioridad.

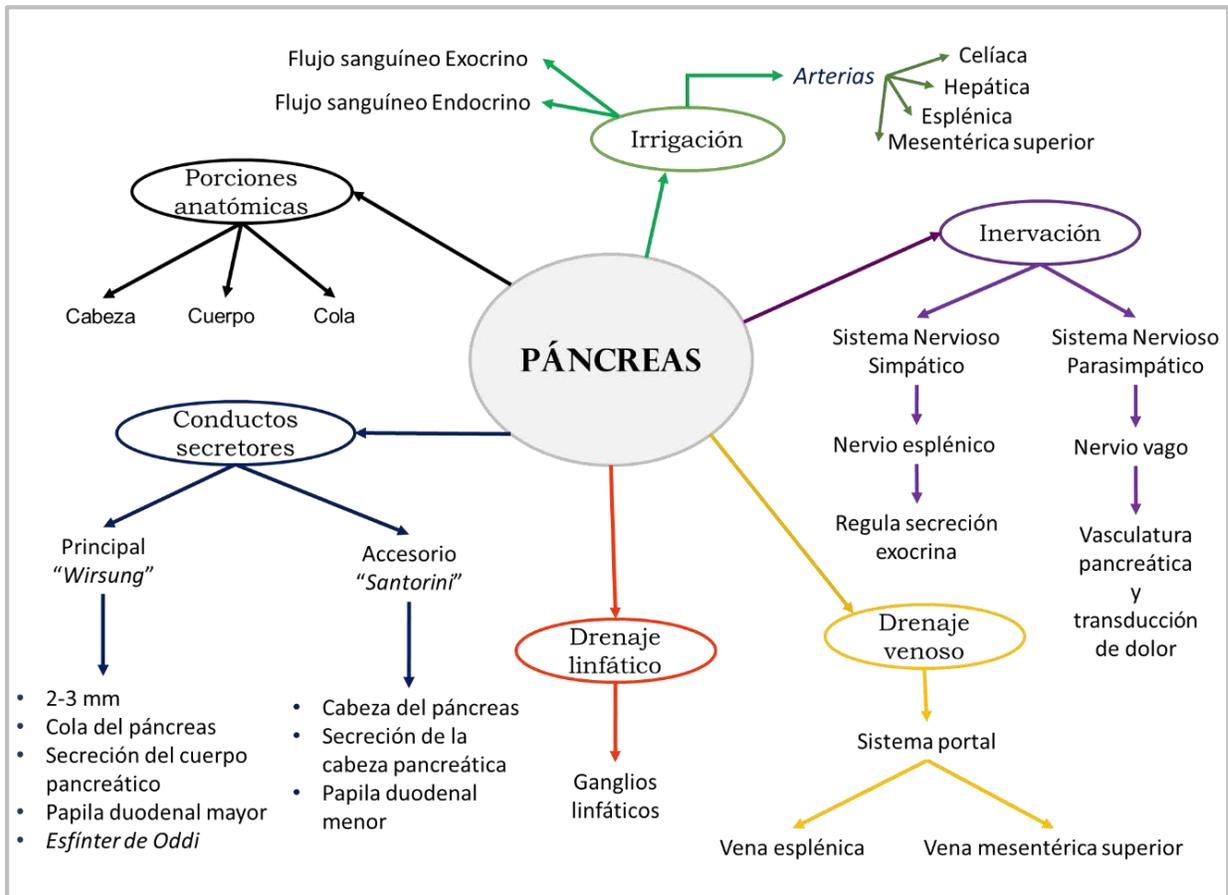


Figura No. 5
Aspectos anatómicos del páncreas
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

Con base en su función y estructura bioquímica el páncreas es una glándula mixta, es decir, está conformado por dos tipos de tejido funcional; el exocrino y el endocrino.

El 98% del órgano lo compone el tejido exocrino, formado por numerosos conductos y acinos glandulares conectados por tejido conectivo y recubiertos por una delicada cápsula, cuya función es sintetizar, almacenar y secretar al duodeno, las enzimas necesarias para la digestión de los alimentos. Del 1 al 2% restante corresponden al tejido endocrino formado por los islotes de Langerhans distribuidos en todo el órgano, los cuales cumplen con una función metabólica en la síntesis y secreción de productos hormonales peptídicos que mantienen la homeostasis de la glucosa sanguínea primordialmente (Brandan, Llanos, Miño & Ruíz, 2006: 1). El tejido endocrino se distingue del tejido exocrino por su escasa afinidad por la tinción de Hematoxilina-Eosina (H-E). Véase figura No. 6.

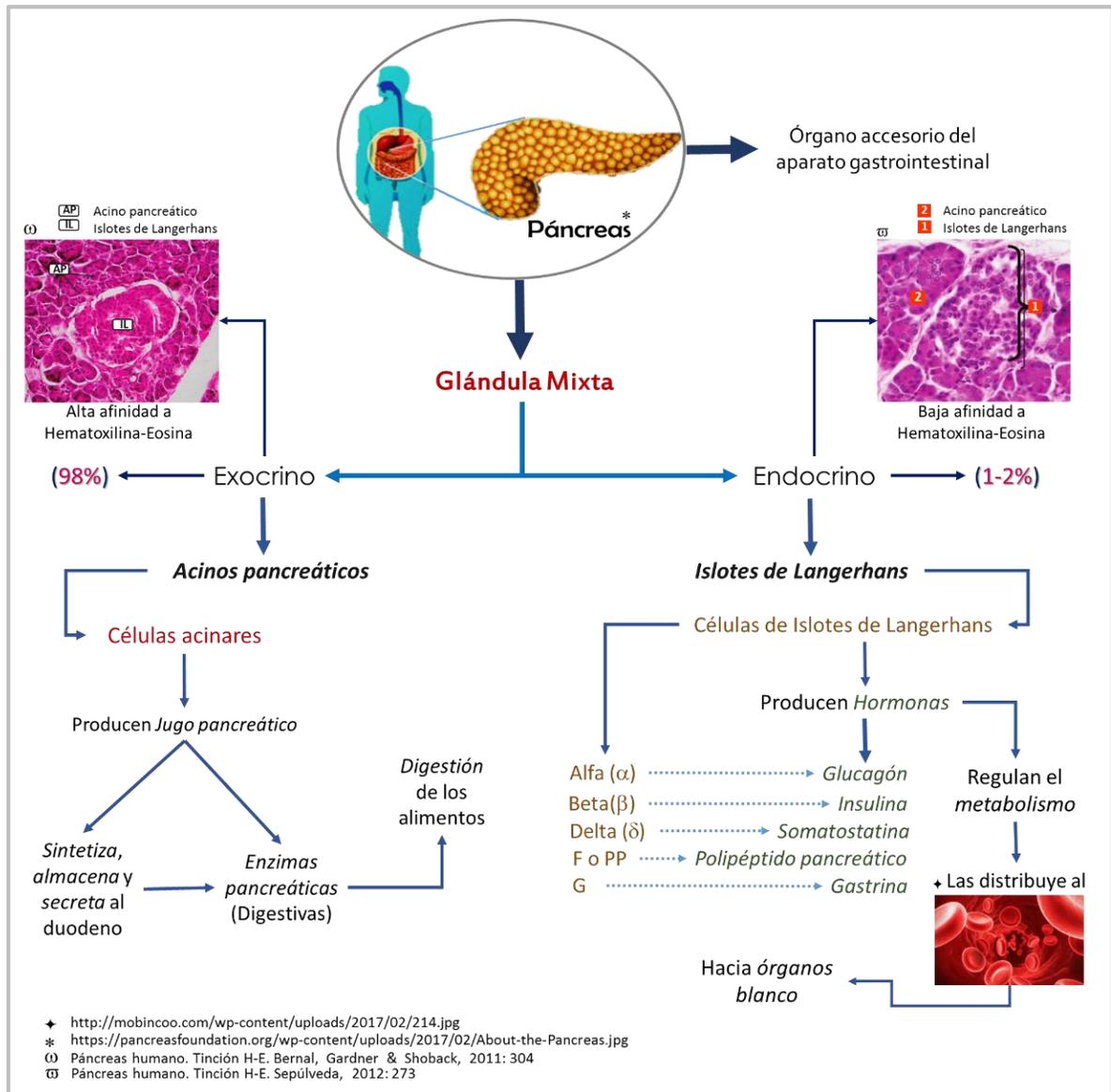


Figura No. 6
 Estructura bioquímica del páncreas: Tejido endocrino y exocrino
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

3.3.- Funciones del páncreas e importancia bioquímica

El páncreas es el segundo órgano en tamaño de los que pertenecen al aparato digestivo. Como ya se mencionó anteriormente el páncreas es una glándula mixta, con función secretora endocrina y exocrina.

El páncreas endocrino desempeña un papel imprescindible en la regulación del metabolismo principalmente de carbohidratos, lípidos y proteínas (Escobar & Tébar, 2009: 19). Su función se lleva a cabo en los islotes de Langerhans; implica a un grupo de células que se organizan en torno

a capilares, con la finalidad de verter sus hormonas al torrente sanguíneo, que los traslada hacia los tejidos u órganos blanco (Ascencio, 2012: 54).

La función exocrina del páncreas, reside en las células acinares o acinos pancreáticos, que vierten hacia el duodeno las enzimas pancreáticas, (Argente & Alvarez, 2008: 756) que son el mayor y más importante constituyente del jugo pancreático. Esta secreción provee las enzimas necesarias para la mayor parte de la actividad digestiva del aparato gastrointestinal aportando el pH óptimo contiguo a la neutralidad para la función idónea de estas enzimas; además favorece la protección de la mucosa duodenal tanto del ácido gástrico procedente del estómago mediante la neutralización del quimo ácido, así como, de la pepsina que se inactiva de modo irreversible en presencia del pH alcalino. Por ende la función de la secreción exocrina del páncreas es propiciar una digestión adecuada.

3.4 Secreción exocrina o acinar

El páncreas exocrino secreta hacia la cavidad abdominal elevadas cantidades por día de un líquido rico en ion bicarbonato (HCO_3^-), enzimas digestivas y agua. La secreción se produce en respuesta a la ingesta de alimentos, actuando como efecto domino, dado que primeramente la secreción se induce por el acto de comer, por efectos del ácido gástrico y por el producto de la digestión de los alimentos, en seguida se origina la activación de varias vías hormonales y nerviosas, que por último desencadenan la estimulación del páncreas (Kelley, 1993: 446).

La secreción exocrina del páncreas se produce de forma semejante a la de las glándulas salivales. Las células acinares sintetizan el jugo pancreático y este líquido apenas hipertónico se va modificando a medida que pasa por los conductos pancreáticos, hasta que se vuelve isotónico al haber una compensación con el agua y en parte al intercambio del HCO_3^- por el Cl^- . El producto combinado de las células acinares y de los pequeños conductos fluye por los conductos radicales, que se unen en uno solo (conducto principal) que desemboca en el duodeno (Segarra, 2006: 91).

3.4.1 ¿Qué es un acino pancreático?

Los adenómeros tubuloacinosos, comúnmente llamados acinos pancreáticos son la unidad funcional y anatómica del tejido exocrino del páncreas y constituyen más del 90% de todas las células que lo integran. Están formados principalmente por células serosas, su forma es triangular con un núcleo ovoide de localización basal y su citoplasma es basófilo. De acuerdo a su función y

morfología en los acinos pancreáticos se diferencian dos tipos de células; las células acinares (cerca del 85%) y las células centroacinares (poco más del 10%) (Welsch, 2008: 403). Véase figura No. 7.

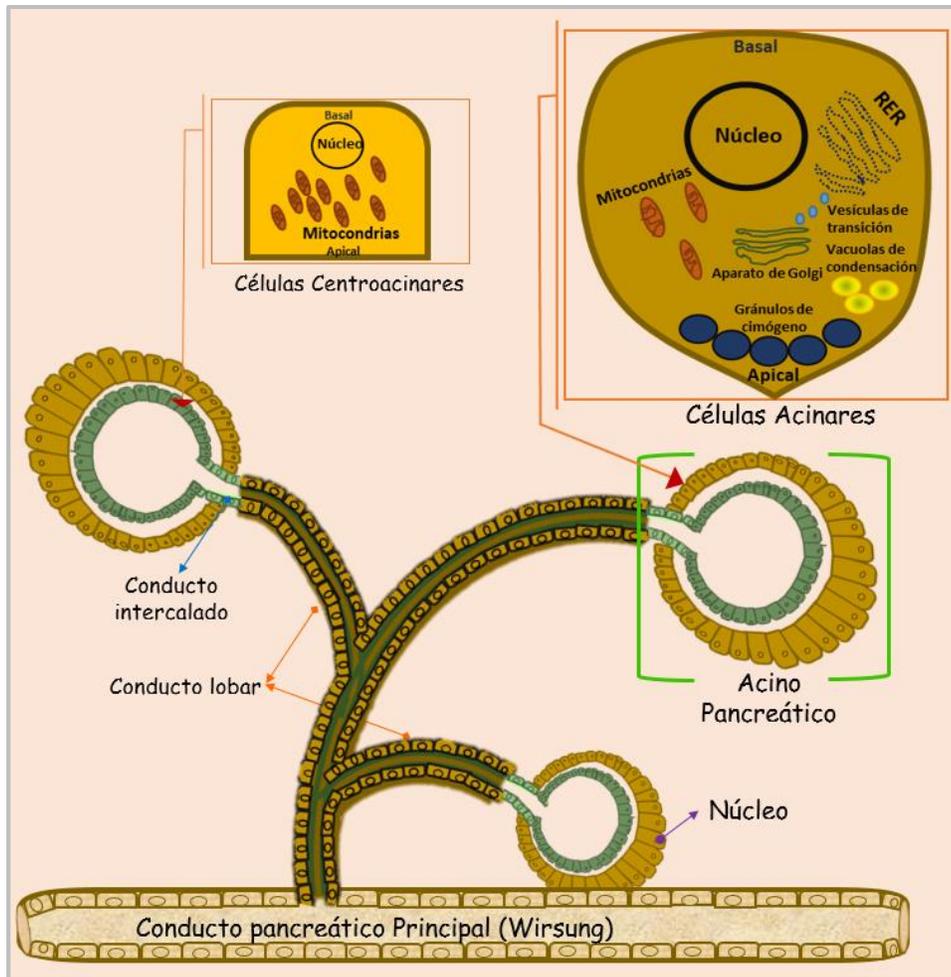


Figura No. 7

Estructura general del acino pancreático, células acinares y centroacinares

Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

Las células acinares tienen forma de "saco" se agrupan radialmente alrededor de pequeños conductos terminales en los que secretan sus enzimas. Estos grupos de células contienen una sola capa de 20 o más células acinosas cónicas que secretan enzimas a través de la superficie apical.

Las células acinosas están altamente especializadas para la síntesis, transporte, almacenamiento y secreción de considerables cantidades de proteínas que son transportadas en forma de enzimas pancreáticas. Para efectuar sus funciones cada célula cuenta con estructuras intracelulares esenciales, entre las que sobresale un prominente retículo endoplasmático con numerosos

ribosomas (RER), profusas mitocondrias, un complejo de Golgi muy desarrollado, un núcleo redondo con un notable nucléolo, vesículas de transición y cientos de gránulos de zimógeno con localización apical (Kelley, 1993: 446).

Las proteínas sintetizadas por el retículo endoplasmático rugoso (RER) se dirigen mediante las vesículas de transición al aparato de Golgi donde son procesadas y modificadas por procesos como la glicosilación, posteriormente son destinadas a sitios específicos, tales como los gránulos de zimógeno, vacuolas de condensación u otras estructuras celulares para su almacenamiento (Fauci, Langford & Longo, 2013: 480) y finalmente liberan su contenido desde la membrana apical de las células al interior de los conductos pancreáticos mediante el proceso de exocitosis.

Las células centroacinares o centroacinosas nacen en el interior de los acinos y conforman los conductos canaliculares a los que las células serosas depositan sus secreciones, razón por la cual también se les denominan células ductales o células canaliculares.

Son células epiteliales de aspecto irregular o cúbico, están unidas entre sí y a las células acinares por medio de contactos celulares. En comparación a las células acinares no poseen retículo endoplasmático, ni cuentan con un aparato de Golgi desarrollado; pero si conservan un núcleo y numerosas mitocondrias.

En cortes histológicos presentan un núcleo eucromático ahusado, su citoplasma presenta una tinción pálida que a diferencia de las células acinares su citoplasma es fuertemente basófilo (se tiñe de modo más intenso) por su elevada concentración de ribonucleoproteínas. Véase figura No. 8.

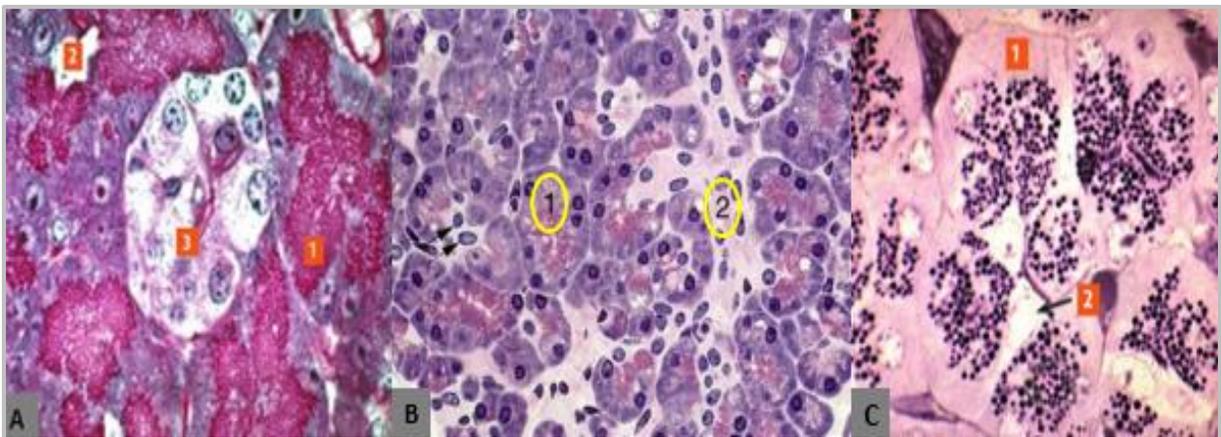


Figura No. 8

Fotomicrografía de páncreas exocrino (humano)

- A. Células acinares (1), células centroacinares (2) y conducto intercalado (3). Tinción H-E. Sepúlveda, 2012: 270
- B. Acinos (1), células centroacinares (→) y corte longitudinal de un conducto intercalado (2). Tinción H-E. 260 x. Welsch, 2008: 403
- C. Células acinares (1), células centroacinares (2). Azul de toluidina. Sepúlveda, 2012: 271

Estas células se encargan de la secreción de agua y de iones como el HCO_3^- , Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Mn^{2+} y Ca^{2+} por medio de transportes activos con el consecuente gasto de energía. Son la principal fuente de agua y HCO_3^- , su secreción comprende el 80% o más del volumen total del jugo pancreático. Siendo su principal función modificar su composición electrolítica (Gal, López, Martín & Prieto, 2007: 293).

3.4.2 ¿Qué se produce en un acino?

Las células acinares secretan un fluido corporal denominado jugo pancreático del que se publican diferentes argumentos, como el hecho de que las células centroacinares producen poco más de 1 litro al día de este líquido rico en ion bicarbonato. Otros autores señalan que la secreción diaria pancreática va de 1.5 a 2 litros al día y que es rico o abundante en enzimas pancreáticas, especializadas en degradar las biomoléculas que contienen los alimentos, dentro de las que se encuentran: lipolíticas, glucolíticas, proteolíticas, nucleasas e inhibidores enzimáticos. Koolman (2004) establece que el jugo pancreático se caracteriza por ser un fluido corporal que contiene agua, bicarbonato, enzimas (tripsina, quimotripsina, elastasa, carboxipeptidasa, amilasa, triacilglicerol lipasa, fosfolipasa A2, colesterol esterasa, ribonucleasa y desoxirribonucleasa) en su mayoría como zimógenos (Koolman & Röhm, 2004: 269), con un volumen por día de 0.7 a 2.5 litros. Hacemos notar que de acuerdo a la fuente de información el volumen y sus contenidos son variables, es importante conocer dicha información dado que las reacciones digestivas son catalizadas por estas biomoléculas.

3.4.3 Jugo pancreático

3.4.3.1 Definición

El jugo pancreático es un líquido de aspecto claro, inodoro y de baja viscosidad. Su gravedad específica es de 1.01 a 1.02, su pH es alcalino y oscila entre 7.0 – 8.5. Se caracteriza por tener una elevada concentración de ion HCO_3^- y estar enriquecido con enzimas digestivas que en su gran mayoría son secretadas como proenzimas para proteger al páncreas de la autodigestión. Véase figura No. 9. Es una solución isotónica respecto al plasma sanguíneo, los principales cationes que contiene son Na^+ y K^+ en los que sus concentraciones son estables, con valores parecidos a las concentraciones plasmáticas; no obstante la concentración del HCO_3^- y del Cl^- son mayores. También se encuentran en concentraciones bajas otros iones como el Ca^{2+} , Zn^{2+} , fosfato y sulfatos (Gal, López, Martín & Prieto, 2007: 293). Véase figura No. 10.

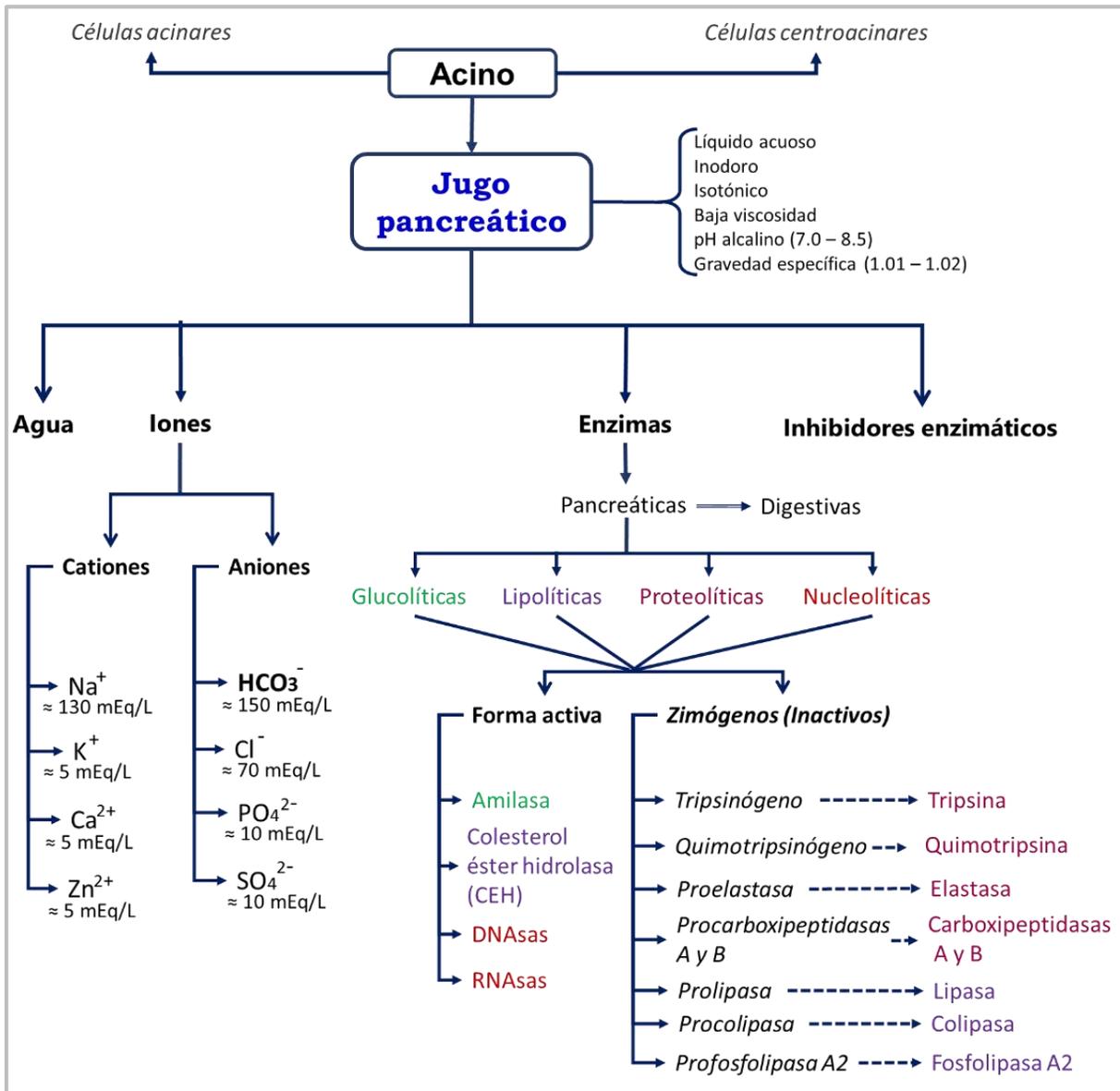


Figura No. 9
 Composición química del jugo pancreático
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

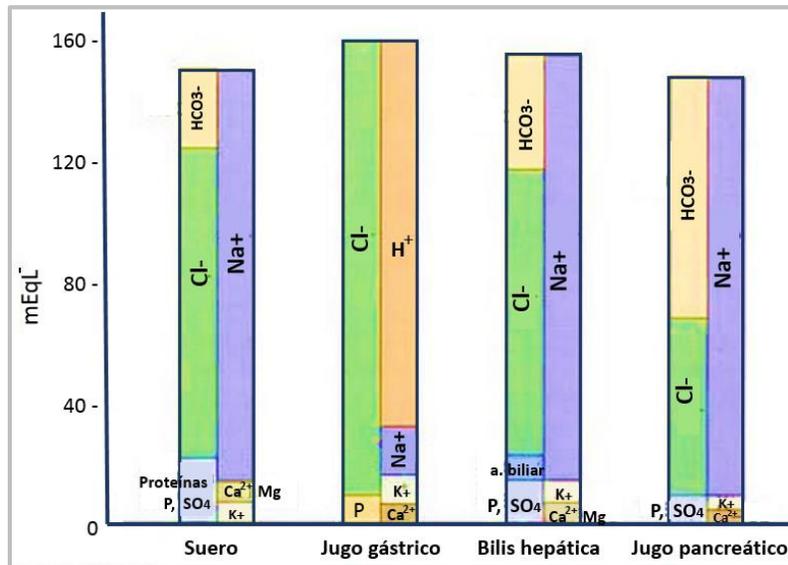


Figura No. 10

Composición iónica de las secreciones del tracto gastrointestinal
 Obsérvese la elevada concentración de H⁺ en el jugo gástrico y la
 elevada concentración de HCO₃⁻ en el jugo pancreático
 Figura tomada de Devlin, 2004: 1092

3.4.3.2 Composición bioquímica

3.4.3.2.1 Secreción de agua y electrolitos

El flujo basal del jugo pancreático va de los 4 μL/min hasta un máximo de 35 μL/min. Los principales aniones presentes son el bicarbonato y el cloro, y sus concentraciones varían en función a la velocidad del flujo; a mayor flujo la concentración del HCO₃⁻ aumenta y la del Cl⁻ se ve disminuida; sin embargo esto no sucede con las concentraciones de los demás cationes (Kelley, 1993: 447).

El bicarbonato es el ion de mayor importancia fisiológica en el jugo pancreático. Es secretado por las células de los conductos y en su mayor parte, cerca del 95% proviene del CO₂ del plasma y el 5% restante se deriva del metabolismo intracelular.

El componente acuoso es sintetizado por las células centroacinares, que poseen la enzima anhidrasa carbónica. Dicha enzima cataliza la formación del ácido carbónico a partir del CO₂ del torrente sanguíneo y del agua intracelular.

El proceso comprende los siguientes pasos y se ilustran en la figura No. 11:

- I. Las células ductales toman del plasma el CO₂, difundiendo con facilidad desde los capilares pancreáticos al interior de las células.

- II. Una vez dentro el CO_2 se combina con el H_2O y se convierten en ácido carbónico (H_2CO_3) por acción catalítica de la anhidrasa carbónica.
- III. El ácido carbónico se disocia rápidamente en ion bicarbonato (HCO_3^-) y protones (H^+).
- IV. Para la secreción del HCO_3^- a través de la membrana luminal, hay transporte activo del HCO_3^- hacia la luz de los conductos intercalares por un antiportador de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ acoplado a un canal de Cl^- regulado por secretina.
- V. El Cl^- que ingreso por el HCO_3^- vuelve a salir a la luz de los conductos a través del regulador de "Conductancia Transmembrana de la Fribrosis Quística" (CTRF, por sus siglas en inglés, *Cystic Fibrosis Transmembrane regulator*).
- VI. Se presentan un intercambio activo de Na^+ y H^+ en la membrana basolateral. Los H^+ migran al exterior de la célula (al espacio intersticial) por medio de una bomba de H^+ que intercambia el H^+ por Na^+ .
- VII. El Na^+ migra al interior de la célula y se dirige hacia la luz de los conductos intercalares donde se une al HCO_3^- .
- VIII. El movimientos de los iones Na^+ y HCO_3^- hacia la luz de los conductos, crea un gradiente osmótico que favorece el paso de agua provocando la neutralidad eléctrica.
- IX. Los H^+ que ahora se encuentran en el espacio intersticial pasan al interior de los capilares pancreáticos.
- X. La bomba Na^+ , K^+ - ATPasa asegura la recuperación de los niveles de Na^+ intracelular normales, bombeándolo al espacio intersticial.
- XI. Los canales basolaterales de K^+ mantienen el potencial de membrana y ayudan a recircular los iones K^+ introducidos al interior de las células por la bomba. (Gal, López, Martín & Prieto, 2007: 293).

La secreción del jugo pancreático es estimulada por la actividad del sistema nervioso parasimpático y es inhibida al presentarse una disminución del flujo sanguíneo pancreático por acción del sistema nervioso simpático.

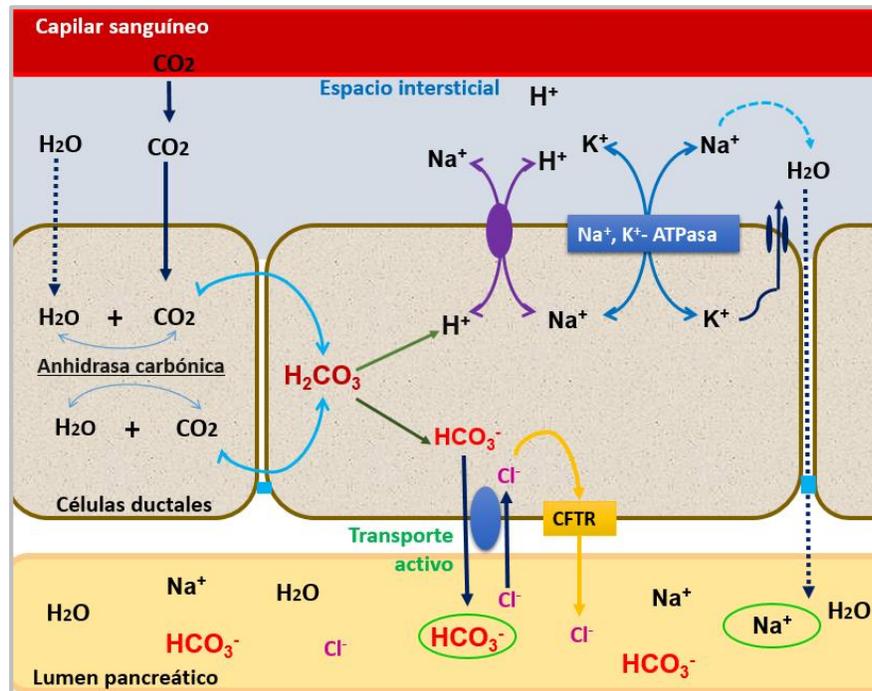


Figura No. 11

Secreción de bicarbonato en los conductos pancreáticos
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.4.3.2.2 Secreción enzimática

Las células acinares secretan las enzimas y proenzimas, que representan poco más del 90% de las proteínas contenidas en el jugo pancreático. Las enzimas pancreáticas se pueden clasificar en cuatro grandes grupos en función de sus sustratos; glucolíticas, proteolíticas, lipolíticas y nucleasas.

3.4.3.2.2.1 Glucolíticas

Las enzimas glucolíticas son hidrolasas también denominadas amilolíticas o amilasas. La α -amilasa humana (1,4- α -D-glucano-glucanohidrolasa) es una metaloenzima dependiente de calcio y utiliza el ion Cl^- como cofactor. Tiene dos isoenzimas, la tipo-S (salival) y la tipo-P (pancreática) que representa el 35 a 45% de la actividad total de la enzima α -amilasa (Rello, 2011: 109). En la figura No. 12 se muestra la estructura tridimensional de la α -amilasa pancreática.



Figura No. 12
Estructura de la α -amilasa pancreática humana
1.8 Å de resolución. Ca^{2+} ● Cl^- ●
Brayer, Luo & Withers, 1995

En la búsqueda de información se descubrió que la amilasa se encuentra en saliva y en páncreas, pero además en plasma sanguíneo. Su concentración sérica es de 20-137 U/L en forma normal, pero puede variar de acuerdo al método de detección utilizado y al laboratorio (Chemocare, 2017: 1). Está asociada a patologías pancreáticas y renales principalmente.

La amilasa pancreática es secretada en forma activa, su pH óptimo es de 5 a 6 y su concentración sérica normal va de 50 a 120 U/L. Hidroliza almidón y glucógeno actuando sobre los enlaces glicosídicos α -(1 \rightarrow 4), sus principales productos son oligosacáridos, maltosas, maltotriosas, isomaltosas, α -dextrinas y en cantidades mínimas D-glucosa. Es una endoamilasa que no se fija en los enlaces de ramificación α -1,6 ni en los enlaces α -1,4 situados cerca de ellos, por eso cuando la α -amilasa actúa sobre amilosa y amilopectina gran parte de estas se transforman en D-glucosa, maltosa y una mezcla de polisacáridos de cadenas cortas que posteriormente no sufrirán hidrólisis llamadas *dextrinas límite α de la amilosa* (que constan de 8 unidades de glucosa con enlaces α -1,6) (Barrera, Monteros & Tapia, 2004: 106). En la figura No. 13 se muestran los diversos glúcidos mencionados en esta explicación.

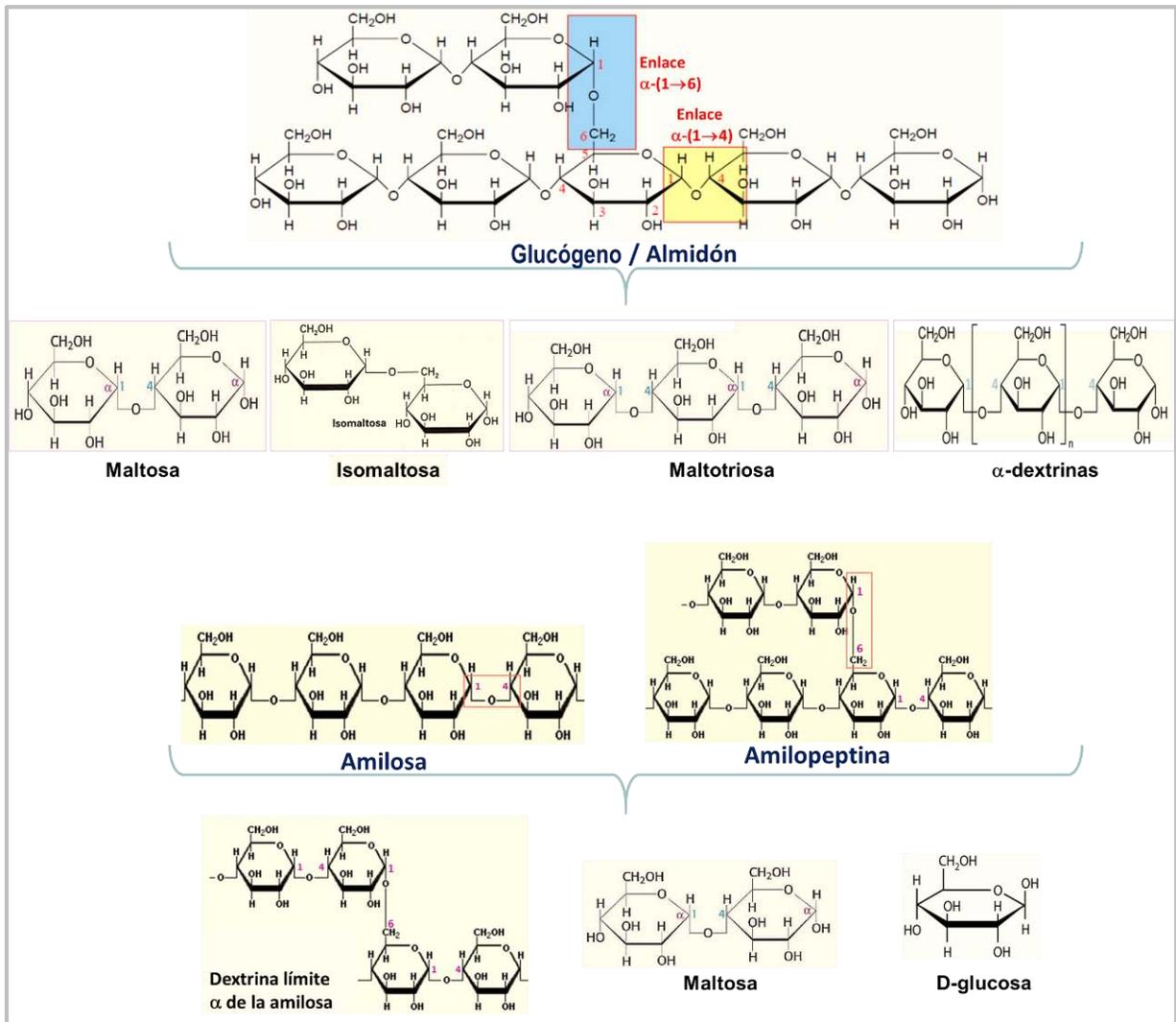


Figura No. 13
 Productos generados por acción de la α -amilasa pancreática
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

3.4.3.2.2 Proteolíticas

Las enzimas proteolíticas –también denominadas peptidasas– representan más del 70% de todas las enzimas de la secreción pancreática humana. Son segregadas de forma inactiva y su secreción es estimulada por el nervio vago, secretina y CCK (colecistocinina).

Hidrolizan grandes proteínas y polipéptidos mayormente en oligopéptidos (70%) y el resto en aminoácidos (30%), que puedan ser fácilmente absorbidos en el duodeno. Con base al sitio en el que actúan sobre las cadenas de los polipéptidos son divididas en dos grandes grupos; endopeptidasas y exopeptidasas.

3.4.3.2.2.1 Endopeptidasas

Las endopeptidasas rompen las uniones peptídicas de la parte interna de las cadenas de aminoácidos para formar péptidos de menor tamaño. En esta clasificación podemos encontrar a la tripsina, la quimotripsina y la elastasa pancreática. En la figura No. 14 se presentan sus estructuras tridimensionales.

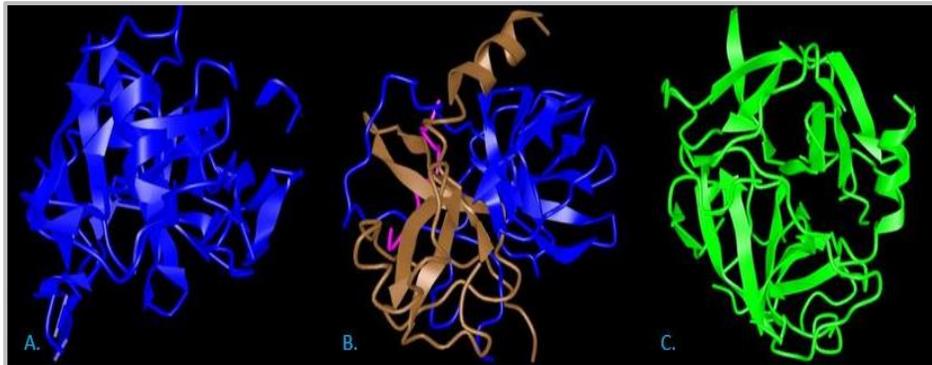


Figura No. 14

Estructuras de las endopeptidasas

- A. *Tripsina humana*. [223 aminoácidos] 1.25 Å de resolución. Gabel, London & Transue, 2006.
- B. *Quimotripsina bovina*. [241 aminoácidos] 2.6. Å de resolución.
 ● Cadena de 13aa, ● cadena de 131aa, ● cadena de 97aa. Hynes, Kossiakoff, Pelletier, Scheidig & Wells, 1997.
- C. *Elastasa pancreática porcina*. [240 aminoácidos] 1.8 Å de resolución. Cregge, Durham, Farr, Gallion, Hare, Hoffman, Janusz, Kim, Koehl, Mehdi, Metz, Peet, Pelton, Schreuder, Sunder & Tardif, 1998.

La enzima enteropeptidasa (enterocinasa), ubicada en las células de la mucosa que revisten al duodeno, actúa fragmentando el enlace lisina 15 – isoleucina 16 del tripsinógeno transformándolo en tripsina, ésta última funciona como activador común de los zimógenos pancreáticos (tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa pancreática, profosfolipasa A2, procarboxipeptidasas A y B). Pronto el tripsinógeno es activado por la tripsina que ya ha sido activada, para que se produzca mayor cantidad de tripsina (Pratt, Voet & Voet, 2009: 351). En la figura No. 15 se muestra el proceso de activación de las proteasas.

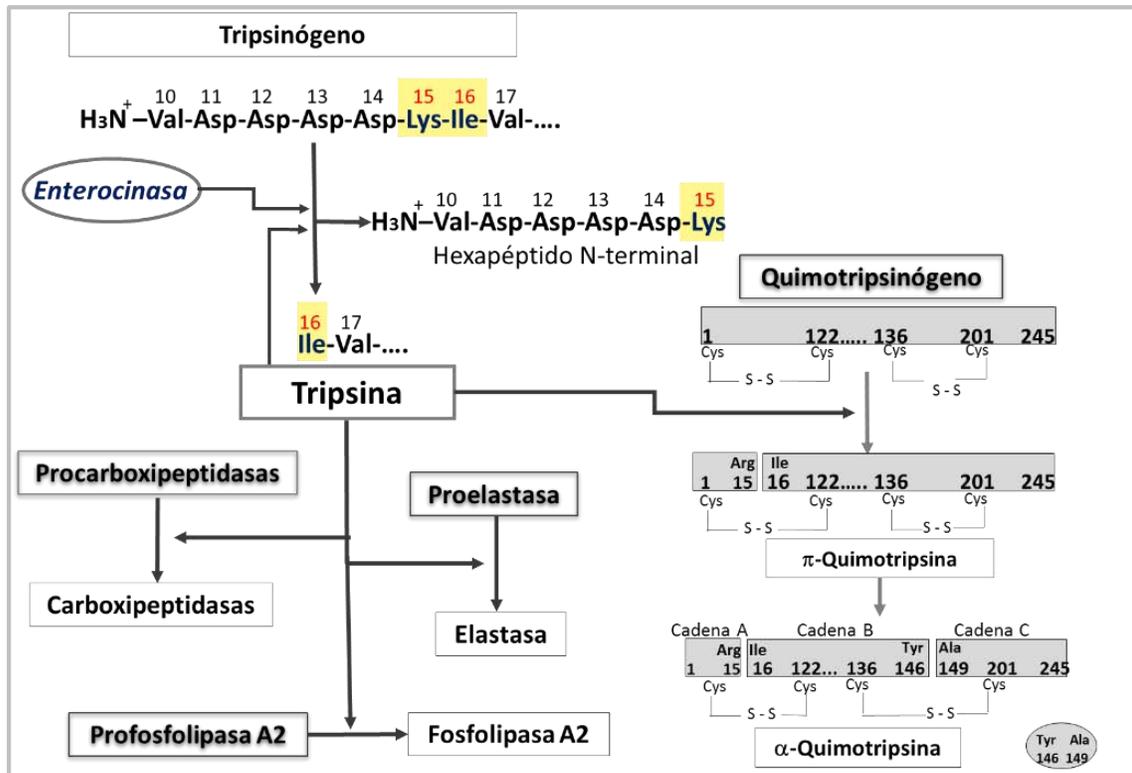


Figura No. 15

Activación de la tripsina y de los zimógenos pancreáticos
Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

La tripsina, la quimotripsina y la elastasa pancreática son enzimas pertenecientes a la familia de las serina – proteasas. Son enzimas hidrolíticas que actúan bajo el mismo mecanismo de acción. Todas estas enzimas tienen en común una *tríada catalítica* en el centro activo, que la integran la histidina 57, el aspartato 102 y la serina 195 unidos entre sí, por puentes de hidrógeno. En la figura No. 16 se presentan estos aminoácidos. En donde el residuo catalítico encargado de romper los enlaces peptídicos de los sustratos es la serina 195 y el anillo de imidazol de la histidina 57 intensifica su reactividad; este a su vez se une por puente de hidrógeno al carboxilato del aspartato 102. Ubicada cerca de estos aminoácidos catalíticos se encuentra una bolsa de fijación definida, compuesta por distintos aminoácidos dependiendo de la enzima que se trate, proporcionando así, la especificidad para las cadenas laterales de los sustratos (Fersht, 1980: 17).

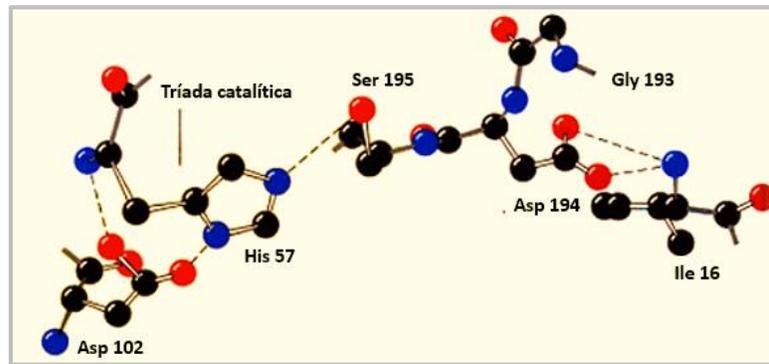


Figura No. 16
 Tríada catalítica de las serina-proteasas
 Figura tomada de Pratt, Voet & Voet, 2009: 344

El mecanismo de acción de las serina-proteasas se esquematiza en la figura No. 17, siguiendo la numeración en orden creciente.

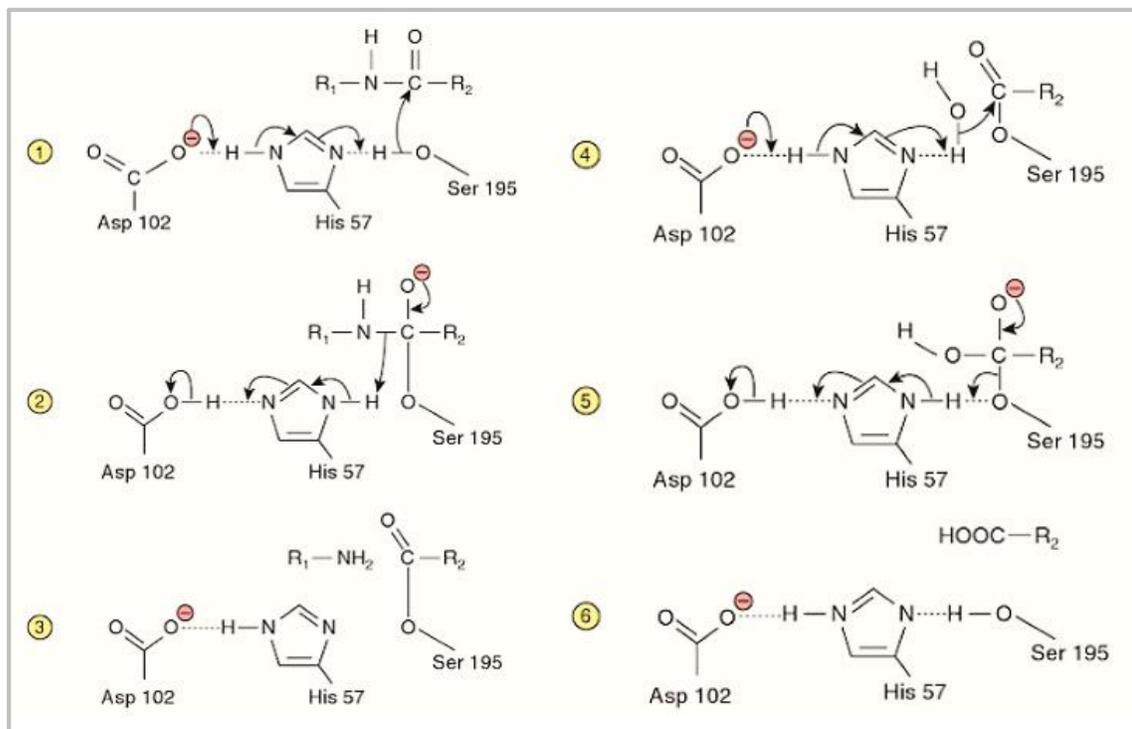


Figura No. 17

Mecanismo de acción de las serina-proteasas

1.- La unión del sustrato a la enzima desencadena la transferencia de un protón hidroxilo de la Ser 195 al Asp 102. 2.- La Ser 195 ataca nucleofílicamente al grupo carbonilo del péptido a cortar, formando un intermediario tetraédrico. 3.- El Asp 102 dona un protón al grupo amino que formó His 57 y es liberado al romperse el enlace peptídico, generando un intermediario acilo-Ser 195. 4.- La His 57 y el Asp 102 activan una molécula de agua, para que ataque al acilo-Ser 195, lo que origina un intermediario acilo-enzima inestable. 5.- El ion hidróxido ataca al intermediario acilo-enzima y se dona un protón a Ser 195, facilitando el rompimiento del intermediario y 6.- finalmente se libera el péptido carboxilo terminal. Figura tomada de Bender, Botham, Kenelly, Murray, Rodwell & Weil, 2012: 62

3.4.3.2.2.1.1 Tripsina

La tripsina es una proteína globular que consta de una cadena polipeptídica de 223 aminoácidos, cuenta con dos dominios ricos en lámina β -plegada. Es la enzima de mayor especificidad, tiene un pH óptimo de 8 e hidroliza preferentemente los enlaces peptídicos del lado carboxílico de los residuos de aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina) (Müller, 2008: 165). Véase la figura No. 18.

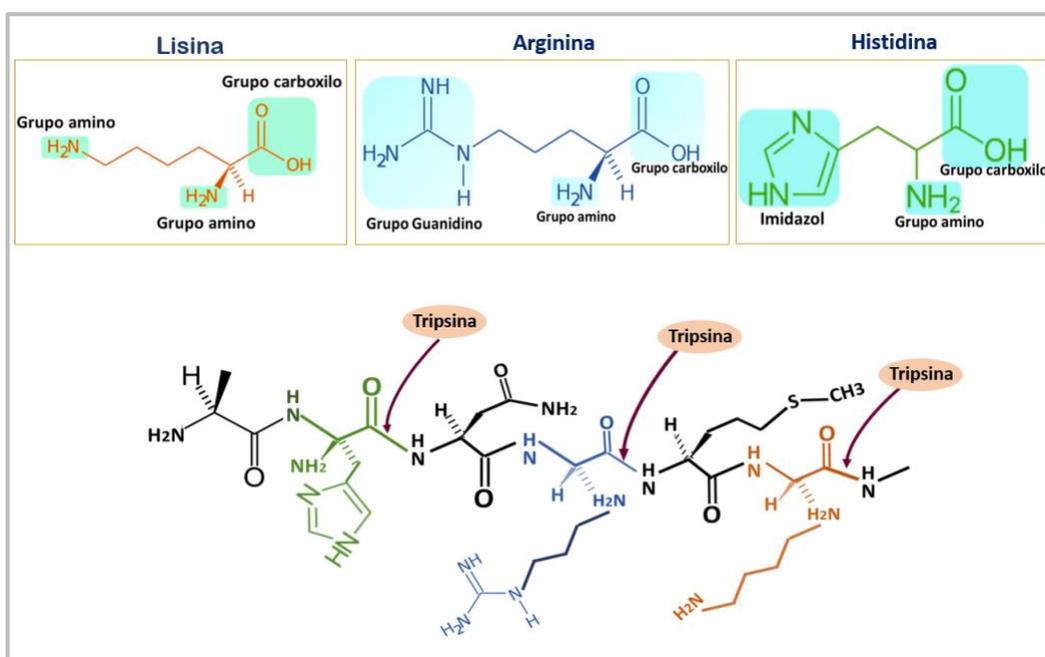


Figura No. 18

Puntos de corte de la tripsina en un segmento polipeptídico
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.4.3.2.2.1.2 Quimotripsina

El quimotripsinógeno está formado por una única cadena polipeptídica de 245 residuos de aminoácidos. Véase la figura No. 19. Cuando la tripsina corta el enlace peptídico de la arginina 15 — isoleucina 16, el zimógeno da origen a la π -quimotripsina, que enseguida sufre una autólisis para eliminar dos dipéptidos; serina 14 — arginina 15 y treonina 147 — asparagina 148, para dar lugar a la α -quimotripsina o quimotripsina activa (forma estable de 241 aminoácidos), conformada por tres cadenas que se encuentran unidas entre sí por dos puentes disulfuro intercatenarios; Cistina 1 (cadena A) — Cistina 122 (cadena B) y Cistina 136 (Cadena B) — Cistina 201 (cadena C) (Berg, Tymoczko & Stryer, 2008: 289).

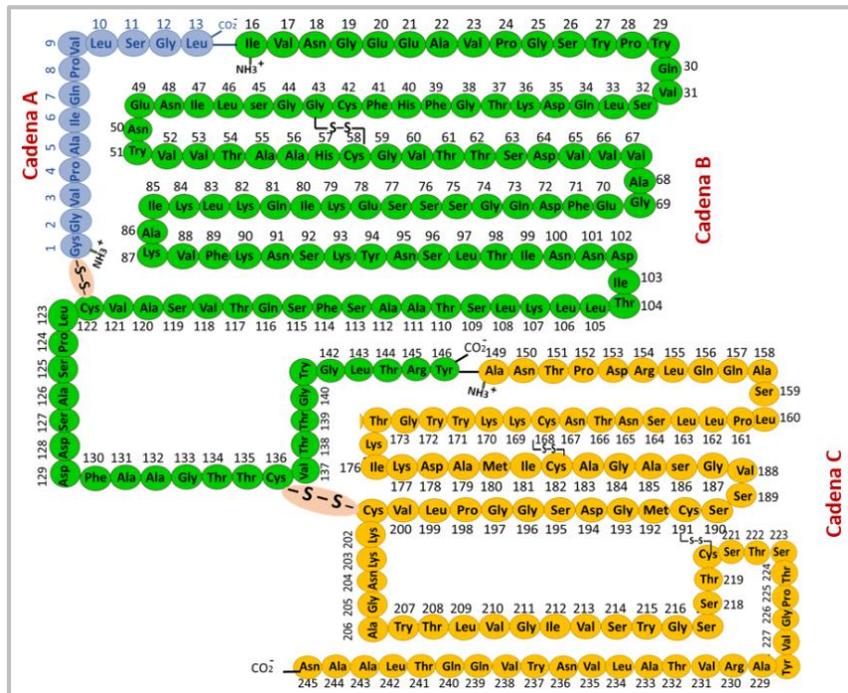


Figura No. 19
 Estructura primaria de la α -quimotripsina
 Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

La quimotripsina actúa a un pH óptimo de 8. Cataliza la hidrólisis de las proteínas y de los derivados de ácidos carboxílicos como los ésteres y las amidas, mostrando mayor especificidad hacia el extremo carboxílico de las cadenas voluminosas e hidrofóbicas de los aminoácidos aromáticos (tirosina, triptófano y fenilalanina) (Bender & Brubacher, 1977: 67). Véase la figura No. 20.

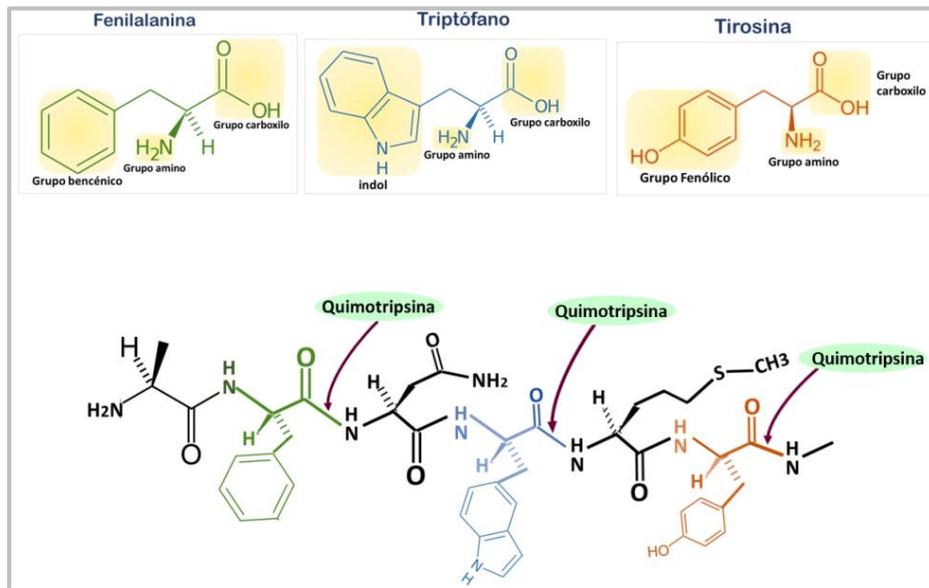


Figura No. 20
 Puntos de corte de la quimotripsina en un segmento polipeptídico
 Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.4.3.2.2.1.3 Elastasa pancreática

La elastasa es la enzima que se encarga de hidrolizar las fibras elásticas. En el humano esta enzima tiene dos isoformas: la elastasa 1 y la elastasa 2. La elastasa 1 es la elastasa pancreática también denominada como proteasa E y la elastasa 2 es la elastasa de los leucocitos que además de hidrolizar a la elastina, una proteína fibrosa del tejido conectivo, hidroliza a una amplia variedad de sustratos (Müller, 2008: 179). La elastasa pancreática se sintetiza como zimógeno (proelastasa pancreática), que se activa tras una escisión triptica de un péptido corto N-terminal generando la forma activa de la enzima. La elastasa pancreática es específica en cortar los enlaces de aquellos aminoácidos con grupos neutros y de cadenas laterales pequeñas como la leucina, alanina, serina y glicina (Pratt, Voet & Voet, 2009: 351). Véase la figura No. 21.

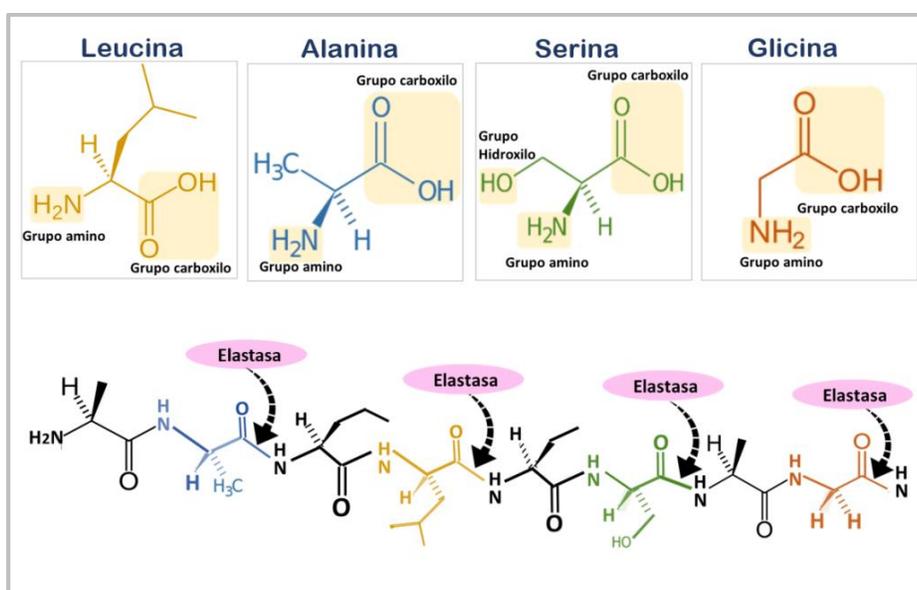


Figura No. 21

*Puntos de corte de la elastasa pancreática en un segmento polipeptídico
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin*

3.4.3.2.2.2 Exopeptidasas

Las exopeptidasas separan los aminoácidos individuales del extremo carboxílico y amino terminales libres de las proteínas. Aquí se encuentran las aminopeptidasas y las carboxipeptidasas A y B (Barrera, Monteros & Tapia, 2004: 106).

3.4.3.2.2.2.1 Carboxipeptidasas

Las carboxipeptidasas son metaloenzimas cuyo centro activo porta un ion de Zn^{2+} como cofactor esencial para la hidrólisis peptídica. El ion metálico se mantiene unido a la estructura de la proteína

por aminoácidos que actúan como ligando (2 histidinas) y el residuo de ácido glutámico tiene la función catalítica (Müller, 2008: 165). Sus estructuras tridimensionales se presentan en la figura No. 22. Su mecanismo de acción catalítico es distinto al de las serina-proteasas, estas enzimas hidrolizan el enlace peptídico a partir del extremo que tiene el grupo carboxilo terminal de la cadena polipeptídica (Devlin, 2004: 1099). Pueden ser carboxipeptidasas si liberan aminoácidos libres o dipeptidil carboxipeptidasas si liberan dipéptidos (Alba, Hermoso, Martínez, Martínez, Prieto, Ramírez & Ramírez, 1997: 15).

Son sintetizadas por el páncreas como zimógenos procarboxipeptidasas A y B, que son transformados por acción de la tripsina en las enzimas activas carboxipeptidasa A y B respectivamente.

Carboxipeptidasa A. Su pH óptimo es de 7.8 – 8.5, cataliza la hidrólisis preferiblemente en los enlaces donde el aminoácido terminal contenga a un grupo aromático o a un radical alquílico hidrófobo (tirosina, triptófano, metionina, leucina, isoleucina, glicina y alanina) (Pérez & Zamora, 2002: 61).

Carboxipeptidasa B. Su pH óptimo es de 8.2, hidroliza los enlaces que tengan una cadena lateral con aminoácidos básicos como la arginina y lisina (Pérez & Zamora, 2002: 61).

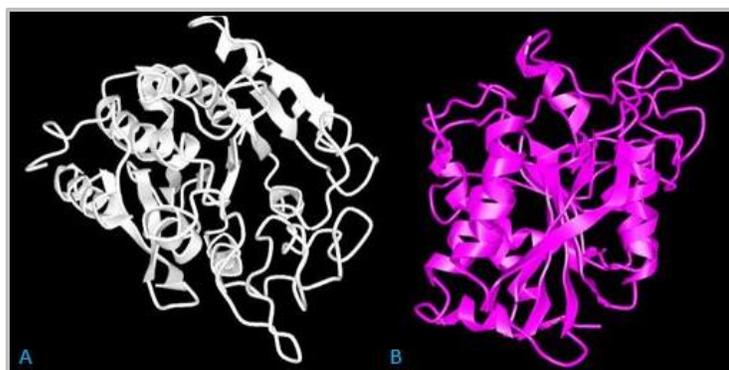


Figura No. 22

Estructuras de las carboxipeptidasas humanas

- A. Carboxipeptidasa A. [309 aminoácidos] 1.6 Å de resolución. Aviles, Bode, Comellas, Fernandez, Fernandez, Pallares, Vendrell & Ventura, 2008.
 B. Carboxipeptidasa B. [309 aminoácidos] 2.09 Å de resolución. Arolas, Aviles, Holak, Huber, Lorenzo, Popowicz & Sommerhoff, 2005.

3.4.3.2.2.2.2 Aminopeptidasas

Casi la totalidad de las aminopeptidasas son de tipo Zinc-metalopeptidasas; aunque también se incluyen en este grupo las cisteína-proteasas y serina-proteasas. Hidrolizan los enlaces peptídicos

a partir del extremo α -amino terminal de las cadenas polipeptídicas para convertirlas en tripéptidos (tripeptidil aminopeptidasas), dipéptidos (dipeptidil aminopeptidasas) y aminoácidos libres (aminopeptidasas) (Alba, Hermoso, Martínez, Martínez, Prieto, Ramírez & Ramírez, 1997: 15).

3.4.3.2.2.2.2.1 Aminopeptidasa N

La aminopeptidasa N o alanina aminopeptidasa (APN), anteriormente conocida como aminopeptidasa M (microsomal o de membrana). Es una glicoproteína de membrana tipo II. Está presente en los mamíferos en una gran variedad de células y tejidos sobre todo se encuentran altas concentraciones en las membranas del borde en el cepillo intestinal y en el riñón.

Tiene una amplia especificidad de sustrato con orden de preferencia: alanina, fenilalanina, tirosina, leucina, arginina, lisina, ácido aspártico, en menor medida otros como la histidina, valina, prolina y ácido glutámico. De los que libera oligopéptidos y distintas arilamidas. Su pH óptimo es de 6.8; pero al incrementar la concentración de sustrato el pH óptimo puede llegar a ser de hasta 9.0. La enzima tiene un punto isoeléctrico de 5 y su peso molecular es de 140 a 150 kDa (Arrebola, Arzola, Charli, Chávez, Díaz, García, Labrada, Miranda, Pascual, Sánchez & Valiente, 2015). Véase su estructura tridimensional en la figura No. 23.

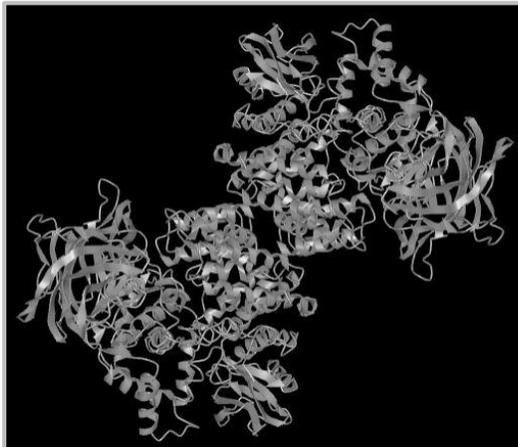


Figura No. 23

*Estructura de la aminopeptidasa N humana
[903 aminoácidos] 1.9 Å de resolución
Rini, Wong & Zhou, 2012*

3.4.3.2.2.2.1 Leucina aminopeptidasa (LAP)

La leucina aminopeptidasa (LAP), es una enzima citosólica hepática que hidroliza enlaces peptídicos adyacentes a residuos de L-leucina; aunque también puede estar presente en intestino, estómago, riñón, pulmón, cerebro y leucocitos. En el humano la LAP tiene un pH óptimo de 10, es activada por iones Mg^{2+} , Mn^{2+} y es inhibida por acción del Zn^{2+} , Co^{2+} , amastatina y bestatina (Alba, Hermoso, Martínez, Martínez, Prieto, Ramírez & Ramírez, 1997: 16).

3.4.3.2.2.3 Lipolíticas

Las enzimas lipolíticas son las responsables del metabolismo lipídico (triacilglicéridos, colesterol y fosfolípidos). En el duodeno más del 70% de los triacilglicéridos son emulsificados por agentes emulsificantes que componen a la bilis como, por ejemplo las sales biliares (glicocolato de sodio, taurocolato de sodio, quenodesoxicolato); además de procesos como la masticación y la actividad motora gástrica.

Los triacilglicéridos (TAG) son la principal fuente de ácidos grasos provenientes de la alimentación, representan la mayor reserva de energía de nuestro organismo y su biosíntesis se lleva a cabo en hígado y tejido adiposo. Están compuestos por tres ácidos grasos (iguales o distintos) unidos por enlaces ésteres a una molécula de glicerol. Véase figura No. 24.

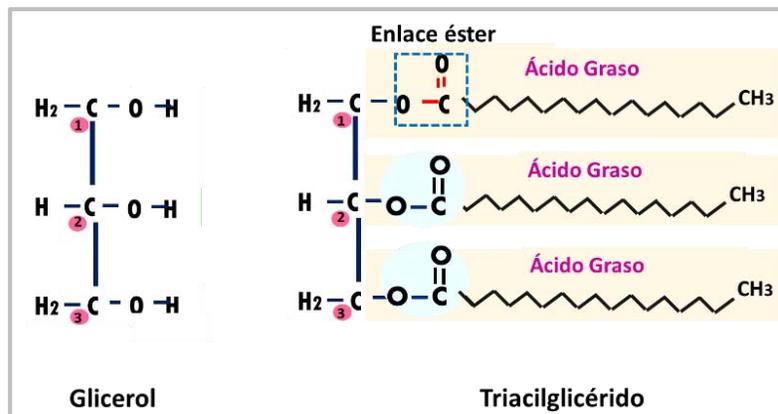


Figura No. 24

Estructura química de un glicerol y un triacilglicérido

Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.4.3.2.2.3.1 Lipasa pancreática

La lipasa pancreática es sintetizada como zimógeno, se activa por acción de la tripsina y para efectuar su actividad requiere la presencia de iones Ca^{2+} y sales biliares. Su pH óptimo es de 6, su

temperatura óptima va de los 30 a los 40°C y su concentración sérica normal va de 12 a 70 U/L. Está conformada por 449 aminoácidos y su peso molecular es de 42 kDa. Tiene una alta especificidad en hidrolizar los enlaces ésteres de los ácidos grasos unidos a los carbonos en la posición 1 y 3 de los triacilglicéridos (Velásquez, 2006: 154), véase figura No. 25. Los productos que se generan especialmente son 2-monoacilglicéridos, seguido de ácidos grasos libres y 1,2-diacilglicéridos (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 128).

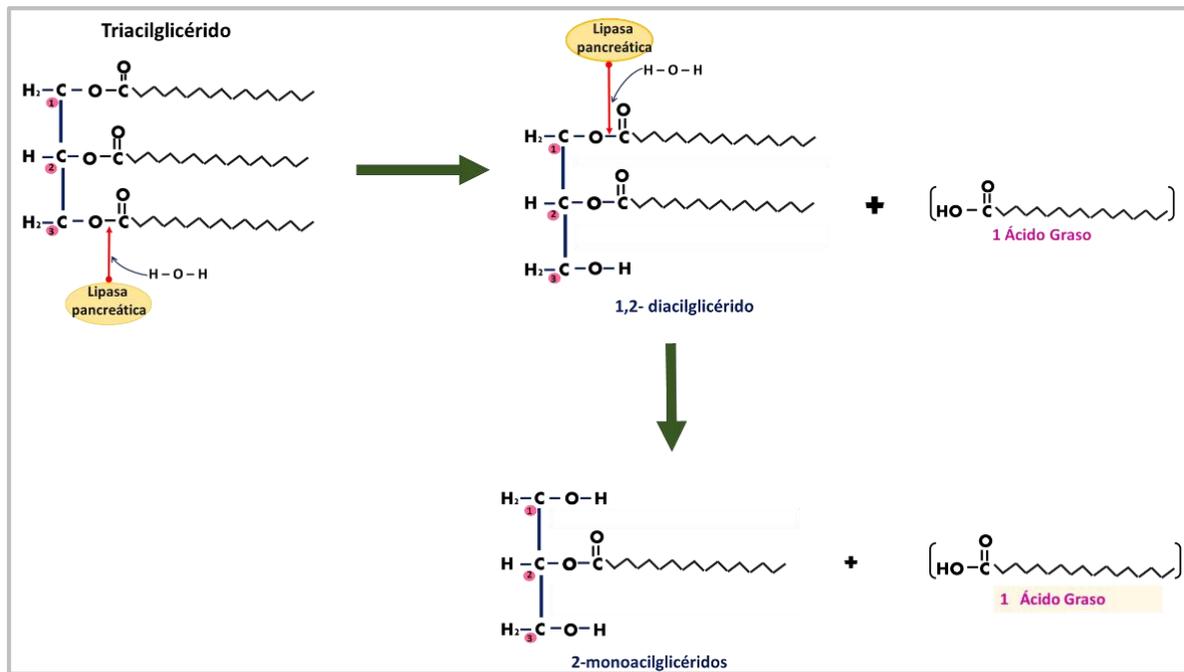


Figura No. 25

Productos obtenidos por la hidrólisis de la lipasa pancreática a partir de los triacilglicéridos
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

Para que la lipasa actúe eficazmente es necesario que la grasa se encuentre formando una emulsión; sin embargo, como las sales biliares inhiben la actividad de la lipasa es necesario la participación de la colipasa; proteína hidrófoba de bajo peso molecular (95 aminoácidos; 12 KDa) secretada como zimógeno por el páncreas y que es activada por la tripsina; se une a la región del enlace éster del triacilglicérido y posteriormente a la lipasa por medio de interacciones electrostáticas, por lo tanto optimiza su acción e impide su inhibición (Hernández & Sastre, 1999: 299).

3.4.3.2.2.3.2 Colesterol éster hidrolasa (CEH)

El colesterol es un esteroide de elevado peso molecular que regula la fluidez y permeabilidad de las membranas celulares en células eucariotas animales. Es el precursor metabólico de los ácidos

biliares (primarios: ácido cólico y ácido quenodesoxicólico; secundarios: ácido litocólico y desoxicólico), de las hormonas esteroideas (cortisol, aldosterona, progesterona, testosterona, calcitriol y estradiol) y de la vitamina D. Su biosíntesis se lleva a cabo en hígado, intestino delgado y piel. Se almacena y se transporta como ésteres de ácidos grasos en las partículas lipoproteicas, también llamadas lipoproteínas (VLDL, LDL, HDL) a través del torrente sanguíneo y la linfa hacia los órganos y/o tejidos de destino (Müller, 2008: 38).

Se conoce como colesterol esterificado o ésteres de colesterol aquellos compuestos derivados del colesterol que se encuentran unidos covalentemente a un ácido graso y por lo tanto son más hidrofóbicos en comparación al colesterol libre.

La enzima colesterol éster hidrolasa (CEH) es la encargada de hidrolizar los ésteres de colesterol a colesterol libre y ácidos grasos, véase figura No. 26. Las sales biliares estimulan su actividad, tiene un peso molecular de 100 kDa y un pH óptimo de 7. Estudios experimentales han demostrado que la CEH promueve la absorción del colesterol libre derivado de la hidrólisis del colesterol esterificado en el intestino delgado (Lange & Spilburg, 1995: 2).

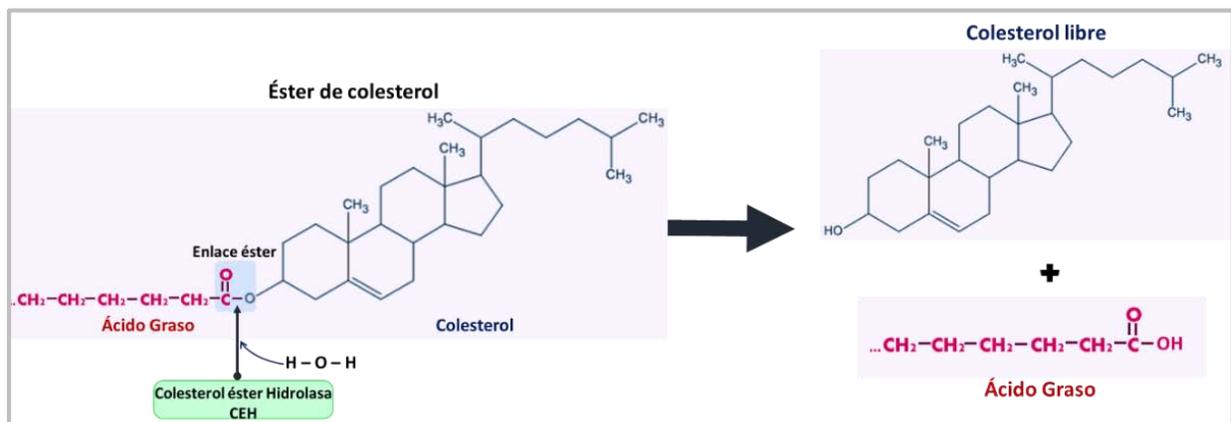


Figura No. 26

Productos obtenidos a partir de ésteres de colesterol por la hidrólisis de la CEH

Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.4.3.2.3.3 Fosfolipasas

Las fosfolipasas son las enzimas encargadas de la degradación de los fosfolípidos en ácidos grasos libres. Los fosfolípidos son lípidos anfipáticos (una cabeza hidrófila y dos cadenas de ácidos grasos hidrofóbicas), formados por una molécula de L-glicerol-3-fosfato a la que se encuentran unidos mediante enlaces éster dos ácidos grasos, uno en el carbono 1 y otro en el carbono 2. Véase figura No. 27. En función al enlace que hidrolizan las fosfolipasas están clasificadas en cuatro tipos y dos isoformas: A1, A2, B, C y D.

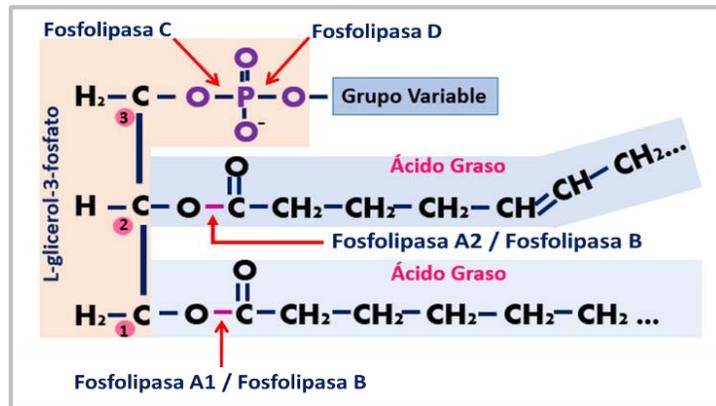


Figura No. 27

Estructura química de un fosfolípido y puntos de corte de las fosfolipasas
Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

Las fosfolipasas A1 (PLA1) hidrolizan los enlaces éster de los ácidos grasos ubicados en la posición 1 de la molécula de L-glicerol-3-fosfato produciendo lisofosfolípidos (una cabeza polar y una sola cadena de ácido graso) (Flores, Rendón, Riveros, Sosa, Vázquez & Velázquez, 2005: 73). Véase figura No. 28.



Figura No. 28

Hidrólisis del fosfolípido por acción de la fosfolipasa A1 y B
Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

La familia de las fosfolipasas A2 (PLA2) se clasifican en tres grupos: las citosólicas, las intracelulares independientes de Ca^{2+} y las extracelulares. A estas últimas pertenecen las fosfátidas sn-2 acilhidrolasas mejor conocidas como fosfolipasas A2. La fosfolipasa A2 es segregada como zimógeno pancreático y requiere de la acción de la tripsina para convertirla a su forma activa. Son esterasas que hidrolizan los enlaces éster de los ácidos grasos en la posición 2 de la molécula de L-glicerol-3-fosfato, generalmente a partir del ácido fosfatídico produciendo lisofosfolípidos como el monoacilglicerol 3 fosfato y ácidos grasos, principalmente ácido araquidónico (precursor de las prostaglandinas). Véase figura No. 29. Las fosfolipasas A2 precisan

la presencia de iones Ca^{2+} y de sales biliares para asegurar la acción adecuada de las mismas (Flores, Rendón, Riveros, Sosa, Vázquez & Velázquez, 2005: 74).

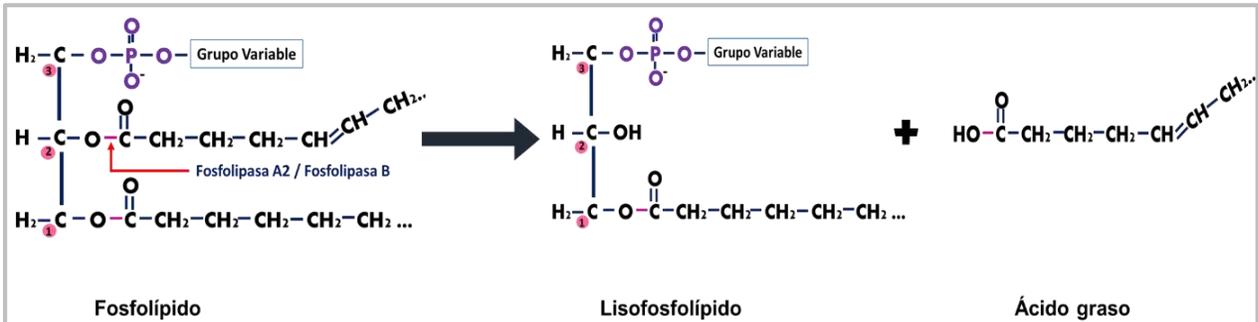


Figura No. 29
 Hidrólisis del fosfolípido por acción de la fosfolipasa A2 y B
 Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

Las fosfolipasa B (PLB) puede catalizar la hidrólisis de los enlaces éster de los ácidos grasos en la posición 1 y 2 de la molécula de L-glicerol-3-fosfato (Bender, Botham, Kenelly, Murray, Rodwell & Weil, 2012: 233). Véase figura No. 28 y 29.

La fosfolipasa C (PLC) hidroliza el enlace fosfodiéster que mantiene unido al grupo fosfato de los fosfolípidos. Además al ser activada por receptores hidroliza al fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2) para obtener inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y 1,2-diacilglicerol (DAG), (Taleisnik, 2006: 121) en las células estas moléculas actúan como mensajeros secundarios desencadenando cascadas de señalización que generan respuestas metabólicas específicas de acuerdo a la célula blanco. Véase figura No. 30.

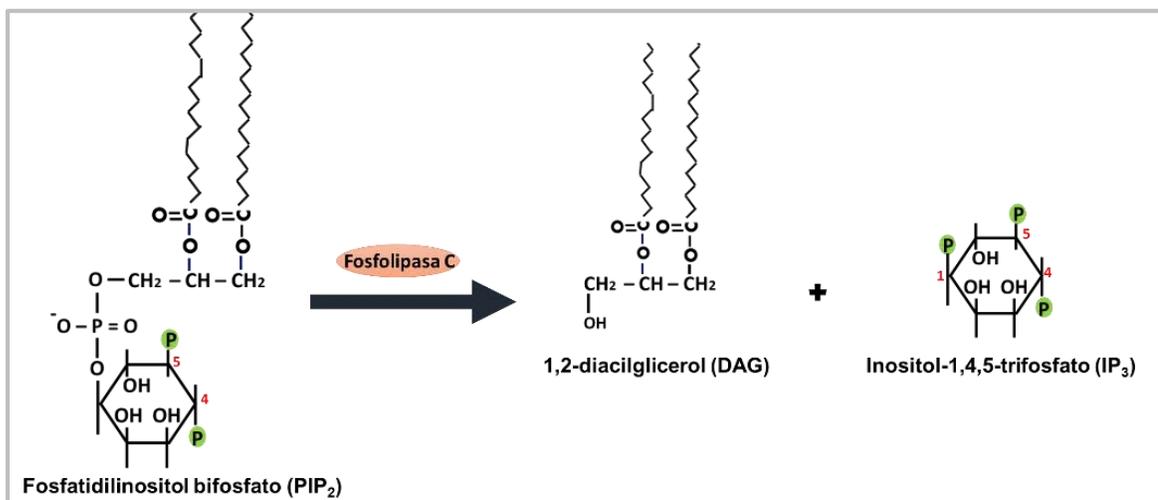


Figura No. 30
 Hidrólisis del fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2) por acción de la fosfolipasa C
 Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

La fosfolipasa D (PLD) rompe el enlace fosfodiéster que une al grupo fosfato y el grupo variable (el cual puede ser: colina, etanolamina, inositol o serina) generando como producto principal el ácido fosfatídico llamado también diacilglicerol-3-fosfato y al grupo variable libre (Taleisnik, 2006: 121). Véase figura No. 31.

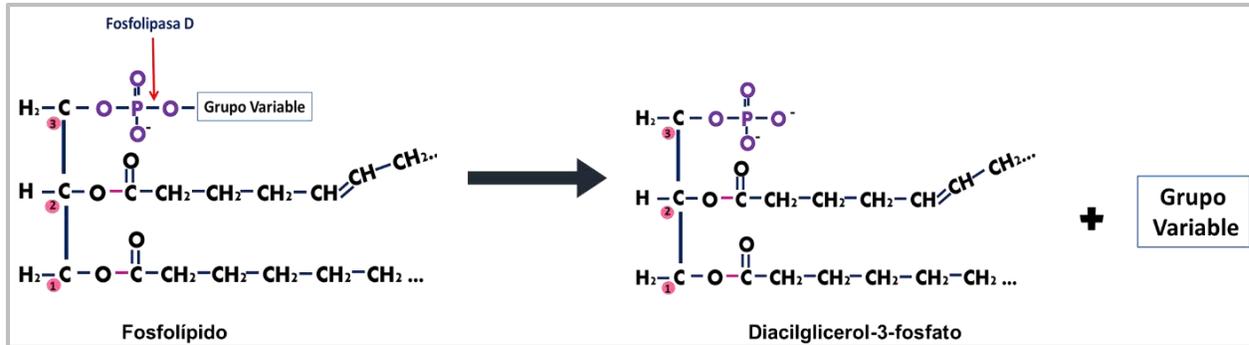


Figura No. 31
Hidrólisis del fosfolípido por acción de la fosfolipasa D
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

A continuación se presentan las estructuras tridimensionales de las enzimas lipolíticas.

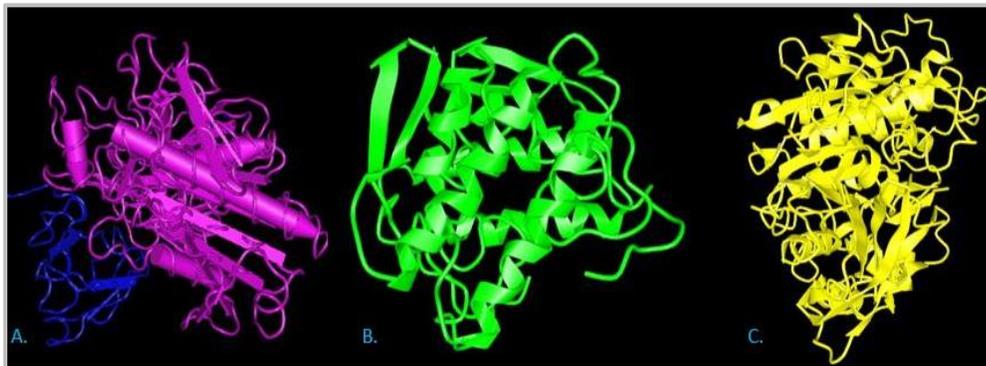


Figura No. 32

Estructura de las lipasas

- A. Complejo lipasa pancreática - colipasa humana. 3.04 Å de resolución
Lipasa ■ Colipasa ■ Cambillau, Sarda, Van & Verger, 1992
- B. Fosfolipasa A2 humana. [124 aminoácidos] 2.2 Å de resolución. Clark, Fairlie, Guthrie, Hansford, Martin, Mcgeary, Reid, Schafer, Tyndall & Whitehouse, 2003
- C. Colesterol éster hidrolasa bovina. [579 aminoácidos] 1.6 Å de resolución. Chen, Ellsworth, Krucinski, Lange, Miercke, Saenz, Starr, Spilburg, Stroud & Wang, 1998

La fosfolipasa A2, la colipasa y todas las proteasas, son las enzimas potencialmente más peligrosas, como son activas por acción de la tripsina (Kelley, 1993: 448) en el páncreas la baja concentración de calcio; además de la síntesis y segregación de inhibidores de proteasas; como el inhibidor de tripsina secretoria pancreática (PSTI) y el inhibidor de proteasa serina tipo 1 de Kasal (SPINK1), son mecanismos de protección que inactivan cualquier enzima que pudiera encontrarse en la glándula. Así mismo, resulta fundamental la distancia existente entre la luz

intestinal donde está ubicada la enterocinasa y el páncreas, ya que de lo contrario se provocaría la activación inoportuna de las enzimas dentro de esta glándula provocando así autodigestión (Fauci, Langford & Longo, 2013: 480).

3.4.3.2.2.4 Nucleasas

Las nucleasas o fosfodiesterasas son enzimas encargadas de hidrolizar los enlaces fosfodiéster de los ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos son la principal fuente de información biológica de los seres vivos. El ácido desoxirribonucleico (DNA) y el ácido ribonucleico (RNA) son los dos ácidos nucleicos existentes en los seres vivos, estos son polímeros de gran peso molecular y están constituidos por nucleótidos, estos se conforman de un azúcar pentosa (D-ribosa o la D-2-desoxirribosa), una base nitrogenada (Guanina (G), Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) para DNA o Uracilo (U) para RNA) y por un ácido fosfórico (H_3PO_4) conocido comúnmente como grupo fosfato. Véase figura No. 33.

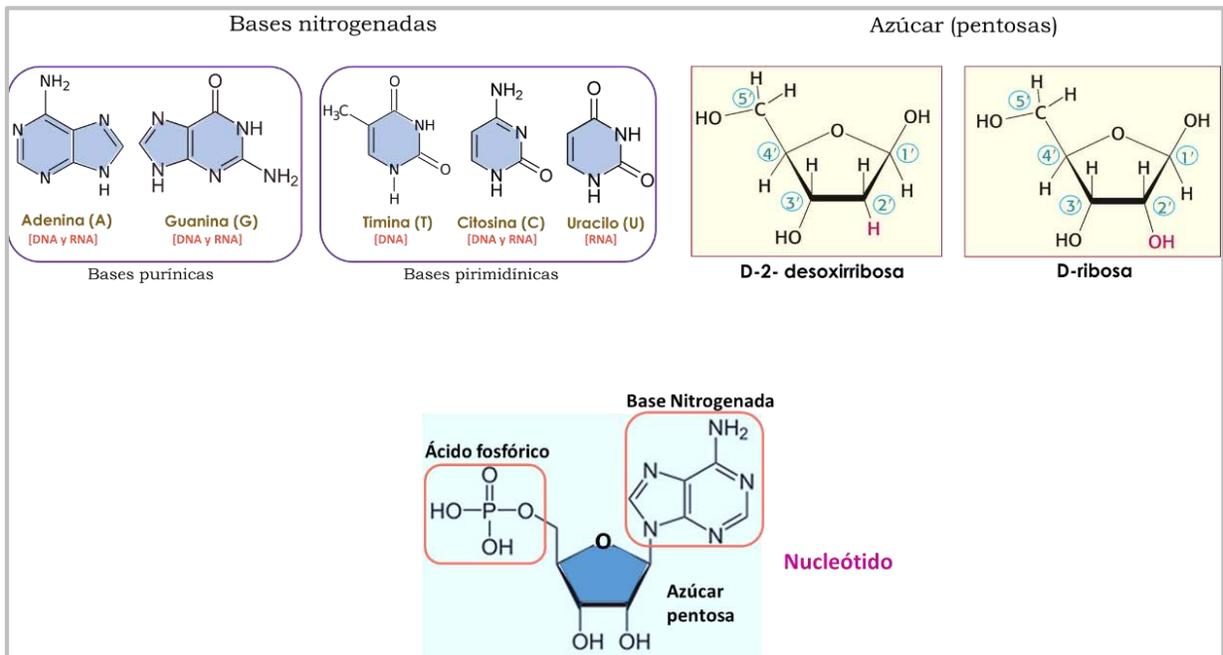


Figura No. 33

Estructura química de las bases nitrogenadas, las pentosas y de un nucleótido

Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

En función de la especificidad del sustrato (azúcar: D-ribosa o D-2-desoxirribosa) las nucleasas se clasifican en ribonucleasas (RNAsas) y en desoxirribonucleasas (DNAsas) respectivamente. De acuerdo al sitio de la cadena donde rompen los enlaces de los ácidos nucleicos se dividen en endonucleasas y exonucleasas. Las primeras escinden los enlaces de la parte interna de las cadenas dando origen a los oligonucleótidos y las exonucleasas escinden en los nucleótidos

ubicados a los extremos de los polinucleótidos generando mononucleótidos. Por el tipo de ruptura del enlace fosfodiéster; al hidrolizar el enlace del grupo 3'-OH y el grupo fosfato genera productos con grupos terminales 5'-fosforilo, y la hidrólisis de los enlaces de los grupos 5'-OH y el grupo fosfato genera productos con grupos terminales 3'-fosforilo.

Las nucleasas pancreáticas son secretadas de forma activa, tienen baja especificidad, transforman ácidos nucleicos en oligonucleótidos, que posteriormente son hidrolizados en nucleótidos libres por acción de las fosfodiesterasas producidas por el páncreas, glándulas de Brunner y glándulas de Lieberkühn (Müller, 2008: 230). Las fosfatasa de la secreción pancreática al igual que la fosfatasa alcalina situada en el borde del cepillo intestinal son las encargadas de hidrolizar los nucleótidos en nucleósidos (unión de una base nitrogenada a una azúcar). Así como las nucleotidasas y nucleosidasas presentes en las membranas de los enterocitos o de la secreción intestinal generan nucleósidos, y bases libres púricas, pirimídicas y el azúcar pentosa (ribosa o desoxirribosa).

El páncreas y el bazo son órganos con una alta concentración de RNAsas (Hernández, Salido, Torres & Vasallo, 1994: 3).

Las RNAsas pancreáticas son un grupo de proteínas que incluyen a las ubicadas en el páncreas y otros fluidos corporales. La RNAsa pancreática humana (RNAsa 1) es una glicoproteína de 124 aminoácidos, de bajo peso molecular (13.7 kDa), se mantiene estable en un rango amplio de pH (presenta su actividad máxima en pH 7.0 – 8.2 y su pH óptimo es de 8), es muy resistente al calor en disoluciones de poca acidez, su temperatura óptima es de 65°C y puede ser fácilmente inactivada por un álcali. Se encuentra presente en el páncreas, hígado, riñón, bazo, cerebro, endotelio, adenocarcinomas pancreáticos, orina y en plasma seminal. Su concentración normal en sangre es de aproximadamente 400 ng/mL (Rugeles & Úsuga, 2006: 4).

La RNAsa pancreática es una endonucleasa muy específica, hidroliza el enlace 3'-fosfodiéster de un nucleótido pirimidínico con el C-5' del subsiguiente nucleótido de la secuencia utilizando el grupo 2'-OH para formar como productos intermedios a pirimidina 2',3'-fosfato cíclico, además de oligonucleótidos terminados en nucleótidos de pirimidina con un grupo fosfato cíclico y como producto final a las pirimidinas 3'-fosfato (Devlin, 2004: 445). Véase figura No. 34.

En su centro activo se efectúa una catálisis ácida – básica, en donde la histidina 119 (His119) participa como un ácido protonando el enlace fosfodiéster, y la histidina 12 (His12) actúa como una base formando un alcóxido sobre el hidroxilo 3'fosfato de la ribosa, el cual ataca al fósforo, para formar el fosfato cíclico y por ende ocasiona la ruptura de la cadena de RNA. El fosfato cíclico vuelve a sufrir una hidrólisis por una inversión de las reacciones anteriores, pero aquí el grupo

saliente es reemplazado por el agua y las histidinas del centro activo regresan a su estado original de protonación (Devlin, 2004: 445).

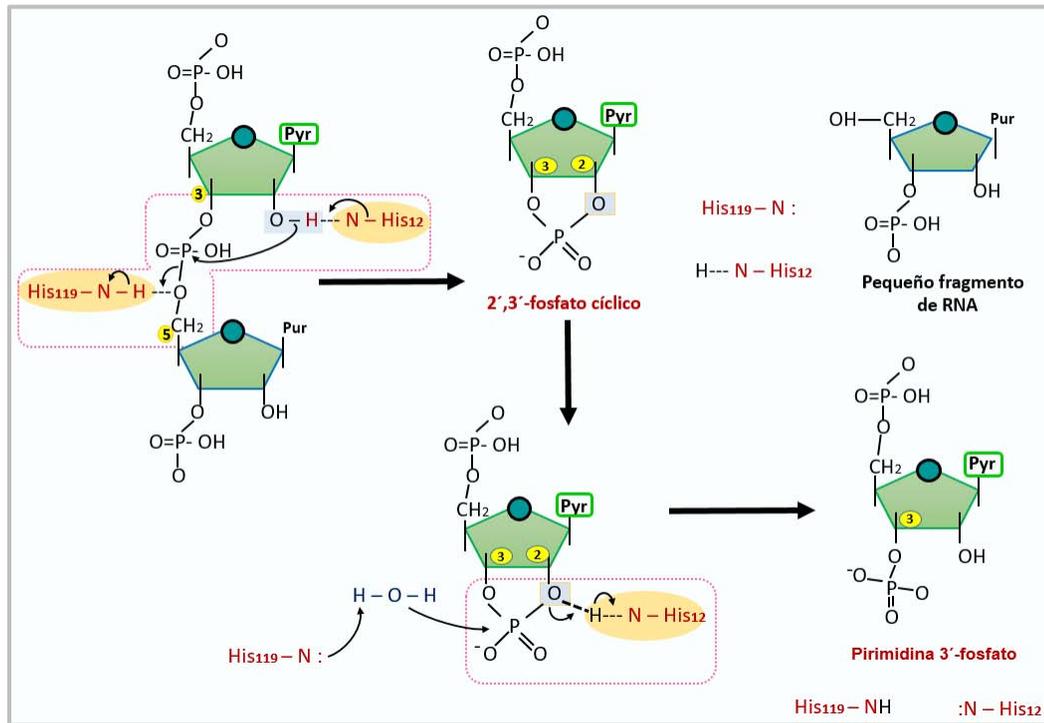


Figura. No 34

Reacción química que cataliza la RNasa pancreática sobre el RNA

Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

La DNasa pancreática o desoxirribonucleasa I (DNasa I) es una endonucleasa que se encuentra en órganos como el páncreas, el hígado, el riñón y en fluidos corporales como el suero y la orina. La DNasa I participa en la lisis de las células envejecidas o disfuncionales, en la destrucción de células neoplásicas y en la fragmentación del DNA celular durante el proceso de apoptosis celular. La actividad de esta enzima es regulada por ciertos factores como el pH (su pH óptimo va de 7 a 8), la proteína actina, la concentración de cationes divalentes (como el Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+}), inhibidores (citrato, EDTA, fluoruro, borato, etc.) y la temperatura. Es una proteína de 282 aminoácidos, su peso molecular es de 31 kDa y su punto isoeléctrico es de 4.7 (Alcázar, Alvarado, Cerón, García, Meneses & Zamudio, 2001: 80).

La DNasa I hidroliza al DNA nativo (DNA de doble hebra) con mayor rapidez en comparación del DNA desnaturalizado (DNA de una sola hebra). Rompe los enlaces fosfodiéster entre el oxígeno 3' y el átomo de fósforo 5' por medio de un ataque nucleofílico. Véase figura No. 35. Degrada al DNA en oligonucleótidos terminados en la posición 3' con grupos hidroxilos y en la posición 5' con grupos fosfatos (Adams, Burdon, Campbell & Smellie, 1980: 170).

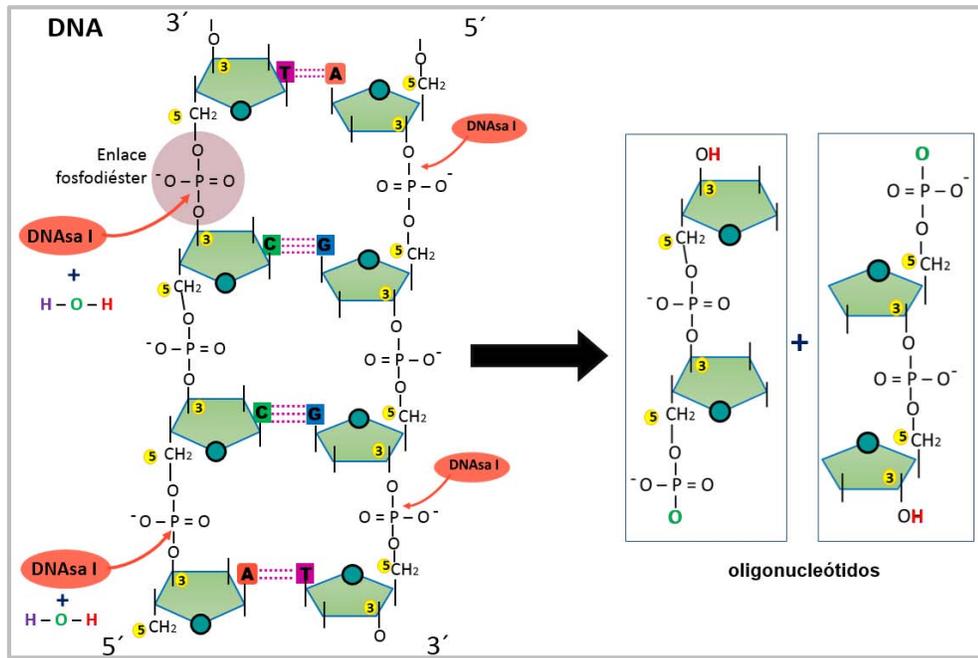


Figura No. 35
 Reacción química que cataliza la DNasa I sobre el DNA
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

En la figura No. 36 se presenta un organizador gráfico que integra de forma general la clasificación de las enzimas pancreáticas descritas con anterioridad.

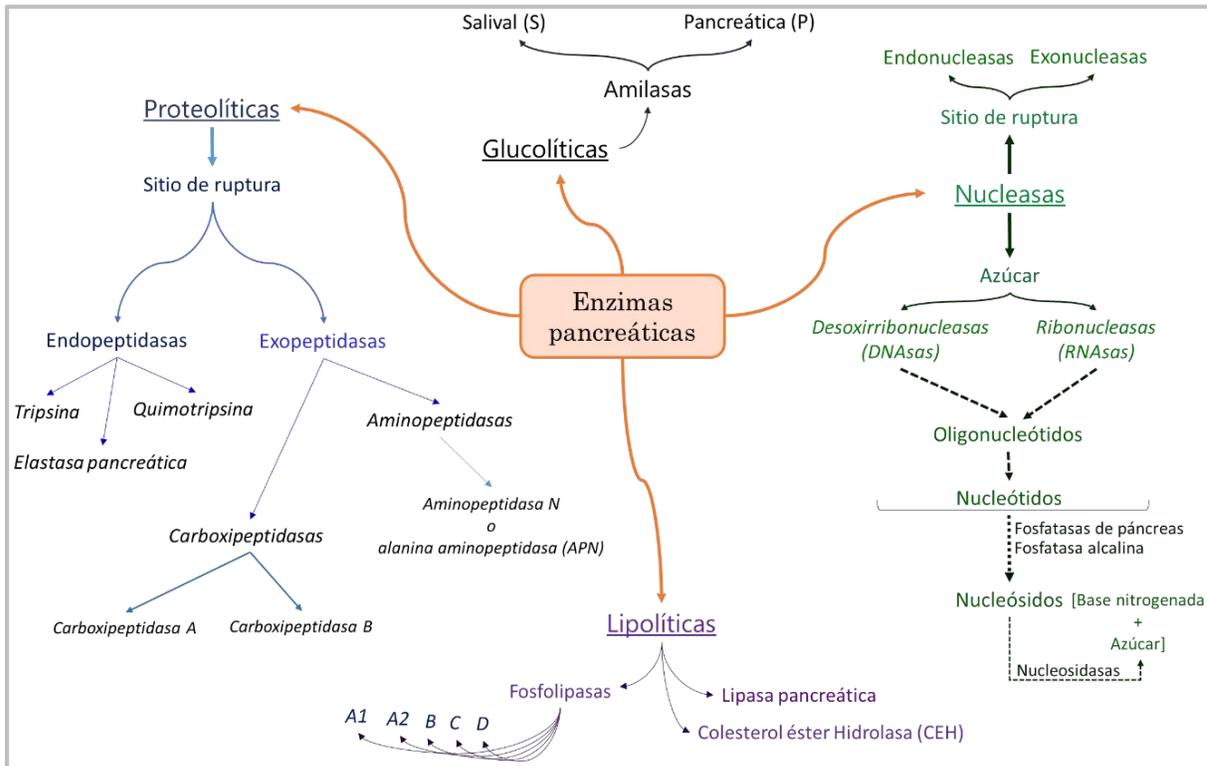


Figura No. 36
 Clasificación general de las enzimas pancreáticas
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

3.4.4 Regulación de la secreción pancreática

La segregación del jugo pancreático se regula mediante mecanismos nerviosos y hormonales. Siendo cada uno de estos mecanismos indispensables para el comienzo de la digestión a nivel intestinal.

3.4.4.1 Mecanismo nervioso

La estimulación del sistema nervioso parasimpático (a través del nervio vago) desencadena la liberación de acetilcolina (ACh). Este neurotransmisor al igual que la CCK realiza su acción en las células acinosas mediante receptores específicos y en función a la movilización de Ca^{2+} intracelular (Segarra, 2006: 94). Estimula la segregación de las enzimas pancreáticas en cantidades medidas y su influencia en la secreción de electrolitos y agua es escasa. El nervio vago también induce la liberación del péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés, *vasoactive intestinal peptide*) ubicado en los nervios intrapancreáticos, que potencia el efecto de la acetilcolina; el cual además es un agonista de la secretina (Fauci, Langford & Longo, 2013: 479).

3.4.4.2 Mecanismo hormonal

Es el mecanismo de mayor consideración, está controlado bajo la acción de dos hormonas; la secretina y la colecistocinina. Véase figura No. 37. La secretina estimula la secreción de bicarbonato y agua del jugo pancreático, es una hormona formada por 27 aminoácidos, la secretan las células S de la mucosa del duodeno, yeyuno proximal y el íleon. La colecistocinina regula la secreción de las enzimas pancreáticas, es una hormona peptídica de 33 aminoácidos, secretada en el duodeno y el yeyuno por las células L.

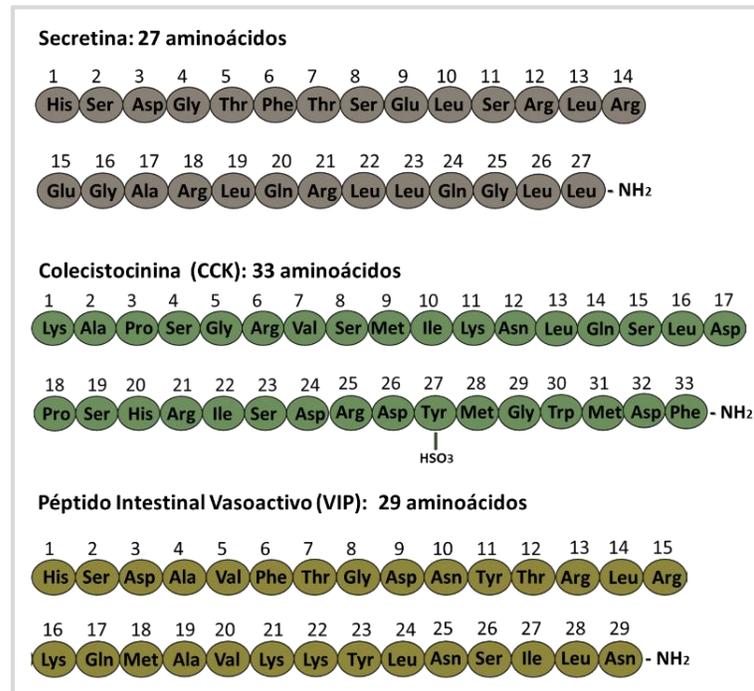


Figura No. 37
 Estructura primaria de la secretina, CCK y VIP
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

La liberación de secretina se estimula por la presencia del ácido gástrico y de los iones H⁺. Actúa en los receptores de “Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística” (CFTR) de las células centroacinares, es decir, a nivel ductal. La fijación de la secretina con las células provoca un incremento del AMPc intracelular, mensajero secundario acoplado a proteínas G. Este mediador intracelular da inicio al proceso de secreción de agua y HCO₃⁻ al activar a los reguladores CFTR (Kelley, 1993: 449).

La colecistocinina-pancreocimina (CCK o CCK-PZ) es el estimulador de mayor repercusión para la segregación de las enzimas pancreáticas. Su actividad se regula por la tripsina y quimotripsina, enzimas que inhiben su secreción, así como del PI2 (Inhibidor de Proteinasa 2) que estimula su liberación e inhibe la acción de las enzimas anteriores. Su liberación se desencadena en respuesta al ion Ca²⁺, ácido gástrico, ácidos grasos de cadenas largas (superior a 12 átomos de carbono) y aminoácidos esenciales entre ellos el triptófano, la valina, la fenilalanina y la metionina.

Por otra parte la secreción exocrina está influida por la acción de ciertas hormonas como son el polipéptido pancreático, la somatostatina y el glucagón que la inhiben, y la insulina que la estimula. Otros neuropéptidos inhibidores son el péptido YY, neuropéptido Y, encefalina, pancreastatina y galanina; aunque todavía no se han definido con exactitud sus mecanismos de acción (Fauci, Langford & Longo, 2013: 480).

3.5 Secreción endocrina

El componente endocrino del páncreas está conformado por los islotes de Langerhans que abarcan del 1 al 2% del volumen del páncreas. Se encuentran distribuidos por toda la glándula y entre los acinos pancreáticos; aunque predominan en el último segmento del órgano pancreático (Segarra, 2006: 91). Las células de los islotes secretan hormonas esenciales para regular el metabolismo, que en su mayoría son de acción local y con actividad digestiva; pero otras actúan en todo el organismo.

Sintetiza a la insulina, el glucagón, la somatostatina, la gastrina y el polipéptido pancreático. Como bien se sabe las hormonas son sintetizadas en pequeñas cantidades por glándulas endocrinas especializadas y se vierten al torrente sanguíneo hasta llegar a sus órganos efectores donde realizan sus acciones reguladoras, bioquímicas y fisiológicas.

3.5.1 Islotes de Langerhans

3.5.1.1 Descripción morfológica

Los islotes de Langerhans están formados por conglomerados esféricos con más de 3,000 células endocrinas distintas dispuestas en cordones irregulares. Las hormonas de sus gránulos de secreción son liberadas mediante el proceso de exocitosis hacia el espacio extracelular de las células adyacentes en el propio islote o se secretan directamente a la circulación sanguínea a través de una red densa de pequeños capilares ubicados tanto en el interior como en la periferia de los islotes pancreáticos. De manera que están muy vascularizados puesto que cada islote es irrigado al menos por 3 vasos aferentes. Las células acinares reciben flujo sanguíneo a través de los vasos porta insuloacinosos, es así como se supone que las hormonas influyen en la secreción exocrina pancreática.

En cuanto a su tamaño son muy pequeños con tan solo 100 a 200 μm de diámetro y adoptan una forma poliédrica. Como se encuentran dispersos por toda la glándula los islotes pancreáticos están separados del tejido exocrino por una fina capa de tejido conectivo y células gliales (Welsch, 2008: 443). Tienen dos tipos de fibras nerviosas; las parasimpáticas o colinérgicas (fibras secretoras de acetilcolina) y las simpáticas o adrenérgicas (fibras secretoras de noradrenalina). Por lo tanto los efectos de dichos neurotransmisores en los islotes pancreáticos son opuestos.

En los islotes de Langerhans se distinguen cinco tipos principales de células que secretan una hormona diferente cada una: células A (*células α*) secretan glucagón; células B (*células β*) secretan insulina; células D (*células δ*) secretan somatostatina, células F (*células PP*) secretan

polipéptido pancreático y las células G secretan gastrina (Welsch, 2008: 443). Si bien, en cortes histológicos con la tinción de hematoxilina-eosina, los islotes se identifican rápidamente dado que se tiñen de manera más pálida en comparación con los acinos pancreáticos que se tiñen con mayor intensidad. Véase figura No. 6 y 8. No obstante los diferentes tipos celulares son identificables solo mediante el uso de técnicas inmunohistoquímicas y mejor aún con el uso de microscopia electrónica ha sido posible identificarlas por la variación en su tamaño, ubicación dentro de los islotes y por la densidad de gránulos característicos de cada una, ya que presentan los mismo organelos que cualquier otra célula contiene. Véase figura No. 38.

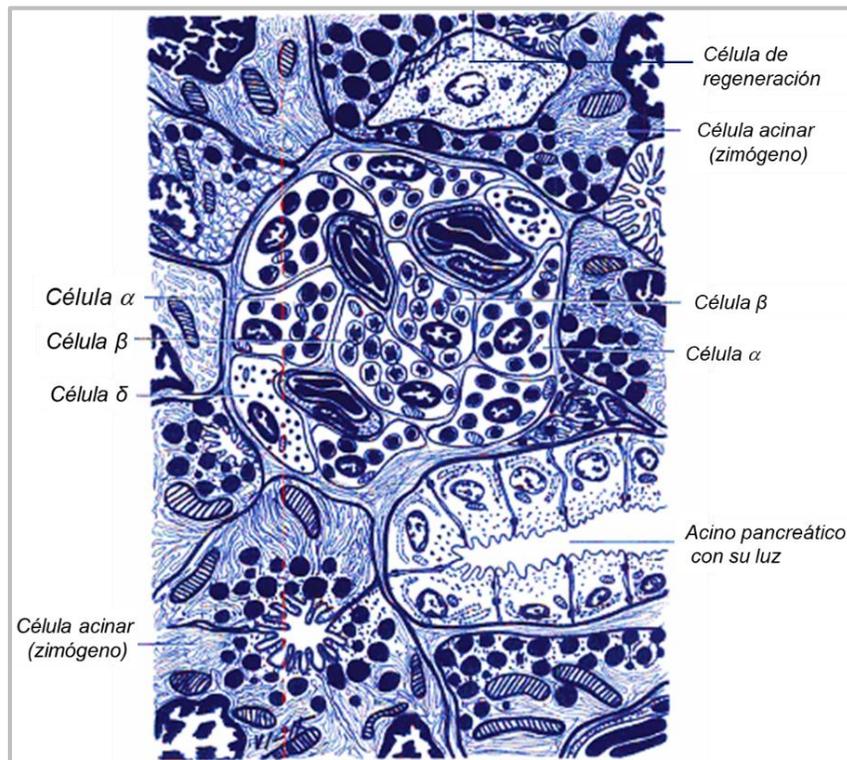


Figura No. 38

Microscopia electrónica del páncreas (Islotes de Langerhans y acinos pancreáticos)
 Figura tomada y modificada de Castro, Ferrés & Smith, 1991: 729

Con la tinción de Mallory-Azan es posible identificar solo a las células A, B y D. Con esta técnica las células α se tiñen de color rojo, las células β de color anaranjado pardo y las células δ de color azul. Las células restantes que representan menos del 5% corresponden a las G y F no se tiñen con esta técnica (Pawlina & Ross, 2008: 649). Véase figura No. 39.

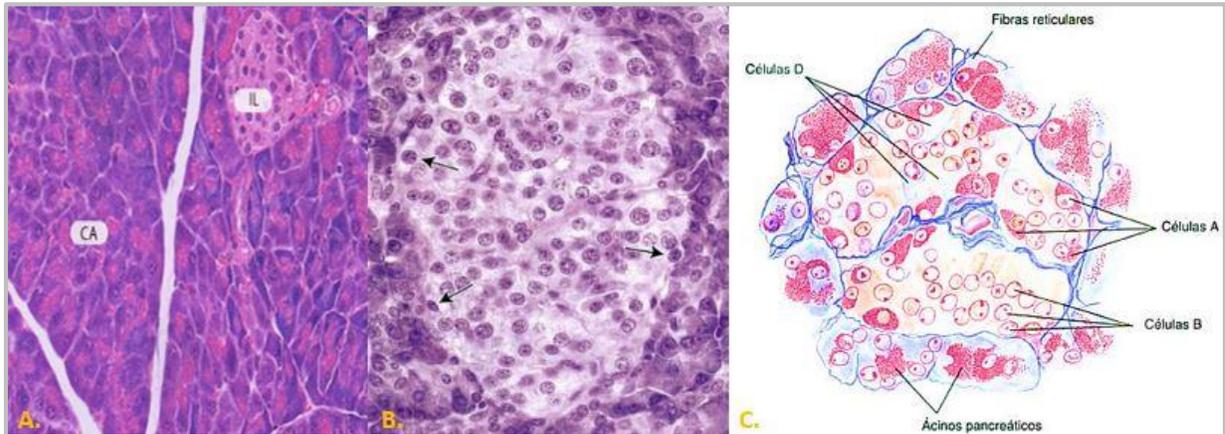


Figura No. 39

Fotomicrografías de páncreas endocrino (humano)

A. Islotes de Langerhans (IL), células acinares (CA). H-E (20x). Fortoul van der Goes, 2013: 248.

B. Islote de Langerhans. Posibles células A (→) H-E (360x). Pawlina & Ross, 2008: 650.

C. Diagrama de un islote de Langerhans con tinción Mallory-Azan. El citoplasma de células A se tiñe de rojo, el de las B de anaranjado y el de las D de azul. Pawlina & Ross, 2008: 651.

3.5.2 Función bioquímica general de células de Islote de Langerhans

3.5.2.1 Células B o Beta

Las células beta (β) son las que predominan en los islotes pancreáticos, se concentran en la parte central de los mismos y representan hasta un 70 % del total de tejido insular en el ser humano.

3.5.2.1.1 Características morfológicas

Por microscopía electrónica se observan abundantes gránulos de secreción rodeados por una membrana con tamaños de alrededor de 300 nm de diámetro y con formas diferentes. Véase figura No. 40. Presentan un centro denso poliédrico con cristales poligonales y una matriz pálida de baja densidad, se cree que el centro de aspecto cristalino es la insulina cristalizada.

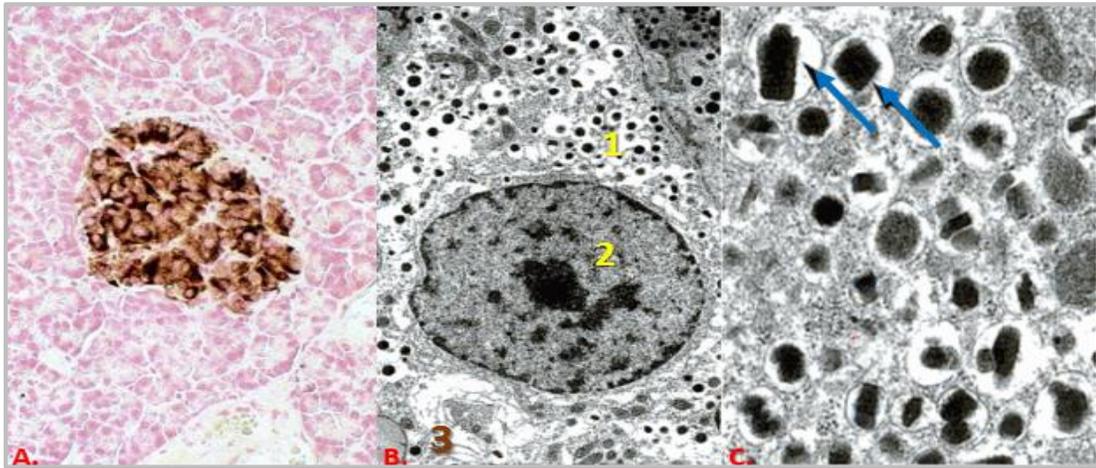


Figura No. 40

Fotomicrografía de un islote de Langerhans (humano)

- A. *Determinación inmunohistoquímica de las células β (teñidas de pardo). 280 x. Tomada de Welsch, 2008: 445*
- B. *Microscopía electrónica de Célula B. 1. Gránulos de secreción 2. Núcleo 3. Aparato de Golgi. 12.000 x. Tomada y modificada de Welsch, 2008: 446*
- C. *Microscopía electrónica de Célula B. Gránulos de secreción (→) de aspecto cristalino. 36.600 x. Tomada de Welsch, 2008: 446*

3.5.2.1.2 Biosíntesis de la insulina en células β

El gen que codifica para la insulina se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 en el humano. Las células β la sintetizan como una prohormona de mayor tamaño llamada preproinsulina de 109 aminoácidos y un peso molecular de aproximadamente 12 kDa. Rápidamente en el retículo endoplasmático rugoso (RER) la preproinsulina pierde el péptido señalizador de 23 aminoácidos o péptido hidrófobo señal, enseguida la molécula se pliega y se forman los enlaces disulfuro dando origen a la proinsulina ahora de 86 aminoácidos y un peso molecular cerca de los 9 kDa. La proinsulina se transporta al aparato de Golgi y se empaqueta en gránulos de secreción; en el interior de estos últimos dos proteasas cortan el péptido C también conocido como péptido conector de 33 aminoácidos y encargado de conectar a las cadenas A y B.

La endopeptidasas dependientes de Ca^{2+} , prohormona convertasa 1 o 3 (PC1 o PC3) y prohormona convertasa 2 (PC2) son encargadas de cortar los enlaces peptídicos entre los aminoácidos Treonina 30 – Arginina 31 y Arginina 65 – Glicina 66 de la proinsulina para producir la insulina activa, (otros textos indican que la tripsina y la carboxipeptidasa H, también conocida como carboxipeptidasa E son las que realizan el corte proteolítico en la proinsulina). Véase figura No. 41. Por la presencia de Zn^{2+} y pH ácido en el interior del gránulo la insulina se cristaliza en hexámeros (3 dímeros de insulina con 2 átomos de Zn^{2+}) (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 281).

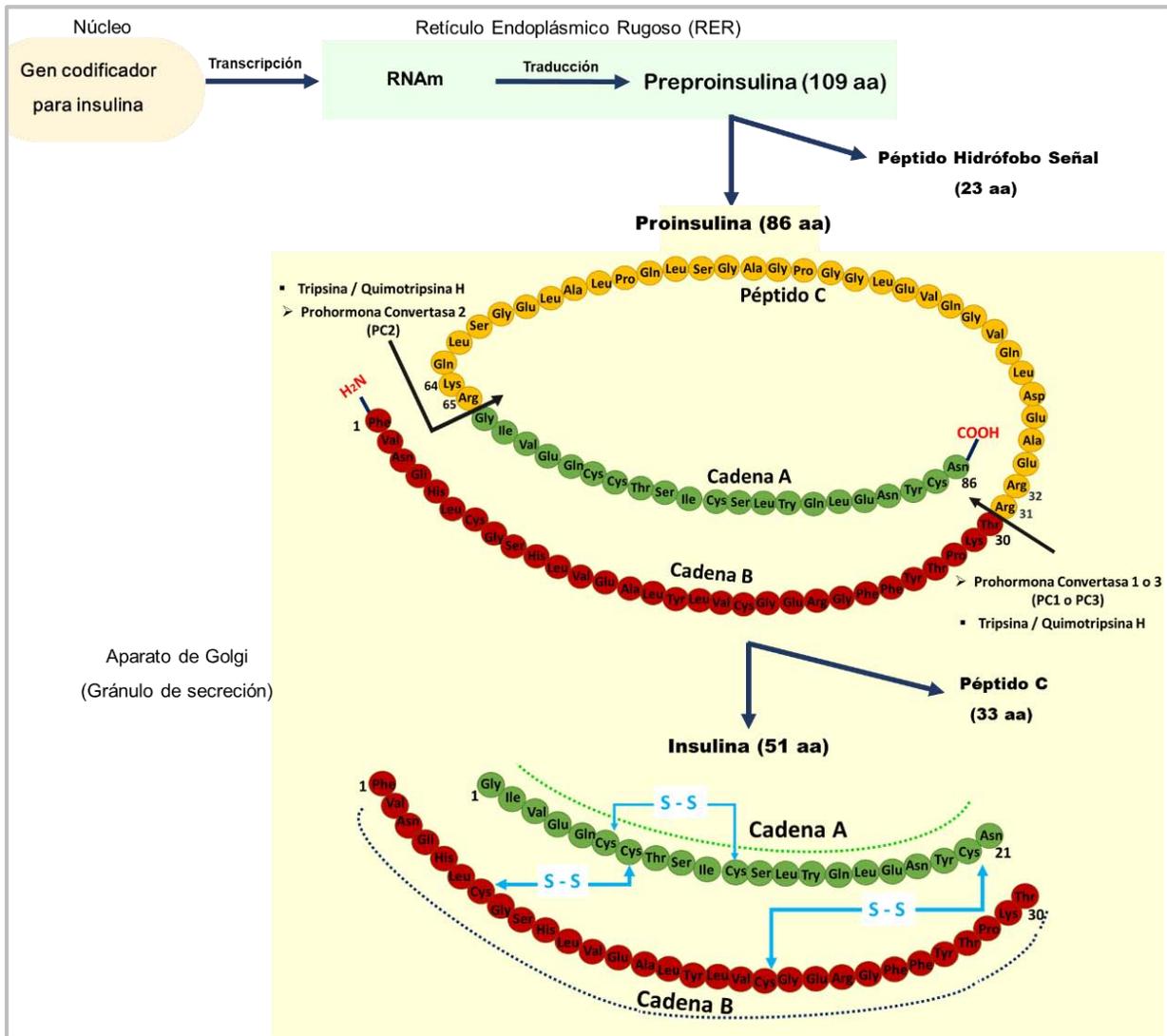


Figura No. 41
 Biosíntesis y activación de insulina por proteasas
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

A través de un mecanismo dependiente de energía y de iones Ca^{2+} los gránulos de secreción se fusionan con la membrana celular y mediante exocitosis la insulina junto con el péptido C son expulsados al exterior de las células, viajan por los capilares hasta llegar a la circulación sanguínea, es ahí donde la insulina emprende sus efectos metabólicos a partir de la unión con su receptor celular en sus células blanco.

3.5.2.1.3 Propiedades fisicoquímicas de la insulina

La insulina es una hormona peptídica hidrosoluble de 51 aminoácidos, su peso molecular es de 5.8 kDa y se conforma de dos cadenas polipeptídicas (A y B). La cadena A está conformada por

21 aminoácidos y la cadena B por 30 aminoácidos. Véase su estructura en la figura No. 41. Las cadenas están dispuestas en forma de hélice y unidas entre sí por dos puentes disulfuro; un enlace conecta los aminoácidos 7-7 de la cadena A y B respectivamente (Cys-Cys) y el otro conecta a los aminoácidos 19 de la cadena B y el 20 de la cadena A (Cys-Cys). Un tercer enlace intracatenario conecta los aminoácidos 6 y 11 (Leu -Leu) de la cadena A (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 281).

Diariamente son secretadas alrededor de 50 unidades de insulina. La concentración normal en sangre va de los 5 a 15 microunidades/mL y su vida media en plasma es de alrededor de 5 minutos, debido a que el hígado la degrada rápido. Es liberada cuando se presenta un aumento de la glicemia sanguínea, siendo el principal regulador de su secreción la glucosa. De tal modo que, un aumento de la glucosa sanguínea (hiperglicemia) incrementa proporcionalmente la secreción de insulina. La glucosa induce una respuesta bifásica; en la primera fase se libera la insulina almacenada en los gránulos de secreción y en la segunda fase además de la que se encuentra almacenada hay liberación de insulina de nueva síntesis (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 281).

3.5.2.1.4 Secreción de la insulina

Las células β tienen receptores GLUT-2 a través de los cuales por difusión facilitada entra la glucosa, enseguida la enzima glucocinasa (GC) fosforila a glucosa-6-fosfato y esta es oxidada (mediante la glucólisis) en 2 moléculas de ATP, 2 moléculas de piruvato y NADH.

El incremento del ATP inhibe los canales de potasio dependientes a este, ocasionando un aumento de K^+ intracelular y la despolarización de la membrana, lo que a su vez induce a la apertura de los canales de calcio voltaje dependiente, de tal manera que, el aumento de Ca^{2+} intracelular y la relación ATP/ADP promueven la secreción de la insulina (Donado, Echenique, Macias, Márquez, Mendoza, Mendoza & Pérez, 2005: 137). Véase la figura No. 42.

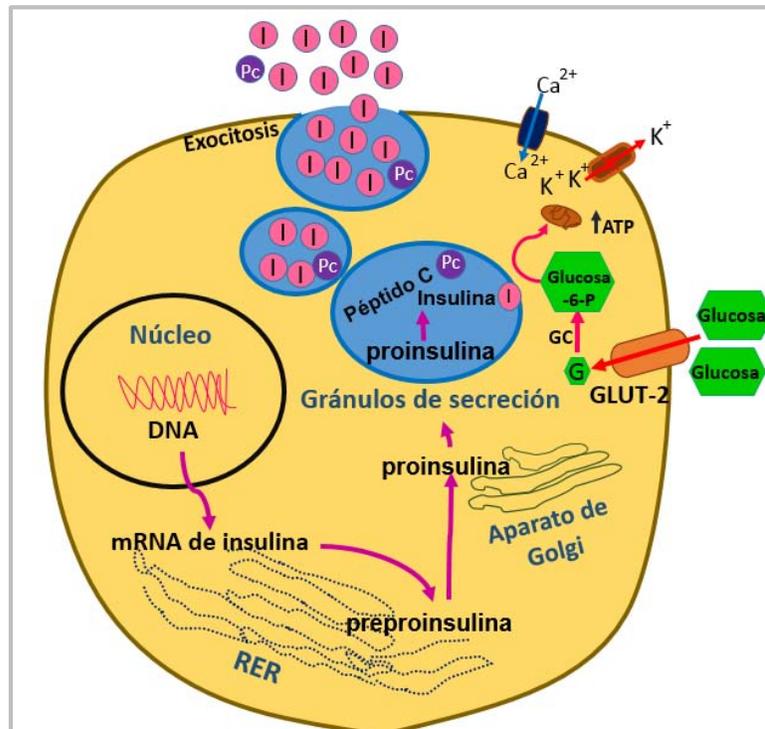


Figura No. 42

Síntesis y secreción de insulina por las células β del páncreas
 Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

Otros factores que estimulan la secreción de la insulina son las hormonas gastrointestinales como la gastrina y secretina, las proteínas y aminoácidos (arginina, glutamato y leucina), los ácidos grasos de cadena media (8 a 12 carbonos), la estimulación parasimpática y de receptores β 2-adrenérgicos, el glucagón, la hormona del crecimiento, incretinas (GLP-1 y GIP), prostaglandinas y ciertas drogas como la tolbutamida. Los factores que inhiben su secreción son las catecolaminas (epinefrina, norepinefrina y dopamina), la estimulación de receptores α 2-adrenérgicos y la somatostatina (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 282). En la tabla No. 1 se presenta la información integrada.

TABLA No. 1
Estimuladores e inhibidores de la secreción de insulina

Estimuladores	Inhibidores
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia • Glucagón • Aminoácidos y ácidos grasos • Secretina, Gastrina • CCK (colecistocinina) • GIP (Péptido inhibidor gástrico) • GLP-1 (Péptido glucagonoide 1) • Prostaglandinas • Hormona del crecimiento • Estimulación parasimpática • Receptores β2-adrenérgicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Ayuno • Epinefrina • Norepinefrina • Dopamina • Somatostatina • Receptores α2-adrenérgicos

Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.5.2.1.5 Transportadores de glucosa

El transporte de la glucosa al interior celular se lleva a cabo a través de dos familias de proteínas transmembranales: las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (GLUT) y los transportadores dependientes de Na^+ (SGLT). En la tabla No. 2 se muestran las características de los transportadores (Castrejón, Carbó & Martínez, 2007: 51).

Los transportadores de glucosa (GLUT) son una familia de glicoproteínas que permiten la entrada de la glucosa mediante difusión facilitada a través de las membranas celulares. Se expresan en todas las células del organismo lo que permite el transporte de la glucosa de un sitio a otro; pero para cada uno de ellos la afinidad por glucosa varía. Son 14 los transportadores de glucosa que se han identificado, denominados del 1 al 14 en orden de su descubrimiento. Su masa molecular es de 45 a 55 kDa y su estructura tiene 12 cruces transmembranales unidas entre sí por asas hidrofílicas, donde sus grupos carboxilos y aminos terminales se ubican del lado citosólico de la membrana. Véase figura No. 43.

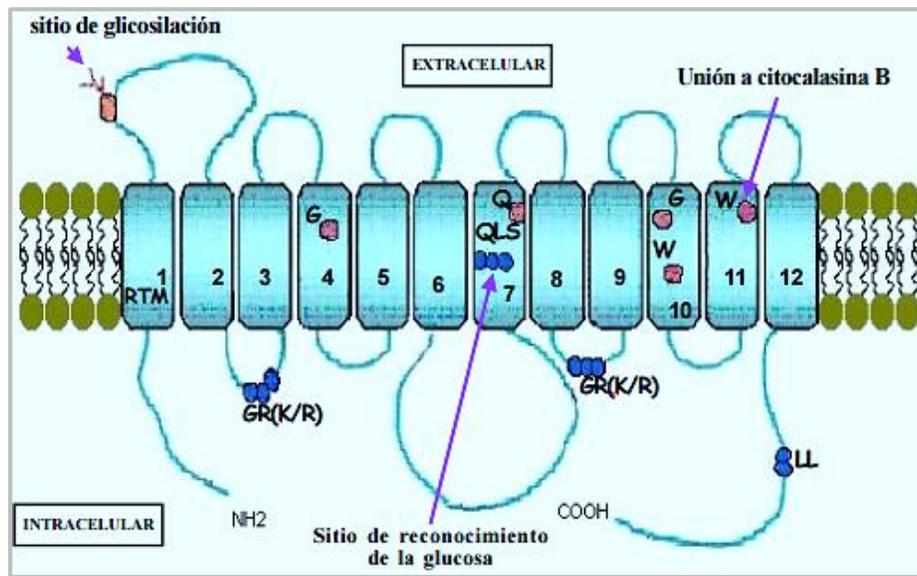


Figura No. 43

Estructura hipotética de los transportadores de glucosa (GLUT)

Figura tomada de Castrejón, Carbó & Martínez, 2007: 50

El GLUT-1 tiene 664 aminoácidos y el gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 22. Transporta glucosa y galactosa en tejidos como el cerebro, eritrocitos, riñón y músculo esquelético (Castrejón, Carbó & Martínez, 2007: 54).

El transportador GLUT-2 está conformado por 522 aminoácidos y el gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 3. Funciona bidireccional e independiente de glucosa, se localiza en células β del páncreas, en hígado, en riñón y en intestino delgado. Su transporte es por difusión facilitada en función a las concentraciones de glucosa. Además de la glucosa transporta fructosa y galactosa. En el hígado la insulina incrementa indirectamente el paso de la glucosa al interior de las células al inducir a la enzima glucocinasa que cataliza la fosforilación de la mayor parte de glucosa y su concentración libre intracelular sea mínima de modo que se favorezca el movimiento de la glucosa hacia los hepatocitos (Castrejón, Carbó & Martínez, 2007: 54).

El GLUT-3 está constituido por 596 aminoácidos y el gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 12. Tiene alta afinidad por la glucosa; aunque también transportan galactosa, y se expresa en aquellos tejidos que requieren de altas cantidades de azúcar (principalmente en células cerebrales, placenta, hígado, riñón y corazón) (Castrejón, Carbó & Martínez, 2007: 54).

El transportador GLUT-4 tiene 509 aminoácidos, el gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 17 y está ubicado en tejidos sensibles a insulina como el tejido adiposo, músculo esquelético y músculo cardíaco. Las células insulinosensibles, por ejemplo las células del músculo tienen

transportadores GLUT-4 en su citoplasma en el interior de vesículas, que en cuanto se presenta la activación de los receptores insulínicos, las vesículas se desplazan hacia la membrana celular y dichos transportadores (GLUT-4) se insertan en esta estructura. Al terminar el estímulo insulínico hay endocitosis de las zonas donde se insertaron los transportadores y las vesículas regresan al citoplasma para actuar con la siguiente exposición a la insulina (Castrejón, Carbó & Martínez, 2007: 54).

Los transportadores de glucosa dependientes de Na^+ (SGLT1, SGLT2 y SGLT3) son los responsables del transporte activo secundario de la glucosa (co-transporte). Se expresan primordialmente en los epitelios encargados de la absorción y reabsorción de los alimentos. El SGLT1 se expresa en el riñón, corazón y epitelio intestinal, está implicado en mal absorción de glucosa-galactosa. El SGLT2 se expresa en el riñón (túbulo contorneado proximal) y está implicado en la glucosuria renal congénita. El SGLT3 es considerado como un sensor de glucosa en determinados tejidos como el muscular e intestino delgado. Su estructura tiene 14 cruces transmembranales de tipo α -hélice, sus grupos carboxilo y amino terminales se ubican del lado extracelular de la membrana. Además presenta un sitio de glicosilación entre el segmento 6 y el segmento 7 (Castrejón, Carbó & Martínez, 2007: 52). Véase figura No. 44.

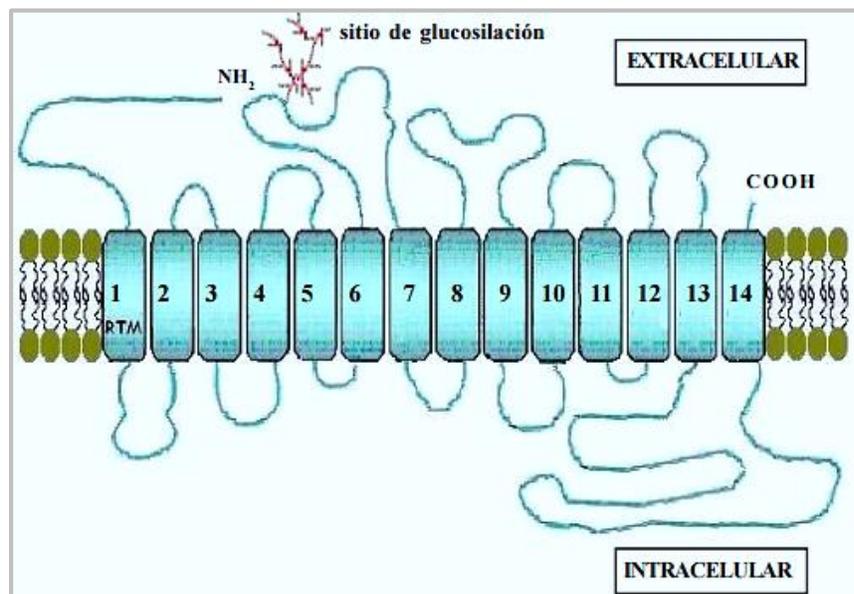


Figura No. 44

Representación de la estructura de los sistemas de transporte SGLT
 Figura tomada de Castrejón, Carbó & Martínez, 2007: 50

TABLA No. 2

Características funcionales de los GLUTS y SGLT				
Transportador	Transporta	Km	Localización Tisular	Enfermedades Relacionadas
SGLT1 (SLC5A1)	Una glucosa o galactosa por 2 Na ⁺	0.3 mM	intestino delgado, corazón, riñón	síndrome de mala absorción de glucosa y galactosa
SGLT2 (SLC5A2)	Una glucosa por un Na ⁺	2 mM	túbulo contorneado proximal	glucosuria renal primaria
SGLT3 (SLC5A4)	Una glucosa por 2 Na ⁺	6 mM	neuronas colinérgicas del intestino delgado, uniones neuromusculares	no descritas
GLUT1 (SLC2A1)	Glucosa y galactosa	2 mM	eritrocitos, células endoteliales del cerebro, neuronas, riñón, linfocitos	síndrome de deficiencia del transporte de glucosa tipo I
GLUT2 (SLC2A2)	Glucosa	17 mM	células β pancreáticas, hígado, riñón, intestino delgado	síndrome de Fanconi - Bickel
GLUT3 (SLC2A3)	Glucosa y galactosa	2 mM	sistema nervioso central, placenta, hígado, riñón, corazón, linfocitos	restricción del crecimiento intrauterino fetal
GLUT4 (SLC2A4)	Glucosa	5mM	tejidos sensibles a la insulina, linfocitos	diabetes tipo II
GLUT5 (SLC2A5)	Fructosa	10 mM	intestino delgado, testículo, riñón	algunas células cancerígenas, HPTG ⁺ e HPINS*
GLUT6 (SLC2A6)	Glucosa	5 mM	cerebro, bazo, leucocitos	células tumorales de cáncer de mama
GLUT7 (SLC2A7)	Glucosa y fructosa	0.3 mM y 0.06 mM	intestino delgado, colon, testículo, próstata	no descritas
GLUT8 (SLC2A8)	Glucosa	2 mM	testículo y tejidos dependiente de insulina	no descritas
GLUT9 (SLC2A9)	Fructosa	no descrita	riñón, hígado, intestino delgado, placenta, pulmones, leucocitos	participa en la preimplantación del embrión
GLUT10 (SLC2A10)	Glucosa	0.3 mM	hígado, páncreas	diabetes tipo II
GLUT11 (SLC2A11)	Fructosa y glucosa	alta afinidad a fructosa y baja afinidad a glucosa	corazón, músculo esquelético, riñón, tejido adiposo, placenta, páncreas	no descritas
GLUT12 (SLC2A12)	Glucosa	alta afinidad a glucosa	músculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado	nefropatía diabética, hiperglucemia, hipertensión
HMIT GLUT13 (SLC2A13)	Mio-inositol acoplado a H ⁺	100 μM	cerebro	no descritas
GLUT14 (SLC2A14)	Glucosa	no descrita	testículo	no descritas

HPTG⁺ (Hipertrigliceridemia) e HPINS* (Hiperinsulinemia)

Tomada de Castrejón, Carbó & Martínez, 2007: 50

3.5.2.1.6 Mecanismos moleculares y bioquímicos de acción

La insulina desencadena una amplia variedad de efectos metabólicos. Es una hormona con potente acción hipoglucemiante, es decir tiene la capacidad de disminuir la concentración de la glucosa en sangre manteniéndola en un rango normal (70 – 100 mg/dl) promoviendo su utilización y almacenamiento principalmente en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. En el tejido muscular la insulina favorece la entrada de glucosa a través del transportador GLUT-4; pero en el hígado se realiza por un proceso independiente de insulina con el mismo tipo de transportador.

La insulina favorece y/o estimula procesos como el crecimiento y replicación celular, la síntesis de DNA, la glucólisis, la glucogenogénesis, la lipogénesis (síntesis de ácidos grasos y glicerol), el transporte de aminoácidos a la célula y la síntesis de proteínas; por el contrario inhibe la gluconeogénesis, la glucogenólisis, la lipólisis, la cetogénesis y la degradación de las proteínas (Koolman & Röhm, 2004: 158).

3.5.2.1.7 Receptor celular de insulina (IR) tirosin cinasa

El receptor al que se une la insulina se encuentra en las membranas plasmáticas de sus células blanco, actualmente se le dio el nombre de CD220 y el gen que lo codifica en los humanos se localiza en el cromosoma 19. Su vida media es de aproximadamente 7 horas. Forma parte de la familia de receptores para factores de crecimiento con una actividad intrínseca de cinasas de tirosina (RTK's), que al ser estimulados por su ligando tienen la capacidad de autofosforilarse en residuos de tirosina (Tyr).

El IR es una glucoproteína conformada por 4 subunidades (2α y 2β) unidas por enlaces disulfuros. Véase figura No. 45. Las dos subunidades alfa están orientadas hacia el espacio extracelular y las dos subunidades beta están insertas en la membrana celular y sobresalen hacia el espacio intracelular y extracelular de la célula (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 282).

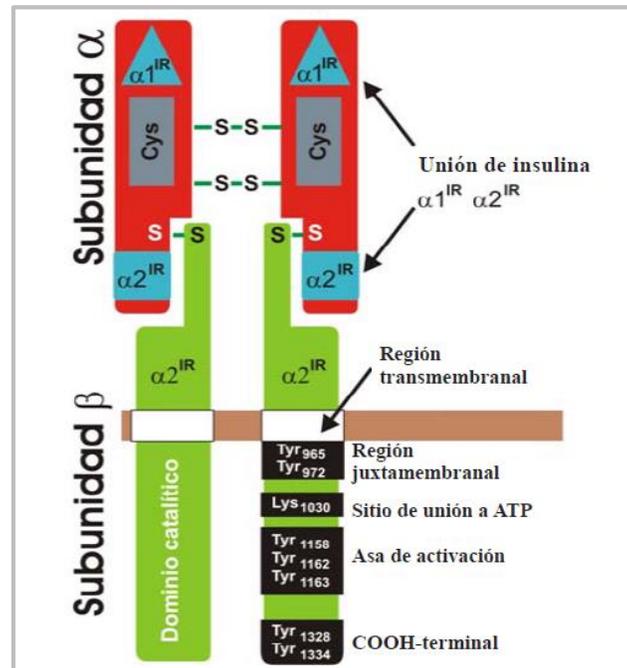


Figura No. 45

Representación de la estructura del receptor de insulina (IR)
 Las subunidades α contienen las regiones de unión a insulina $\alpha 1^{IR}$ y $\alpha 2^{IR}$ en adición a una región rica en cisteínas (Cys). La subunidad β contiene una porción extracelular, una transmembranal y una intracelular. En su porción intracelular se localiza un dominio catalítico de cinasa de tirosina con un sitio de unión a ATP y sitios de fosforilación en tirosina que se localizan en las regiones juxtamembranal (Tyr⁹⁶⁵, Tyr⁹⁷²), asa de activación (Tyr¹¹⁵⁸, Tyr¹¹⁶², Tyr¹¹⁶³) y carboxilo terminal (Tyr¹³²⁸, Tyr¹³³⁴).

Figura tomada de Olivares & Arellano, 2008: 10

3.5.2.1.8 Acción bioquímica y cascada de señalización que activa insulina

Las respuestas generadas tras la unión de la insulina a su receptor son productos de la activación de múltiples vías de traducción. Al unirse la insulina a las subunidades alfa del receptor favorece la actividad de cinasa de tirosina de las subunidades beta, ocasionando la autofosforilación de estas últimas, seguido de la fosforilación de los residuos de tirosina presentes en los IRS. Los sustratos del receptor de insulina (IRS) son ligandos que cumplen importantes funciones en la respuesta de las células a la insulina en los humanos y hay 4 isoformas (IRS1, IRS2, IRS3 e IRS4). Participan en rutas metabólicas y mitogénicas tales como PI3K/Akt (mecanismo principal por el que la insulina regula el metabolismo) y MAP Cinasas (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 547).

Cuando la insulina se une a sus receptores el complejo insulina-IR se internaliza en los endosomas por inclusión en vesículas. El pH ácido de los endosomas causan la disociación del complejo insulina-IR; la insulina se degrada por acción de la enzima insulinasasa ácida endosomal, el IR se

dirige a la membrana celular o es degradado en los lisosomas dependiendo de la concentración de insulina (Barman, Barret, Boitano & Brooks, 2013: 434). Véase figura No. 46

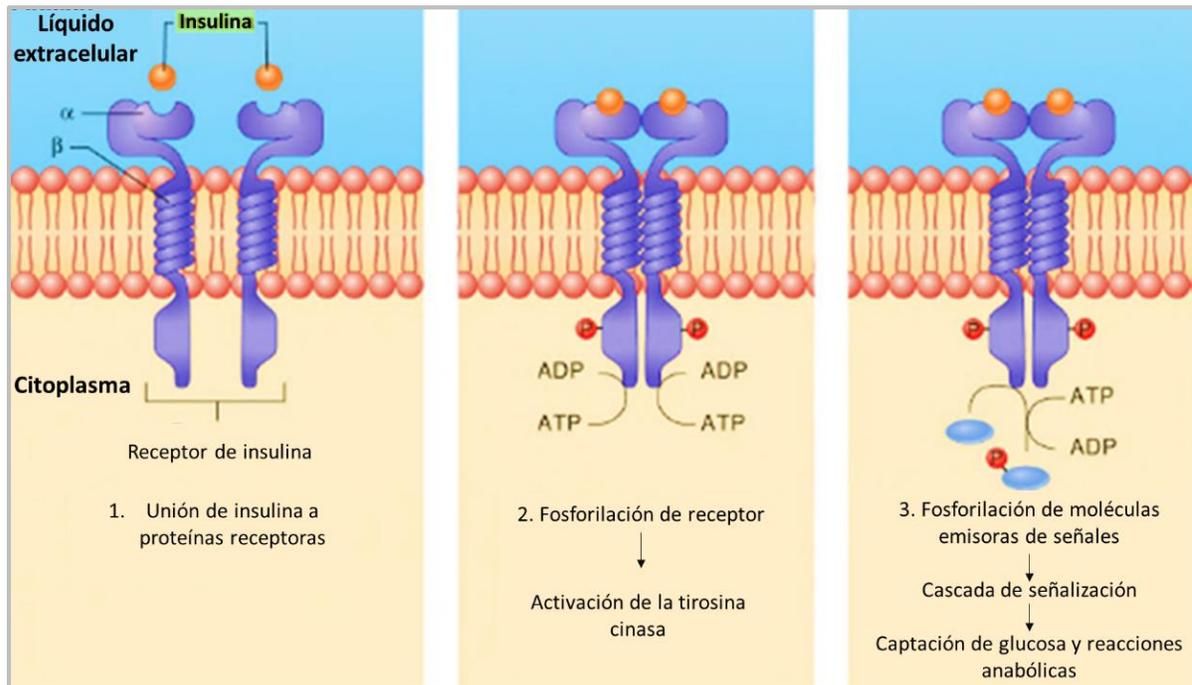


Figura No. 46
Receptor de insulina
 Figura tomada de Ira, 2014: 330

Se activa la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K); la cual a su vez fosforila a PI4-P (fosfatidilinositol 4-fosfato) y PI4,5-P₂ (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato) en la posición 3 del inositol, generando a PIP₂ (fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato) y PIP₃ (fosfatidilinositol-3,4,5- trisfosfato). El PIP₃ se une a los dominios PH de las cinasas dependientes de fosfoinosítidos (PDK1 y PDK2) permitiendo su activación. La PDK1 y PDK2 fosforilan y activan a la proteína cinasa B (PKB o Akt).

La PKB o Akt es una proteína cinasa específica de Ser/Thr encargada de regular el metabolismo de glucosa, expresión de genes, proliferación celular y la apoptosis. Su cascada de señalización activa a la molécula blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), a la glucógeno sintasa, a los factores de transcripción FOXO (por sus siglas en inglés, *forkhead transcription factors*) y a la caspasa 9; fosforila e inactiva la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3, por sus siglas en inglés, *glycogen synthase kinase 3*) favoreciendo la síntesis de glucógeno (Olivares & Arellano, 2008: 12). Véase figura No. 47.

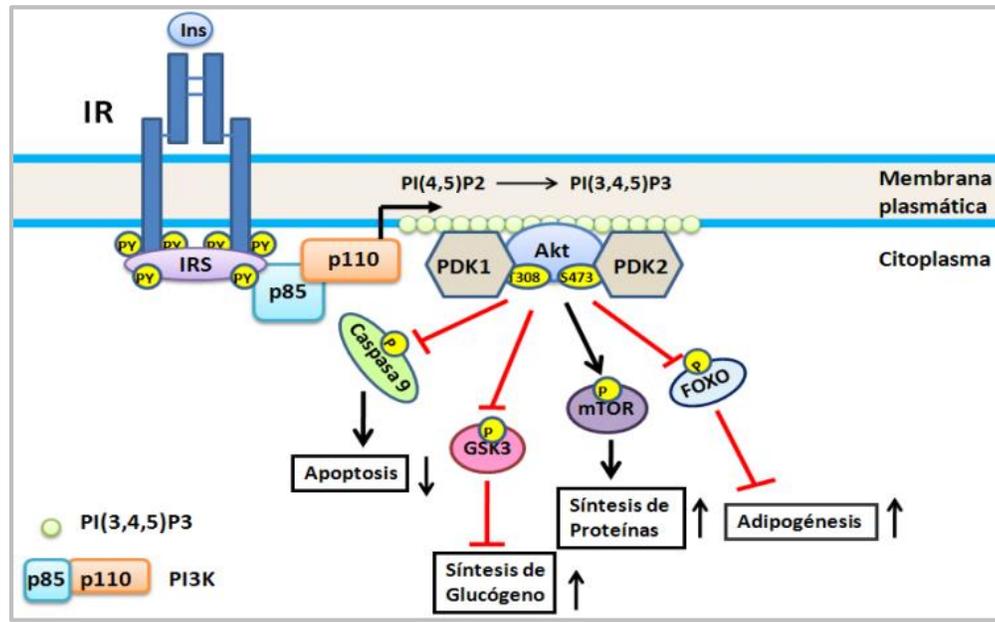


Figura No. 47

Activación de la vía PI3K/Akt

Figura tomada de Olivares & Arellano, 2008: 12

3.5.2.1.9 Rutas metabólicas que insulina induce

La insulina aumenta la síntesis de DNA, el crecimiento celular y el anabolismo (glucogenogénesis, lipogénesis y síntesis de proteínas) mediante la ruta IRS-1, se cree que esta isoforma está involucrada en el transporte de la glucosa a las células.

La IRS-1 activa dos vías intracelulares:

- 1) La cascada de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas) que regulan la expresión genética en tejidos sensibles a la insulina y de diferentes proteínas como los transportadores GLUT-1 y GLUT-4.
- 2) Activa la vía de la PI3K: implicada en la translocación y exocitosis de los transportadores GLUT-4 que se insertan en la membrana.

La endocitosis de las vesículas que contienen a los GLUT-4 disminuye, por lo que se incrementa el número de dichos transportadores en la membrana plasmática.

Al activar la insulina a la fosfodiesterasa (enzima que cataliza la ruptura de enlaces fosfodiéster; de AMPc \rightarrow 5'AMP), el nivel de AMPc disminuye por ende las reacciones dependientes de este son inhibidas, por ejemplo la actividad de las fosforilasas del hígado y del músculo, de la proteína quinasa A (PKA, del inglés protein kinase A), entre otras (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 109).

La insulina regula a nivel transcripcional la síntesis de una gran cantidad de enzimas ya sea estimulándolas, inhibiéndolas o activando las ya existentes (por modificación covalente; fosforilación o defosforilación), como se muestra en las tablas No. 3 y 4 (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 282).

TABLA No. 3

Participación de la insulina a través de modificación covalente

Enzima	Actividad	Mecanismo
Glucógeno sintasa	Incrementa	Defosforilación
Piruvato deshidrogenasa	Incrementa	Defosforilación
Piruvato cinasa	Incrementa	Defosforilación
Acetil CoA carboxilasa	Incrementa	Defosforilación
HMGCoA reductasa	Incrementa	Defosforilación

Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 282

TABLA No. 4

Efectos biológicos de la insulina

Metabolismo	Enzima clave	Acción de insulina sobre la enzima	Efecto directo	Efecto completo
Carbohidratos	Translocasa	Estimulación	Se favorece la glucólisis	Hipoglucemia
	Glucocinasa	Estimulación		
	Fosfofructocinasa	Estimulación		
	Piruvato Cinasa	Estimulación		
	Piruvato carboxilasa	Inhibición	Se disminuye la gluconeogénesis	
	PEPCK	Inhibición		
	Fructosa 1,6-bisfosfatasa	Inhibición		
	Glucosa 6-fosfatasa	Inhibición	Deposición de glucógeno	
	Glucógeno sintasa	Activación		
	Glucógeno fosforilasa	Inactivación		
Lípidos	GPD	Estimulación	Generación de NADPH	Lipogénesis Disminuye la cetogénesis
	Acetil CoA carboxilasa	Estimulación	Favorece la lipogénesis	
	Glicerol cinasa	Estimulación	Inhibición de lipólisis	
	Hormona sensible a lipasa	Inhibición	Síntesis de colesterol	
Proteínas	HMG CoA reductasa	Estimulación	Inhibición del catabolismo	Anabolismo general
	Transaminasas	Inhibición		
	Ornitina transcarbamoilasa	Inhibición	Favorece la síntesis de proteínas	
	RNA polimerasa y ensamble de ribosoma	Favorecida		

Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 283

La glucólisis es la ruta catabólica estimulada por la insulina, dado que favorece la actividad de la enzima piruvato cinasa, aumenta los niveles intracelulares de fructosa-2-6 bifosfato, al desfosforilar la enzima fosfofructoquinasa-2 ("PFK-2" que convierte la fructosa-6-fosfato en fructosa 2,6-bifosfato). El incremento de fructosa 2,6-bifosfato estimula a su vez a la fosfofructoquinasa-1 ("PFK1" que cataliza la fosforilación de la fructosa-6-fosfato para formar fructosa-1,6-bisfosfato). Véase figura No. 59.

La glucólisis consiste en una serie de diez reacciones catalizadas por enzimas citosólicas, donde una molécula de glucosa es oxidada a dos moléculas de piruvato en situación aeróbicas o lactato en situaciones anaeróbicas y ATP. Las reacciones químicas se explican a continuación y se muestran en la figura No. 48.

- I. La glucosa es fosforilada a glucosa-6-fosfato por acción de la enzima hexocinasa.
- II. La glucosa-6-fosfato se isomeriza a fructosa-6-fosfato por acción de la fosfohexosa isomerasa.
- III. La enzima fosfofructocinasa-1 (PFK-1) fosforila a la fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-bifosfato.
- IV. La fructosa-1,6-bifosfato se fragmenta en dos productos de 3 carbonos cada uno: el gliceraldehído-3-fosfato y la dihidroxiacetona fosfato (DHAP) por acción de la enzima aldolasa.
- V. La dihidroxiacetona fosfato (DHAP) es isomerizada a gliceraldehído-3-fosfato por acción de la enzima fosfotriosa isomerasa.
- VI. Por deshidrogenación y fosforilación el gliceraldehído-3-fosfato se transforma en 1,3-bifosfoglicerato (1,3-BPG) por la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa.
- VII. A partir de la energía del 1,3-bifosfoglicerato se sintetiza una molécula de ATP por acción de la enzima fosfoglicerato cinasa convirtiéndolo en 3-fosfoglicerato.
- VIII. La fosfoglucomutasa isomeriza al 3-fosfoglicerato en 2-fosfoglicerato.
- IX. El 2-fosfoglicerato se convierte en fosfoenol piruvato (PEP) por acción de la enzima enolasa.
- X. La enzima piruvato cinasa defosforila al fosfoenol piruvato en piruvato.
Finalmente este producto participa en numerosas rutas metabólicas:
 - a) En situaciones aeróbicas: piruvato deshidrogenasa cataliza su descarboxilación a Acetil-coA para entrar al ciclo de Krebs y a la lipogénesis, también puede ser carboxilado a oxaloacetato por la piruvato carboxilasa para entrar a la gluconeogénesis.
 - b) En situaciones anaeróbicas: lactato deshidrogenasa (LDH) cataliza su reducción en lactato. (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 94).

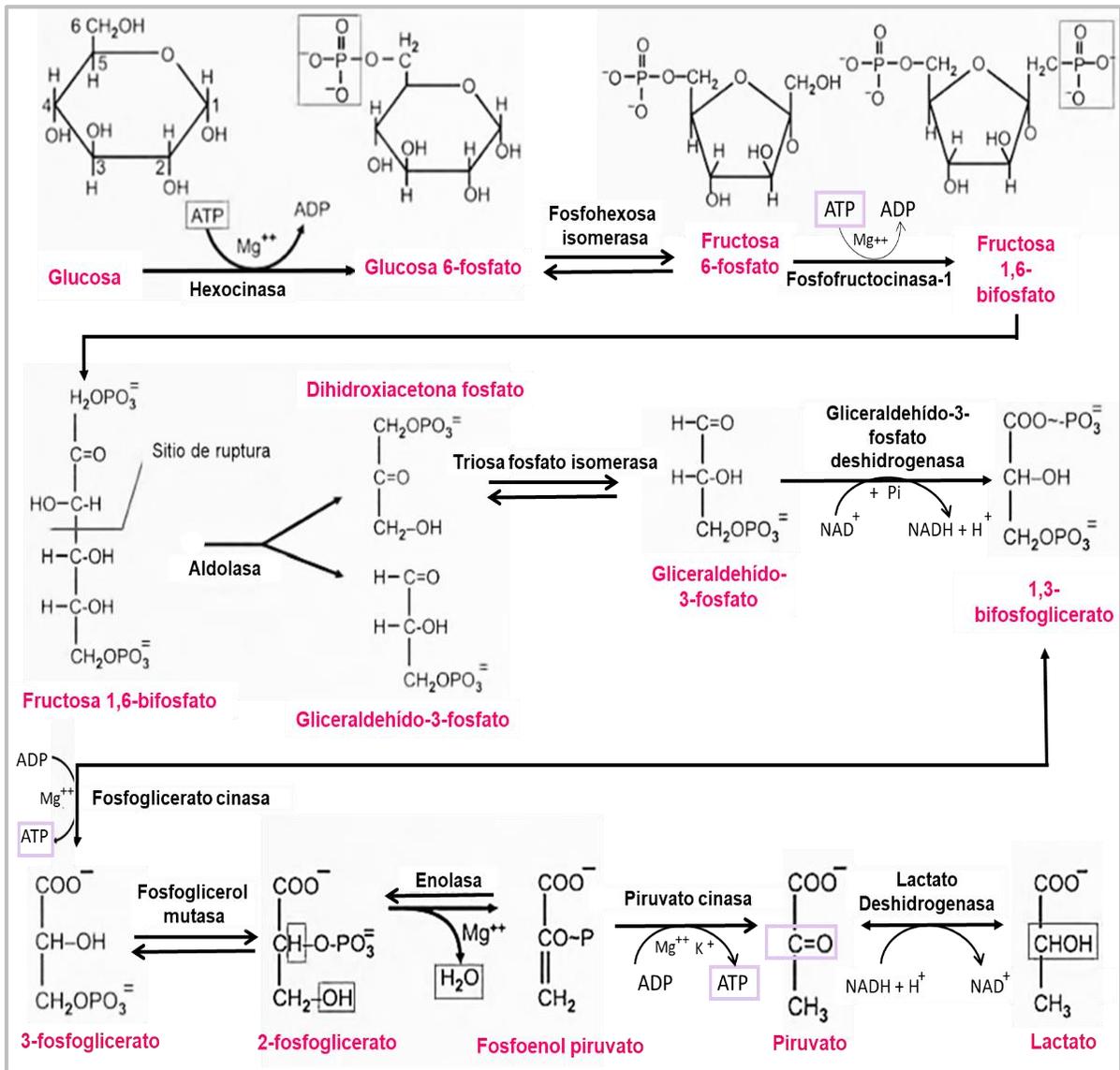


Figura No. 48
 Reacciones químicas de la glucólisis
 Figura tomada y modificada de Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 93

La insulina inhibe el proceso de la glucogenólisis al inactivar a la enzima glucógeno fosforilasa e inhibir a la enzima glucosa-6-fosfatasa, (véase figura No. 62) pero estimula la glucogenogénesis. Ruta anabólica que consiste en reacciones químicas citosólicas para sintetizar glucógeno a partir de moléculas de glucosa. El glucógeno se almacena principalmente en el hígado y músculo esquelético. Para ser degradado su conversión a glucosa-6-fosfato es catalizada por la glucógeno fosforilasa y para su síntesis participa la glucógeno sintasa. Las dos enzimas están reguladas recíprocamente por reacciones de fosforilación/defosforilación, este proceso resulta de una cascada de fosforilación que responde a los niveles de insulina y glucagón a través del AMPc.

La insulina estimula la actividad de la glucógeno sintasa por defosforilación. Esta enzima tiene dos formas una activa (defosforilada) que puede ser inactiva al ser fosforilada por acción de la proteína cinasa A, y como esta última es dependiente de AMPc, la insulina la inhibe (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 283). Las reacciones químicas se explican a continuación y se muestran en la figura No. 49.

- I. La glucosa se fosforila a glucosa-6-fosfato por acción de la enzima hexocinasa.
- II. La enzima fosfoglucomutasa cataliza la conversión de la glucosa 6-fosfato a glucosa 1-fosfato.
- III. La enzima UDP-glucosa pirofosforilasa cataliza la síntesis de la UDP-glucosa (precursor del glucógeno) a partir de glucosa 1-fosfato y UTP (uridina trifosfato) con la liberación de pirofosfato (PPi); que es hidrolizado por la enzima pirofosfatasa inorgánica a dos grupos fosfato inorgánico.
- IV. La proteína glucogenina sirve como cebador para dar inicio a la síntesis de glucógeno; cataliza la adición de residuos de glucosa a su molécula sobre el OH de un residuo específico de tirosina, uniéndose covalentemente.
- V. La enzima glucógeno sintasa es la encargada de elongar la cadena y formar los enlaces glucosídicos α -1,4 del glucógeno.
- VI. La enzima nucleósido difosfato cinasa convierte el UDP (uridina difosfato) que es liberado de la UDP-glucosa en UTP.
- VII. Para la síntesis de las ramificaciones participa la enzima glucosil α -4,6 transferasa que mueve cadenas cortas de residuos de glucosa mediante la ruptura de enlaces α -1,4 y la formación de enlaces α -1,6.

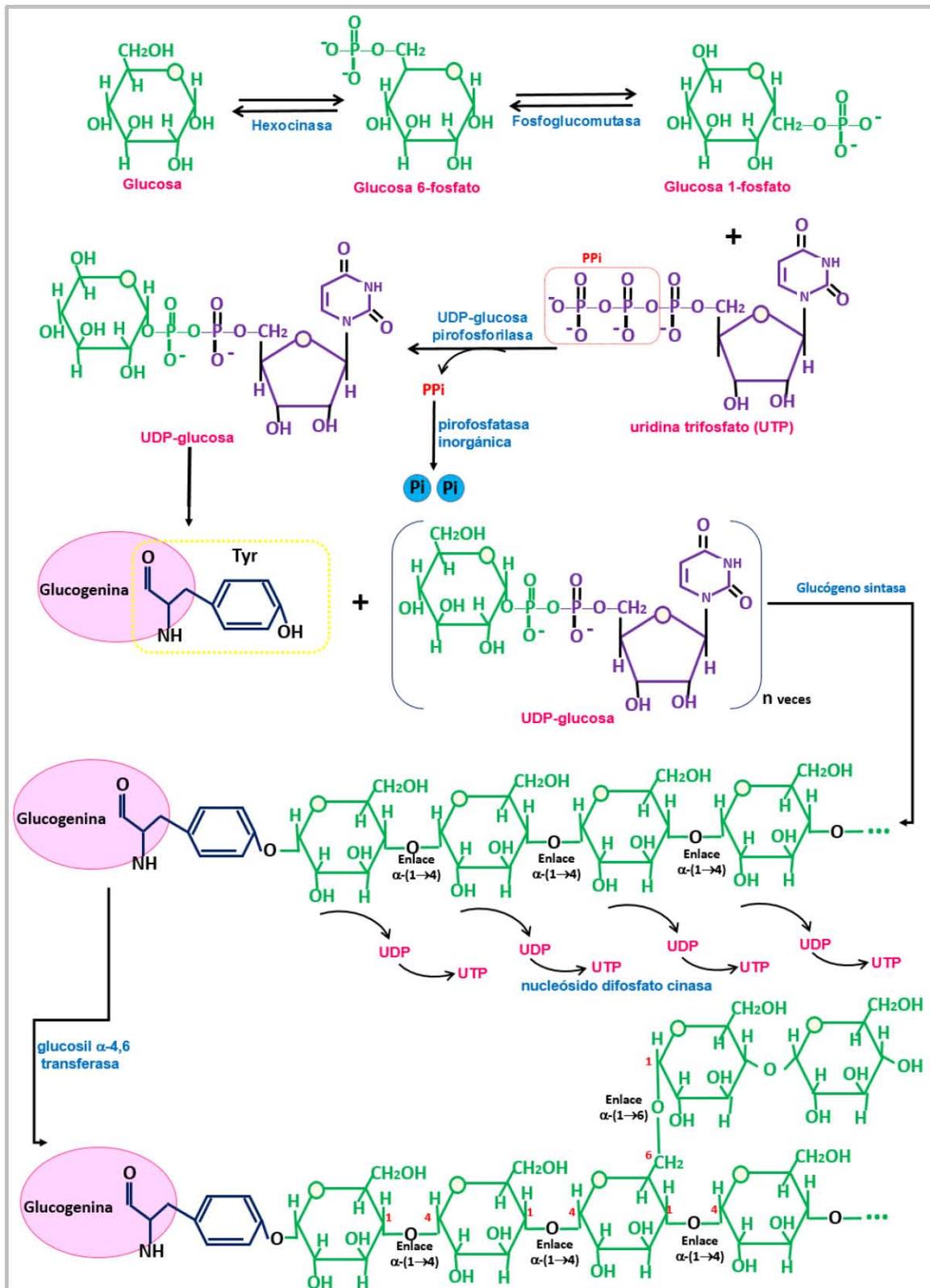


Figura No. 49
 Reacciones químicas de la glucogenogénesis
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

La insulina favorece la actividad de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), enzima que participa en la vía de las hexosas monofosfato (HMP) o vía de las pentosas fosfato; esta vía oxidativa no utiliza ni produce ATP y forma dos precursores de rutas anabólicas: la ribulosa-5-fosfato (precursor de los nucleótidos) y el NAPH + H⁺ (agente reductor necesario en la síntesis de ácidos grasos y colesterol) (Koolman & Röhm, 2004: 152). Las reacciones químicas se esquematizan en la figura No. 50.

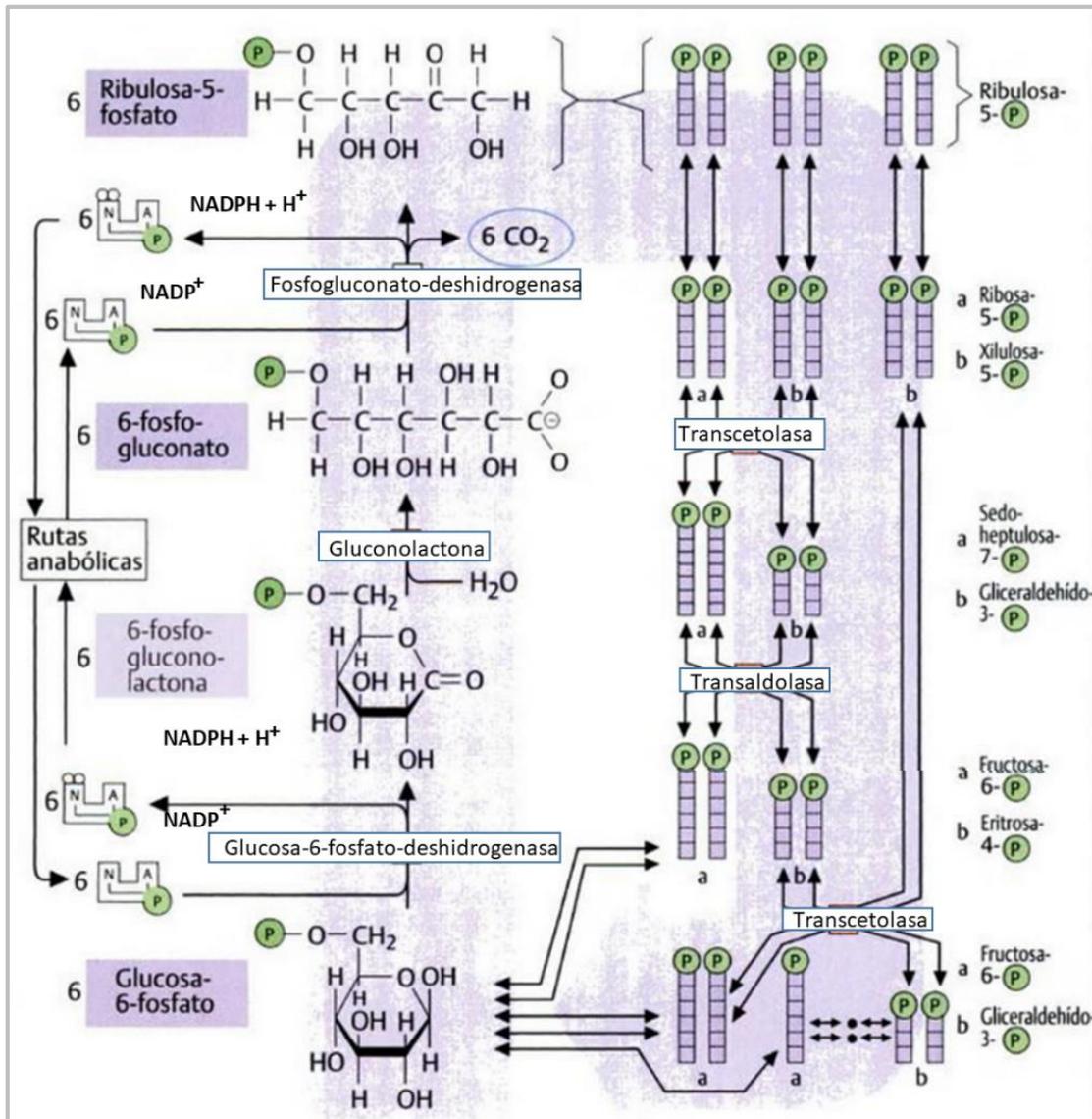


Figura No. 50
 Reacciones químicas de la vía de la hexosa monofosfato (HMP)
 Figura tomada de Koolman & Röhm, 2004: 153

La lipólisis es el proceso metabólico mediante el cual los triacilglicéridos son hidrolizados hasta glicerol y ácidos grasos en los adipocitos y hepatocitos. La insulina inhibe este proceso en el tejido adiposo al inhibir a la lipasa sensible a hormonas (LSH).

La lipogénesis es un proceso metabólico que se lleva a cabo principalmente en tejido adiposo y en hígado, así como en los riñones, pulmones y glándulas mamarias, en el cual se sintetizan ácidos grasos a partir de Acetil-CoA y se forman triacilglicéridos a partir de la unión de un glicerol y tres ácidos grasos.

La insulina estimula la lipogénesis a través de los siguientes mecanismos:

- I. Favorece la entrada de ácidos grasos y glucosa a los adipocitos.
- II. Incrementa la acción de la lipoproteín lipasa (LPL); enzima encargada de hidrolizar triacilglicéridos de las lipoproteínas (Koolman & Röhm, 2004: 168).
- III. Aumenta la concentración de acetil-CoA formada del piruvato (producto de la glucólisis) por la enzima piruvato deshidrogenasa.
- IV. Incrementa la actividad de la enzima acetil-CoA carboxilasa; enzima encargada de formar malonil-CoA a partir de acetil-CoA y bicarbonato utilizando a la biotina como cofactor.

El complejo enzimático sintasa de los ácidos grasos actúa con la acetil-coA como molécula de inicio para catalizar la síntesis de los ácidos grasos, generando un producto final de 16 carbonos denominado palmitato (ácido palmítico), el cual da lugar a ácidos grasos saturados e insaturados de cadenas de mayor tamaño. Véase figura No. 51 donde se muestran las reacciones químicas de la biosíntesis de ácidos grasos.

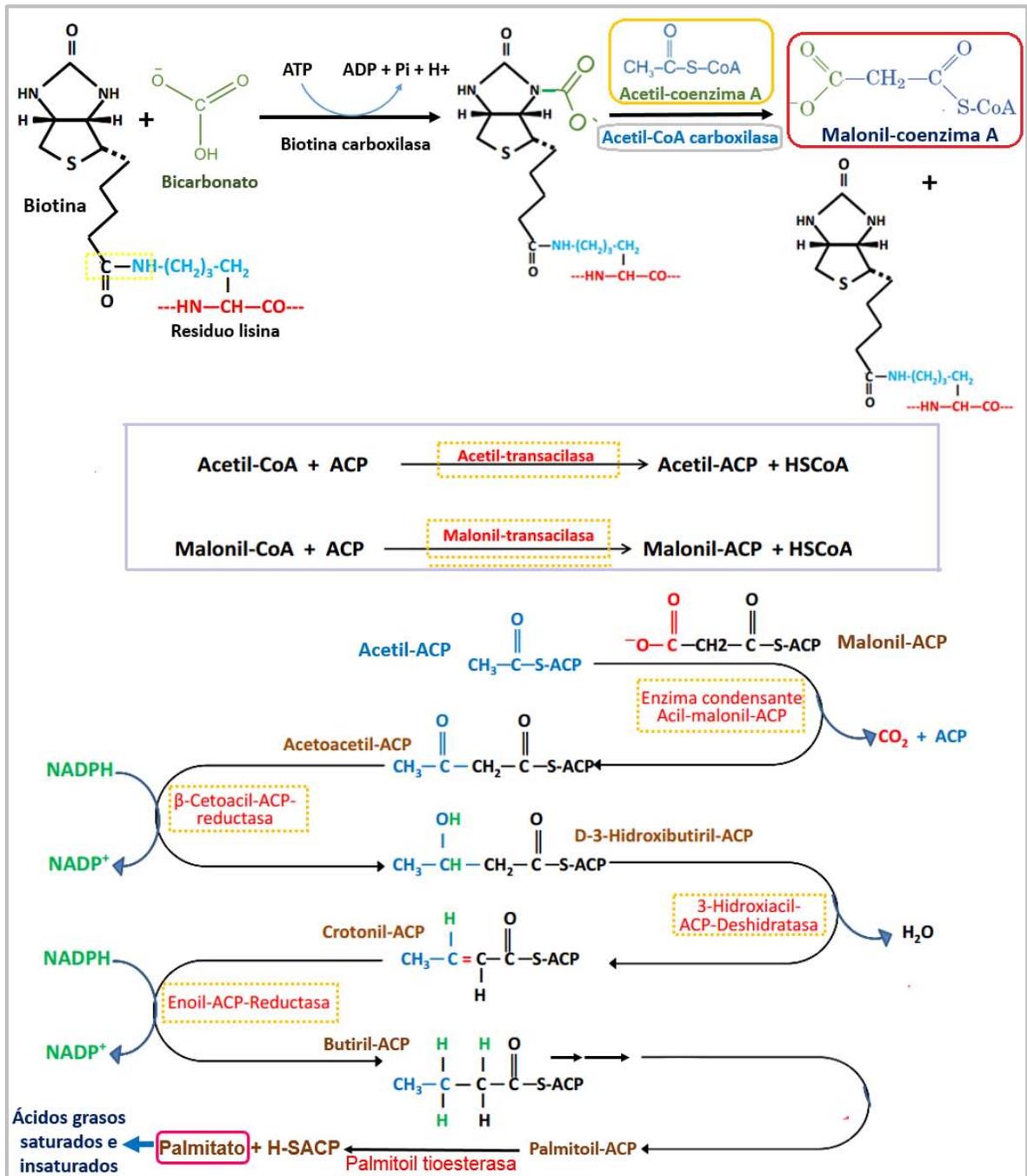


Figura No. 51

Reacciones químicas de la biosíntesis de ácidos grasos

Figura tomada de http://bioquimica-uaeh.bligoo.com.mx/media/users/23/1150273/files/316893/BIOSINTESIS_DE_ACIDOS_GRASOS_Y_TRICILGLICERIDOS.pdf

La síntesis de los triacilglicéridos, fosfolípidos y glucolípidos se comienza a partir de acil-CoA y del glicerol-3-fosfato, que posteriormente son liberados al torrente sanguíneo empaquetados en lipoproteínas de baja densidad (VLDL). Véase figura No. 52 donde se muestra la síntesis del glicerol-3-fosfato y en la figura No. 53 se observan las reacciones químicas de la biosíntesis de triacilglicéridos y fosfolípidos.

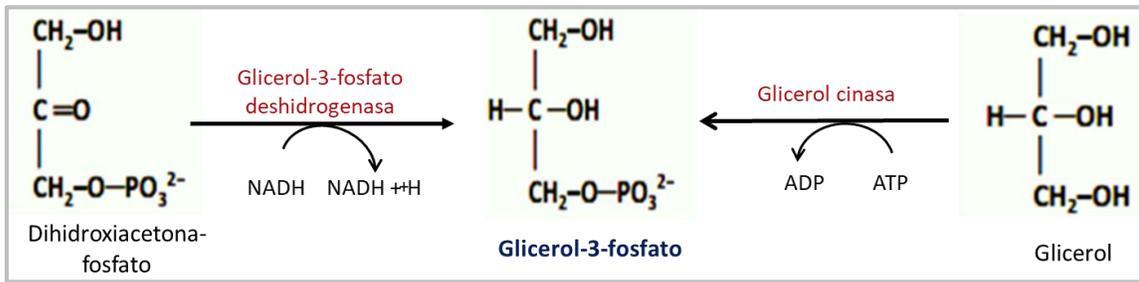


Figura No. 52
 Síntesis del glicerol-3-fosfato
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

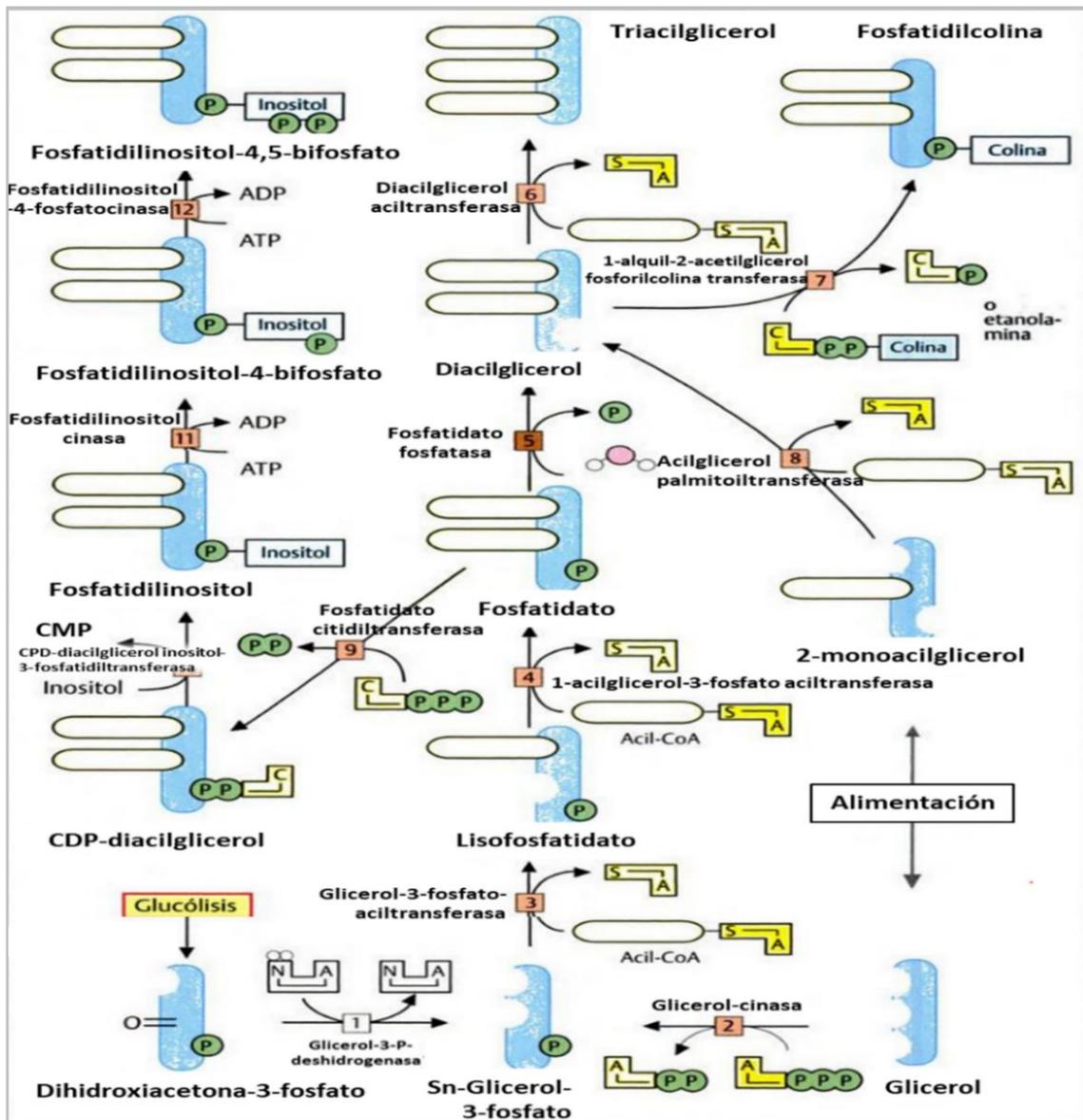


Figura No. 53
 Biosíntesis de triacilglicéridos y fosfolípidos
 Figura tomada de Koolman & Röhm, 2004: 153

El colesterol es un componente de vital importancia de las membranas celulares y como precursor de las sales biliares y de diversas hormonas, la síntesis de este lípido se efectúa en el hígado, intestino y en la piel a partir de moléculas de acetil-CoA (Koolman & Röhm, 2004: 168). En la figura No. 54 se esquematizan las reacciones químicas de su biosíntesis.

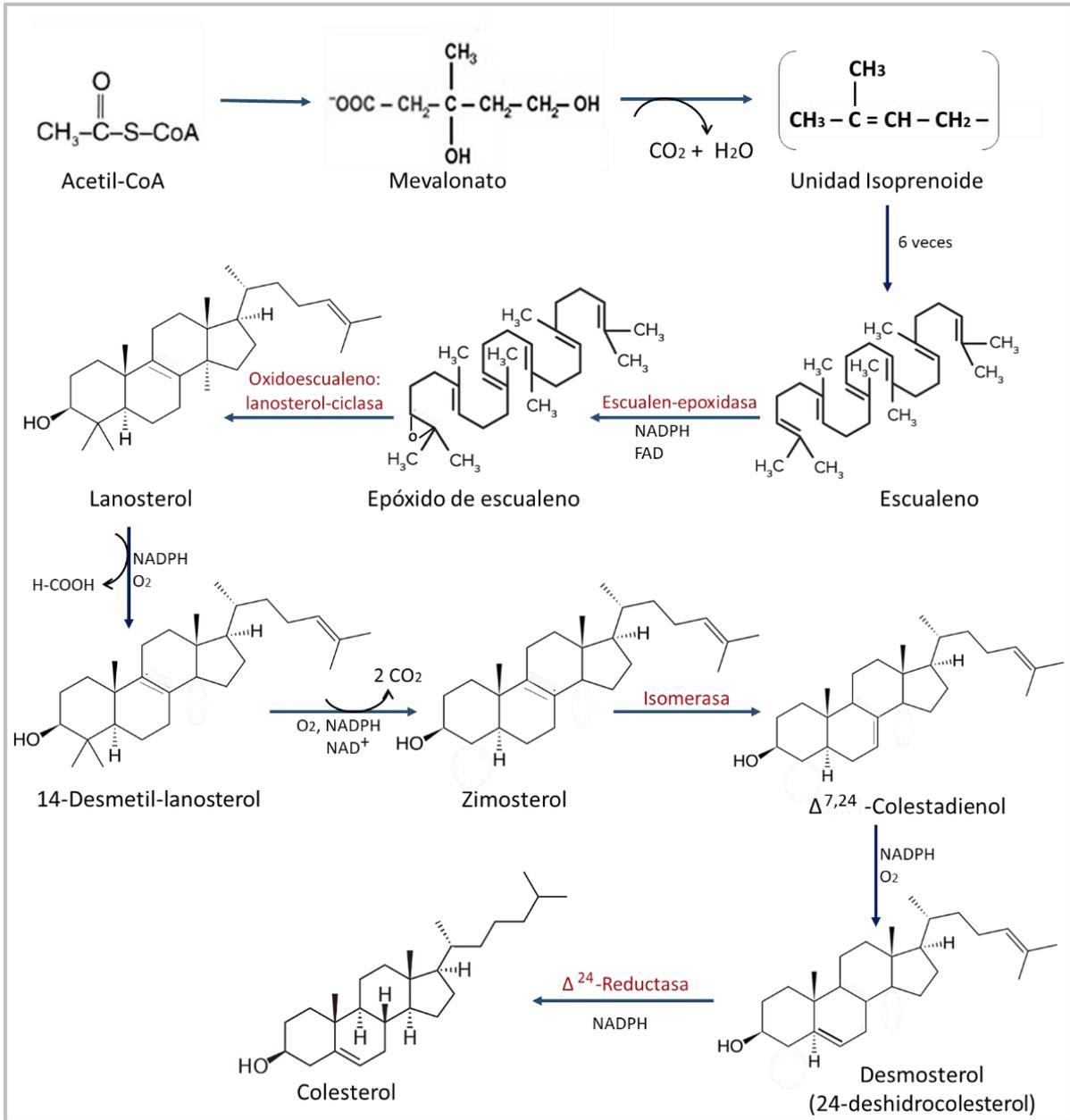


Figura No. 54
 Biosíntesis de colesterol
 Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

Con el proceso de la cetogénesis se forman los cuerpos cetónicos por la oxidación de los ácidos grasos (β -oxidación), de la cual derivan moléculas de acetil-CoA.

La insulina tiene efecto anticetógeno, inhibe a la Hidroximetilglutaril-CoA sintasa (HMG coA sintasa); enzima que cataliza la reacción donde el acetyl-CoA se condensa con el acetoacetyl-CoA para formar al 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 284) de igual modo ante una concentración alta de glucosa el acetyl-CoA generado es utilizado en el ciclo de Krebs. Las reacciones químicas de la cetogénesis se muestran en la figura No. 63.

3.5.2.1.10 Enfermedades metabólicas que induce la deficiencia de insulina

La regulación inadecuada en la secreción de la insulina, se caracteriza por la disminución, el incremento o la resistencia a su efecto que causan numerosas enfermedades y/o trastornos, entre ellos se encuentran los insulinomas, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico, hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina, obesidad y la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus es considerado como el principal trastorno metabólico asociado a la insulina, caracterizada por la deficiencia de dicha hormona lo que implica concentraciones elevadas de glucosa en sangre (hiperglucemia). A continuación se presenta un diagrama de bloques en orden cronológico sobre los hechos históricos de la diabetes mellitus desde sus inicios hasta los criterios de clasificación actuales.

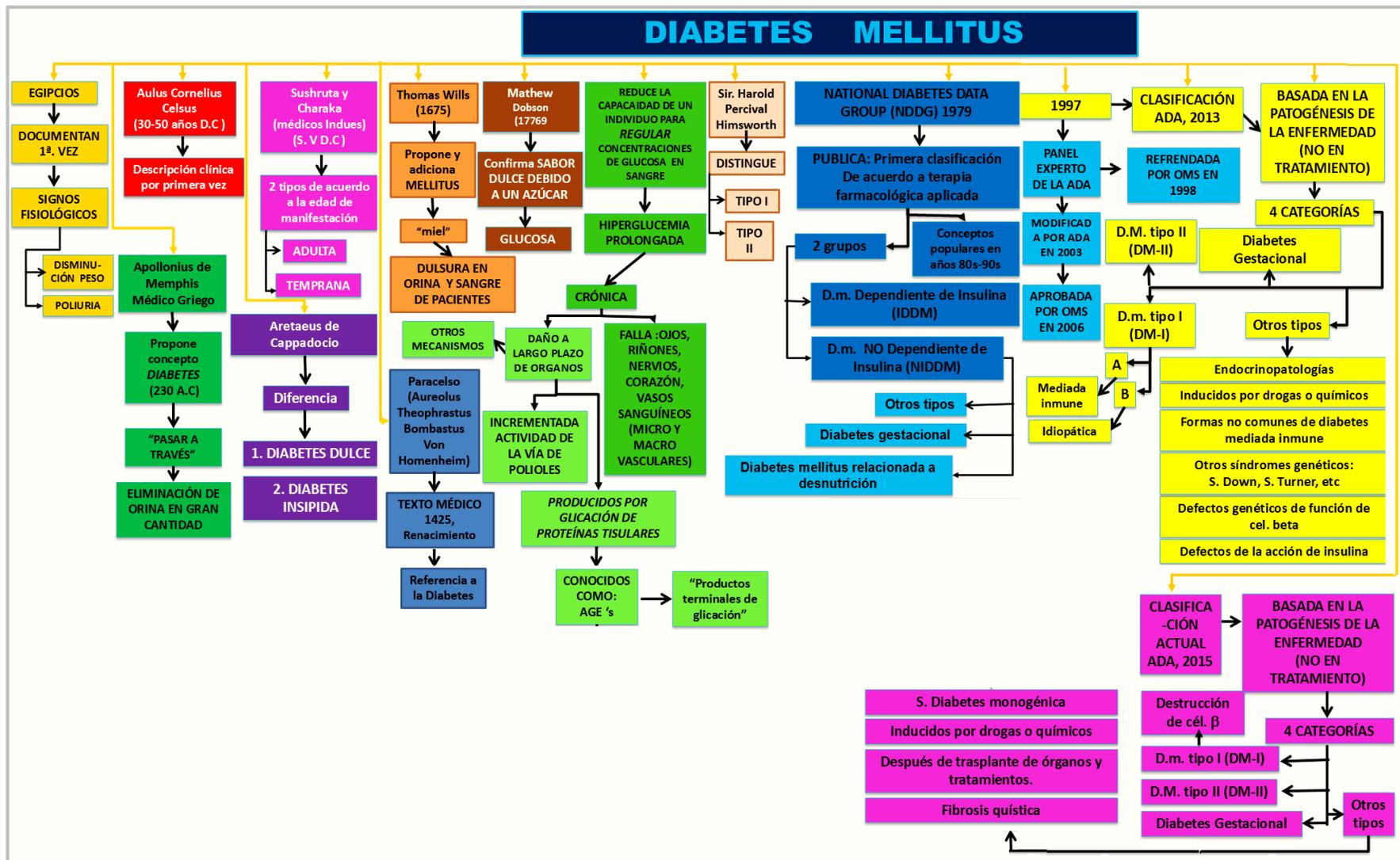


Figura No. 55
 Diabetes Mellitus. Organizador gráfico línea del tiempo
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

3.5.2.2 Células A o alfa

Las células alfa (α) comprenden entre el 15 y 20% de las células de los islotes pancreáticos, se ubican principalmente en la periferia de los mismos. Son de mayor tamaño que las células B y son levemente acidófilas. Con la técnica de impregnación argéntica de Grimelius se tiñen de color negro; por consiguiente es posible identificarlas (Pawlina & Ross, 2008: 649).

3.5.2.2.1 Características morfológicas

Por microscopía electrónica se observan sus numerosos gránulos de secreción de unos 250 nm de diámetro y de apariencia redondeada, muestran un contenido homogéneo electrodenso que se encuentra separado de la membrana del gránulo por un anillo de menor densidad electrónica característico (Welsch, 2008: 443). Véase figura No. 56. Por tanto sus gránulos están más concentrados en el citoplasma a diferencia de los gránulos en las células B.

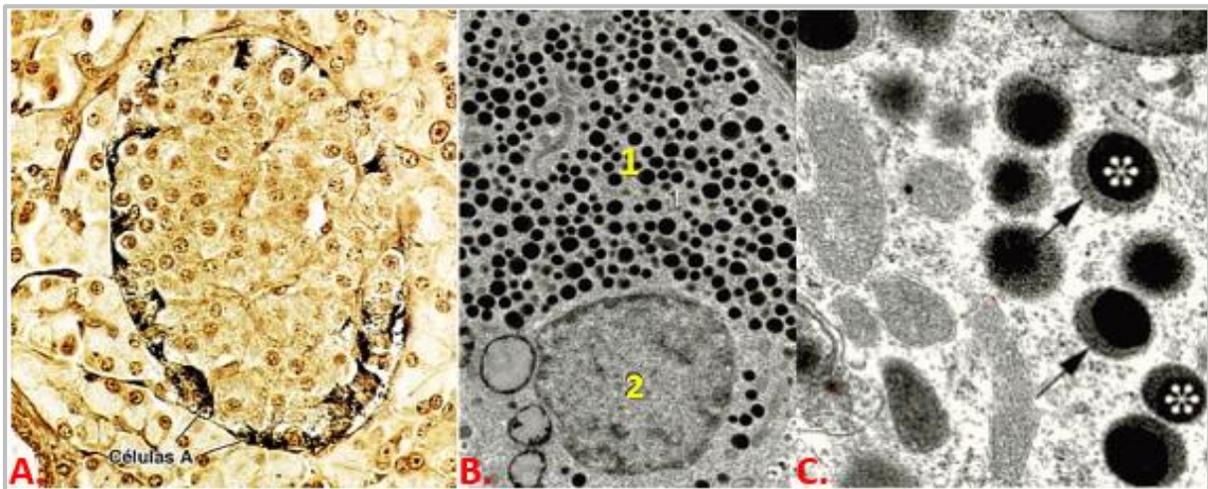


Figura No. 56

Fotomicrografía de un islote de Langerhans (humano)

- A. Sometido a impregnación argéntica de Grimelius. Las células A se impregnan con plata. 360 x. Tomada de Pawlina & Ross, 2008: 648
- B. Microscopía electrónica de Célula A. 1. Gránulo de secreción 2. Núcleo. 12.000 x. Tomada y modificada de Welsch, 2008: 446
- C. Microscopía electrónica de Célula A. Gránulos de secreción provistos de glucagón (→) con núcleo electrodenso (*) y una periferia más electronlúcida. 36.600 x. Tomada de Welsch, 2008: 446

3.5.2.2.2 Biosíntesis del glucagón en células α

Las células alfa secretan al glucagón en forma de un precursor denominado preproglucagón con un peso molecular de 9 KD y compuesto por aproximadamente 160 aminoácidos, el cual es procesado por un grupo de enzimas llamadas *prohormonas convertasas*, que tienen la capacidad

de romper la unión de los aminoácidos en sitios específicos, para generar diferentes péptidos con actividades biológicas distintas. En las células alfa la enzima proconvertasa 2 (PC2) es la encargada del procesamiento del proglucagón.

El gen de la prohormona proglucagón está localizado en el brazo largo del cromosoma 2 en el humano y se expresa en las células α , en las células L del intestino delgado y en determinadas neuronas hipotalámicas. Las células L solo liberan enteroglucagón, GLP-1 y GLP-2 (péptidos glucagonoides 1 y 2); en cambio las células α si son capaces de escindir el glucagón y asimismo en sus gránulos contienen proglucagón y enteroglucagón. Véase figura No. 57.

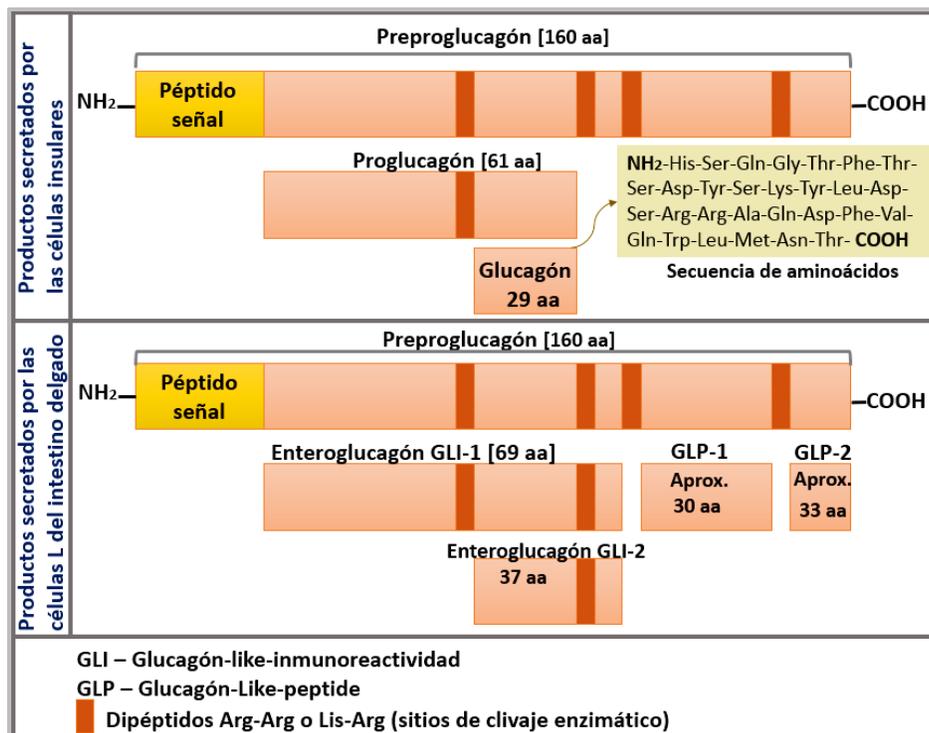


Figura No. 57

Síntesis del glucagón en células L y células α pancreáticas

Figura tomada y modificada de Cardinali, Dvorkin & Iermoli, 2010: 769

3.5.2.2.3 Secreción del glucagón

El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos, con un peso molecular de 3.5 kDa y es liberada cuando se presenta una disminución de la glicemia sanguínea. Su vida media en plasma va de 3 a 6 minutos y su nivel basal va de los 100 a los 150 pg/mL (Cardinali, Dvorkin & Iermoli, 2010: 769). El principal regulador de su secreción es la glucosa, a manera que un aumento de la glucosa sanguínea inhibe la secreción de glucagón. Del mismo modo se encuentra controlada por otros factores estimuladores e inhibidores: nutrientes ingeridos, concentración plasmática de

sustratos (aminoácidos, glucosa), hormonas intestinales e insulares, actividad del SNC y SNA. Las células alfa cuentan con una mayor cantidad de receptores α_2 -adrenérgicos en comparación con los β_2 -adrenérgicos. La activación de los primeros estimula la secreción del glucagón, mientras que al activarse los β_2 -adrenérgicos inhiben su secreción. También los α_2 -adrenérgicos son los responsables de aumentar la concentración plasmática de la adrenalina y noradrenalina que de igual forma incrementan la secreción del glucagón (Aller, Arias, Arias & Lorente, 1999: 160). En la tabla No. 5 se presenta la información integrada.

Tabla No. 5
Estimuladores e inhibidores de la secreción de glucagón

Estimuladores	Inhibidores
• Hipoglucemia	• Hiperglucemia
• Ejercicio	• Insulina
• Proteínas y aminoácidos	• Ingesta de carbohidratos
• Adrenalina, Noradrenalina	• Altos niveles de ácidos grasos
• Receptores α_2 -adrenérgicos	• Receptores β_2 -adrenérgicos
• VIP (Péptido intestinal vasoactivo)	• Somatostatina
• Gastrina, CCK (Colecistocinina)	• Secretina, Isoleucina
• Sustancia P, Acetilcolina	• Cuerpos cetónicos
• GIP (Péptido inhibidor gástrico)	• GABA (ácido γ -aminobutírico)
• Neurotensina, Cortisol	• GLP-1 (Péptido glucagonoide 1)

Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.5.2.2.4 Mecanismos moleculares y bioquímicos de acción

El glucagón es la hormona hiperglucémica más potente y actúa principalmente como glucogenolítico. Al ser una hormona proteica hidrosoluble efectúa su acción al unirse con receptores en las membranas plasmáticas de sus órganos efectores; siendo el hígado su órgano blanco primario donde activa los procesos de la glucogenólisis (hidrólisis del glucógeno hepático) y la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de precursores de aminoácidos) para la obtención de glucosa y que esta sea liberada inmediatamente en situaciones de hipoglucemia; por tanto en condiciones basales el glucagón se encarga de un 75% de la producción hepática de glucosa (Ascencio, 2012: 55). El glucagón cumple otras funciones, entre las que se encuentra la inactivación de la glucógeno sintasa, inhibición de la glucólisis, estimulación de la lipólisis, inhibición de la lipogénesis y estimulación de la cetogénesis.

3.5.2.2.5 Receptor celular

- I. Al unirse a su receptor de membrana, activa a la proteína GDP-G, convirtiéndola a su forma GTP.
- II. La subunidad α de la proteína G se disocia de las subunidades β y γ para unirse al GTP.
- III. La proteína GTP-G activa a la enzima adenilato ciclasa; que cataliza la conversión del ATP a AMPc.
- IV. El AMPc actúa como segundo mensajero, que se combina con la subunidad reguladora de la proteína cinasa A de manera que la subunidad catalítica queda libre para actuar.
- V. La proteína cinasa A activa cataliza la fosforilación de proteínas enzimáticas, dando inicio a todas las acciones del glucagón. Como se muestra en la figura No. 58.

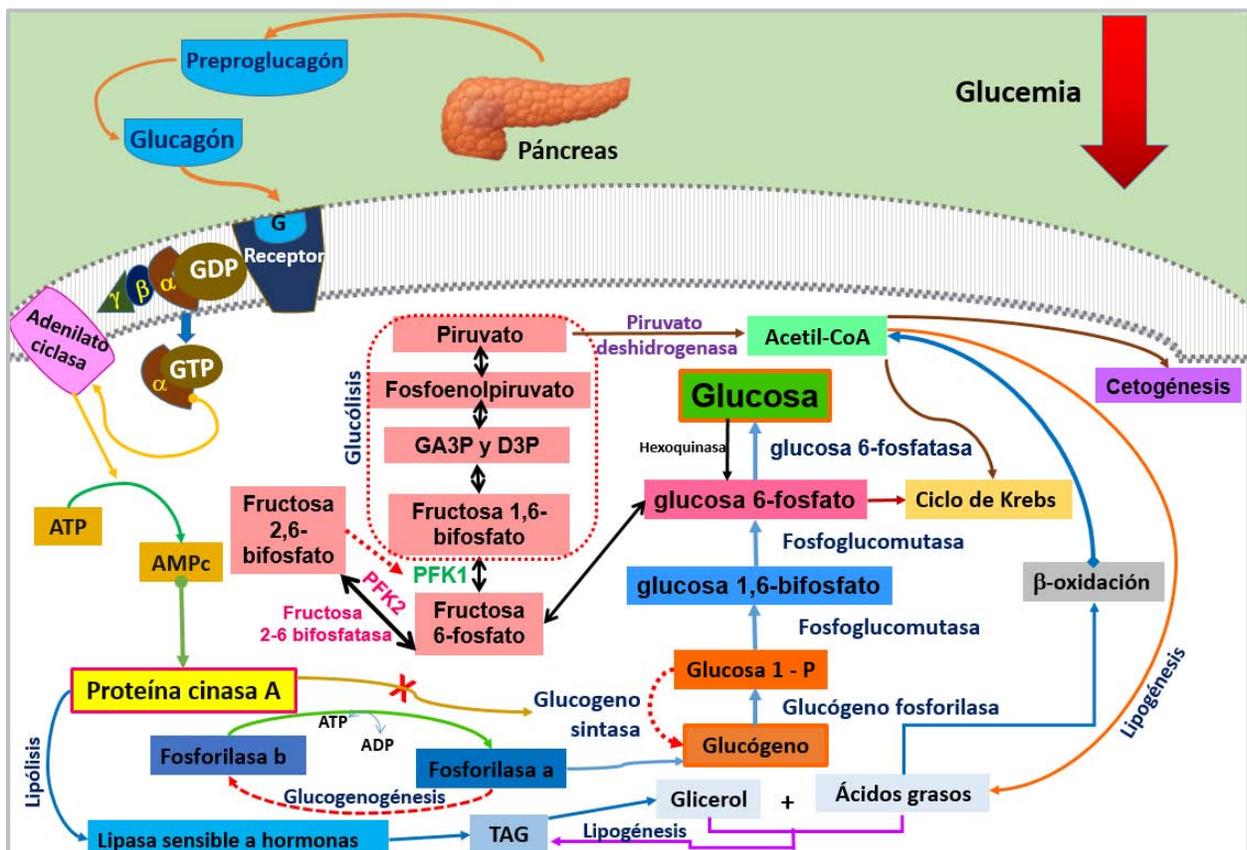


Figura No. 58

Acciones fisiológicas del glucagón
Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

3.5.2.2.6 Rutas metabólicas que glucagón induce y efectos metabólicos

La proteína cinasa A fosforila la glucógeno sintasa activa a su forma inactiva inhibiendo así el proceso de la glucogenogénesis. En cambio estimula la gluconeogénesis e inhibe la glucólisis,

para ello disminuye los niveles intracelulares de fructosa-2-6 bifosfato, fosforilando a una enzima bifuncional que es capaz de actuar como: Fosfofructoquinasa-2 (PFK2) y como Fructosa-2-6 bifosfatasa (que cataliza la hidrólisis de la fructosa-2,6-bifosfato en fructosa-6-fosfato). La fructosa 2,6-bifosfato habitualmente estimula a la fosfofructoquinasa-1 (PFK1), por lo cual al disminuir la fructosa-2,6-bifosfato provoca la inhibición del proceso de la glucólisis y por ende la disminución de piruvato (sustrato de mayor importancia para la lipogénesis). Véase la figura No. 59.

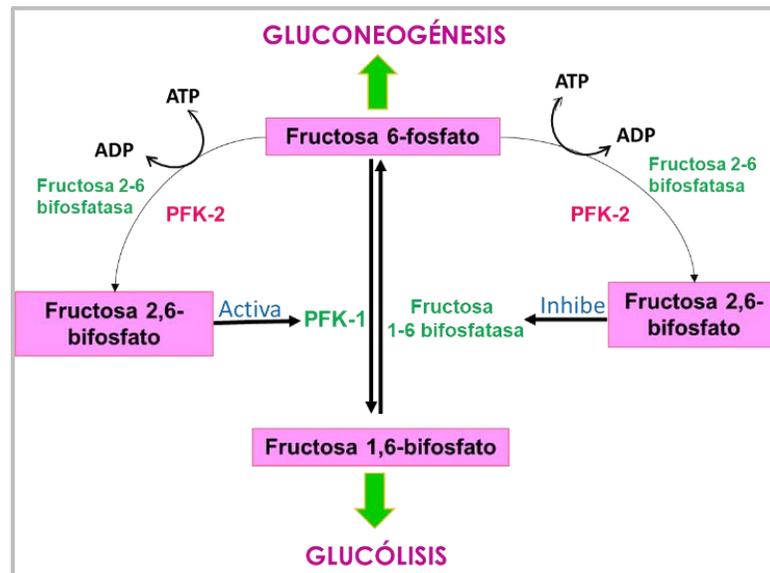


Figura No. 59

*Regulación de la glucólisis y la gluconeogénesis en hígado
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin*

La gluconeogénesis es una ruta anabólica mitocondrial y citosólica, consiste en la síntesis de glucosa a partir de aminoácidos glucogénicos, lactato, glicerol y propinil-coA proveniente de los ácidos grasos de cadenas impares, se lleva a cabo principalmente en el hígado y en la corteza renal (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 102). Las reacciones químicas se explican a continuación.

- I. El piruvato migra al interior de las mitocondrias, donde es carboxilado a oxaloacetato por la enzima piruvato carboxilasa en presencia de biotina y ATP.
- II. Una vez formado el oxaloacetato, este tiene que salir de las mitocondrias hacia el citosol por medio de la lanzadera de malato-aspartato. (Véase figura No. 60)
 - i. En la mitocondria: la enzima malato deshidrogenasa (MDH) cataliza la oxidación del malato a oxaloacetato, el cual se convierte en aspartato por la enzima aspartato aminotransferasa (AST) con la conversión simultánea de glutamato en α -cetoglutarato. El aspartato se transporta desde la matriz mitocondrial hacia el citoplasma y el glutamato citosólico entra mediante el acarreador de glutamato-aspartato.

- ii. En el citoplasma el aspartato es convertido en oxaloacetato por la aspartato aminotransferasa al mismo tiempo de la conversión del α -cetoglutarato a glutamato.

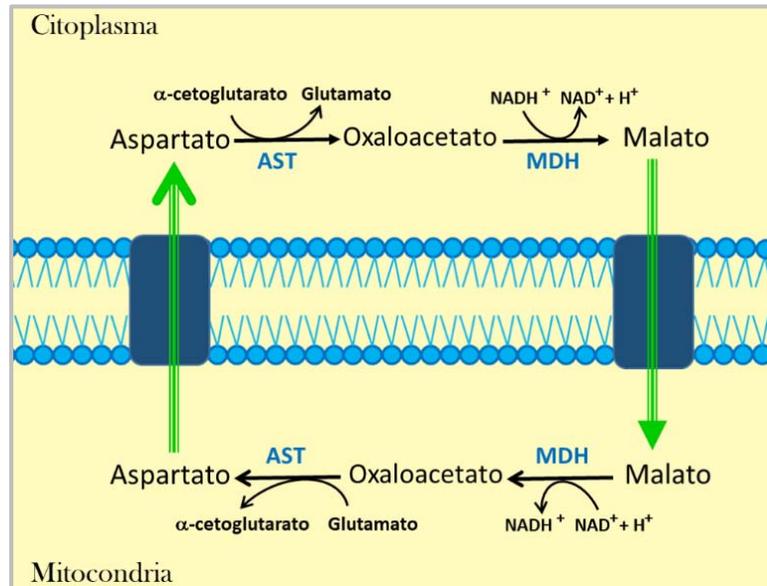


Figura No. 60

Representación de la lanzadera de malato-aspartato
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

- III. El oxaloacetato se convierte a fosfoenol piruvato por acción de la enzima fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK).
- IV. El fosfoenol piruvato sufre una serie de reacciones catalizadas por las enzimas glucolíticas para formar la fructosa-1,6-bifosfato.
- V. La enzima fructosa-1,6-bifosfatasa cataliza la conversión de la fructosa-1,6-bifosfato en fructosa-6-fosfato.
- VI. La fosfohexosa isomerasa convierte la fructosa-6-fosfato en glucosa-6-fosfato.
- VII. La glucosa-6-fosfato es hidrolizada a glucosa libre por la enzima glucosa-6-fosfatasa.
- En la figura No. 61 se muestran las reacciones químicas de la gluconeogénesis.

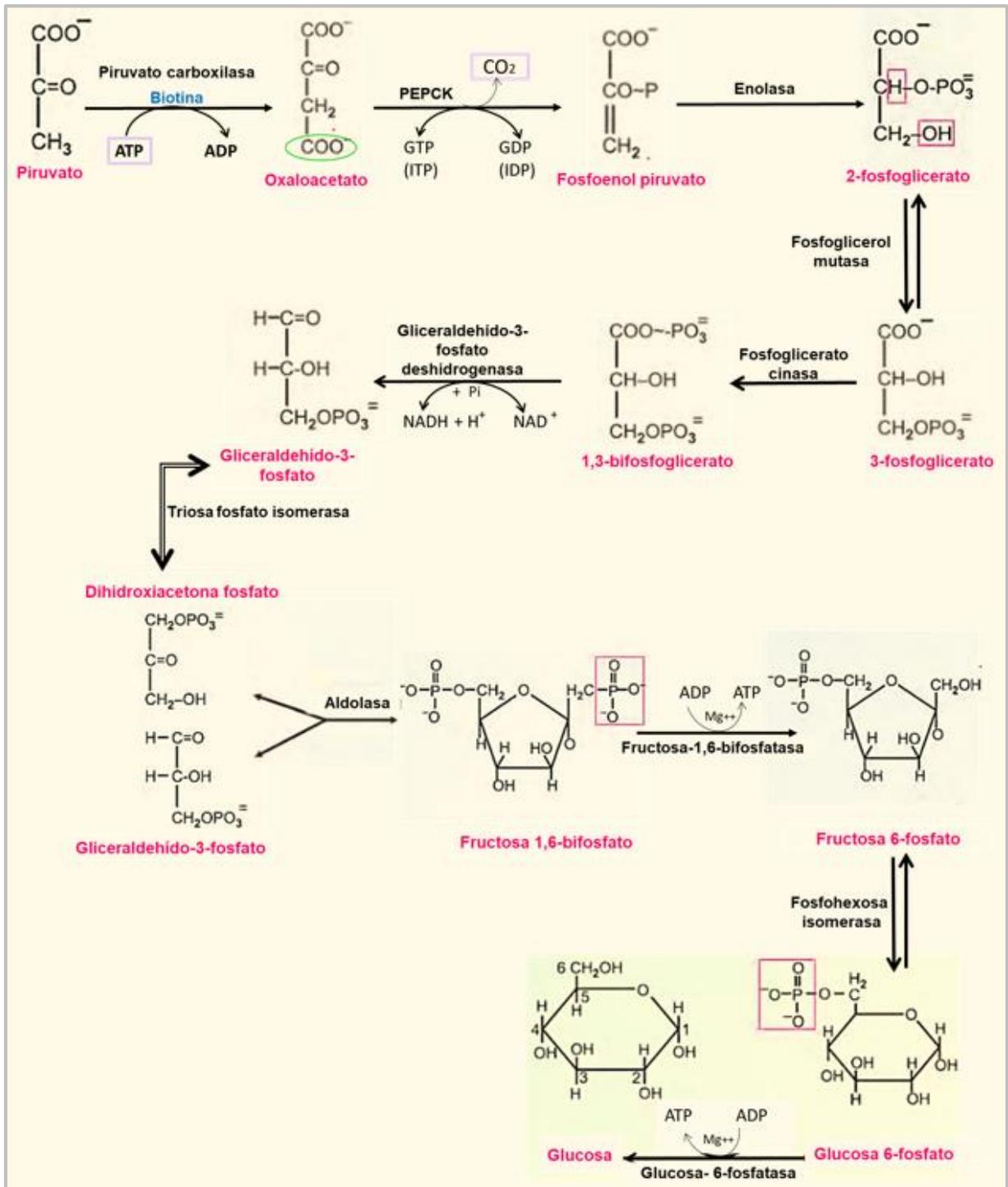


Figura No. 61
 Reacciones químicas de la gluconeogénesis
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

La proteína cinasa A fosforila a la enzima glucógeno fosforilasa de su forma b (inactiva) a fosforilasa a (forma activa). La glucógeno fosforilasa es la enzima imprescindible para efectuar la

glucogenólisis; proceso en el que hay liberación de glucosa a partir del glucógeno. Las reacciones químicas se explican a continuación y se muestran en la figura No. 62.

- I. La enzima glucógeno fosforilasa cataliza la fosforólisis de los enlaces glucosídicos α (1 \rightarrow 4) entre los residuos localizados en los extremos no reductores, liberando glucosa-1-fosfato.
- II. Degrada secuencialmente las cadenas de glucógeno hasta que se obtienen sólo cuatro residuos de glucosa en la ramificación (dextrina límite) y la glucógeno fosforilasa no puede degradarla más.
- III. La oligo-(α -1,4 \rightarrow α -1,4) glucantransferasa, denominada también como glucosil (4:4) transferasa, es encargada de transferir tres de los cuatro residuos unidos a una de las cadenas acortadas a un extremo no reductor de la otra cadena, a modo que se rompe un enlace α -1,4 y se forma otro.
- IV. El residuo restante de glucosa que está unido a la cadena en posición α -1,6, es removido hidrolíticamente por acción de la enzima amilo- α -(1,6) glucosidasa originando glucosa libre.
- V. La otra cadena que ahora cuenta con siete restos glicósilos puede ser atacada de nuevo por la enzima glucógeno fosforilasa.
- VI. La enzima fosfoglucomutasa fosforila a la glucosa 1-fosfato para convertirla a glucosa 6-fosfato, formando como intermediario temporal a la glucosa 1,6-bifosfato.
- VII. Para terminar la enzima glucosa 6-fosfatasa actúa sobre la glucosa 6-fosfato para obtener glucosa libre. El hígado es el órgano principal que posee esta enzima; además del riñón y la mucosa intestinal pero en cantidades inferiores, por lo que el glucógeno puede ser utilizado como fuente alternativa de glucosa exclusivamente en estos órganos (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 107).

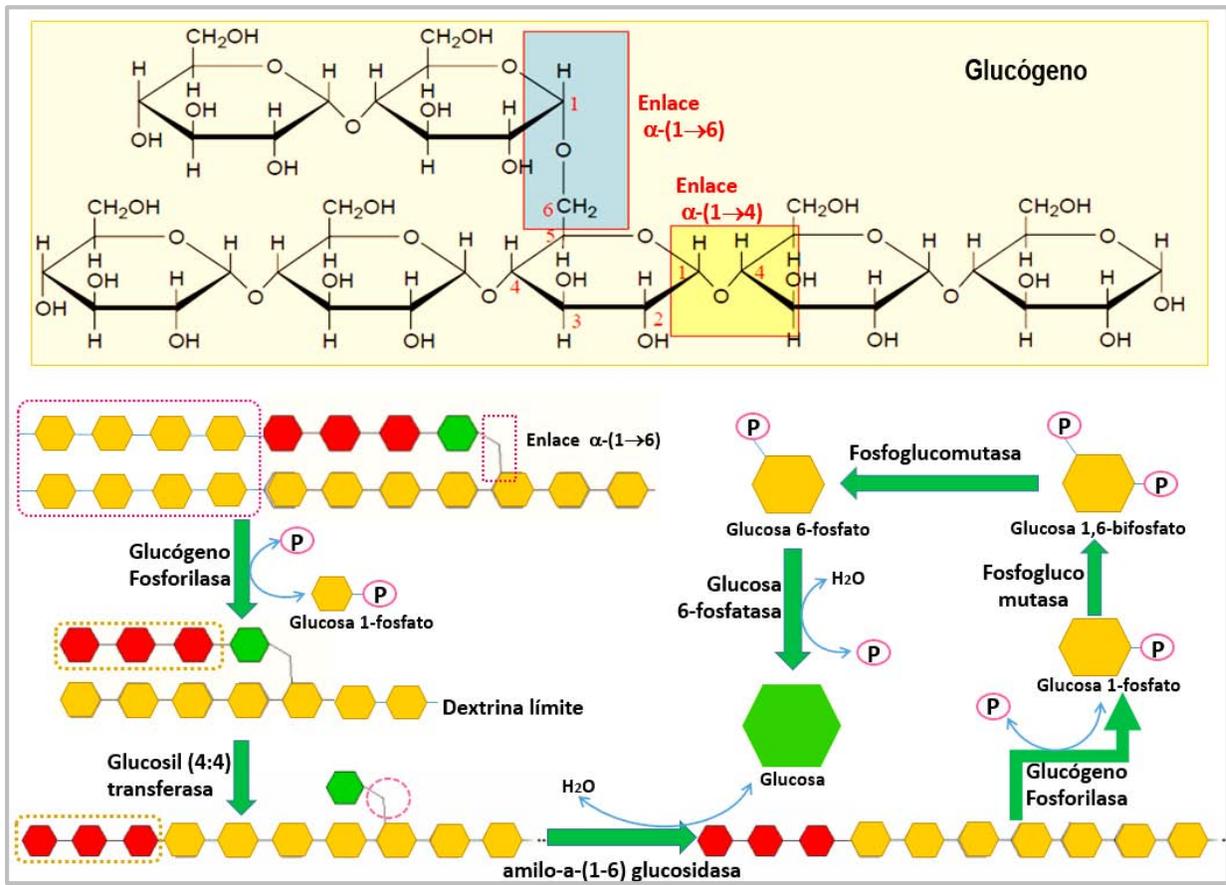


Figura No. 62

Reacciones químicas de la glucogenólisis
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

El glucagón estimula la lipólisis en hígado y en tejido adiposo. El tejido adiposo tiene una lipasa sensible a hormonas (LSH) también llamada triacilglicérido lipasa sensible a hormonas. La LSH es fosforilada por la proteína cinasa A con lo cual se activa y por lo tanto el proceso de la lipólisis se ve favorecido junto con el suministro de sustratos energéticos alternos como cuerpos cetónicos y ácidos grasos (Daval, Ferré & Foufelle, 2006).

Inhibe la lipogénesis debido a una reducción en la concentración del malonil-CoA (primer producto intermediario de la lipogénesis) como consecuencia de estar inhibiendo a la glucólisis y a la enzima acetil-CoA carboxilasa. Los mecanismos de reacción se muestran en las figuras No. 48, 51 y 53.

La cetogénesis ocurre en la matriz mitocondrial de las células hepáticas, este proceso es favorecido ya que la reducción de malonil-CoA inhibe la síntesis de triacilglicéridos y activa a la enzima carnitin aciltransferasa; la cual permite la entrada de los ácidos grasos al interior de las mitocondrias, donde por oxidación se obtiene la acetil-CoA y la formación de cuerpos cetónicos (acetoacetato, acetona y D- β -hidroxibutirato). Los cuerpos cetónicos sirven como suministro de

energía para ciertos tejidos como el cerebro, músculo esquelético y cardiaco (Voet & Voet, 2006: 965). El mecanismo se explica a continuación y se muestra en la figura No. 63.

- I. En una reacción dependiente de ATP, donde dos moléculas de acetil-CoA son condensadas a acetoacetil-CoA por la enzima tiolasa también llamada acetil-CoA transferasa.
- II. El acetoacetil-CoA se condensa con un tercer acetil-CoA por la actividad de la HMG-CoA sintasa que forma el β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA).
- III. El HMG-CoA es degradado a acetoacetato y acetil-CoA por acción de la enzima HMG-CoA liasa.
- IV. El acetoacetato puede ser reducido a D- β -hidroxibutirato por la enzima β -hidroxibutirato deshidrogenasa o bien, puede ser descarboxilado no enzimáticamente o por acción de la enzima acetoacetato descarboxilasa para obtener como productos acetona y CO_2 .

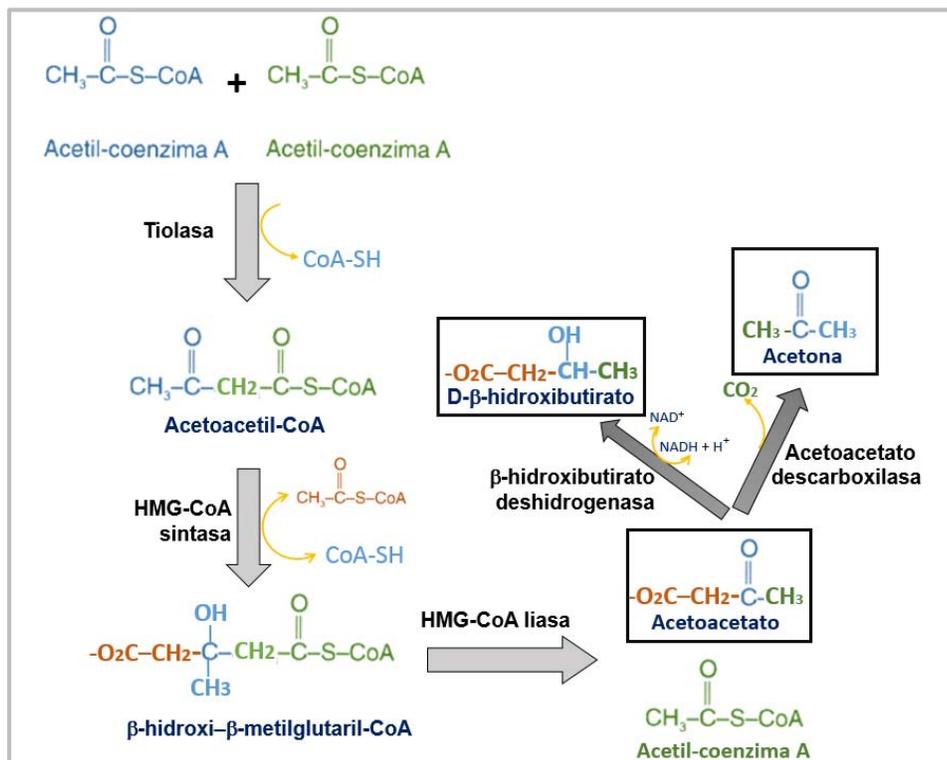


Figura No. 63

Reacciones químicas de la cetogénesis
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.5.2.3 Células D o delta

Las células delta (δ) constituyen solo del 5 al 10% de las células insulares y al igual que las células alfa se les localiza en la periferia; pero sobre todo en el centro del islote pancreático.

3.5.2.3.1 Características morfológicas

Su tamaño es mayor al de las células A y B, oscila entre 300 y 350 nm de diámetro. Por microscopía electrónica se observan de forma irregular con una gran cantidad de gránulos de secreción rodeados por membranas con un contenido homogéneo de densidad electrónica variable; aunque menor al de las células B (Kühnel, 2005: 270). Véase figura No. 64.

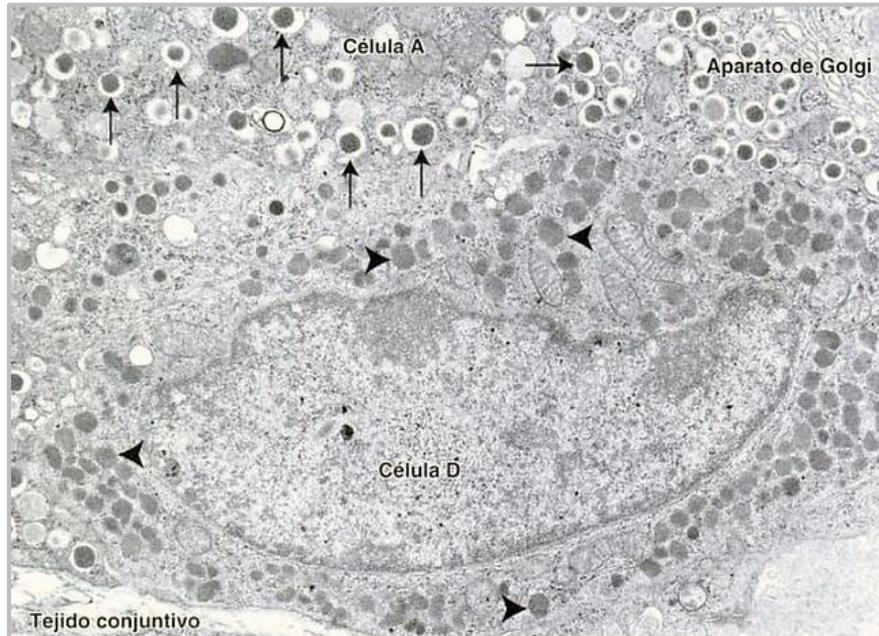


Figura No. 64

Fotomicrografía de un islote de Langerhans (humano)

En la parte superior se encuentra una célula A con sus gránulos (↑) y en la parte inferior se observa una célula D con abundantes gránulos (▶) 15 000 X.

Figura tomada de Pawlina & Ross, 2008: 652

3.5.2.3.2 Biosíntesis de la somatostatina en células δ

Las células delta sintetizan a la somatostatina en forma del precursor denominado preprosomatostatina, el gen de esta hormona está localizado en el brazo largo del cromosoma 3 en los humanos. La preprosomatostatina es un péptido de 116 aminoácidos, de la cual su extremo carboxilo terminal se fragmenta dando lugar a la somatostatina de estructura cíclica con 14 aminoácidos (SS-14) unida por un puente disulfuro formado entre dos residuos de cisteína y tiene un peso molecular de 1.64 KD. Véase figura No. 65. Su vida media en plasma es menor a 3 minutos y su nivel basal en el humano no sobrepasa los 80 pg/mL (Bernal, Gardner & Shoback, 2011: 585).

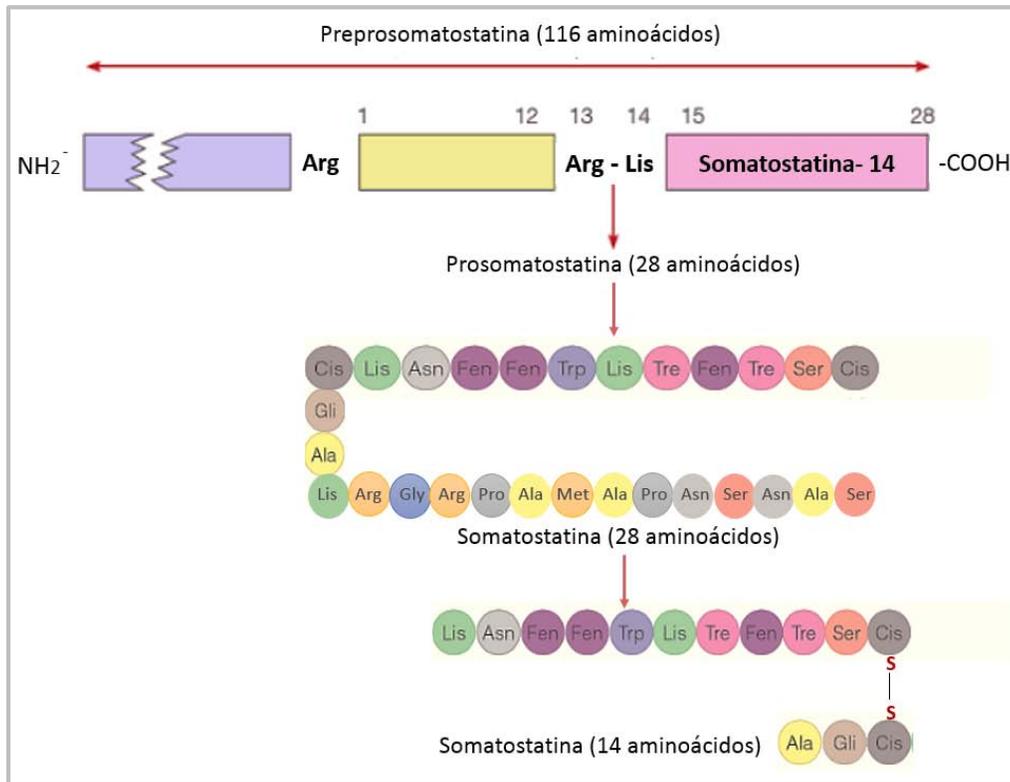


Figura No. 65

*Síntesis de la somatostatina a partir de la preprosomatostatina
Figura tomada y modificada de Bernal, Gardner & Shoback, 2011: 586*

La somatostatina fue identificada por primera vez en el hipotálamo, esta hormona está ampliamente distribuida en diversos tejidos como el SNC, SNP, riñón y en tracto gastrointestinal (células D endocrinas del intestino y estómago, células δ del páncreas) donde se encuentra en mayor concentración (Bernal, Gardner & Shoback, 2011: 585).

La SS-14 es la principal forma molecular en el páncreas, predomina en las células δ pancreáticas, células D gástricas y en las neuronas. Alrededor del 10% de la somatostatina en el cerebro corresponde a un péptido de 28 aminoácidos (SS-28). La SS-28 también es de estructura cíclica que tiene una región amino terminal de 14 aminoácidos y un extremo carboxilo terminal que contiene SS-14. La SS-28 es la forma que predomina en el intestino delgado, cuenta con poder inhibitorio mayor en la segregación de la hormona de crecimiento y la inulina en comparación al de la SS14, (Jácome, 2005: 73) y la SS-14 tiene una actividad mayor que la SS-28 en inhibir la liberación del glucagón.

Las dos formas actúan sobre 5 receptores de membrana (SSTR1 – SSTR5) acoplados a proteínas G, pertenecientes a las clases G_i (inhibitorias) los cuales funcionan en el SNC, hipófisis, intestino delgado y páncreas. En el páncreas el receptor SSTR2 esta expresado en las células α y en las

células β se expresan el SSTR1 y el SSTR5. Dichos receptores inhiben la actividad de la adenilato ciclasa lo que provoca una reducción en la concentración de AMPc intracelular, disminuyen la función de los canales voltaje-dependientes con la subsecuente disminución de calcio intracelular (Bernal, Gardner & Shoback, 2011: 585).

3.5.2.3.3 Secreción de la somatostatina

Su secreción es controlada por diversos factores estimuladores e inhibidores. Se estimula por la presencia de glucosa, ácidos grasos libres, aminoácidos (arginina y alanina), colecistocinina, disminución de pH gástrico y disminución de gastrina, así como los estimuladores de la secreción de insulina también promueven la secreción de somatostatina (Bernal, Gardner & Shoback, 2011: 585). Por otro lado es inhibida por la sustancia P, acetilcolina, galanina y serotonina. En la tabla No. 6 se presenta la información integrada.

TABLA No. 6

Estimuladores e inhibidores de la secreción de somatostatina

Estimuladores	Inhibidores
<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa • Aminoácidos y ácidos grasos • ↓ pH gástrico • Gastrina, CCK (Colecistocinina) • Glucagón, adrenalina • VIP (Péptido intestinal vasoactivo) • GLP-1 (Péptido glucagonoide 1) • Secretina 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustancia P • Serotonina • Galanina • Acetilcolina • Somatostatina

Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.5.2.3.4 Rutas metabólicas que somatostatina induce y efectos metabólicos

La somatostatina actúa en el hipotálamo de forma endocrina inhibiendo la síntesis de la hormona del crecimiento (GH o somatotropina) por parte de la hipófisis anterior o adenohipófisis e inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides lo cual bloquea la respuesta de la hormona estimulante de la tiroides (TSH o tirotropina) a la hormona liberadora de tirotropina o TRH (Aller, Arias, Arias & Lorente, 1999: 160).

Interviene indirectamente en la regulación de la glicemia. En el páncreas es la hormona de mayor acción inhibitoria del glucagón. Las células α , β , δ y PP poseen receptores para la somatostatina; por lo que actúa de forma paracrina al inhibir la secreción de glucagón, polipéptido pancreático e insulina y la secreción exocrina pancreática (enzimas pancreáticas y HCO_3^-) y actúa de forma autocrina autorregulándose al inhibir su propia secreción (Jácome, 2005: 73).

En el tracto gastrointestinal por vía endocrina y paracrina inhibe la producción de jugo gástrico (pepsina y HCl); por acción paracrina inhibe la secreción de gastrina por parte de las células G del antro gástrico inhibiendo de forma directa la secreción ácida por parte de las células parietales; inhibe la secreción de CCK y por ende la contracción vesicular estimulada por dicha hormona; inhibe la producción de secretina, neurotensina, motilina y VIP; disminuye el flujo sanguíneo esplácnico, disminuye la motilidad gastrointestinal por inhibir la secreción de acetilcolina y prolonga el tiempo del vaciamiento gástrico, véase figura No. 66 (Kelley, 1993: 483).

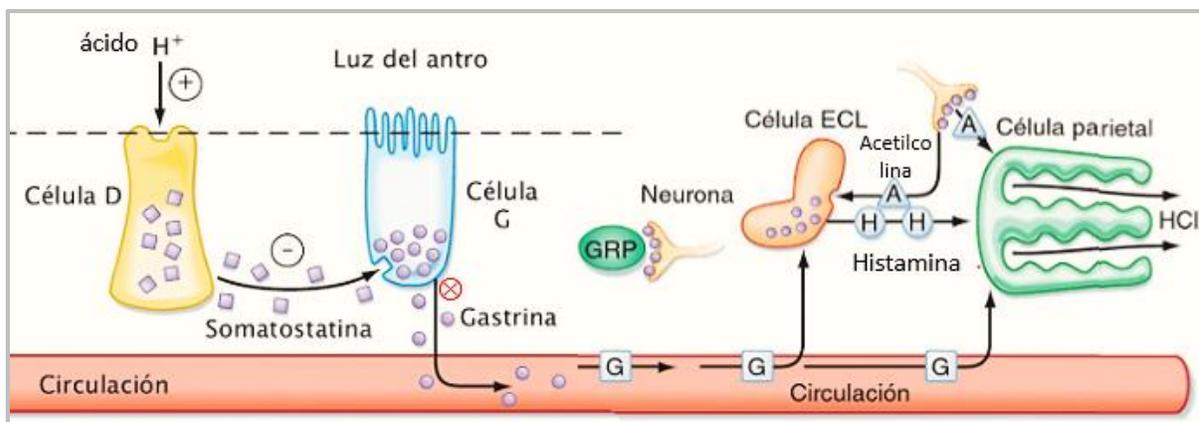


Figura No. 66

*Participación de la somatostatina en el tracto gastrointestinal
Figura tomada y modificada de Koeppen & Stanton, 2009: 509*

3.5.2.3.5 Enfermedades metabólicas que somatostatina puede inducir

Una inadecuada regulación en la secreción de la somatostatina, ya sea un déficit o un exceso conduce a alteraciones como trastornos en el metabolismo de carbohidratos, malabsorción de nutrientes, diarrea acuosa, esteatorrea, dispepsia y coleditiasis (Kelley, 1993: 483).

3.5.2.4 Células F o PP

Las células F (PP) son muy escasas representan poco menos del 2% del total de las células insulares, su distribución es similar al de las células D. Por microscopia electrónica se observan sus gránulos de unos 180 nm de diámetro.

3.5.2.4.1 Biosíntesis del polipéptido pancreático en células PP

Las células F localizadas generalmente en la parte posterior de la cabeza del páncreas, son productoras de un péptido precursor de 85 aminoácidos, el cual se fragmenta para dar lugar al polipéptido pancreático, un péptido lineal de solo 36 aminoácidos y con un peso molecular de aproximadamente 4.3 KD. El gen que lo codifica está localizado en el brazo corto del cromosoma 17 en el humano.



Figura No. 67

*Estructura primaria del polipéptido pancreático
Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin*

El polipéptido pancreático está relacionado con otros dos péptidos, el péptido tirosina-tirosina (PYY) péptido gastrointestinal y el neuropéptido Y (NPY) del SNC. Los tres se caracterizan por tener la misma cantidad de aminoácidos y numerosas tirosinas; además de tener una amida de tirosina en el carboxilo terminal (Bernal, Gardner & Shoback, 2011: 586).

Su vida media en plasma aumentan rápidamente (menos de 5 minutos) desencadenada por la estimulación cefálico-vagal que se inicia durante la ingesta de alimentos y previo a ello, por medio de los estímulos gustativos, olfatorios y visuales de los alimentos.

Las concentraciones basales del polipéptido pancreático en el humano oscilan entre 20 y 28 pmol/L, esta determinación es de utilidad clínica como marcador de tumores pancreáticos endocrinos (glucagonomas, insulinomas, gastrinomas, tumores de células F del páncreas, tumores secretorios del VIP) en los cuales se encuentran valores superiores a los 300 pmol/L. Dichos

valores también se ven incrementados por factores como la edad avanzada, ayuno, ejercicio, diarrea, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, estrés o en ciertos padecimientos como la diabetes dependiente de insulina e hiperparatiroidismos y se ve disminuido en padecimientos como la neuropatía diabética, pancreatitis crónica y la fibrosis quística (Bernal, Gardner & Shoback, 2011: 586).

3.5.2.4.2 Secreción del polipéptido pancreático

La secreción del polipéptido pancreático responde principalmente a señales neuronales, siendo su principal estímulo secretor la estimulación vagal, la ingesta rica en proteínas y grasas, por acción de la colecistocinina, además de situaciones de hipoglucemia aguda, el ayuno prolongado y el ejercicio intenso. Su secreción disminuye por acción de la atropina, de la somatostatina y por soluciones intravenosas de glucosa (Barman, Barret, Boitano & Brooks, 2013: 446). En la tabla No. 7 se presenta la información integrada.

TABLA No. 7
Estimuladores e inhibidores de la secreción de polipéptido pancreático

Estimuladores	Inhibidores
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Ejercicio • Ingesta de proteínas y grasas • Nervio vago • Acetilcolina • CCK (Colecistocinina) • Arginina, Leucina, Alanina 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia • Glucosa • Atropina • Somatostatina

Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.5.2.4.3 Rutas metabólicas que polipéptido pancreático induce y efectos metabólicos

Las funciones fisiológicas del polipéptido pancreático no son del todo conocidas; aunque se sabe que participa como neurotransmisor en el sistema límbico y en el control hipotalámico (Barman, Barret, Boitano & Brooks, 2013: 446).

En el sistema gastrointestinal inhiben la secreción exocrina pancreática y la secreción biliar, aumenta el vaciamiento gástrico, al inhibir la secreción de la motilina se inhiben los movimientos

intestinales ralentizando la absorción de los alimentos, relaja el músculo liso de la vesícula biliar y recientemente se descubrió que regula la saciedad (sensación de estar lleno) al ser un anorexígeno induciendo una respuesta en el tronco cerebral y en el nervio vago (Barman, Barret, Boitano & Brooks, 2013: 446).

3.5.2.5 Células G

3.5.2.5.1 Biosíntesis de la gastrina en células G

Las células G son productoras de gastrina, la sintetizan como una preprohormona llamada preprogastrina de 101 aminoácidos, que es transportada al retículo endoplasmático rugoso (RER) donde la preprogastrina pierde un segmento de 21 aminoácidos (entre Alanina 21 y Serina 22) para dar origen a la progastrina ahora de 80 aminoácidos. La progastrina se transporta al aparato de Golgi (puede ser sulfatada por la enzima tirosil-sulfotransferasa) y se empaqueta en gránulos de secreción inmaduros que madurarán para que puedan ser secretados.

Cuando la progastrina es sulfatada la prohormona convertasa 1 (PC1) rompe en los enlaces en Arginina 36 – Arginina 37 y en Arginina 73 – Arginina 74, después actúa la carboxipeptidasa H o E que retira a la Arginina 73, dejando a una glicina. La prohormona convertasa 2 (PC2) rompe el enlace Lisina 53 – Lisina 54 y el ácido glutámico se convierte en ácido piroglutámico. Para terminar el extremo COOH terminal sufre una α -amidación por la enzima peptidil-amida-monooxigenasa (PAM), que remueve la glicina y el residuo Phe-NH₂, formando a las gastrinas amidadas; Gastrina de 17 aminoácidos (más frecuente) y Gastrina de 34 aminoácidos, véase figura No. 68 y 69 (Jans, Marambio & Watkins, 2012: 140).

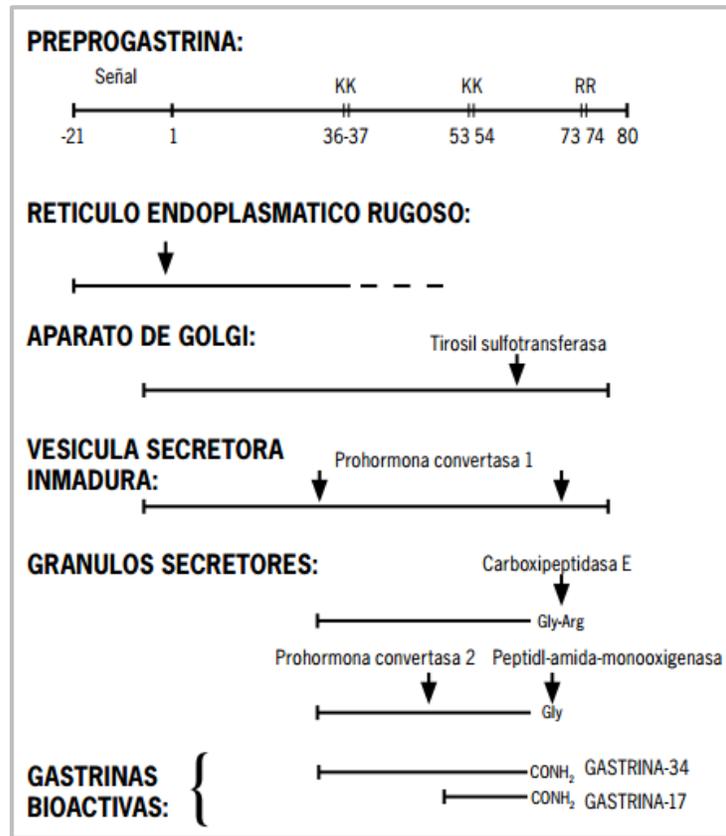


Figura No. 68

Etapas del proceso de formación de la gastrina
 Figura tomada de Jans, Marambio & Watkins, 2012: 140

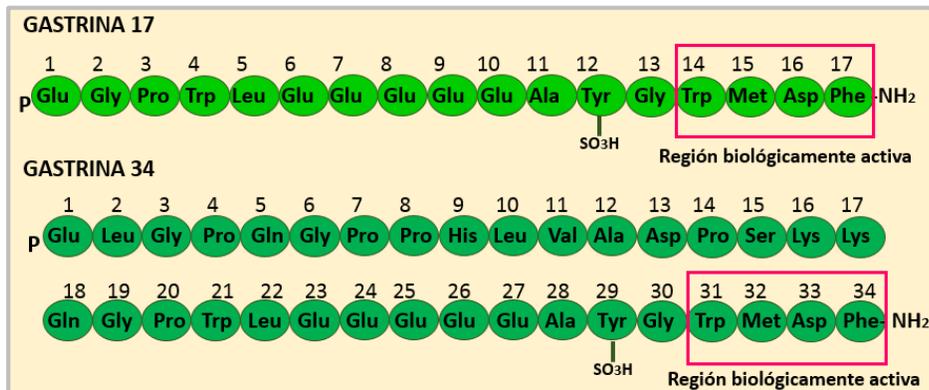


Figura No. 69

Estructura primaria de Gastrina-17 y Gastrina-34
 Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin

El gen que la codifica en los humanos se encuentra en el cromosoma 17 y se expresa en distintos tipos de células, primordialmente en las células G del antro gástrico, células G duodenales y del yeyuno proximal, glándula pituitaria y páncreas. Tiene acción paracrina en otros tejidos como la mucosa bronquial, ovario, colon, médula adrenal, neuronas cerebelosas y vagales, células TG del

íleon distal y células espermatogénicas (Jans, Marambio & Watkins, 2012: 140). Su concentración en individuos sanos es menor a los 200 ng/L (Sreekumari, Vaidyanathan & Vasudevan, 2011: 312).

3.5.2.5.2 Secreción de la gastrina

La secreción de la gastrina está regulado por el nivel de pH, es decir, disminuye a un pH ácido; además ante la presencia del pH bajo las células D antrales secretan somatostatina, hormona que inhibe a las células G. La secreción de gastrina aumenta después de la ingesta de alimentos, por aminoácidos y proteínas, por Ca^{2+} intracelular, por amidas dietarias y por el neurotransmisor GRP (péptido liberador de gastrina) (Jans, Marambio, & Watkins, 2012: 142). En la tabla No. 8 se presenta la información integrada.

TABLA No. 8
Estimuladores e inhibidores de la secreción de gastrina

Estimuladores	Inhibidores
<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta de alimentos • Proteínas y aminoácidos • Amidas dietarias • GRP (Péptido liberador de gastrina) • Calcio • Adrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> • pH ácido • Somatostatina • Secretina • GIP (Péptido inhibidor gástrico) • VIP (Péptido intestinal vasoactivo) • Glucagón • Calcitonina

Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

3.5.2.5.3 Rutas metabólicas que gastrina induce y efectos metabólicos

El receptor de la gastrina está asociado a la proteína G y tiene 7 dominios transmembranales hidrofóbicos. El receptor CCK-1 tiene una elevada afinidad para CCK y baja afinidad para gastrina. Contrae la vesícula biliar, relaja el esfínter de Oddi, estimula el crecimiento pancreático y la secreción pancreática exocrina, inhibe la acidez gástrica y disminuye el vaciamiento gástrico.

El receptor CCK-2 tiene una alta afinidad para CCK y para gastrina. Se ubica en las células ECL (célula neuroendocrina principal en las células parietales), en determinadas células de músculo liso, neuronas del SNC y SNP, acinos pancreáticos y células adiposas. Estimula la secreción de

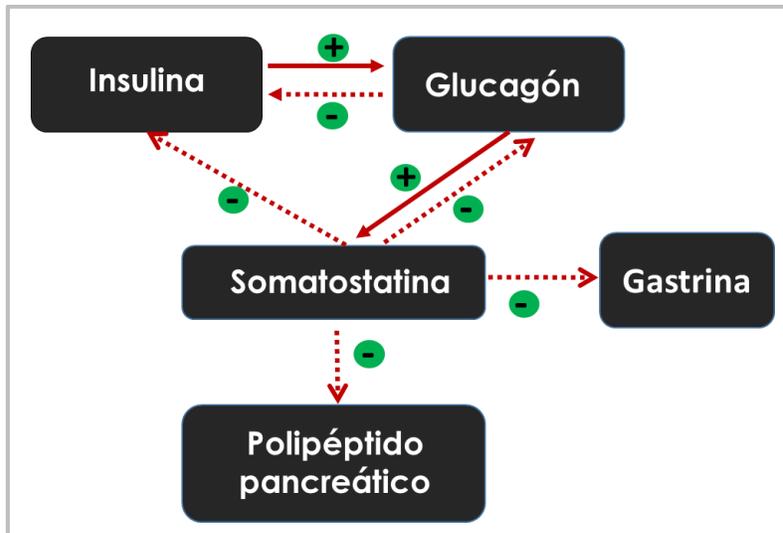


Figura No. 71
 Efectos de las hormonas de células insulares en
 la secreción de otras hormonas insulares
 Inhibición - Estimulación +
 Elaboró: Alonso Ignacia Yazmin

A continuación se presenta un cuadro resumen de las células de los islotes de Langerhans y las características de sus respectivas hormonas, considerada como la tabla No. 9.

TABLA NO. 9 Hormonas secretadas por los Islotes de Langerhans

CÉLULA	A (α)	B (β)	D (δ)	F (PP)	G
PORCENTAJE (%)	15 – 20	60 – 70	5 – 10	1	1
LOCALIZACIÓN	En la periferia del islote pancreático	Concentradas en el centro del islote pancreático	En la periferia y en el centro del islote	Dispersas en el islote pancreático	Dispersas en el islote pancreático
GRÁNULOS	250 nm de diámetro. Gránulos de núcleo denso rodeado por halo electronlúcido estrecho	300 nm de diámetro. Gránulos de núcleo denso con un halo electronlúcido ancho	350 nm de diámetro. Gránulos de matriz homogénea.	180 nm de diámetro	300 nm de diámetro
HORMONA	Glucagón	Insulina	Somatostatina	Polipéptido pancreático	Gastrina
PESO MOLECULAR	3 500 Da.	5 700 - 6 000 Da.	1 638 - 1 640 Da.	4 200 - 4 500 Da.	2 000 Da.
ESTRUCTURA	Polipéptido lineal de 29 aminoácidos	2 cadenas proteicas unidas por S–S Cadena A: 21 aa Cadena B: 30 aa	Polipéptido cíclico de 14 y 28 aminoácidos	Polipéptido lineal de 36 aminoácidos	Polipéptido lineal de 17 y 34 aminoácidos
FUNCIÓN	Aumenta la glucemia <ul style="list-style-type: none"> ◆ Lipólisis ◆ Gluconeogénesis ◆ Glucogenólisis ◆ Cetogénesis 	Disminuye la glucemia <ul style="list-style-type: none"> ◆ Lipogénesis ◆ Glucogenogénesis ◆ Glucólisis ◆ Síntesis proteica 	Inhibe la liberación de hormonas (paracrina). Reduce contracciones del tubo digestivo y músculo liso de la vesícula biliar.	Inhibe la secreción exocrina del páncreas y de la bilis. Aumenta el vaciamiento gástrico. Regula la saciedad.	Estimula la producción de HCl en células parietales. Estimula la secreción pancreática exocrina.

Elaboró: Alonso Ignacio Yazmin & Ma. Esther Revuelta Miranda

4.-CONCLUSIÓN

El páncreas es un órgano corporal de organismos superiores que se caracteriza por poseer dos tipos de tejidos, el exocrino y el endocrino. Elaborar este texto ha implicado la búsqueda y selección de información teórica sobre los diversos aspectos contemplados en su contenido. Se aborda el aspecto anatómico general, seguido de la actividad exocrina que desempeñan las células del tejido pancreático denominadas acinares y se han descrito los intereses bioquímicos de su secreción: el jugo pancreático.

El jugo pancreático es imprescindible desde el punto de vista bioquímico, ya que este contiene las enzimas pancreáticas, que son clasificadas como glucolíticas, proteolíticas, lipolíticas y nucleasas, describiendo cada una con sus propiedades fisicoquímicas y aspectos bioquímicos en las reacciones que catalizan.

Por otra parte se describe la función endocrina del páncreas enfocándonos en los islotes de Langerhans y en sus células α , β , δ , PP y G, productoras de las hormonas glucagón, insulina, somatostatina, polipéptido pancreático y gastrina respectivamente. Relacionando el papel hormonal con sus mecanismos de acción y efectos metabólicos que regulan.

Este trabajo es un libro de Bioquímica del páncreas y se ha construido aplicando el método EPLERR para la búsqueda, selección de información documental, resumiendo y elaborando ideas, organizadores gráficos, imágenes y tablas resumen a partir de lo consultado, vertiendo toda esa información en el texto construido. Un documento de gran importancia y aplicación de quienes tenemos formación bioquímica, ya que nos proporciona una alternativa bibliográfica de uso para profesores y alumnos de nivel superior que lo requieran.

5.- REFERENCIAS

1. Adams, Burdon, Campbell, & Smellie. (1980). *Bioquímica de los ácidos nucleicos de Davidson*. España: Editorial Reverté S.A.
2. Agur, Anne M. R., Dalley, A.F., Lluís, J., Macaya P., & Moore, K.L. (2007). *Anatomía con orientación clínica*. México: Editorial Medica panamericana.
3. Alcázar-Leyva, S., Alvarado, Vásquez, N., Cerón-Rodríguez, E., García-Higuera, M., Meneses-Flores, M., & Zamudio-Cortés, P. Efectos de la desoxirribonucleasa I sobre células del melanoma murino B16-F10. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. Junio 2001, vol. 14 no. 2 [fecha de consulta: 29 de Enero 2017] Disponible en: <<http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2001/in012b.pdf>>
4. Aller, María A., Arias, Jaime., Arias, José I., & Lorente, Laureano. (1999). *Fisiopatología quirúrgica. Traumatismo, Infecciones, Tumores*. España: Editorial Jaime Arias Pérez y Editorial Tébar.
5. Argente, H.A, & E. Alvarez, M. (2008). *Semiología médica. Fisiopatología, Semiotecnia y Propedéutica. Enseñanza basada en el paciente*. Argentina: Editorial Medica panamericana.
6. Arolas JL., Aviles FX., Holak TA., Huber R., Lorenzo J., Popowicz GM., & Sommerhoff CP. (2005) The three-dimensional structures of tick carboxypeptidase inhibitor in complex with A/B carboxypeptidases reveal a novel double-headed binding mode. [fotografía] [fecha de consulta: 29 de Noviembre 2016] Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?uid=1zli>>
7. Arrebola, Yarina., Arzola, Lilian., Charli, J.L., Chávez María., Díaz, Lisset., García Gabriela., Labrada, Nelson., Miranda, William E., Pascual, Isel., Sánchez, Laura., & Valiente, Pedro. La Aminopeptidasa N de mamíferos: características bioquímicas, funciones fisiológicas y su implicación en procesos fisiopatológicos en humanos. *Revista Cubana de Ciencias Biológicas*. 2015, Vol.4. [fecha de consulta: 06 de Noviembre 2016]. Disponible en: <<http://www.rccb.uh.cu/index.php/RCCB/article/view/308/407>>
8. Ascencio-Peralta, Claudia. (2012). *Fisiología de la nutrición*. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.
9. Aviles FX., Bode W., Comellas-Bigler M., Fernández D., Fernández-Recio J., Pallares I., Vendrell J., & Ventura S. (2008) Direct interaction between a human digestive protease and the mucoadhesive poly (acrylic acid). [fotografía] [fecha de consulta: 18 de Noviembre 2016] Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?uid=2v77>>
10. Barman, S.M., Barrett, K.E., Boitano Scott & Brooks, Heddwen. (2013). *GANONG Fisiología Médica*. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.

11. Barrera, Víctor H., Monteros, Alvaro R., & Tapia César G. (2004). *Raíces y tubérculos Andinos: alternativas para la conservación y uso sostenible en el ecuador. Una de cada de investigación para el desarrollo (1993-2013)*. Ecuador – Perú.
12. Bender, Myron I., & Brubacher, Lewis J. (1977). *Catálisis y acción enzimática*. España: Editorial Reverté S.A.
13. BENDER, D.A., Botham, K.M., Kenelly, P.J., Murray, R.K., Rodwell, V.W., & Weil, P.A. (2012). *HARPER Bioquímica Ilustrada*. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.
14. Bernal-Pérez, M., G. Gardner, D., & Shoback, D. (2011) *Greenspan. Endocrinología básica y clínica*. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.
15. Berg, Jeremy M., Tymoczko, John L., & Stryer, Lubert. (2008). *Bioquímica*. España: Editorial Reverté S.A.
16. Biosíntesis de ácidos grasos. [fotografía] [fecha de consulta: 15 de Noviembre 2016]. Disponible en: <[http://bioquimica-uaeh.bligoo.com.mx/media/users/23/1150273/files/316893/BIOSINTESIS DE ACIDOS GRASOS Y TRIACILGLICERIDOS.pdf](http://bioquimica-uaeh.bligoo.com.mx/media/users/23/1150273/files/316893/BIOSINTESIS_DE_ACIDOS_GRASOS_Y_TRIACILGLICERIDOS.pdf)>
17. Brandan, N.C., Llanos, I.C., Miño, C.A., & Ruíz-Díaz, D.A.N. Hormonas pancreáticas. Universidad Nacional del Nordeste. 2006. [fecha de consulta: 19 de Octubre 2016] Disponible en: <<http://www.uaz.edu.mx/histo/biologia/faiunnear/pdf/hpancreas.pdf>>
18. Brayer GD, Luo Y & Withers, SG. (1995). The structure of human pancreatic alpha-amylase at 1.8 A resolution and comparisons with related enzymes. [fotografía] [fecha de consulta: 08 de Noviembre 2016] Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?Dopt=s&uid=56360>>
19. Cambillau C., Sarda L., Van Tilbeurgh H & Verger R. (1992) Structure of the Pancreatic Lipase-colipase Complex [fotografía] [fecha de consulta: 03 de Noviembre 2016] Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/1N8S>>
20. Cardinali, D.P., Dvorkin, Mario A., & Iermoli, Roberto H. (2010). *Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica*. Argentina: Editorial Medica panamericana.
21. Castrejón, Vicente, Carbó Roxana & Martínez Martín. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. Instituto Nacional de Cardiología, Departamento de Fisiología. 2007, vol. 26 no. 2 [fecha de consulta: 12 de Noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2007/02/e_TranspoGlucosa.pdf>
22. Castro-Girona, Montesinos M., Ferrés-Torres, E., & Smith-Agreda, V. (1991). *Manual de embriología y anatomía general*. España: tipografía artística Puertes, S.L.
23. Chávez-Rossell, Miguel. Historia del páncreas y de la evolución de los conceptos y la clasificación de pancreatitis. Gastroenterología del Perú. 2002, vol. 22, no. 3 [fecha de consulta: 05 de Octubre

- 2016]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/gastro/vol_22n3/historia_pancreas.htm
24. Chemocare, Hiperamilasemia. 2005, [Fecha de consulta: 08 de Junio 2017]. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/side-effects/hiperamilasemia.aspx>
25. Chen JC., Ellsworth JL., Krucinski J., Lange LG., Miercke LJ, Saenz G, Spilburg CA., Starr JR, Stroud RM., & Wang X. (1998) Structure of bovine pancreatic cholesterol esterase at 1.6 a: novel structural features involved in lipase activation. [fotografía] [fecha de consulta: 08 de Octubre 2016] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?uid=2bce>
26. Clark CI., Fairlie DP., Guthrie T., Hansford KA., Martin JL., Mcgeary RP., Reid RC., Schafer K., Tyndall JDA., & Whitehouse MW. (2003) D-tyrosine as a chiral precursor to potent inhibitors of human nonpancreatic secretory phospholipase a2 (Iia) with antiinflammatory activity. [fotografía] [fecha de consulta: 12 de Octubre 2016] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?uid=1j1a>
27. Cregge RJ, Durham SL, Farr RA, Gallion SL, Hare CM, Hoffman RV, Janusz MJ, Kim HO, Koehl JR, Mehdi S, Metz WA, Peet NP, Pelton JT, Schreuder HA, Sunder S, & Tardif C. (1998) Inhibition of human neutrophil elastase. 4. Design, synthesis, X-ray crystallographic analysis, and structure-activity relationships for a series of P2-modified, orally active peptidyl pentafluoroethyl ketones. [fotografía] [fecha de consulta: 08 de Octubre 2016] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/icn3d/full.html?showseq=1&mmdbid=12119&buidx>
28. Daval, M., Ferré, P., & Foufelle, F. Functions of AMP-activated protein kinase in adipose tissue. Université Pierre et Marie Curie-Paris. Junio 2006, vol. 574 [fecha de consulta: 16 de Noviembre 2016] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2006.111484/pdf>
29. Devlin, Thomas M. (2004). *Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas*. España: Editorial Reverté S.A.
30. Donado A., Echenique O., Macias V., Márquez R., Mendoza D., Mendoza K., & Pérez M. Fundamentos biomoleculares de la Diabetes Mellitus. Revista de la Facultad de ciencias de la salud. 2005, vol. 2 [Fecha de consulta: 12 de Noviembre 2016]. Disponible en: <http://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/viewFile/296/263>
31. Escobar-Jiménez, Fernando & Tébar-Massó, F.J. (2009). *La Diabetes Mellitus en la práctica clínica*. Argentina: Editorial Medica panamericana.
32. Esteve Cano, V., & Ochando Gómez, L.E. (2005). *Perspectivas de la cristalografía ante el nuevo milenio*. España: Editorial Universidad Jaume I. Servicio de comunicación y publicaciones.
33. Etimología de páncreas. Julio 2016. Chile. [fecha de consulta: 05 de Octubre 2016]. Disponible en: <http://etimologias.dechile.net/?pa.ncreas>

34. Fauci, A.S., Langford, C.A., & Longo, D.L. (2013). *HARRISON. Gastroenterología y hepatología*. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.
35. Fersht, A. (1980). *Serie de biología fundamental. Estructuras y mecanismos de las enzimas*. España: Editorial Reverté S.A.
36. Flores-Herrera, O., Rendón-Huerta, E., Riveros-Rosas, H., Sosa-Peinado, A., Vázquez-Contreras, E., & Velázquez-López, I. Nuevas funciones para las fosfolipasas y aciltransferasas de fosfolípidos: una breve revisión de las funciones y el metabolismo de fosfolípidos. 2005, vol. 29 [Fecha de consulta: 22 de Octubre 2016]. Disponible en: <http://bq.unam.mx/wikidep/uploads/MensajeBioquimico/Mensaje_Bioq05v29p065_Riesgo_10.pdf>
37. Fortoul van der Goes, Teresa I. (2013). *Histología y biología celular*. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.
38. Fritsch, H., Kühnel, W., & Leonhardt, H. (2003). *Atlas de anatomía. Tomo 2: órganos internos*. España: Ediciones omega, S.A.
39. Gabel SA., London RE., & Transue TR. (2006). NMR and crystallographic characterization of adventitious borate binding by trypsin. [Fotografía] [Fecha de consulta: 16 de Octubre 2016]. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/icn3d/full.html?showseq=1&mmbid=39547&buidx=1>>
40. Gal-Iglesias, B., López-Gallardo, M., Martín-Velasco, A.I., & Prieto-Montalvo, J. (2007). *Bases de la fisiología*. España: editorial Tébar S.L.
41. Hernández-P, A., Salido, E., Torres, A., & Vasallo, Martín. Análisis del RNA: Estudio de la expresión génica. *Revista nefrología*. 1994, vol. 14 no. 2 [fecha de consulta: 24 de noviembre 2016]. Disponible en: <<http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-analisis-del-rna-estudio-expresion-genica-X0211699594006120>>
42. Hernández-Rodríguez M., & Sastre-Gallego A. (1999) *Tratado de nutrición*. España: ediciones Díaz de Santos, S.A.
43. Hynes TR., Kossiakoff AA., Pelletier LA., Scheidig AJ., & Wells JA. (1997). Crystal structures of bovine chymotrypsin and trypsin complexed to the inhibitor domain of Alzheimer's amyloid beta-protein precursor (APPI) and basic pancreatic trypsin inhibitor (BPTI): engineering of inhibitors with altered specificities. [fotografía] [Fecha de consulta: 06 de Octubre 2016]. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?uid=1CBW>>
44. Ira-Fox, Stuart. (2014). *Fisiología humana*. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.
45. Jácome-Roca, Alfredo. (2005). *Fisiología endocrina*. Colombia: Academia Nacional de Medicina.

46. Jans B. J., Marambio G. A. & Watkins S. G. Gastrina: Hormonas de múltiples funciones. Revista Hospital Clínico Universidad de Chile. 2012, vol. 23 [fecha de consulta: 19 de Noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/gastrina_hormona_multiples%20funciones.pdf>
47. Koeppen, Bruce M., & Stanton, Bruce A. (2009). *Berne y Levy Fisiología*. España: Diorki Servicios Integrales de Edición.
48. Koolman, Jan., & Röhn, Klaus-Heinrich. (2004). *Bioquímica: texto y atlas*. España: Editorial Medica panamericana.
49. Kühnel, Wolfgang. (2005). *Atlas Color de Citología e Histología*. España: Editorial Medica panamericana.
50. Lange-Louis, George III & Spilburg-Curtis, A. (1995). Inhibidores de colesterol-esterasa no absorbibles para disminuir la absorción de colesterol. [fecha de consulta: 17 de Febrero 2017]. Disponible en: <http://www.espatentes.com/pdf/2064736_t3.pdf>
51. Latarjet, M., & Ruiz-Liard, A. (2008). *Anatomía humana. Tomo 2*. Argentina: Editorial Medica panamericana.
52. M. Ramírez, I. Prieto, J.M. Martínez, M. J. Ramírez, A. Martínez, F. Hermoso & F. Alba. Aminopeptidasa séricas humanas. Una hipótesis de trabajo. *Dialnet OAI Articles*. [fecha de consulta: 07 de Octubre 2016] Disponible en: <<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/1222162.pdf>>
53. Müller-Sterl, Werner. (2008). *Biología: fundamentos para medicina y ciencias de la vida*. España: Editorial Reverté S.A.
54. Kelley, W. N. (1993). *Medicina interna*. Argentina: Editorial Medica panamericana.
55. Ocampo, C., & Zandalazini, H. Anatomía quirúrgica del páncreas. Sociedad Argentina de cirugía digestiva. 2009, vol.4, no. 468 [fecha de consulta: 07 de Octubre 2016]. Disponible en <<http://www.sacd.org.ar/csesentayocho.pdf>>
56. Olivares-Reyes, J.A., & Arellano-Plancarte, A. Bases moleculares de la acción de la insulina. Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. 2008, vol. 27 no. 1. [fecha de consulta: 14 de Noviembre 2016]. Disponible en: <<http://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2008/reb081c.pdf>>
57. Pawlina, Wojciech., & Ross Michael. H. (2008). *Histología. Texto y atlas color con biología celular y molecular*. España: Editorial Medica panamericana.
58. Pérez-Llamas, Francisca & Zamora-Navarro, Salvador. (2002). *Nutrición y alimentación humana*. España: Editorial Aula de Mayores.

59. Pratt, Charlotte., Voet, Donald., & Voet, Judith G. (2009). *Fundamentos de bioquímica: la vida a nivel molecular*. Argentina: Editorial Medica panamericana.
60. Rello-Varas, Luis. (2011). *Preguntas de examen de bioquímica clínica*. España: Editorial: Bubok Publishing S.L.
61. Rini JM., Wong AH & Zhou D. (2012) The X-ray crystal structure of human aminopeptidase N reveals a novel dimer and the basis for peptide processing. [fotografía] [fecha de consulta: 04 de Noviembre 2016]. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22932899>>
62. Rugeles, María T., & Úsuga, Xiomara. Ribonucleasas: su potencial terapéutico en infecciones virales. Grupo Inmunovirología-Biogénesis, Universidad de Antioquia. Junio 2006. [fecha de consulta: 29 de Enero 2017] Disponible en: <<http://www.scielo.org.co/pdf/abc/v11n2/v11n2a03.pdf>>
63. Segarra-Espinoza, Edgar. (2006). *Fisiología de los aparatos y sistemas*. Ecuador: Editorial universidad de Cuenca: Gráficas Hernández.
64. Sepúlveda-Saavedra, Julio. (2012). *Texto Atlas de histología. Biología celular y tisular*. México: McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V.
65. Taleisnik, Samuel. (2006). *Receptores celulares y la transducción de señales*. Argentina: Encuentro Grupo Editor.
66. Sreekumari, S., Vaidyanathan, Kannan & Vasudevan, D.M. (2011). *Texto de Bioquímica*. México: Editorial Cuéllar Ayala.
67. Velásquez-Uribe, Gladys. (2006). *Fundamentos de alimentación saludable*. Colombia: Editorial Universidad de Antioquia.
68. Voet, Donald., & Voet, Judith G. (2006). *Bioquímica*. Argentina: Editorial Medica panamericana.
69. Welsch, Ulrich. (2008). *Histología Welsch/Sobotta*. Argentina: Editorial Medica panamericana.