



Félix Luna
Coordinador

Antología de Fisiología I

Químico Farmacobiólogo

Lab. de Neuroendocrinología
Facultad de Ciencias Químicas, BUAP

2ª Edición, año 2014

Presentación

En la formación académica del Químico Farmacobiólogo de la BUAP es fundamental estudiar los procesos celulares que suceden en un sistema vivo. En el curso de fisiología I, analizamos las características de los sistemas dinámicos, el transporte de las moléculas a través de la membrana y las vías de señalización extracelular e intracelular. Ambos son parte de un proceso que permite a las células vivas interactuar con su medio ambiente interno y externo. También estudiamos la localización y función de las proteínas de la matriz extracelular y las proteínas intracelulares que dan soporte, forma y funcionamiento. Estudiamos la interacción y la comunicación que ocurre a través de las uniones intercelulares. La comunicación por las uniones especiales como los canales iónicos. Finalmente, estudiamos la conducción eléctrica en axones mielinizados y no-mielinizados y la comunicación química a través de la sinapsis para entender a los organismos como un sistema integral. En la última parte, estudiamos procesos complejos como el procesamiento de señales sensoriales, las vías neuronales para entender el movimiento voluntario, la agresión, el aprendizaje y la memoria.

Segunda edición, 2014
Felix Luna

Contenido

Capítulo 1

Capítulo 2

Capítulo 3

Capítulo 4

Capítulo 5

Capítulo 6

Capítulo 7

Capítulo 8

Capítulo 9

Capítulo 10

Colaboradores

Aguilar Valerdi Maritzel
Aldape Aguayo José A.
Barona Rivera Sandra A.
Campis Cisneros Jessica
Carranza Cuautle Giovanna M.
Carrasco Cortes Edwin A.
Carreño Orea Fernanda N.
Cirilo Salvador Joel
Colin Severiano Stephanie
Crespo Alday Yaneth
Cuáhtle Ordóñez Víctor
Cuamátzi Muñoz Jorge
Dávila Garrido Brenda
Dolores Rojas Alma E.
Domínguez Garrido Mónica I.
España Carrera Ixchel
Filio Jiménez María E.
García Rojas Julia
González Estrada Maricela G.
Hernández Brindis Julio
Hernández Cozatl Edgar
Herrera Martínez Cecilia M.
Inclán Popóca Adriana
Islas Miranda Dióscoro
Legorreta Rodríguez José G.
Llanes Sánchez Anahí
López Martínez Maritza
Marcial Sánchez Sara
Martínez Ramos Viridiana
Martínez Tlelo Adriana
Mejía Larrainzar Karina
Morales Salazar Isaías
Moreno Fernández Juan C.
Muñoz Saucedo Yesica
Nieto Pasaran María F.
Ordaz Reyes Erenia N.
Palacios López Cristal R.
Paredes González, Mariana
Pérez Pérez Neftalí
Ramírez Patricio Román
Rodríguez Capistran Fidel
Rodríguez Mendoza María C.
Romero Gil, María Guadalupe
Sánchez Baños Liliana
Sánchez Desiderio Noemí A.
Santos Santiago Mayrena D.
Santuario Pérez Ulises
Tlachi Torres Ruth
Vega Peña, Roberto C.

Anaya López María A.
Arenas Atlatenco Oscar
Avendaño García, Giovanni S.
Báez Machorro Carolina
Benavides Paredes José A.
Bruno Mota Uriel
Cabrera Salvador Yareli
Cahuantzi Mejía Rene A.
Casimiro Rosas Marisol
Castillo Caamano José L.
Cruz Mixtega Esmeralda
De La Rosa Priego Joaquina
Del Ángel Anastasio Ángel
Díaz Badillo Monserrat J.
Escorza Mistran Oscar
Flores Alonso Jaime
Flores Vásquez Luis J.
González Rodríguez Rosario
Jiménez Castillo Paola
López Rojas Adi J.
Matías Rodríguez Jorge E.
Mena Viveros Esther
Mendoza Becerra Alejandra
Morales Zamorano Cristal
Ortiz Cruz Vidal
Parra Becerra Irving M.
Puertos Castro Jacqueline
Ramírez Hermosillo Carlos A.
Remedios Santiago Azucena E.
Reyes Nicanor Emmanuel
Reyes Romero Laura G.
Ríos Cruz Luis E.
Rodríguez Galindo Maurilio
Rosas Camacho Ana K.
Sánchez López Rasiel
Sánchez Maldonado Claudia F.
Sánchez Melchor Mariana
Sánchez Robles Ángela I.
Sandoval Cabrera María D
Teutle Coyotl Alma B.
Valencia Pérez José A.
Vázquez Pastor Daniel E.
Vázquez Tolteca Alan
Velázquez Jiménez Carolina
Zuñiga Enríquez Jair
Sermín Valerdi Yanira A.
Tirado Vázquez Silvia

Estructura y función de las ATPasas

Carolina Velázquez

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP72570, México.

Recibido, 11 de septiembre de 2014.

RESUMEN

Las ATPasas son enzimas muy complejas, conformadas por cadenas de aminoácidos muy largas, que pueden ir desde los 600 a los 1200 aminoácidos. La ATPasa es un conjunto multienzimático cuya función es obtener la energía necesaria para una infinidad de procesos enzimáticos metabólicos a partir de ATP como sustrato. El producto es ADP, fosfato inorgánico (Pi) y energía. Las ATPasas son utilizadas para poder llevar a cabo distintos mecanismos de la célula.

Palabras clave: ATPasa, mecanismo, acción.

1.0. INTRODUCCIÓN

Las ATPasas son enzimas muy complejas, conformadas por cadenas de aminoácidos muy largas, que pueden ir desde los 600 a los 1200 aminoácidos. Estas cadenas de aminoácidos se pliegan para formar la estructura tridimensional de la ATPasa, la cual va insertada en la membrana plasmática a manera de proteína integral. Por ejemplo, se ha conseguido resolver la estructura de dos proteínas de membrana bacterianas (bacteriorrodopsina y centro de reacción de la fotosíntesis), pero no se conoce la estructura atómica de ninguna ATPasa.

Para lograr encontrar la estructura de las ATPasas, se están utilizando técnicas de difracción de rayos X en cristales tridimensionales de proteínas de membrana solubilizadas y la difracción de electrones en cristales bidimensionales en membranas con alta concentración de proteína. Estas técnicas proveerían en un futuro cercano la información estructural de las distintas conformaciones de las ATPasas. Para esto es necesario la estabilización de las ATPasas con ligandos específicos como el vanadato y el Ca^{2+} .

2.0. Tipos de ATPasas

Las ATPasas cumplen diferentes funciones dependiendo de la célula a la que pertenezcan, pero esta función está determinada por la estructura de la ATPasa y sus componentes. Existen ATPasas que transportan protones y otras que transportan iones, siempre con consumo de ATP, pero se pueden dividir en cuatro grandes grupos:

F-ATPasas

V-ATPasas

P-ATPasas

E-ATPasas

2.1. F-ATPasas

Son enzimas muy complejas con más de ocho subunidades distintas, que están encargadas de catalizar el paso reversible transmembrana de protones (exclusivamente), impulsado por la hidrólisis de ATP. Esta ATPasa juega un papel importante dentro de los cloroplastos y las mitocondrias, ya que el flujo de protones a favor del gradiente es acompañado por la síntesis de ATP. En este papel, la ATPasa tipo F se denomina de manera más correcta como ATPsintetasa. Este tipo de ATPasa no forma un intermediario fosforilado durante la hidrólisis del ATP, por lo cual no pueden ser inhibidas por el vanadato.

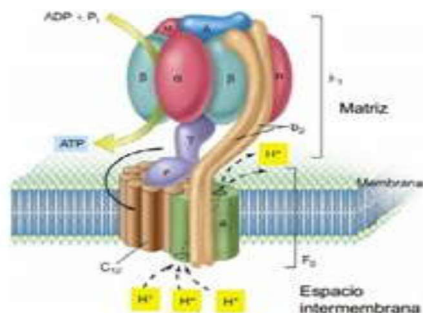


Figura 1: Ilustración de ATPasa sintetasa

2.2. V-ATPasa

Es responsable de la acidificación de compartimientos en muchos organismos, lo que permite el correcto funcionamiento de proteasa y otras enzimas hidrolíticas. Por ejemplo, dentro de las vacuolas de las plantas superiores y los hongos el pH se mantiene muy por debajo del citoplasma circundante por acción de esta ATPasa (cuya denominación proviene de "vacuola"). Son también responsables de la acidificación de lisosomas, endosomas, complejo de Golgi y vesículas secretoras en células animales. No experimentan fosforilación ni desfosforilación, por lo cual tampoco son inhibidas por el vanadato. Aún no se conoce el mecanismo por el cual acoplan la hidrólisis del ATP al transporte de protones.

2.3. P-ATPasas

La denominación de esta ATPasa se debe a que forma un intermediario fosforilado al obtener energía del ATP. Todas las ATPasas de tipo P comparten homología en la secuencia de aminoácidos y todas son sensibles a la inhibición por el vanadato, que es similar al fosfato y toma su lugar en una de las fases del funcionamiento de la enzima. Este tipo es muy importante por su amplia distribución y son proteínas integrales. Por ejemplo, en las plantas hay una P-ATPasa que bombea protones al exterior de la célula, estableciendo una diferencia de hasta 2 unidades de pH y 250 mV a través de la membrana plasmática, consumiendo un ATP por cada protón transportado.

2.4. E-ATPasas

Son proteínas de membrana, pero que captan el ATP del exterior, por ejemplo se activan con ATP fuera de la membrana plasmática. Por lo que son ATPasas extracelulares.

3.0. Transportadores y bombas

3.1. Las ATPasa Na^+/K^+

La "bomba de sodio" de las membranas citoplásmicas de las células animales, es la responsable de la creación y mantenimiento del potencial de membrana de las células de animales, y de la creación del gradiente de iones Na^+ cuya entrada al interior de la célula se emplea en los procesos de cotransporte. De hecho, en una célula en reposo la mayor parte del ATP es empleado precisamente por esta proteína.

Pasamos ahora a los canales activados por ligando a los canales dependientes de voltaje, los cuales son responsables de la propagación de los impulsos nerviosos.

Un impulso nervioso es una señal eléctrica producida por el flujo de iones a través de la membrana plasmática de una neurona y es el medio fundamental de comunicación en el sistema nervioso. El interior de una neurona, como la de la mayoría de las otras células, tiene una alta concentración de K^+ y una baja concentración de Na^+ . Estos gradientes iónicos son generados por una bomba accionada-ATP. En el estado de reposo, el potencial de membrana es -60 mV. Un impulso nervioso, o potencial de acción, se genera cuando el potencial de membrana se despolariza más allá de un valor umbral crítico (es decir, -60 a -40 mV). El potencial de membrana se vuelve positivo dentro de aproximadamente un milisegundo y alcanza un valor de aproximadamente 30 mV antes de encender de nuevo negativa. Esta despolarización amplificada se propaga a lo largo de la terminal nerviosa. La despolarización de una membrana del axón es el resultado de un potencial de acción. Curso de tiempo de (A) el cambio en el potencial de membrana y (B) el cambio en Na^+ y K^+ conductancias.

Ingeniosos experimentos llevados a cabo por Alan Hodgkin y Andrew Huxley revelaron que los potenciales de acción surgen de grandes cambios, transitorios en la permeabilidad de la membrana del axón de Na^+ y K^+ iones. Dos tipos de canales sensibles al voltaje, uno selectivamente permeable a Na^+ y el otro a K^+ , se definieron. La conductancia de la membrana para Na^+ cambia primero. La despolarización de la membrana más allá del nivel umbral conduce a una apertura de los canales de Na^+ . Los iones de sodio comienzan a fluir en la célula debido al gran gradiente

electroquímico a través de la membrana plasmática. La entrada de Na^+ despolariza aún más la membrana, y se abren de esa manera más puertas para Na^+ . Esta retroalimentación positiva entre la despolarización y la entrada de Na^+ conduce a un cambio muy rápido y de gran potencial de membrana, de aproximadamente -60 mV a $+30$ mV en un milisegundo.

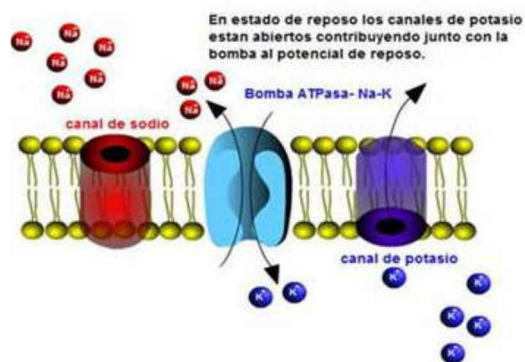


Figura 2: Ilustración bomba sodio potasio

3.1. ATPasa transportadora de Ca^{2+}

Exportan calcio desde el citosol hacia el exterior de la célula o hacia compartimentos intracelulares (Golgi, retículo endoplásmico, vacuolas). La mas conocida es la bomba de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA ATPasa) del músculo de mamíferos. Se encarga de mantener los niveles intracelulares de calcio a un nivel bajo. En algunas células, como los eritrocitos, está localizada en la membrana celular y su función es transportar Ca^{++} fuera de la célula. Sin embargo, en las células musculares, la bomba Ca^{++} -ATPasa se encuentra en la membrana del retículo sarcoplásmico. La bomba transporta el Ca^{++} desde el citosol hacia el interior del orgánulo, que concentra y almacena el calcio. La salida del Ca^{++} del retículo sarcoplásmico al citosol muscular origina la contracción de la célula y se requiere una rápida eliminación de este calcio para que la célula se relaje. La actividad de esta bomba está regulada de tal forma que si la concentración de Ca^{++} aumenta, la velocidad de bombeo aumenta hasta que la concentración citosólica se reduce a 0.1 milimolar.

En el interior del retículo sarcoplásmico, existen dos proteínas capaces de acomplejar grandes cantidades de calcio: una de ellas, la calsecuestrina y proteína fijadora del calcio con alta afinidad. Estas proteínas sirven como almacén

de calcio y reducen las concentraciones de calcio libre en las vesículas sarcoplásmicas, reduciendo el gradiente en contra del cual tiene que trabajar la bomba.

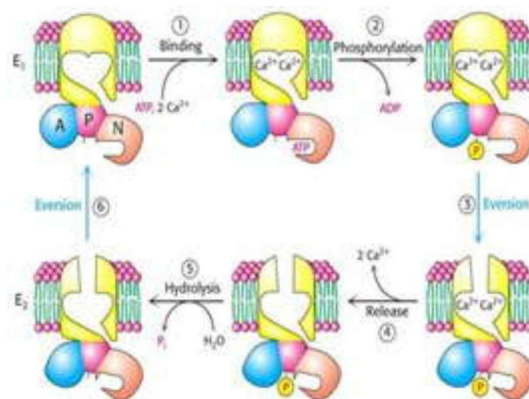


Figura 3. Mecanismo de acción de la bomba de Ca^{2+} .

REFERENCIAS

- [1] Ramírez, JC; "Tipos y estructura de las ATPasas"
- [2] <http://es.scribd.com/doc/62137620/Tipos-y-Estructura-de-Las-ATPasas>
- [3] Voet Voet; "Bioquímica"; 3ª. Edición; Buenos Aires Médica Panamericana, 2006; pág. 1776.
- [4] Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 5th edition. New York: W H Freeman; 2002.

Cotransportadores de sodio y glucosa

María A. Anaya

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

RESUMEN

El transporte de la glucosa a través de la membrana de las células se lleva a cabo por dos proteínas: Los transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLT) y las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (GLUT). Los SGLT se expresan principalmente en epitelios y transportan glucosa y otras hexosas como galactosa y fructosa. Las GLUT solamente transportan glucosa. Estas moléculas no difunden directamente a través de las membranas celulares por lo que requieren proteínas transportadoras especializadas para entrar al interior celular.

Palabras clave: Co-transportador, glucosa, SGLT, membrana, célula, luz intestinal, simporte.

1. INTRODUCCIÓN

En el epitelio intestinal y epitelio de los túbulos contorneados proximal y distal existen sistemas de co-transporte de glucosa (o galactosa en algunos casos) acoplados a Na^+ que permiten la absorción rápida de esta molécula desde el íleon hacia el sistema portal y además de la reabsorción de la glucosa filtrada en el glomérulo nuevamente al torrente circulatorio, siendo este tipo de co-transportadores los más comunes, sin embargo también se encuentran en corazón, tráquea, pulmones, cerebro y otros órganos pero cantidades insignificantes, comparada con el número que se encuentra en riñón. Este sistema se denomina SGLT (Sodium/Glucose Transporters), del cual se conocen 6 isoformas (SGLT1-6).

2. LOS SGLT

Son proteínas que se encargan del transporte acoplado, en el que ingresan conjuntamente a la célula sodio

y glucosa, estos aprovechan el ingreso del sodio a favor de gradiente electroquímico, entre el exterior y el interior de la célula, para transportar la glucosa en contra de un gradiente químico. A continuación se mencionaran los tipos de SGLT.

2.1. SGLT-1 (SLC5A1)

El gen SLC5A1 codifica el miembro del transportador de glucosa (SGLT-1) de la familia dependiente de sodio. La proteína integral de membrana codificada es el mediador primario de la glucosa de la dieta y la absorción de galactosa desde la luz intestinal. Las mutaciones en este gen se han asociado con problemas de absorción de glucosa-galactosa.

SGLT1 es una proteína de membrana de 75 kDa que contiene 14 α -hélices transmembrana, con un amino-terminal extracelular y un extremo carboxi-terminal intracelular, está compuesta por 664 aa.

SGLT1 es responsable del transporte activo de glucosa a través de la membrana del borde en cepillo del intestino delgado, específicamente a nivel del íleon, y también juega un papel importante en la absorción de agua. En el riñón, éste es responsable de aproximadamente el 10% de la reabsorción de glucosa tubular.

SGLT1 tiene una alta afinidad pero una baja capacidad para el transporte de la glucosa. Los sustratos preferidos de éste cotransportador son D-glucosa y D-galactosa, mientras que la manosa (o 2-desoxi-D-glucosa) es sólo ligeramente transportado. Florizina es una alta afinidad, inhibidor no competitivo transportado de SGLT1, naturalmente presente en la corteza de árbol de manzana.

Este transporte se lleva a cabo por un mecanismo simporte 2:1 (dos moléculas de sodio por una de glucosa) como se muestra en la Figura 1. Su deficiencia provoca el síndrome de mala absorción de glucosa y galactosa y sus síntomas son diarrea severa que puede ser fatal en las primeras semanas de vida.

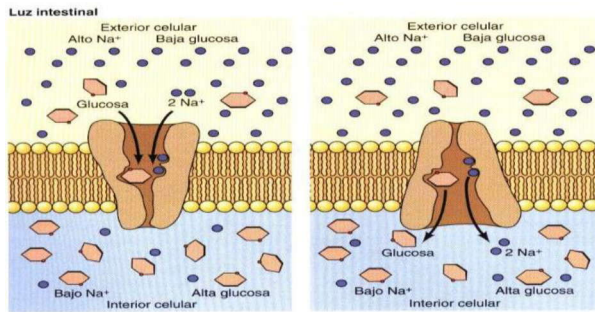


Figura 1. Modelo del transporte activo de Na y glucosa

2.2. SGLT-2 (SLC5A2)

El gen SLC5A2 codifica un miembro de la familia cotransportador de glucosa de sodio, en este caso SGLT-2 que son proteínas de transporte de glucosa dependiente de sodio; es una proteína de 672 aminoácidos con un 59% de homología con SGLT-1. La proteína codificada es la principal cotransportador involucrado en la reabsorción de glucosa en el riñón, específicamente en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal es decir el segmento S1, como se puede observar en la figura 2.

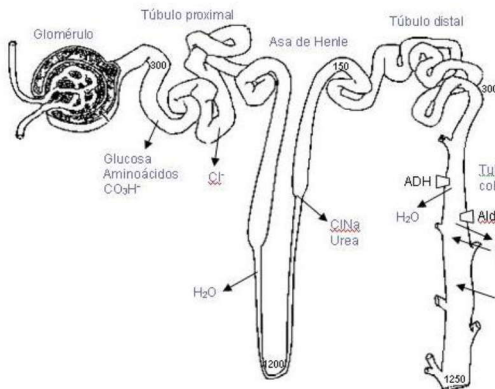


Figura 2. Esquema de los procesos de absorción y secreción en el sistema tubular urinario.

Este transportador se reabsorbe de manera simporte de manera 1:1, como se muestra en la Figura 2. Es el encargado de reabsorber el 90% de glucosa filtrada por el riñón. Las mutaciones o deficiencia de este gen están asociadas con glucosuria renal, la cual se caracteriza por niveles glicémicos normales pero glucosuria persistente, es decir, presencia de glucosa en la orina.

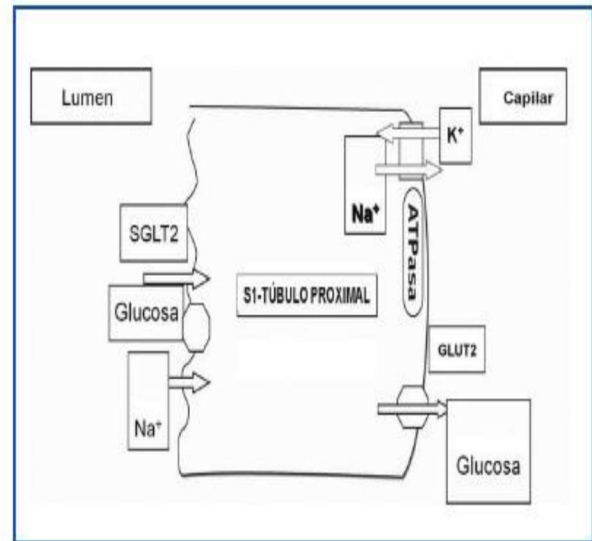


Figura 3. La absorción de sodio crea un gradiente de energía, que permite la absorción de glucosa a través de SGLT". Al otro lado de la célula, el sodio es transportado a través de la membrana basal al capilar sanguíneo por la bomba sodio-potasio mediada por ATPasa. Este fenómeno crea a su vez otro gradiente de energía que permite que la glucosa sea transportada al flujo capilar a través del transportador de glucosa GLUT2.

2.3 SGLT-3 (SLC5A4)

SGLT-3 es codificada por el gen SLC5A4, es una proteína de 674 aminoácidos con un 70% de homología con SGLT-. Transporta 2:1 (dos moléculas de sodio por una de glucosa). Se ha detectado en músculo esquelético, bazo, hígado, intestino, útero y pulmón. Este transportador tiene baja afinidad por la glucosa (50mM) y es altamente selectivo para la D-glucosa y baja afinidad por D-galactosa así como una muy baja capacidad de transporte para la misma. Evidencia reciente indica que se comporta como glucosensor en la membrana plasmática de las neuronas colinérgicas y del tejido muscular liso y estriado, regulando de una forma aún desconocida la actividad muscular. Sin embargo no hay muchos estudios funcionales de esta proteína en humanos solo en cerdos.

2.4 SGLT-4 (SLC5A9), SGLT-5 (SLC5A10) y SGLT-6 (SLC5A11)

El ARNm del SGLT-4 se encuentra fundamental-

mente en el intestino y riñón y su transcripto posee actividad transportadora de glucosa. El ARNm del SGLT-5 se encuentra fundamentalmente en el intestino delgado y riñón todavía no se cuenta con datos de los sustratos a transportar. El gen del transportador SGLT-6 es una proteína de 675 aminoácidos con 14 dominios transmembrana, compartiendo gran homología con el SGLT-1. De forma interesante, la región del genoma donde se encuentra este transportador se relaciona con el gen responsable del síndrome de discinesia y convulsiones infantiles así como el síndrome de convulsión infantil familiar benigna.

En la figura 4 se puede observar un cuadro donde se resume donde se encuentra y el sustrato en el que actúan los diversos co-transportadores SGLT.

Transportador	Sustrato	Distribución tisular
SGLT1	Glucosa y galactosa	Riñón, intestino delgado y tráquea
SGLT2	Glucosa	Riñón
SGLT3	Sensor de glucosa	Intestino delgado tiroides, testículos, útero y pulmón
SGLT4	Mannosa, glucosa, fructosa, galactosa y 1,5-AG	Riñón, intestino delgado, hígado, estómago y pulmón
SGLT5	Glucosa y galactosa	Riñón
SGLT6	Mio-inositol, glucosa, xilosa y quiro-inositol	Riñón, intestino delgado, médula espinal y cerebro

Figura 4. Resumen sobre co-transportadores SGLT.

3. DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y EL TRANSPORTADOR SGLT2

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con incremento de la expresión y actividad de SGLT2. En un estudio realizado para analizar el transportador SGLT2 se utilizaron células epiteliales tubulares proximales humanas exfoliadas (HEPTC, por sus siglas en inglés: Human exfoliated proximal tubular epithelial cells), que se obtuvieron de muestras de orina. Se aislaron HEPTC de individuos sanos y de pacientes diabéticos, y fueron cultivadas en un ambiente hiperglucémico.

En la Figura 4, las HEPTC de pacientes diabéticos presentaron mayor expresión de SGLT2 y GLUT2 en comparación con los individuos no diabéticos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. También determinaron la captación renal de glucosa utilizando metil- α -D-[U¹⁴C]-glucopiranosido (AMG), que es un análogo de glucosa. También se observó una mayor captación de glucosa en las HEPTC de pacientes diabéticos que en individuos sin diabetes.

Estos hallazgos indican que el sistema renal es una parte importante en el balance energético corporal

mediante la regulación de la absorción de glucosa, y que en los pacientes diabéticos parece existir una mala adaptación a este mecanismo.

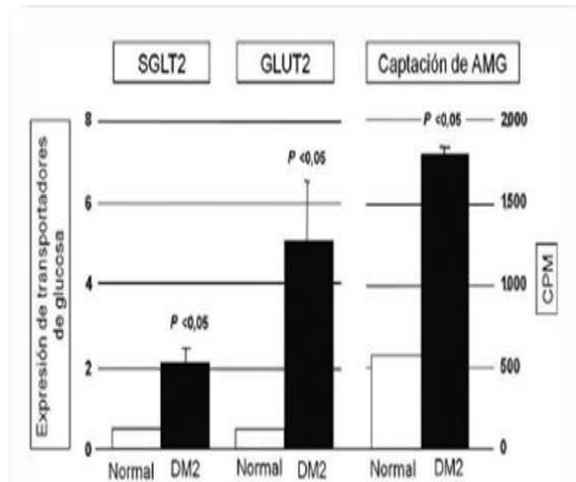


Figura 5. Expresión de SGLT2 y GUT2 en células de mamífero.

4. INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR SGLT2 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

En 1835, químicos franceses aislaron una sustancia, la florizina, de las raíces de los manzanos; pero 50 años después de su descubrimiento fue que se encontró que altas dosis de florizina causaban glucosuria. Sin embargo, la florizina no pudo utilizarse como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 por varias razones. En primer lugar, porque la absorción intestinal es muy pobre, y en segundo, porque no es un inhibidor selectivo de SGLT2, ya que también es capaz de inhibir SGLT1, causando en la mayoría de los casos diarrea osmótica.

Actualmente se han desarrollado fármacos análogos de florizina que son selectivos para SGLT2 y con una mejor absorción intestinal. En la figura 6 se exponen algunos fármacos de este grupo, que incluye a dapaglifozina y a canaglifozina,

Principio activo	Laboratorio	Fase de desarrollo
Dapaglifozina	BMS/Aztra Zeneca	III
Canaglifozina	Johnson & Johnson	II
Serglifozina	GSK	Suspendido en fase I
Remoglifozina (KGT-1611)	Kissei Pharmaceuticals	Suspendido en fase I
BI-10773	Boehringer Ingelheim	II
BI-44847	Boehringer Ingelheim	II
YM-543	Astellas	II
AVE-2268	Sanofi-Aventis	II

Figura 6. Fármacos inhibidores del transportador SGLT-2 y fase de desarrollo.

5. TRANSPORTADORES GLUT

Los transportadores GLUT están encargados del ingreso de los monosacáridos a todas las células del organismo. Se han identificado trece de ellos, enumerados desde GLUT1 hasta GLUT13, en la figura 7 se observa un cuadro con todas las características de estos.

Isoformas	Numero de aminoácidos	Monosacáridos que transporta	Localización en los tejidos	Función
GLUT1	664	Glucosa, galactosa	Eritrocitos, barrera hematocefálica, placentaria y de la retina, astrocito, nefrona	Ingreso basal de glucosa
GLUT2	522	Glucosa, galactosa, fructosa	Células B pancreáticas, hígado, intestino delgado, nefrona proximal	Sensor de glucosa en páncreas, transporte de glucosa en la membrana basolateral de intestino y riñón
GLUT3	596	Glucosa, galactosa	Cerebro, placenta, hígado, riñón y corazón	Ingreso basal de glucosa
GLUT4	509	Glucosa	Musculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo	Ingreso de glucosa estimulado por insulina
GLUT5	501	Fructosa.	Yeyuno, espermatozoides, riñón, células de la microglia	Transporte de fructosa
GLUT6	507	Glucosa	Cerebro, bazo y leucocitos	Ingreso de glucosa estimulado por insulina
GLUT7			No existe	
GLUT8	477	Glucosa	Testículos y placenta	Ingreso de glucosa
GLUT9	540	Glucosa	Riñón e hígado	Ingreso de glucosa
GLUT10	541	Glucosa	Hígado y páncreas	Ingreso de glucosa
GLUT11	496	Glucosa	Musculo esquelético y corazón	Ingreso de glucosa
GLUT12	617	Glucosa	Musculo esquelético, tejido adiposo, intestino delgado	Ingreso de glucosa
GLUT13	629	Glucosa	cerebro	Ingreso de glucosa y mio-inositol

Figura 7. Características transportadoras GLUT.

Los GLUT son glicoproteínas de 45 a 55 kDa, con doce dominios transmembranales. Con N y C terminal en el citoplasma.

La glucosa ingresa a la célula en cuatro etapas: 1) se une al transportador en la cara externa de la membrana; 2) el transportador cambia de conformación, la glucosa y su sitio de unión quedan localizados en la cara interna de la membrana; 3) el transportador libera la glucosa al citoplasma y 4) el transportador libre cambia nuevamente de conformación, expone el sitio de unión a la glucosa en la cara externa y retorna al estado inicial, como se puede observar en la figura 8.

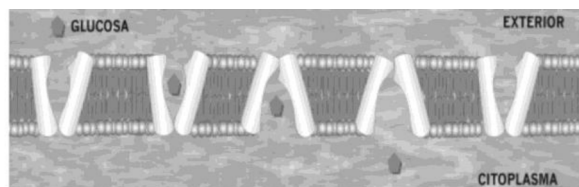


Figura 8. Transporte de glucosa.

6. CONCLUSIÓN

El ingreso de la glucosa a las células se realiza mediante dos tipos de proteínas acarreadoras: los transportadores de glucosa asociados a sodio (SGLT) y los sistemas facilitadores del transporte de glucosa (GLUT). Los transportadores de la glucosa SGLT y GLUT participan en el control hormonal del metabolismo al ser mediadores de la entrada, utilización y almacenamiento de la glucosa.

Permiten un transporte de la glucosa altamente regulado al expresarse de manera diferencial en los tejidos y al depender de estímulos humorales diversos para regular su función.

Se han caracterizado con detalle varios aspectos de estos transportadores, como la distribución de su expresión en los tejidos, su especificidad al sustrato, su cinética, y en el caso de algunos, su papel fisiológico. Sin embargo, aún falta por conocer diversos aspectos, como los mecanismos mediante los cuales se regula su síntesis, el mecanismo de incorporación a las vesículas intracelulares, los mecanismos de translocación, internalización, degradación, etc.

El conocimiento detallado de estos sistemas de transporte y el de su regulación en el futuro, nos permitirán diseñar estrategias terapéuticas más eficientes en el caso de su disfunción.

REFERENCIAS

- [1] [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6523>]
- [2] [<http://www.solvobiotech.com/transporters/sglt1>]
- [3] [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6524>]
- [4] [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6527>]
- [5] [<http://biologiamedica.blogspot.mx/2010/09/transporte-de-glucosa-glut-y-sglt.html>]
- [6] [<http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatria/article/viewFile/3957/3672>]
- [7] [[http://www.gencompare.com/na___glucose_cotransporters_sglt-1,_sglt-2,_and_sglt-3\).htm](http://www.gencompare.com/na___glucose_cotransporters_sglt-1,_sglt-2,_and_sglt-3).htm)]
- [8] [<http://www.revistanefrologia.com/modules.php?name=articulos&idarticulo=10494&idlangart=ES>]
- [9] [<http://www.phosphosite.org/proteinAction.do?id=3406448>]
- [10] [<http://www.monografias.com/trabajos29/via-de-ras/via-de-ras.shtml>]

Transportadores de glucosa dependientes de insulina; GLUT 4 GLUT 12

Azucena Esmeralda Remedios Santiago

Julio Hernández-Brindis

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido 12/noviembre/14

RESUMEN

El transporte de la glucosa representa uno de los procesos más importantes del transporte de nutrientes. Este monosacárido tiene un papel principal en el metabolismo y en la homeostasis celular.

El ingreso de la glucosa a las células se realiza mediante dos tipos de proteínas acarreadoras; los transportadores de glucosa asociados a sodio (SGLT) y los sistemas facilitadores del transporte de glucosa (GLUT). Más adelante se describirá el mecanismo y activación de la membrana plasmática para el transporte de glucosa mediante los facilitadores de transporte (GLUT) dependientes de insulina.

Palabras clave: Glucosa, GLUT, insulino dependiente, transporte.

1. INTRODUCCIÓN

La glucosa es el principal monosacárido en la naturaleza que proporciona energía a las células de una amplia gama de organismos. Esto hace que el transporte de este monosacárido al interior de la celular constituya un proceso esencial para el metabolismo energético y en consecuencia, para los procesos que mantienen la vida. El transporte de la glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por dos familias de proteínas de membrana: los transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLT) y las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (GLUT). Los primeros se expresan principalmente en el epitelio que se encargan de la absorción y de la reabsorción de nutrientes. Las proteínas GLUT son codificadas por los genes SLC2 y son miembros de la súper familia de transportadores de membrana. En el ser humano las catorce proteínas GLUT se componen de ~ 500 residuos de aminoácidos y se pueden clasificar en 3 clases según la base de similitud de sus secuencias, al

parecer poseer 12 segmentos transmembrana y un solo sitio de glicosilación.

Todos los GLUT's aparecen para transportar hexosas o polioles pero aún existen sustratos desconocidos; se expresan en todas las células del organismo y permiten mover la glucosa de un sitio a otro.

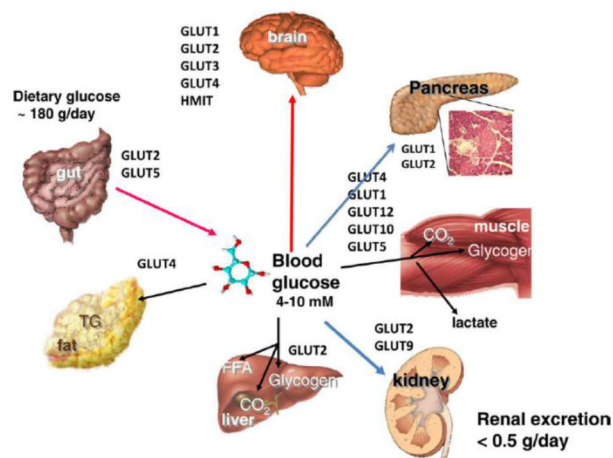


Figura 1. Localización de la familia de proteínas GLUT presentes en el ser humano.

2. REGULACIÓN DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA

Además de la dieta, la glucosa sanguínea proviene también de la gluconeogénesis hepática y/o de su movilización a partir del glucógeno almacenado. Por lo tanto, los niveles de glucosa sanguínea en cualquier momento son la resultante del equilibrio de estos procesos. El rango de variación de los niveles de la glucosa en la sangre es muy estrecho gracias a la acción de varias hormonas, como el glucagón, la adrenalina, el cortisol y la insulina, entre otras. De todas ellas, la insulina resalta por su acción hipoglucemiante, es decir, por su capacidad para producir la concentración de la glucosa en la sangre después de una ingesta de carbohidratos. El efecto hipoglucemiante se debe principalmente a que la insulina induce la incorporación

de los transportadores de glucosa (GLUT) a la membrana plasmática de las células musculoesqueléticas, de los adipocitos y de los hepatocitos, produciendo la entrada masiva de la glucosa a estos tejidos y bajando el nivel en la sangre.

3. SISTEMAS FACILITADORES DE TRANSPORTADORES DE GLUCOSA DEPENDIENTES DE INSULINA

De las catorce proteínas GLUT existentes en el ser humano solo dos son dependientes de la insulina y se encuentran principalmente en el músculo esquelético; debido a que se necesita más energía en estas células por su función y esta energía es obtenida por la glucosa.

3.1. GLUT 4

Los GLUT4 se encuentran principalmente en los adipocitos, músculo esquelético y cardiomiocitos; reside principalmente en compartimientos intracelulares de membrana. Estos también se expresan en un subconjunto de neuronas, especialmente en las neuronas colinérgicas del cerebro anterior, y a menudo se expresó en conjunción con GLUT3); se especula que GLUT4 puede funcionar para aumentar rápidamente la captación de glucosa en específico en neuronas debido a la respuesta a un aumento de la demanda de energía.

Es el mayor responsable de la captación de glucosa en el músculo esquelético, responsable de hasta un 80% de ella. La mayor parte de los GLUT4 se encuentran en vesículas en el interior de la célula, y estas vesículas son sensibles a la insulina, al ejercicio físico y a las situaciones de hipoxia. Cuando los niveles circulantes de insulina se elevan después de la ingestión de una comida de hidratos de carbono, los transportadores intracelulares de glucosa se redistribuyen (translocación) a la membrana plasmática, lo que aumenta la captación de glucosa y el metabolismo en estos tejidos así evita las elevaciones crónicas de los niveles de glucosa en la sangre.

Debido a que la mayor parte de la glucosa en la sangre es absorbida por el músculo esquelético en la presencia de elevada actividad de transporte, la insulina y el GLUT4 juega un crítico papel en la regulación de la homeostasis de la glucosa del cuerpo entero.

Un defecto en el transporte intercelular específicamente el proceso de translocación, mediada por la insulina de GLUT4 a la membrana plasmática se conoce como resistencia a la insulina, que, junto con un defecto en la secreción de insulina del páncreas en las células beta y resistencia a la insulina en el hígado, llega a ocasionar diabetes mellitus tipo 2.

3.2. GLUT 12

Este transportador fue hallado en corazón, músculo esquelético, próstata e intestino delgado, además de haber sido encontrado en células de cáncer de mama. Los GLUT12 parecen localizarse en el aparato de Golgi y la membrana plasmática.

El ADN de este GLUT codifica una proteína de 617 a.a. que posee las características esenciales, entre ellas es que se muestra una baja actividad de transporte de glucosa que es inhibida por la citocalasina B, fructosa y galactosa.

La insulina ha sido reportada para estimular la translocación de forma aguda, de GLUT12, de los compartimientos de membrana intracelulares a la membrana plasmática en el músculo esquelético. Por lo que representa un elusivo segundo sistema de transporte sensible a insulina que se encuentra en células musculares, ya que su ARNm se ha encontrado en músculo así como en próstata.

El papel que juega el GLUT12 en la homeostasis de la glucosa en condiciones normales o fisiopatológicas sigue siendo desconocida actualmente.

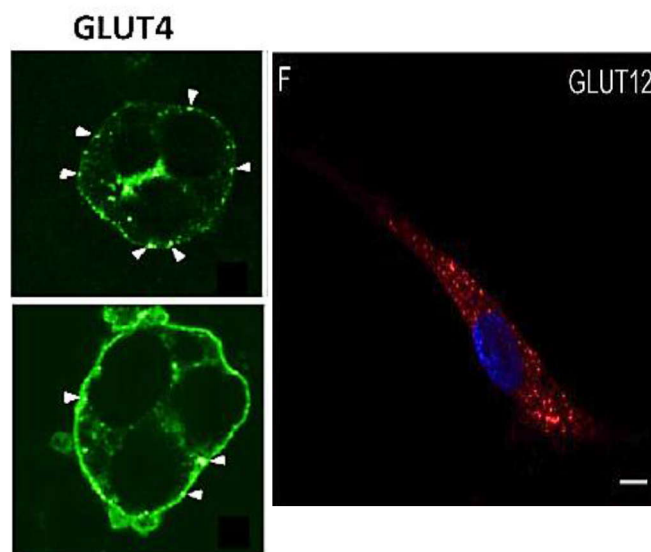


Figura 2. Derecha: Imágenes del proceso de translocación de las proteínas GLUT4. Izquierda: Visualización de la proteína GLUT 12. Imágenes obtenidas por técnicas de fluorescencia.

4. PRODUCCIÓN DE INSULINA

Para llevar a cabo el transporte de glucosa a través de la membrana plasmática mediante los transportadores GLUT insulino-dependientes, es necesario recalcar la importancia de la insulina como activador para el transporte de la glucosa, a continuación se presenta la síntesis, generación y producción de la insulina.

El apropiado almacenamiento y liberación de energía durante los estados de alimentación y ayuno son esenciales para la sobrevivencia y son controlados principalmente por la acción de la insulina.

La insulina es una hormona peptídica de 5.8 KDa, y es secretada en el páncreas. Una porción del páncreas es conocida como los Islotes de Langerhans, la cuál es la agrupación de células alfa, beta y gamma, cuya principal función es fabricar y colocar en la sangre tres hormonas, glucagón, insulina y somatostatina. Las células beta fabrican insulina; comienzan con la producción de la proinsulina. La proinsulina es la molécula formada por una cadena aminoácidos, que es precursora de la insulina. Las células Beta del páncreas procesan la proinsulina convirtiéndola en insulina por la sustitución enzimática del péptido C, que es una estructura de proteínas de aminoácidos que conecta las cadenas A y B (de 21 y 30 a.a, respectivamente). A continuación se muestra en la figura 3 el proceso de síntesis.

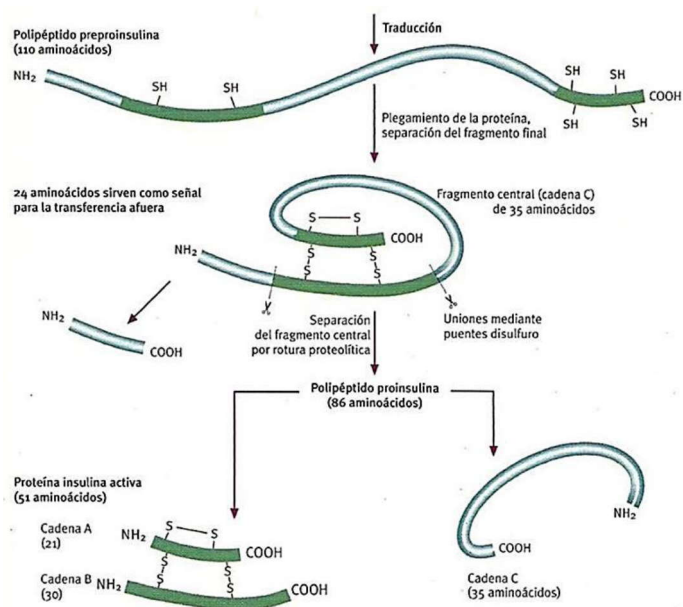


Figura 3. El gen responsable de la síntesis está en el brazo corto del cromosoma 11. El primer péptido de su síntesis es la "preproinsulina". En el retículo endoplásmico se pliega espacialmente con 2 puentes disulfuros, formándose la "proinsulina". En el Aparato de Golgi se estructura una membrana alrededor de un número de moléculas, constituyendo un gránulo. Por la acción de enzimas proteolíticas la pro-insulina genera cantidades equimolares de insulina y péptido C.

4.1. SECRECIÓN DE INSULINA

La insulina se almacena en las células Beta (figura 4) de gránulos secretorios, que se preparan para liberarla en la circulación sanguínea; la llegada del alimento al tubo digestivo y su posterior absorción se acompaña de numerosas señales que son: el aumento de los niveles de

glucosa y otros metabolitos en plasma, secreción de algunas hormonas gastrointestinales, activación de nervios parasimpáticos entre otras señales. Todas estas controlan la secreción de la insulina.

En el funcionamiento normal del páncreas este puede fabricar y liberar diariamente de 40 a 50 unidades de insulina. Además, de tener cientos de unidades almacenadas y disponibles para ser segregadas cuando se necesiten.

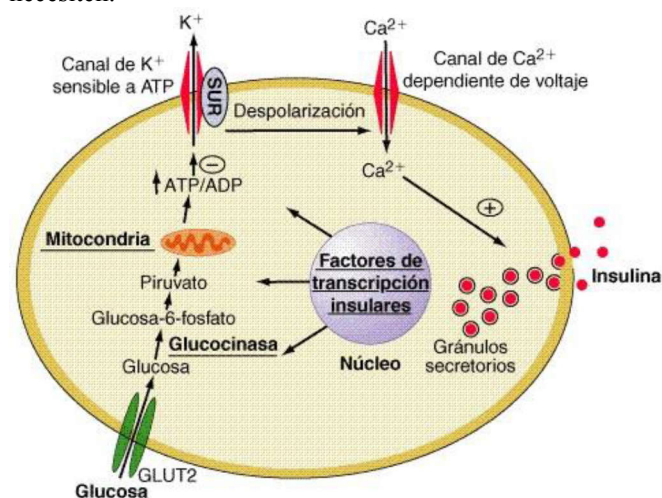


Figura 4. Secreción de insulina de los gránulos secretorios, se observa la dependencia de canales de K⁺ y Ca²⁺ sensibles a ATP y dependientes de voltaje.

5. MECANISMO DE TRANSPORTE DE GLUCOSA A TRAVÉS DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

La glucosa pasa de la sangre al interior de las células con transportadores específicos. La insulina activa el transporte de glucosa pero sólo actúa sobre el transportador GLUT 4 y GLUT 12, a continuación se detalla el mecanismo que realiza el GLUT 4 (figura 5).

Cuando la insulina se une a su receptor como resultado de la dimerización y trans-fosforilación de las subunidades beta del receptor, causa la activación de la actividad intrínseca de la tirosina quinasa, que conduce al reclutamiento y la fosforilación de la tirosina, sustrato del receptor de insulina-2 (IRS-2); la cual provoca una redistribución alrededor del medio donde se almacenan los GLUT4, es decir que los conduce de su almacén en el medio intracelular a la membrana plasmática. Esta redistribución que se produce en la membrana plasmática, se combina con una disminución en la tasa de endocitosis.

El IRS1 un "andamio de proteínas" conduce al movimiento de la proteína GLUT4 hasta la superficie celular. El IRS-1 que contiene la tirosina fosforilada SH2 se une a la PI 3-kinasa (PI3K) causando la fosforilación de un cierto tipo de lípidos de membrana

(fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato). Este lípido fosforilado se une y recluta a las otras proteínas de la membrana (PDK1 y Akt) y también recluta dos serinas / treonina quinasas distintas; las cuales activan la proteína quinasa Akt por vía de fosforilaciones dentro de su catalizador y dominios hidrofóbicos.

La Akt activa una quinasa, que fosforila otras proteínas que conducen al último movimiento de la proteína GLUT4 terminando el proceso de translocación. La nueva disposición de las proteínas GLUT4 provoca el transporte de la glucosa hacia adentro de la célula. El transporte de la GLUT 12 se desconoce aún.

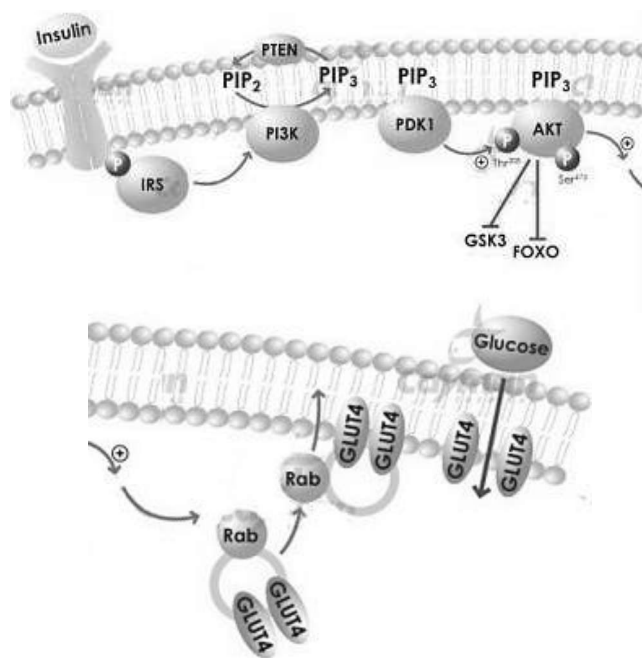


Figura 5. Mecanismo de transporte.

6. CONCLUSIÓN

El transporte de la glucosa necesita de proteínas como las GLUT para pasar del nivel extracelular al intracelular. El proceso que ocurre en presencia de insulina, la cual no es una hormona necesaria para permitir a las células ocupar glucosa, esta mediado por los GLUT4 y GLUT12. Estas proteínas aumentan el consumo rápido de la glucosa, a fin de reducir el nivel de glucosa en sangre, cuando la dieta tiene exceso de hidratos de carbono.

Es de vital importancia conocer el mecanismo de transporte de estas proteínas porque así se lograra entender las causas de ciertas enfermedades vinculadas a la insulina, sin embargo aún falta investigación sobre las GLUT12 ya que aún no se conoce su mecanismo.

REFERENCIAS

- [1] Medina, R. A. & Owen, G. I. (2002) Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biological Research*, **35**, 9-26.
- [2] Maher, F., Vannucci, S. J. & Simpson, I. A. (1994) Glucose transporter proteins in brain. *FASEB Journal*, **8**, 1003-1011.
- [3] Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, Valdelamar L, Rodríguez M, Seyfi H, Amell A, Carrillo M, Silva C, Acosta A, Añez J, Andara C, Angulo V, Martins G. Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y división. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 26(2) 2007.
- [4] CH 105 - Química y Enfermedad Diabetes 04/23/2007
- [5] Calvo Bruzos C. Guía de Alimentación y Salud. Alimentación en las enfermedades: Diabetes. 2014 · UNED. Facultad de Ciencias. Nutrición y Dietética. (Directora).
- [6] <http://www.dorchesterhealth.org/gdmosp.htm>
- [7] <http://www.fundaciondiabetes.org/div/infantil/adjuntos/cap1.pdf>
- [8] [http://www.patriciaminuchin.com.ar/publicado/12transportadores de glucosa y ejercicio\(resumen\).htm](http://www.patriciaminuchin.com.ar/publicado/12transportadores%20de%20glucosa%20y%20ejercicio(resumen).htm)
- [9] Mol Aspects Med., The SLC2 (GLUT) Family of Membrane Transporters, (2012), *NCBI National Center for Biotechnology Information*
- [10] Amrita School of Biotechnology, Molecular Dynamics Simulation Studies of GLUT4: Substrate-Free and Substrate-Induced Dynamics and ATP-Mediated Glucose Transport Inhibition, (2010), *NCBI National Center for Biotechnology Information*
- [11] American Diabetes Association, Improved Insulin Sensitivity by GLUT12 Overexpression in Mice, (2011), *NCBI National Center for Biotechnology Information*
- [12] American Physiological Society, Expression of conventional and novel glucose transporters, GLUT1, -9, -10, and -12, in vascular smooth muscle cells, (2013), *NCBI National Center for Biotechnology Information*
- [13] Fischer Weiss Thomas (2000), *Cellular Biophysics Transport Vol. 1*, pag 408-415.

Receptores acoplados a proteínas G

Ulises Santuario Pérez y Uriel Bruno Mota

Q.F.B, Facultad de Ciencias Químicas. BUAP, Puebla CP 72570, México.

Recibido, 26 de Noviembre del 2014

RESUMEN

A los receptores acoplados a proteínas G se les llama así debido a que se encuentran asociados a las llamadas proteínas G, cuya estructura y funcionamiento se describirán más adelante. Debido a su estructura, también se les denomina receptores de los siete dominios transmembranales. Este tipo de receptores es común para muchos de los neurotransmisores conocidos y también para muchas hormonas, asimismo la mayoría de los fármacos que no son antibióticos (aproximadamente dos terceras partes), se fabrican para ser dirigidos específicamente a éste tipo de receptores. Por ejemplo, funcionan por esta vía los receptores a la adrenalina, la histamina, la serotonina, la adenosina, la angiotensina, la vasopresina entre otras.

Palabras clave. Transmembranales; Loop; Ligando; Diana; Monoaminas; opioides; Opsinas; Rodopsina; Peptidicas.

1. INTRODUCCIÓN

En nuestros ojos, nariz y boca tenemos sensores para la luz, los olores y los sabores. Dentro del cuerpo, las células poseen sensores similares para las hormonas y sustancias que funcionan como señales (como la adrenalina, serotonina, histamina y dopamina). A finales del siglo XIX, cuando los científicos comenzaron a experimentar con los efectos que tiene la adrenalina en el cuerpo, descubrieron que acelera el ritmo cardíaco, incrementa la presión sanguínea y también relaja las pupilas. Al principio sospecharon que la adrenalina

actuaba sobre el cuerpo vía el sistema nervioso, así que, paralizaron dicho sistema en los animales de laboratorio. Sin embargo los efectos de la adrenalina aún seguían manifestándose. Entonces, su conclusión fue: las células deben tener otro tipo de receptor (aparte del nervioso) que les permita detectar sustancias químicas (como hormonas, medicamentos o venenos) en sus alrededores. Fue de ese modo que las distintas investigaciones, nos llevaron al descubrimiento de un nuevo tipo de receptores: Los acoplados a las proteínas G.

El premio Nobel de Química fue otorgado a los investigadores Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka "Figura 1", por mostrarnos cómo trabaja una familia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR's por sus siglas en inglés). Estos receptores son muy importantes, ya que nos permite saborear, ver y oler.



"Figura 1": los investigadores Robert J. Lefkowitz y Brian K. Kobilka

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) son muy numerosos y participan en gran número de rutas de señalización; se calculan más de 800 GPCRs los cuales unen a una gran variedad de ligandos de muy diversa naturaleza y tamaño ("Tabla 1".)

Tipo de ligandos
• Aminas biógenas
• Péptidos
• Glicoproteínas
• Iones
• Proteasas hormonas

Tabla 1.- (Algunos ligandos de los receptores acoplados a proteínas G)

2. ¿QUÉ ES UNA PROTEÍNA G?

Las proteínas G son un tipo de proteínas muy importantes que cumplen con la función de transmitir señales en células eucariotas, desde los receptores a los que se encuentran asociadas que tiene contacto con el exterior hasta otras proteínas, las efectoras que se encuentran en el interior de las células.

Este tipo de proteínas tienen la capacidad de interactuar con el guanosín trifosfato (GTP), cuya hidrólisis es un medio para la obtención de energía que es utilizada para la activación de la proteína.

3. FUNCION DE LAS PROTEÍNAS G

La función de las proteínas G es llevar a cabo la transducción de señales en las células, actuando como si se tratara de un interruptor. De ésta forma, un elemento externo, que podría ser un fármaco, un veneno o en general alguna molécula puede acceder a los receptores en la membrana asociados a las proteínas G, estimulándolos para producir reacciones internas en la célula. Un ejemplo sería que un ligando puede acceder a algún receptor celular asociado a una proteína G, estimulándola, y de ésta forma la

célula comenzaría a realizar una serie de actividades enzimáticas.

4. RECEPTORES CELULARES ACOPLADOS A LAS PROTEÍNAS G

Los receptores asociados a las proteínas G se encuentran en la membrana celular y tienen forma de “serpentin”. Abarcan una gran multitud de proteínas, debido a que éste término identifica a un grupo de receptores transmembrana cuya misión es detectar señales del exterior de la célula y transmitir las al interior celular, para desencadenar las respuestas celulares correspondientes.

Estos receptores están presentes en células eucariotas, coanoflagelados, levaduras, animales y plantas. Son capaces de reconocer multitud de ligandos como las feromonas, odorivectores, hormonas, neurotransmisores y también muchos tipos de proteínas y péptidos.

5. ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES

Estos receptores, podemos imaginarlos como un hilo en el que hemos enhebrado muchas perlas. Cada perla representa un aminoácido. Esta larga hebra atraviesa la membrana plasmática en siete ocasiones. Uno de los extremos, el extremo amino terminal de la proteína, queda ubicado en el exterior de la célula; si seguimos la hebra, penetra en la membrana por el primer segmento transmembranal, llega al interior celular y se dirige hacia fuera formándose un nuevo segmento transmembranal, vuelve a entrar, y así sucesivamente hasta formar los siete dominios transmembranales y quedando

el extremo final, el carboxilo terminal de la proteína en el interior. De tal forma, que se tienen los dos extremos, siete segmentos transmembranales y las asas que los unen tanto en su parte extracelular como en la intracelular. Así observamos a estos receptores vistos lateralmente (figura 2).

Si ahora ponemos esos dominios transmembranales como columnas que atraviesan la membrana plasmática, podremos imaginar su aspecto mirando al receptor desde afuera de la célula, como lo vería la hormona. Si miramos con cuidado, veremos que entre las columnas se forma un espacio, una bolsita o nido, que es donde la hormona se une en muchos de los casos (Figura 3).

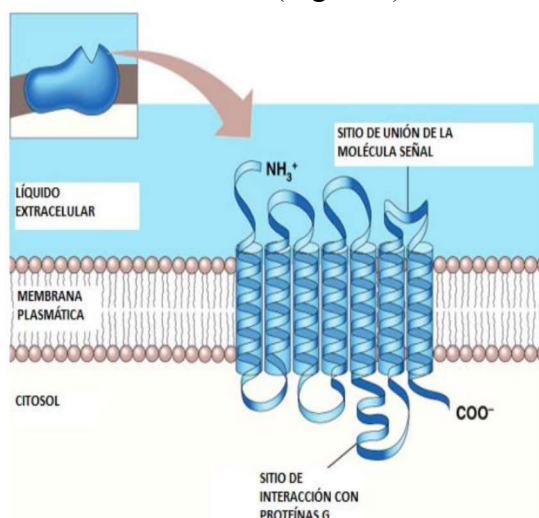


Figura 2.- estructura de los receptores acoplados a proteínas G.

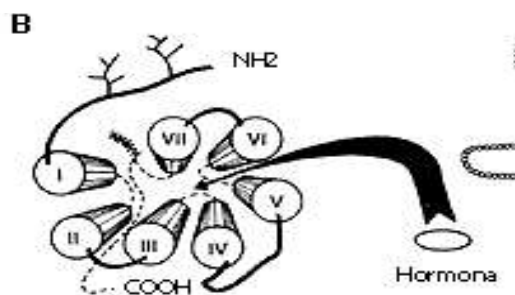


Figura 3.- Vista superior de los receptores.

6. CLASIFICACIÓN DE GPCRS.

Clase A: La clase A de la familia GPCR se conoce como la familia de la rodopsina. Contiene el mayor número de miembros compilado en al menos 19 subclases (subfamilias). Incluye a la gran mayoría de los receptores de olor (por lo menos 290 receptores), y los receptores de monoaminas, purines, los opioides, quimiocinas, algunas hormonas peptídicas pequeñas y la hormonas de gran glicoproteína que se componen de hormona estimulante del tiroides (siglas en Inglés: TSH), hormona luteinizante (siglas en Inglés: LH) y folículo estimulante (siglas en Inglés: FSH).

Clase B: La clase B de la familia GPCR se conoce como la clase de los receptores de secretina-like. Está compuesta por 34 subclases (subfamilias) y los miembros incluyen los receptores de las hormonas peptídicas, como la hormona paratiroidea (siglas en Inglés: PTH), y la calcitonina.

Clase C: Se conoce como la familia del receptor de glutamato metabotrópico (siglas en Inglés: mGluR). Se compone de ocho subclases de receptores como son receptores del sabor y varios receptores de olor, así como los receptores de feromonas.

7. MECANISMO.

El ligando se une mediante interacciones no covalentes con el receptor acoplado a proteína G (puentes de hidrógeno, puente salino, fuerzas de Van der Waals e interacción hidrófoba).

Dicha unión lleva como consecuencia un cambio conformacional de algunos de los 7 dominios transmembranales del

receptor acoplado a la proteína G. Con el cambio conformacional de los dominios, ocurre un intercambio entre GDP, que posee la subunidad alfa de la proteína G, y GTP que se encuentra abundantemente en el citosol, lo que da como resultado que el complejo beta-gamma se disocie de la subunidad alfa que ahora contiene un GTP. La subunidad alfa estimula una proteína efectora, dicha proteína produce un segundo mensajero que se encarga de desencadenar una serie de pasos o actividades celulares.

El segundo mensajero produce la activación de diferentes canales los cuales son muy diversos, por ejemplo:

- Adenilil ciclasa
- Canales de Ca^{+2}
- Canales de Na^{+}
- Canales de Cl^{-}
- Canales de K^{+}

Las funciones fisiológicas en las que están implicados son muy variadas:

- Regulación hormonal
- Neurotransmisión
- Control del ritmo cardíaco
- Participación en las vías que regulan el dolor.

Gracias a esto, existe un gran interés en la resolución de la estructura de estos receptores para el diseño de fármacos. Más del 50% de los fármacos actuales tienen como diana receptores unidos a proteínas G y casi el 25% de los 200 fármacos más usados actúan sobre GPCRs.

Resultan una diana perfecta para producir fármacos activando o bloqueando la función de cada uno de estos receptores.

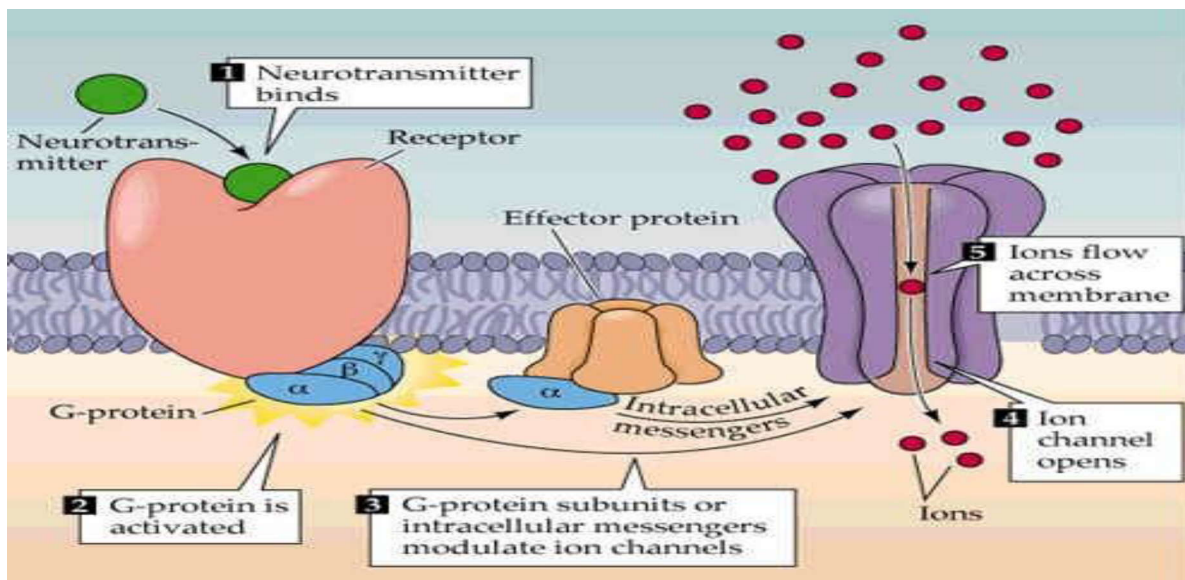


Figura 4.- Mecanismo de acción de las proteínas G. (1) Se muestra el sitio de unión del ligando al receptor acoplado a la proteína G. (2) La proteína G es activada y se disocia en dos subunidades una alfa y otra que es un complejo beta-gamma; dicho complejo permanece unido al receptor, mientras que la subunidad alfa viaja hacia proteínas efectoras. (3) Una vez que la subunidad alfa se une a la proteína efectora, se activan segundos mensajeros intracelulares. (4) Se abren canales iónicos gracias al segundo mensajero. (5) Los iones fluyen a través de la membrana.

8. ENFERMEDADES RELACIONADAS.

Enfermedades relacionadas con GPCR's	Receptor Afectados	Comentarios
El centro de hipogonadismo.	Liberadora de gonadotropina receptor de la hormona, GNRHR.	Alteración de la maduración puberal y la función reproductiva; la pérdida de la función de la mutación, herencia autosómica recesiva.
Hipotiroidismo central.	Liberadora de tiotropina receptor de la hormona, TRHR.	Caracteriza por una secreción insuficiente de TSH que resulta en baja los niveles de las hormonas tiroideas, pérdida de la función de la mutación, herencia autosómica recesiva.
El daltonismo.	Cono opsinas.	La pérdida de la función de la mutación, herencia autosómica recesiva, ligada al cromosoma X.
Hipotiroidismo congénito.	Receptor de la hormona estimulante de la tiroides, TSHR.	Aumento de los niveles de plasma TSH y los niveles bajos de hormona tiroidea; la pérdida de la función de la mutación, herencia autosómica recesiva.
Hipocalcemia familiar.	Ca ²⁺ de los receptores de detección; CASR.	Caracterizado por hipocalcemia e hiperfosfatemia; puede manifestarse con irritabilidad neuromuscular leve, calcificación de los ganglios basales, trastornos extrapiramidales, cataratas, alopecia, dentición anormal, el cabello quebradizo grueso, retraso mental o trastornos de la personalidad; ganancia de función de la mutación, herencia autosómica dominante.
Familiar pubertad precoz masculina.	Receptor de la hormona luteinizante, LHR.	Ganancia de función de la mutación, herencia autosómica dominante.
Familiar hipertiroidismo no autoinmune.	Receptor de la hormona estimulante de la tiroides, TSHR.	Ganancia de función de la mutación, herencia autosómica dominante.
Deficiencia de la hormona del crecimiento.	El crecimiento de la hormona liberadora de receptor de la hormona, GHRH.	La pérdida de la función de la mutación, herencia codominante.
La enfermedad de Hirschsprung tipo de susceptibilidad 2.	Receptores de la endotelina tipo B.	La enfermedad de Hirschsprung clásico (tipo 1) es causada por defectos en el gen RET que codifica un receptor tirosina quinasa del receptor, tipo 2 de Hirschsprung es también conocida como síndrome de Waardenburg tipo 4A; la pérdida de la función de la mutación, complejo modo de herencia.
Disgenesia ovárica 1 (ODG1), también llamado insuficiencia ovárica hipergonadotrópico.	Folículo receptor de la hormona estimulante, FSHR.	La falta de la menstruación acompañado de osteoporosis severa, disgenesia gonadal, a menudo con alteraciones somáticas; la pérdida de la función de la mutación, herencia autosómica recesiva.
Pseudohermafroditismo masculino.	La hormona luteinizante / coriogonadotropina receptor, LHCGR.	La pérdida de la función de la mutación, herencia autosómica recesiva.
Hiperparatiroidismo neonatal.	Ca ²⁺ de los receptores de detección: CASR.	Manifiesta en los primeros 6 meses de vida con hipercalcemia severa, desmineralización de los huesos, y la falta de crecimiento; la pérdida de la función de la mutación, herencia autosómica recesiva.

REFERENCIAS

أوء fisiología Animal, Hill W. R., Wyse G. A., Anderson M, Editorial médica panamericana s.a.; edición: 1 (8 de junio de 2006), 391-395.

[2] Farmacología ilustrada, Robert B. Raffa R. B., Elsevier España S.L. (2008).

[3] Receptores celulares y transducción de señales, Taleinsnik S., Ed. Córdoba edición:1 (2006).

El óxido nítrico como mensajero químico

Roberto C. Vega-Peña y José A Benavides-Paredes

QFB. Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

19 de Noviembre de 2014.

RESUMEN

El óxido nítrico (ON) es un mensajero químico entre las células, no hay emisores y receptores estrictamente definidos por lo que hace interesante estudiar su función. El ON es un gas liberado por la conversión del amino ácido L-arginina a L-citrulina por la acción de la enzima sintetasa de óxido nítrico, el ON tiene amplia distribución en el organismo.

Palabras clave: Óxido nítrico, N-metil-D-aspartico, calmodulina, guanilato ciclasa

1. INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico es un gas simple que se deriva de la conversión de L-arginina a L-citrulina, en esta reacción participa la enzima óxido nítrico sintetasa (NOs). En 1908 Furchgott y Zawadzki mostraron la presencia del endotelio vascular para producir relajación de un anillo de aorta torácica de conejo inducida por acetil colina y concluyeron que esta la producía una sustancia difusible liberada por el endotelio que se llamó Factor Derivado de Relajación Endotelial (EDRF). Posteriormente, en 1909 se demostró como ON mediaba indirectamente la acción relajante de la acetilcolina.

2. Otros compuestos similares al óxido nítrico

La bradikina no actúa directamente sobre los músculos lisos de las arterias y arteriolas ya que carece de los receptores para responder a estas sustancias vasodilatadoras. Ello llevo a pensar que existe un factor derivado de las células endoteliales que determina la tensión de los músculos de los vasos sanguíneos. Este fue denominado factor endotelial de relajación ya que su presencia disminuía la tensión muscular. Diversos grupos de investigadores han prestado especial atención ya que podría jugar un papel importante en procesos como la hipertensión o la isquemia en diferentes órganos del cuerpo.

3. Características del ON

- El óxido nítrico tiene una vida media de 4 segundos en el organismo.
- Su efecto es inhibido por la hemoglobina y otras proteínas que tienen el grupo hemo.
- Es altamente difusible en las membranas de las células.
- El ON produce el mismo efecto que del factor endotelial de relajación.

4. Síntesis del ON

El óxido nítrico es un gas que se produce por la conversión de L-arginina a L-citrulina, reacción en la que intervienen 4 cofactores que son; CaM, FMN, FAD, TBH además del NADPH. En esta reacción interviene la enzima óxido nítrico sintetasa (NOs) y puede ser inhibida por fármacos como son el N-Mono-Metil-L-Arginina (LNMA) y el N-nitro-L-Arginina (LNAME), entre otros. El óxido nítrico puede difundir hacia las células subyacentes, donde activa a la enzima guanidil ciclasa lo que provoca aumento del GMPc, un mediador de los efectos fisiológicos. La síntesis de ON puede ser regulada por anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) que reducen la producción de este gas así como los niveles basales de él por retroalimentación negativa.

Hay isoformas de NOs, la isoforma consecutiva calcio dependientes, conocida como endotelial (eNOs), la neural (nNOs) y la isoforma calcio independiente o inducible (iNOs), ésta última se encuentra en células como macrófagos, hepatocitos, neutrófilos, musculo liso. Además aumenta en la respuesta inmune mediada por el IFN gamma, TNF alfa y el lipopolisacarido bacteriano (LPS), los que generan altas concentraciones de NO que puede resultar toxico para las células

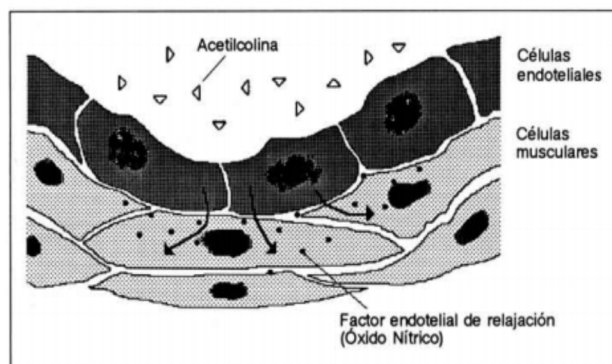
4.1. Localización del ON y mecanismo de acción

La nitroglicerina que relaja a las anginas se debe principalmente por la liberación de óxido nítrico en el organismo. Varios estudios han permitido deducir que no

solo se presenta en las células endoteliales si no también en el sistema nervioso, este gas se libera en grupos de neuronas que presentan receptores sinápticos para aminoácidos excitadores como el NMDA al ser activados en la membrana celular cambia la permeabilidad permitiendo que iones de sodio, potasio y calcio fluyan a través de ella, por lo que este movimiento de iones cambia de potencial eléctrico transmembranal, sucesivamente la entrada de calcio conlleva a la activación de otros procesos metabólicos.

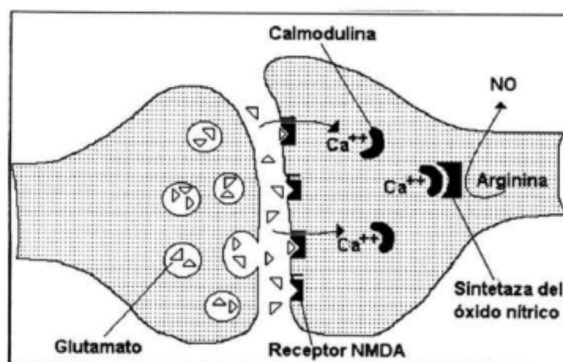
4.2. Descripción del proceso

El aumento de calcio intracelular lleva a la activación de la calmodulina, la cual a su vez modifica la síntesis de la enzima sintetasa de ON, el resultado de esta es la producción de ON dentro de la célula, el cual queda libre dentro del citoplasma de las células, este pasa a través de la membrana celular para actuar en las células blanco.



El factor endotelial de relajación se libera de las células endoteliales en respuesta a la activación de receptores de membrana, en este caso por la acetilcolina. Esta molécula, que ahora sabemos es el NO, difunde al espacio extracelular e interactúa con las células musculares induciendo una disminución en su grado de contracción.

El óxido Nítrico está presente en las células blanco, actúa a su vez en otra enzima denominada guanilato ciclasa, la cual determina al fin la síntesis del monofosfato cíclico el cual se sabe que es un metabolito intracelular. Siendo participe el ON como un segundo mensajero para procesos de aprendizaje y memoria en las células piramidales del hipocampo. Dos de los procesos en los que se presenta son el LTP y LDP que son los procesos de memoria a largo y corto plazo.



La activación de receptores sinápticos del tipo NMDA, permite que entre Ca^{++} al interior de la célula. El aumento de la concentración intracelular de Ca^{++} activa la proteína denominada calmodulina, y secundariamente, a la sintetasa de óxido nítrico. Esta enzima convierte a la arginina en NO y citrulina. El NO difunde a través de la membrana celular afectando el metabolismo de las células que posean la enzima guanilato ciclasa soluble en su citoplasma.

REFERENCIAS

- [1] Bredt, D.S. y Snyder, S.H, óxido nítrico como mensajero químico a nivel neuronal, 1992, pg.3-11.
- [2] Garthwaite, J., glutamato, óxido nítrico y señalización en el sistema nervioso, vol.14, 1991 pg.60-67.

Potencial post-sináptico excitador

QFB, Facultad De Ciencias Químicas, BUAP,
Puebla CP 72570, México.

ÁNGEL DEL ÁNGEL ANASTASIO

RESUMEN

Las neuronas tienen la capacidad transmitir información de unas células a otras. Esta propiedad no es un proceso pasivo de envío de mensajes cerrados, sino que en cada paso se realiza un análisis del mensaje, procesándolo y perfilando la exactitud sus contenidos. El paso de la información entre las neuronas se produce en la sinapsis. A través de ella, la actividad eléctrica de una neurona, denominada neurona pre-sináptica, influye la actividad de una segunda denominada neurona post-sináptica des-polarizando la membrana.

INTRODUCCIÓN

Mediante la bomba sodio-potasio se mantiene un pequeño excedente de potasio dentro de la célula, si estos canales se abren, el potasio tenderá a salir. Su salida (K^+) hiperpolarizará la membrana produciendo un PIP (potencial inhibidor postsináptico). En muchas sinapsis, los neurotransmisores inhibitorios abren

canales de cloro en lugar canales de potasio. Si la célula se encuentra en reposo no ocurrirá nada, pero si la célula se encuentra despolarizada por sinapsis excitatorias cercanas, la apertura de cloro servirá para que entre Cl^- y devolver a la célula a su estado de reposo, neutralizando PEP's.

El canal de sodio controlado por ligando (neurotransmisor) es la principal fuente de potenciales excitatorios post-sinápticos (PEP), cuando estos canales se abren, el sodio entra y se produce una despolarización. También ocurre con los canales de Ca^{+2} , que además de producir un PEP, desencadenará la migración de las vesículas sinápticas en el botón terminal, con la consecuente liberación de

neurotransmisor.

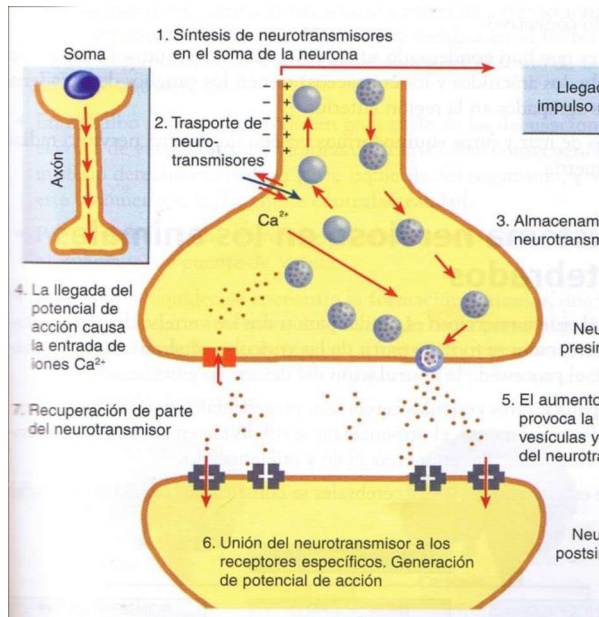


Figura 1. La mayoría de las sinapsis en las células de la corteza cerebral se encuentran situadas en las espinas dendríticas, que sobresalen de las dendritas como pequeños micrófonos en busca de señales. La comunicación entre las células nerviosas en estos puntos de contacto es lo que se conoce como transmisión sináptica.

1.-Tipos de sinapsis químicas en potenciales postsinápticos.

Hay dos tipos de sinapsis químicas:

1.1) Sinapsis inhibitoria: La unión del neurotransmisor al receptor produce una hiperpolarización de la membrana post-sináptica llamada potencial inhibitorio postsináptico, PIPS. El PIPS es igualmente un potencial graduado.

1.2) Sinapsis excitatoria: El potencial post-sináptico excitador se

produce por una despolarización parcial transitoria en un área muy pequeña de la membrana postsináptica.

Un potencial post-sináptico despolarizante se llama Potencial post-sináptico excitatorio (PPSE). A menudo los PPSE son consecuencia de la apertura de canales catiónicos de ligando. Estos canales permiten el paso de los tres cationes más abundantes (Na^+ , K^+ y Ca^{+2}), aunque la entrada de Na^+ es mayor que el Ca^{+2} o la salida de K^+ .

Un solo potencial excitador generalmente no inicia un impulso nervioso. Sin embargo, las despolarizaciones producidas por cada botón sináptico tienen un efecto sumatorio. Aunque un solo PPSE normalmente no inicia un impulso nervioso, la neurona post-sináptica sí se vuelve más excitable, ya que, está parcialmente despolarizada y, de tal modo cuando ocurra el umbral con lo cual se puede despolarizar el total de la membrana post-sináptica, generando así un impulso nervioso., (PPSE).

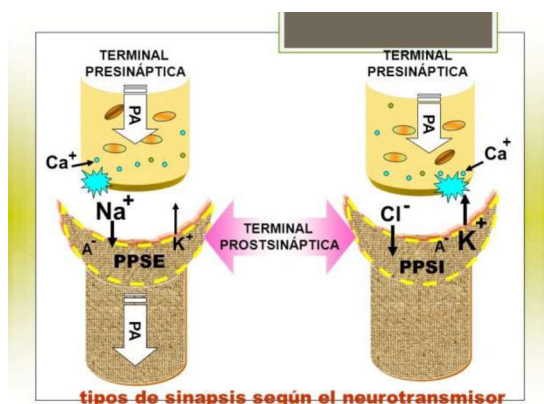
De este modo un neurotransmisor puede excitar la membrana post-sináptica (con un PEP o PPSE) o inhibirla (con un PIP o PPSI).

Las neuronas están constantemente bombardeadas por inputs sinápticos excitatorios e inhibitorios algunas son poderosas y algunas débiles, también es importante conocer el lugar donde se tiene el contacto, puede ser en las

espinas detriticas, en el árbol detritico o sobre el soma, estos inputs pueden reforzarse o cancelarse unos a otros mediante las sumas espaciales o temporales de los mismos.

Sumas espaciales. Refiere a la cantidad de estímulos recibidos por cantidad de estimulación espacial simultánea, es decir por el número de estímulos recibidos en los inputs, las sumas de los PEP y las resta con los PIP. Generalmente para desarrollar un potencial de acción en una célula post-sináptica necesita la estimulación de varios PEP y pocas con PIP para que la suma de potencial sea más positivo y genere un umbral, al contrario con los PIP que necesitan un estímulo mayormente inhibitorio para generar una hiperpolarización.

Sumas temporales se refiere a un potencial de acción generado por la suma de potenciales durante un tiempo y generan el potencial de acción post-sináptica cuando los estímulos se súper posicionan y son más cercanos en el tiempo de estímulo.



3.-Principales neurotransmisores

Un neurotransmisor (NT) es una sustancia química liberada selectivamente de una terminación nerviosa por la acción de un Potencial de Acción, que interacciona con un receptor específico en una estructura adyacente y que, si se recibe en cantidad suficiente, produce una determinada respuesta fisiológica. Para constituir un Neurotransmisor, una sustancia química debe estar presente en la terminación nerviosa, ser liberada por un Potencial de Acción y, cuando se une al receptor, producir siempre el mismo efecto. Existen muchas moléculas que actúan como Neurotransmisores y se conocen al menos 18 Neurotransmisores mayores, varios de los cuales actúan de formas ligeramente distintas.

Los aminoácidos glutamato y aspartato son los principales Neurotransmisores excitatorios del Sistema Nervioso Central. Están presentes en la corteza cerebral, el cerebelo y la Medula Espinal

REFERENCIAS

Vandder JA Fisiología Humana.

<http://ziickpaininfiniteoo.blogspot.mx/2011/11/transmision-sinaptica.html>

[http://www.ugr.es/~ramirezr/Template s/apuntes%203.pdf](http://www.ugr.es/~ramirezr/Template%20s/apuntes%203.pdf)

<http://ecaconnie.blogspot.mx/2012/04/potenciales-postsinapticos.htm>

Potencial post-sináptico inhibitorio

Jair Zuñiga-Enríquez

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla C.P. 72570, México.

Recibido, 26 de Noviembre de 2014

RESUMEN

La reacción inhibitoria causa una estabilización del potencial de membrana y /o una hiperpolarización alejando más a la neurona del umbral, a esta reacción se le denomina potencial inhibitorio post-sináptico (PIP) o potencial sináptico inhibitor (PPSI). En este proceso la membrana neuronal aumenta su permeabilidad a los aniones (Cl^-), dejándolos pasar dentro de la célula volviendo más negativo el interior; de este modo un neurotransmisor puede excitar la membrana post-sináptica (con un PEP o PPSE) o inhibirla (con un PIP o PPSI).

Palabras clave: reacción inhibitoria, neurona umbral, aniones, hiperpolarización, membrana post-sináptica.

1. INTRODUCCIÓN

Un potencial post-sináptico inhibitorio es generado por una hiperpolarización en la membrana post-sináptica, es decir, dicho neurotransmisor aumenta el potencial de membrana al hacer más negativo el interior de la neurona que cuando está en reposo, por lo cual resulta más difícil generar un impulso nervioso,

debido a que este potencial de membrana difiere del valor de umbral más que en el estado de reposo.

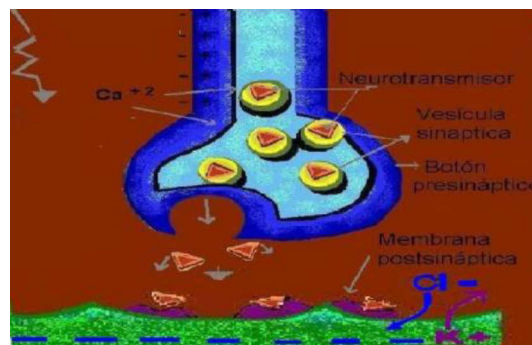


Figura 1. Potencial post-sináptico

En general, un potencial post-sináptico es dependiente del tipo y combinación de canal del receptor, la permeabilidad iónica del canal de iones, así como las concentraciones de los iones dentro y fuera de la célula, lo que determina si es excitatorio o inhibitorio. Los IPSP siempre quieren mantener el potencial de membrana más negativo que el umbral del potencial de acción y pueden ser vistos como un "hiperpolarización transitoria". EPSP y IPSPs compiten entre sí en numerosas sinapsis de la neurona, lo que determina si o no el potencial de acción en la terminal pre-sináptica se regenerará en la membrana post-sináptica.

Algunos neurotransmisores comunes implicados en los IPSP son el GABA y la glicina.

2. COMPONENTES

2.1 Tipos

Este sistema IPSP puede ser eficiente para poder alcanzar el nivel o rebasar el umbral EPSP para reducir la amplitud del potencial post-sináptico resultante. EPSP equivalentes e IPSP se anulan entre sí cuando se suman. El equilibrio entre los EPSP e IPSPs es muy importante en la integración de la información eléctrica producida por las sinapsis inhibitorias y excitatorias.

2.2. Factores

El tamaño de la neurona también puede afectar el potencial post-sináptico inhibitorio. Sumación temporal simple de los potenciales post-sinápticos se produce en las neuronas más pequeñas, mientras que en las neuronas más grandes un mayor número de sinapsis y los receptores ionotrópicos, así como una distancia más larga de la sinapsis para el soma permitiendo la prolongación de las interacciones entre las neuronas.

3. MOLÉCULAS INHIBITORIAS

Es claro que los aminoácidos están entre los neurotransmisores más abundantes en el sistema nervioso central, y que la mayoría de las neuronas utilizan ácido gamino butírico (GABA) y glicina. El GABA es sintetizado a partir de la descarboxilación del glutamato, mediada por la enzima glutamato descarboxilasa (GAD). Una vez sintetizado, el GABA es introducido en vesículas y está listo para salir de la neurona pre-sináptica. Cuando se produce el estímulo nervioso, el GABA es liberado de la neurona pre-sináptica y llega

hasta la neurona postsináptica donde es reconocido por los receptores (GABA-A) y (GABA-B). El GABA que no interacciona con los receptores es captado bien sea por la célula pre-sináptica o por las células gliales. Una vez allí, mediante la GABA transaminasa es degradado a semialdehído succínico que lo convierte a succinato. La glutamato descarboxilasa se halla en interneuronas, riñón, hígado, páncreas, ganglios autónomos, epífisis e hipófisis posterior; mientras la distribución de la GABA aminotransferasa es similar a la MAO: mitocondrias, médula espinal, nervios craneales, cerebelo, células gliales y células endoteliales productoras de líquido cefalorraquídeo.

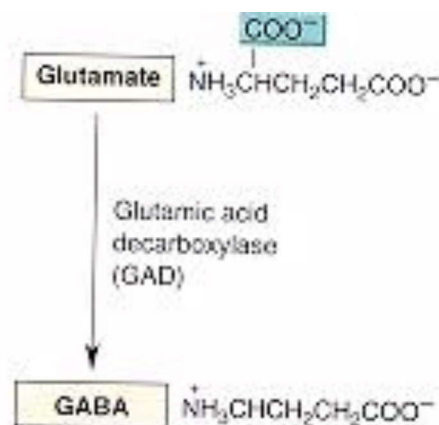
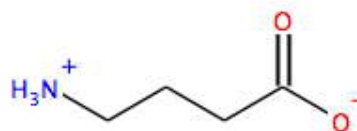


Figura2. Síntesis de GABA



Gamma-aminobutyric acid (GABA)

Figura 3. Molécula GABA

4. RECEPTORES INHIBITORIOS PARA GABA

Los receptores para GABA son de varios tipos; los ionotrópicos (GABA-A) y los metabotrópicos (GABA-B).

4.1 Los receptores ionotrópicos

Los receptores ionotrópicos juegan un papel importante en los potenciales post-sinápticos inhibitorios. El receptor GABA-A situado en la membrana plasmática del terminal post sináptico es el que se relaciona con los receptores de las BZD. Por su parte los receptores (GABA-B) y (GABA-C) ubicados en la membrana plasmática de los terminales pre y post sinápticos no tienen relación con los receptores benzodiazepínicos. Los receptores (GABA-A) abren canales de cloro y son por lo tanto inhibidores de la conducción del impulso nervioso. Los receptores (GABA-A) forman canales de cloro que están formados de varias subunidades. Gracias a los avances recientes en la clonación molecular, se ha logrado determinar que los receptores (GABA-A) contienen múltiples subunidades de receptores $\mu 5$. Asimismo, se ha sugerido que los múltiples receptores (GABA-B) son responsables de varias funciones metabotrópicas en el cerebro para la transmisión inhibitoria debido a su acoplamiento con proteínas de unión GTP.

Es un complejo oligomérico que tiene:

- Sitio para el canal iónico que es un canal de cloro.

- Sitios alostéricos adicionales de unión de otras drogas: benzodiazepinas, barbitúricos, esteroides, zinc y etanol.
- Sitio del agonista endógeno GABA: donde se une el ligando endógeno GABA y el cual es modulado por las drogas que se unen a los sitios alostéricos adicionales.
- Sitio de reconocimiento de baja afinidad preferentemente antagonizado por las benzodiazepinas.
- Sitio de reconocimiento de alta afinidad que es una forma desensibilizada del receptor.
- Sitio del agonista exógeno: sería el sitio de las BZD, las cuales aumentarían la unión del GABA con el sitio de reconocimiento del receptor GABA a.
- Sitio de los agonistas inversos: reducen el flujo de cloro inducido por GABA y son las beta carbolinas.
- Sitio de los agonistas parciales: poseen afinidad y actividad menor que el agonista total y son las ciclopirrolonas.
- Sitio del coagonista: es inhibitorio y es la glicina.
- Sitio de los antagonistas selectivos: bicuculina y SR95531.
- Sitio de los antagonistas no selectivos: tienen afinidad pero su actividad es nula, no influyendo sobre el canal de cloro, pero si antagonizan las acciones de los agonistas. Es el flumazenil.

El receptor GABA presenta cinco subunidades diferentes: alfa, beta, gamma, delta y epsilon. La subunidad alfa presenta seis isoformas.

- La subunidad beta presenta cuatro isoformas.

- La subunidad gamma presenta tres isoformas.
- La subunidad delta presenta una isoforma.
- La subunidad epsilon presenta dos isoformas.

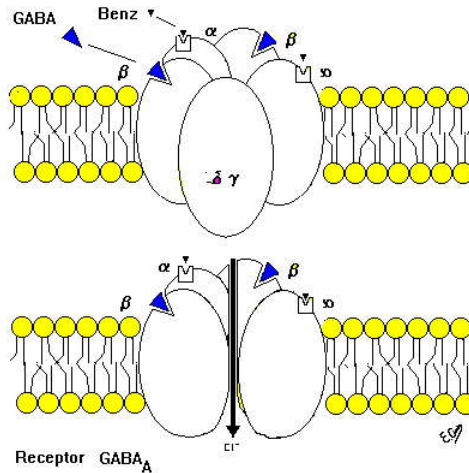


Figura 4. Receptor GABA-A

la salida de potasio al medio extracelular produciendo un potencial inhibitorio lento.

Además del canal iónico presenta:

- Sitio para el agonista no selectivo GABA.
- Sitio para el agonista selectivo 3APPA.
- Sitio para el antagonista no selectivo FACLOFEN.
- Sitio para el antagonista selectivo CGP35384.

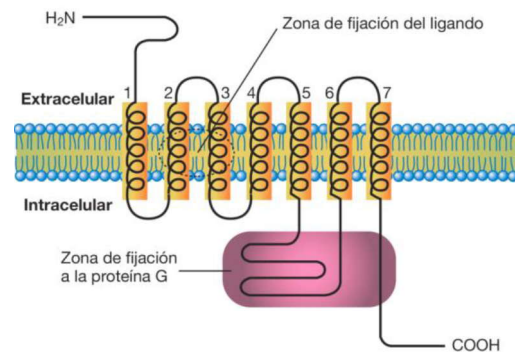


Figura 5. Receptor GABA-B

4.2 Receptores metabotrópicos

Se encuentra en la membrana plasmática tanto del terminal pre-sináptico como del terminal post-sináptico. No está emparentado con canales de cloro como el receptor GABA-A, sino que modulan canales de calcio y de potasio por una interacción con la proteína G y la adenil ciclasa. La unión de un agonista al receptor (GABA-B) pre-sináptico disminuye la entrada de calcio originando de esta forma menor liberación de glutamato y de monoaminas. La unión de un agonista al receptor (GABA-B) post-sináptico aumenta

REFERENCIAS

- [1]<http://bioquimicayfisiologia.blogspot.mx/2014/03/mecanismo-del-potencial-postsinaptico-inhibidor.html>
- [2]http://centrodeartigo.com/articulos-utiles/article_104370.html
- [3] Kuffler SW, Edwards C (noviembre de 1958). "Mecanismo de ácido gamma aminobutírico (GABA) acción y su relación con la inhibición sináptica". *J. Neurophysiol.* 21 (6):. 589-610 PMID 13599049 .
- [4] Vandder JA Fisiología Human

Proteínas del citoesqueleto

Emmanuel Reyes-Nicanor

Q.F.B. Facultad de Ciencias Químicas, B.U.A.P., Puebla CP 72570, México.

Recibido el 12/09/2014

RESUMEN

El citoesqueleto es una estructura tridimensional dinámica interna de las células, por lo tanto la idea de que es una masa amorfa y gelatinosa es equivocada. Las proteínas fibrosas que la forman son proteínas de estructura terciaria con forma de glomérulos, muchos de los cuales forman fibras.

Palabras clave: Estructura; Proteínas; Fibras.

1. INTRODUCCIÓN

El citoesqueleto es una matriz fibrosa de proteínas que se extiende por el citoplasma entre el núcleo y la cara interna de la membrana plasmática y únicamente se encuentra en células eucariotas. Ayuda a definir la forma de la célula e interviene en la locomoción y división celular. Es decir que el citoesqueleto no sólo da estabilidad a la célula como un esqueleto, sino que actúa como el músculo en el movimiento celular. Por tanto podríamos llamarlo también “citomusculatura”. Podemos agregar, que el citoesqueleto condiciona el movimiento de los organelos del interior de la célula y tiene gran importancia metabólica, dando un andamiaje a los procesos moleculares que se realizan en el citoplasma. El citoesqueleto es característico de las células eucariotas ya que está ausente en las procariotas. Por lo que podría ser un factor esencial en la evolución de las células eucariotas. De esta forma podemos enunciar las siguientes funciones del citoesqueleto:

- Define la forma y distribución de los componentes celulares, es decir, favorece la organización funcional.
- Mantiene la estructura y la forma de la célula.
- Participa en los mecanismos de endocitosis y exocitosis y en procesos de comunicación e interacción de la célula con sus adyacentes y con el resto del organismo.
- Interviene en los movimientos de las células eucariotas por medio de los filamentos de actina o por los microtúbulos.

- Facilita y/o promueve el movimiento y transporte intracelular de orgánulos por medio de proteínas motoras.
- Participa activamente en la mitosis y en los procesos de modulación de receptores de superficie.

2. SISTEMAS DE FILAMENTOS

Entre los años 1950-1960, la microscopia electrónica consiguió sacar a luz tres sistemas distintos de filamentos del citoplasma. Estudios bioquímicos e inmunológicos posteriores identificaron el conjunto específico de proteínas que caracteriza a cada sistema de filamentos. Los tres sistemas primarios de fibras que componen el citoesqueleto son: microfilamentos, microtúbulos y filamentos intermedios.

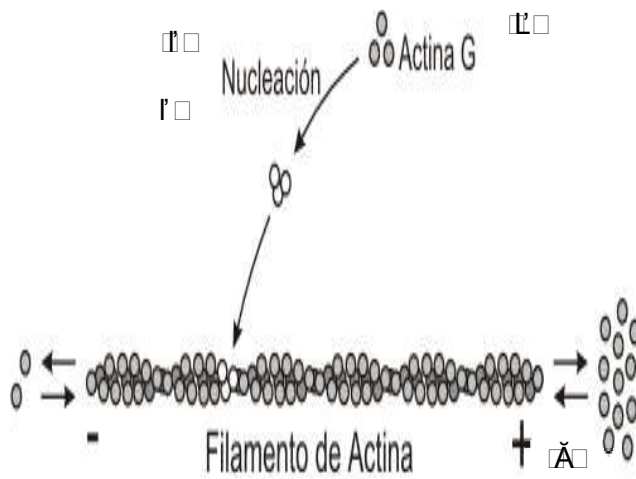
2.1. Proteínas Accesorias

Estos sistemas primarios de filamentos (microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos), están asociados a un conjunto de proteínas llamadas proteínas accesorias. Las proteínas accesorias cumplen distintas funciones y de acuerdo a estos roles se las clasifican en:

- Proteínas reguladoras: regulan los procesos de alargamiento (polimerización) y acortamiento (despolimerización) de los filamentos principales.
- Proteínas ligadoras: conectan los filamentos entre sí y con distintas estructuras celulares
- Proteínas motoras: sirven para la motilidad, contracción y cambios de forma celulares. También trasladan macromoléculas y orgánulos de un punto a otro del citoplasma.

3. MICROFILAMENTOS

Son las fibras más delgadas de 3-6 nm, están formados por la proteína actina, que también es la proteína celular más abundante. La asociación de estos microfilamentos de actina con la proteína miosina es la responsable de la contracción muscular. Los microfilamentos también pueden llevar a cabo los movimientos celulares, incluyendo desplazamiento, contracción y citocinesis (figura 1). **Figura 1.**



Polimerización y despolimerización de los filamentos de actina. (a) actina G, (b) nucleación, (c) polimerización y despolimerización.

La actina es la proteína base de los microfilamentos con funciones contráctiles, es también la proteína celular más abundante. La asociación de estos microfilamentos de actina con la proteína miosina es la responsable de la contracción muscular. Además la molécula de actina es globular y está compuesta de 375 aminoácidos. Cada monómero de actina se llama actina globular (actina G). La macromolécula posee 2 extremos opuestos que le permite interactuar con otros monómeros: un extremo positivo y otro negativo. Los monómeros en presencia de ATP, se polimeriza formando largas hélices dobles, denominadas actina F, o actina filamentososa. Para que se lleve a cabo esta polimerización el ATP debe convertirse en ADP, liberando la energía necesaria para el proceso. La actina tiende a polimerizarse (alargarse) y despolimerizarse (acortarse) a gran velocidad por el extremo positivo y a realizar los mismos procesos por el extremo negativo, a menor velocidad. Cada monómero en el filamento está rotado 166° dando así una apariencia de hélice a todo el filamento. (Figura 1).

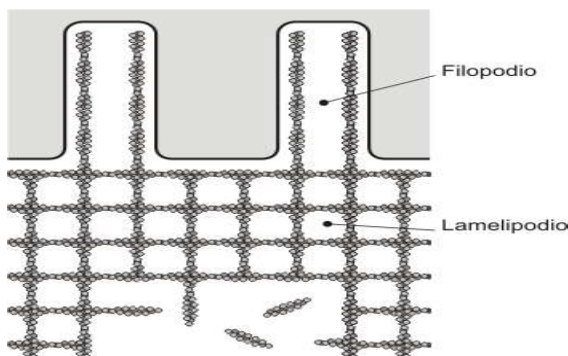


Figura 1.2. Distribución de los filamentos de actina en los filopodios.

4. MICROTÚBULOS

Los microtúbulos son tubos cilíndricos de 20-25 nm de diámetro. Están compuestos de la polimerización de un dímero de α y β tubulinas (proteínas globulares). Los microtúbulos actúan como un andamio para determinar la forma celular y proveen un conjunto de pistas para que se muevan los orgánulos y vesículas. Los microtúbulos también forman las fibras del huso para separar los cromosomas durante la mitosis y la meiosis. Cuando se disponen en forma geométrica dentro de cilios y flagelos, son usados para la locomoción (autopropulsión) o para mover líquido circundante o partículas. (Figura 2).

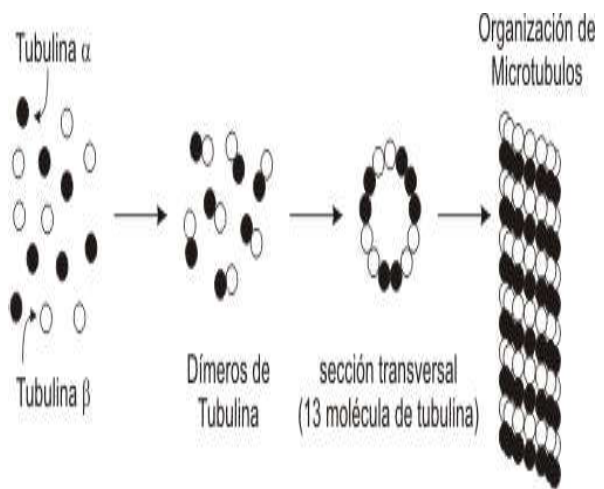


Figura 2. Polimerización de la tubulina a partir de las tubulinas α y β .

Como mencionamos anteriormente la tubulina forma polímeros. La tubulina es una proteína globular, de la que existen dos polipéptidos distintos aunque similares, la α tubulina y la β tubulina. La α y la β tubulina se asocian y forman dímeros. En presencia de GTP, los dímeros de tubulina se unen y forman un tubo cuya parte central se mantiene vacía. Al igual que la actina F, los microtúbulos manifiestan polaridad, un extremo tiende a la polimerización o despolimerización a mayor velocidad (extremo +) y en el otro extremo ocurre lo mismo pero a menor velocidad (extremo -).

Los microtúbulos se organizan a partir de centros organizadores especializados, que controlan su localización y orientación en el citoplasma. El centro organizador principal en las células animales es el

centrosoma, próximo al núcleo. El centrosoma está formado por estructuras en forma de anillo que contiene otra tipo de tubulina, la γ tubulina. Estos anillos actúan como centros de nucleación (crecimiento) de microtúbulos. Los dímeros de tubulina se añaden a los anillos de γ tubulina con una orientación específica, siempre el "extremo -" de cada microtúbulo queda dentro del centrosoma y el crecimiento se produce por el "extremo +" (figura 2.1).

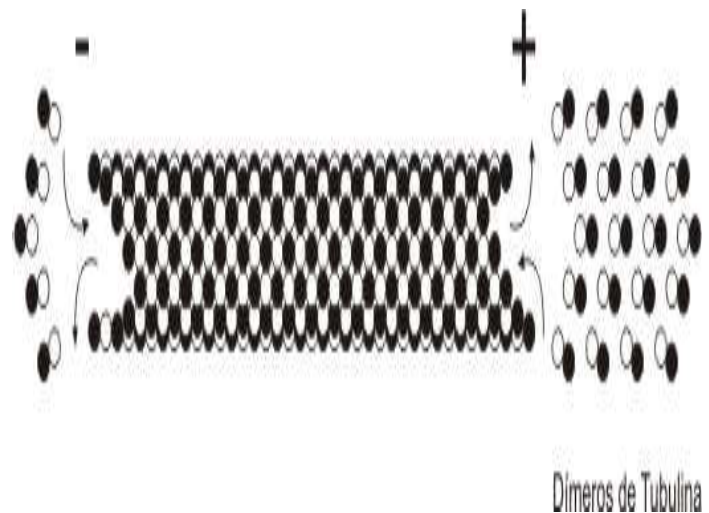


Figura 2.1. Extremos + y - de un microtúbulo

4.1. Clasificación de los microtúbulos

Las proteínas asociadas a los microtúbulos reciben el nombre de proteínas MAP (proteínas asociadas a los microtúbulos). Se considera que colaboran en el ensamblaje de los dímeros para formar y estabilizar a los microtúbulos.

Por su localización, los podemos clasificar en:

1. Citoplasmáticos (célula en interfase)
2. Mitóticos (fibra del huso)
3. Ciliares (en el eje de los cilios)
4. Centriolares (en cuerpos basales y centriolos)

1. Los microtúbulos citoplasmáticos

Los microtúbulos citoplasmáticos se forman (polimerizan, ensamblan) a partir del centrosoma, donde se produce la nucleación de las primeras moléculas de tubulina en medio de una red fibrilar de la matriz centrosómica, en presencia de una proteína reguladora: G-globulina. Esta servirá de molde para nuclear las 13 primeras tubulinas y bloquea el crecimiento y acortamiento en ese extremo.

Otra función importante que tienen es que son necesarios como vías de transporte de macromoléculas y orgánulos (vesículas, mitocondrias, etc.), en este proceso intervienen dos proteínas motoras quinesina y dineína.

En la neurona existe otra proteína motora asociada a los microtúbulos, la dinamina. También establecen la forma celular. En las neuronas se hallan en las dendritas y en el axón, donde son esenciales para el crecimiento de éste último, que depende del alargamiento de sus microtúbulos. Este alargamiento es dependiente de la

proteína motora dinamina, que provoca el deslizamiento de los microtúbulos, unos sobre otros.

También en las neuronas se ha descubierto una MAP reguladora, denominada tau, que estabiliza los microtúbulos. En la enfermedad de Alzheimer, caracterizada por el deterioro neuronal progresivo, está alterado el funcionamiento normal de esta proteína y por lo tanto se ve incrementada la inestabilidad de los microtúbulos imposibilitando el transporte axónico. Los microtúbulos mitóticos movilizan los cromosomas durante la mitosis y la meiosis. Los microtúbulos de cilios y flagelos crecen a partir de un cuerpo basal o cinetosoma de estructura idéntica a la de un centrosoma que actúa como centro de nucleación de dímeros de α - β tubulina. El cuerpo basal se encuentra por debajo de la membrana plasmática.

2. Mitóticos

Las proteínas mitóticas, llamadas también fibras del huso, permiten una correcta disposición de los cromosomas metafásicos en el plano ecuatorial y su posterior desplazamiento anafásico.

3. Ciliares

Permiten el movimiento a cilios y flagelos. Los cilios tienen una importante función en el árbol respiratorio: arrastran fluidos y partículas. En las trompas de Falopio se relacionan con el espermatozoide, ovocito, cigoto.

Tienen 2 proteínas accesorias:

Ligadoras: nexina, vaina interna, proteínas radiales.

Motoras: dineína ciliar.

4. Centriolares

Cada centriolo está formado por nueve tripletes de microtúbulos que forman unidos entre sí un círculo. El más interno se llama microtúbulo A y está completo (compuesto de trece protofilamentos). A él se unen dos microtúbulos: el microtúbulo B que comparte tres protofilamentos con el A y el microtúbulo C, el más externo, que comparte tres protofilamentos. Los tripletes se encuentran unidos por la nexina.

5. FILAMENTOS INTERMEDIOS

Los filamentos intermedios tienen 10 nm de diámetro y proveen fuerza de tensión (resistencia mecánica) a la célula. Según el tipo celular varían sus proteínas constitutivas. Podemos decir que existen varios tipos de filamentos intermedios:

- 1) Neurofilamentos, se encuentran en la mayoría de las neuronas.
- 2) Filamentos de desmina, presentes en todas las células musculares lisas y estriadas, ligan a las miofibrillas por sus lados. En las fibras lisas se asocian con los filamentos de actina.
- 3) Filamentos gliales, en las células del mismo nombre, que sirven de soporte en el cerebro, médula espinal y sistema nervioso periférico.
- 4) Filamentos de vimentina en células del tejido conjuntivo y en los vasos sanguíneos.
- 5) Laminofilamentos, forman la lámina nuclear, una delgada malla de filamentos intermedios sobre la superficie interna de la envoltura nuclear.
- 6) Filamentos de queratina o tonofilamentos, se encuentran en células epiteliales, en la epidermis, mucosas y glándulas. Importantes en la unión de hemidesmosomas y desmosomas, que cumplen una función mecánica. La filagrina, proteína accesoria ligadora, que une las fibras de queratina en donde se cruzan. Están formados por monómeros de citoqueratina clase I y II.

A diferencia de los microfilamentos y microtúbulos, los filamentos intermedios al agruparse pierden polaridad, por lo tanto no presentan extremo + y extremo – (**figura 3**).

Los filamentos intermedios están formados por seis tipos diferentes de subunidades proteicas que varían en tamaño y en secuencia. Se presentan a continuación en la siguiente tabla.

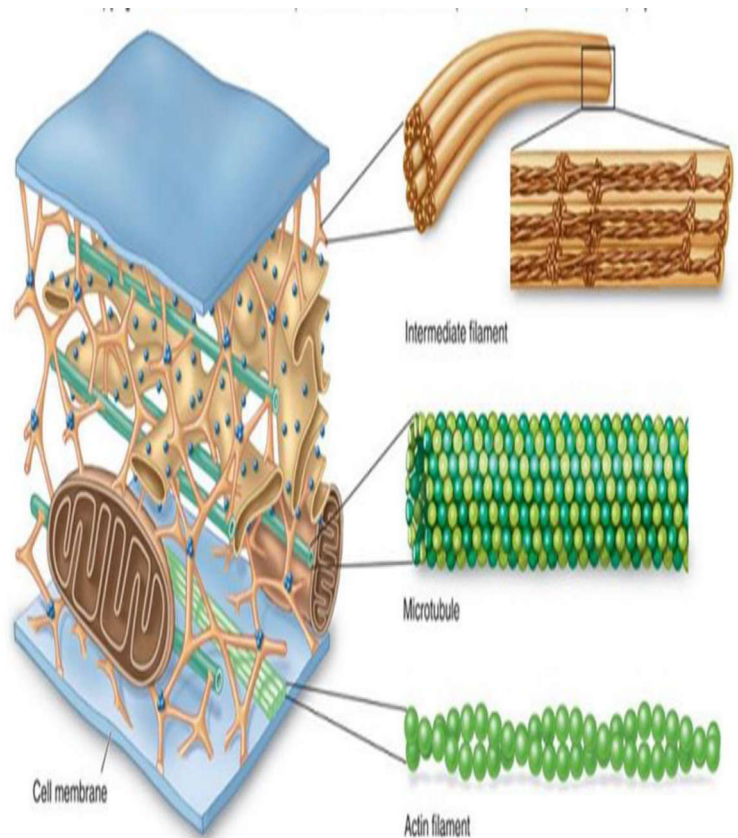
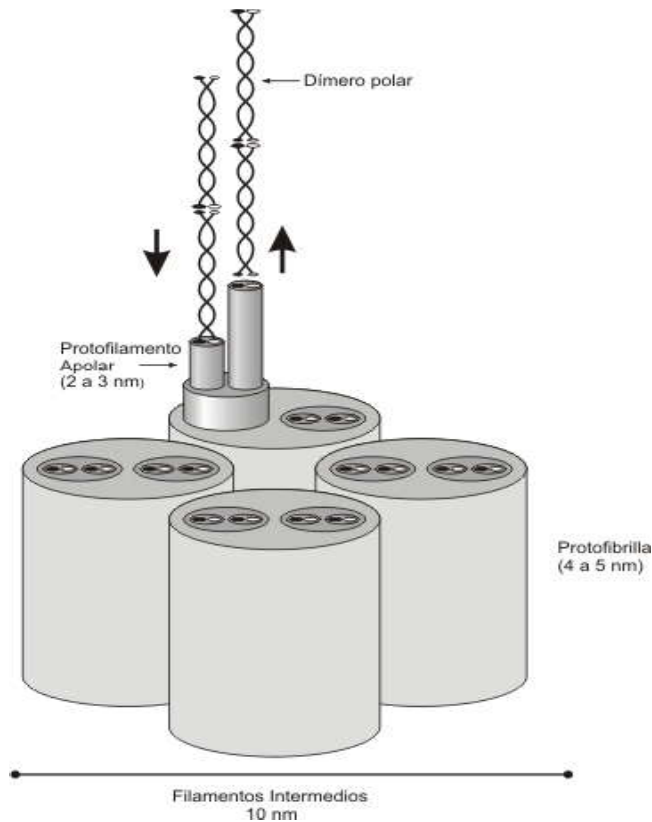


Figura 3. Estructura de los filamentos intermedios

Figura 4. Localización general del citoesqueleto



BIBLIOGRAFIA

- [1] Karp, G.; (1998) Biología Celular y Molecular; Ed. Mc Graw Hill Interamericana. México.
- [2] De Robertis, E.; Hib, J.; (1998) Fundamentos de Biología Celular y Molecular; El Ateneo. Bs.As.
- [3] Andreu JM. "Proteínas motoras del citoesqueleto". Noviembre 2012. http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/proteinas-motoras-del-citoesqueleto_769 . (25/01/2014).
- [4] Lodish, H.; (2005) Biología celular y molecular; Ed. Médica Paramericana, S. A. Colombia.

Proteínas del citoesqueleto de las células musculares

Esmeralda Cruz-Mixtega

Q.F.B., Facultad de Ciencias Químicas, B.U.A.P., Puebla CP 72570, México.

Recibido el 12/09/2014

RESUMEN

Desde el punto de vista mecánico la actividad del músculo se puede poner de manifiesto por un acortamiento, por el desarrollo de fuerza de tracción o por ambas cosas. Este recibe el nombre de contracción muscular, que son las interacciones actina-miosina y la actividad motora de las moléculas de miosina, troponina y tropomiosina. Y el pasaje del estado de actividad al de reposo se llama relajación muscular. En este artículo nos centraremos en el músculo estriado esquelético como base del movimiento y del desarrollo de la fuerza. Este proceso está controlado por el sistema nervioso central y permite producir fuerza motora.

Palabras clave: Actividad; Contráctil; Fuerza.

1. INTRODUCCIÓN

Para que se produzca el movimiento es necesario que se realice el mecanismo de contracción muscular, que depende de la transformación de energía química, almacenada en forma de ATP, a energía mecánica. Los músculos de contracción voluntaria, se denominan músculos estriados o esqueléticos y están innervados por neuronas motoras. La mayor parte de los músculos esqueléticos están unidos a zonas del esqueleto mediante inserciones de tejido conjuntivo llamadas tendones. Las contracciones del músculo esquelético permiten los movimientos de los distintos huesos y cartílagos del esqueleto. Los músculos esqueléticos forman la mayor parte de la masa corporal de los vertebrados.

El músculo se encuentra controlado por el sistema nervioso autónomo, este se encuentra rodeado por una capa de tejido fibroso conjuntivo que se denomina *epimisio*. Esta capa se prolonga en los extremos y se une a otras estructuras conjuntivas formando los tendones.

En la zona central del músculo se observan varias agrupaciones de fibras que se denominan fascículos y están envueltos en una capa de tejido conjuntivo denominada *perimisio*. En el interior de estos fascículos encontramos la célula muscular o fibra, que a su vez se encuentra envuelta en otra capa de tejido conjuntivo denominado *endomisio*.

Las fibras musculares, son células cilíndricas, largas y delgadas o también llamadas fusiformes, que contienen muchos núcleos y distribuidas de forma paralela y rodeadas de una membrana excitable eléctricamente que se denomina *sarcolema*.

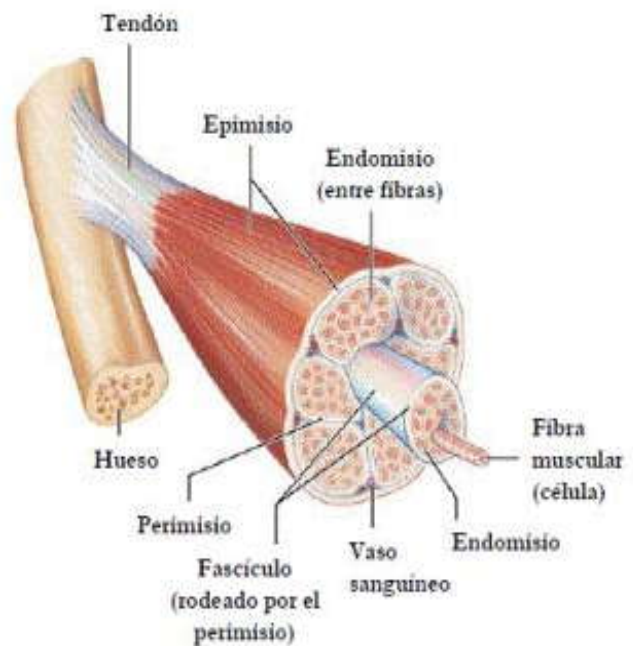


Figura 1. Estructura del músculo esquelético, la relación entre fibras musculares y los tejidos conjuntivos del tendón.

El citoplasma de estas células se denomina *sarcoplasma* y contiene proteínas contráctiles, glucógeno, enzimas, mitocondrias, núcleos y retículo sarcoplásmico. Se ha podido conocer la ultraestructura del músculo esquelético como son las miofibrillas que están

compuestas por miofilamentos distribuidos también de forma paralela al eje longitudinal de la fibra muscular. Los miofilamentos están formados por las proteínas contráctiles y pueden ser delgadas o gruesas.

Los filamentos gruesos están constituidos fundamentalmente por la proteína *miosina*. Los filamentos delgados están formados por las proteínas *actina*, *tropomiosina* y *troponina*. Estas proteínas son los componentes principales del sarcómero.

A lo largo de la miofibrilla se alternan bandas claras con bandas oscuras, las bandas claras se denominan *bandas I* y las oscuras *bandas A*. En el centro de la banda I se encuentra una línea que se denomina *Z*. En la parte central de la banda A se observa una zona menos oscura que se denomina *zona H* y que a su vez está cruzada en el centro por otra línea denominada *M*, esta *bandas son el resultado de la forma en que se encuentran dispuestas las miofibrillas, determinando así la estriación longitudinal dentro de la fibra muscular.*

La unidad funcional contráctil del músculo y que se repite a lo largo de la miofibrilla es la zona comprendida entre dos líneas *Z* y se denomina *sarcómero*. La banda I y la banda A, así como la zona H vienen determinadas por la distribución y superposición de los filamentos gruesos y delgados. De tal forma que la banda I está formada exclusivamente por filamentos delgados, mientras que la banda A lo está por la superposición de filamentos delgados y gruesos. La zona H que se encontraba en el interior de la banda A se debe exclusivamente a filamentos gruesos. Al realizar un corte transversal en la zona de superposición de los filamentos delgados y gruesos, podemos observar que cada filamento grueso está rodeado de seis filamentos delgados y a su vez cada filamento delgado está rodeado de tres filamentos gruesos.

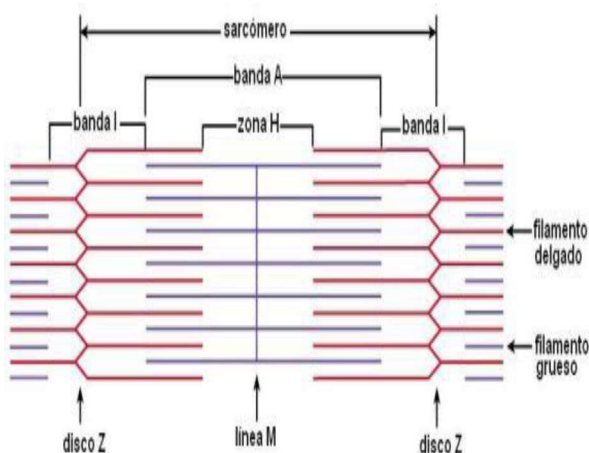


Figura 2. Se muestran las bandas claras y oscuras, así como la línea M durante la contracción.

2. Unidad motora

La encargada de transmitir los impulsos nerviosos y llevarlos hasta el músculo son las neuronas motoras o motoneuronas, controladas a su vez por centros nerviosos superiores que regulan la respuesta motriz. Los axones de las motoneuronas parten desde la medula espinal llegando hasta las fibras musculares. Cada axón poco antes de conectar con estas fibras se divide y ramifica en muchos terminales, cada uno de los cuales se contacta con una fibra a través de una estructura llamada placa motora. Algunas características de la placa motora son:

- Todas las fibras de la Unidad Motora son homogéneas en cuanto a propiedades histoquímicas, contráctiles y metabólicas.
- Las fibras de una misma unidad motora raramente están situadas una junto a otras, sino que se distribuyen ampliamente a lo ancho de áreas del músculo.

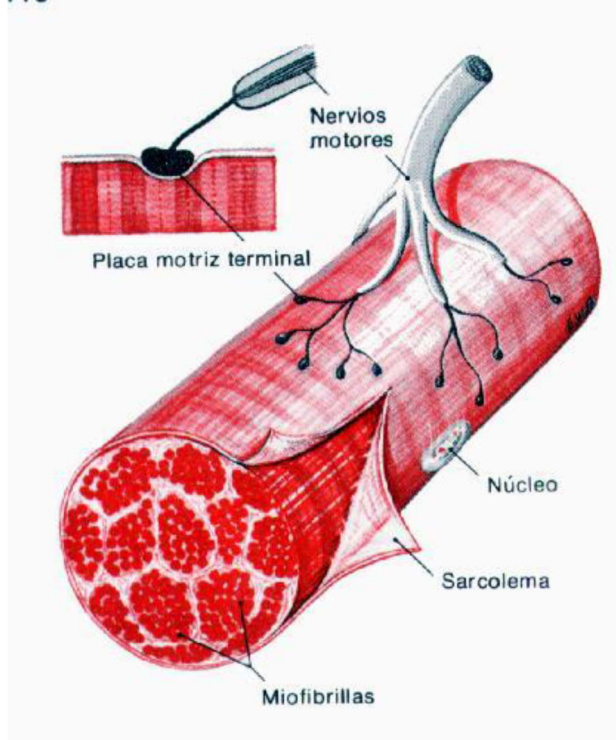
El término unión neuromuscular se refiere al axón terminal de una neurona motora junto con la placa motora terminal. El extremo distal de una terminal axonal contiene muchas vesículas rodeadas de membrana llamadas vesículas sinápticas.

En el interior de cada vesícula sináptica se encuentran miles de moléculas de neurotransmisores, pero en la placa motora sólo existe la acetilcolina (ACh). Cuando un impulso nervioso llega a la terminal, desencadena la producción de ACh.

Tenemos por tanto una unión entre dos estructuras, una neurona y una fibra muscular (sinapsis), pues bien, en el lado muscular de la hendidura sináptica, la placa motora terminal tiene receptores para la acetilcolina. La unión de la ACh con sus receptores desencadena una serie de acontecimientos que acaban con la contracción muscular.

2.1 Mecanismo de transmisión neuro-muscular del impulso nervioso

Figura 3. Se muestra la localización de la placa motora



El impulso nervioso o potencial de acción se transmite través del axón de la motoneurona, cuando llega al final del mismo provoca que se vierta al espacio sináptico la acetilcolina que contienen las vesículas sinápticas. La acetilcolina “flota” en la sustancia del espacio sináptico y llega hasta el sarcolema de la fibra, donde existen una serie de receptores que al unirse con la acetilcolina provocan la despolarización de la membrana que se transmite hasta el sarcoplasma a través del retículo sarcoplasmático.

Una vez realizada la transmisión a través del espacio sináptico, unos enzimas se encargan de romper (hidrolizar) la acetilcolina y dejar libres de nuevo los receptores para recibir nuevos impulsos.

3. Mecanismo de contracción muscular

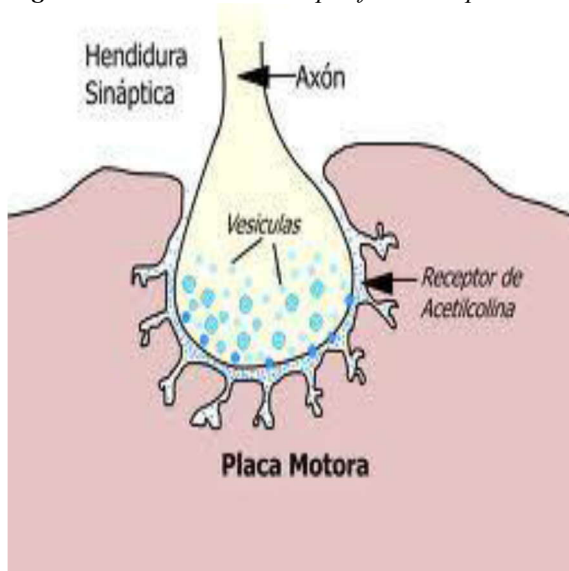
Cuando el músculo está relajado la Troponina se mantiene unida a la Tropomiosina (por la zona T) y a la Actina (por la zona I) de tal forma que tapa los sitios de unión de actina y miosina. Cuando llega hasta la fibra muscular el estímulo a través de la motoneurona se produce la despolarización del sarcolema que se transmite hasta las miofibrillas a través del sistema de túbulos (sistema T) del retículo sarcoplásmico.

Cuando el retículo sarcoplásmico se despolariza el Ca^{2+} que contiene en sus cisternas terminales se vierte en el citoplasma donde se unirá con la Troponina (En la zona C), esta unión hace que se debilite el enlace entre troponina y actina y permite que la tropomiosina se desplace lateralmente y deje al descubierto el sitio activo donde la actina se une con la miosina. Por cada Ca^{2+} que se une a la troponina se destapan 7 sitios de enlace para la miosina.

Es ahora cuando las cabezas de moléculas de miosina se unen a los sitios de enlace de actina y una vez unidos las cabezas de la miosina actúan como bisagras desplazándose y arrastrando a la cadena de actina (golpe activo, con gasto de ATP) para después romper espontáneamente este enlace y saltar hasta el sitio de unión siguiente.

De esta forma se produce el desplazamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina. La anchura de las bandas A permanece constante mientras que las líneas Z se juntan, se produce así la contracción muscular.

Figura 3.1. Localización específica de la placa motora.



MECANISMO DE LA CONTRACCIÓN EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

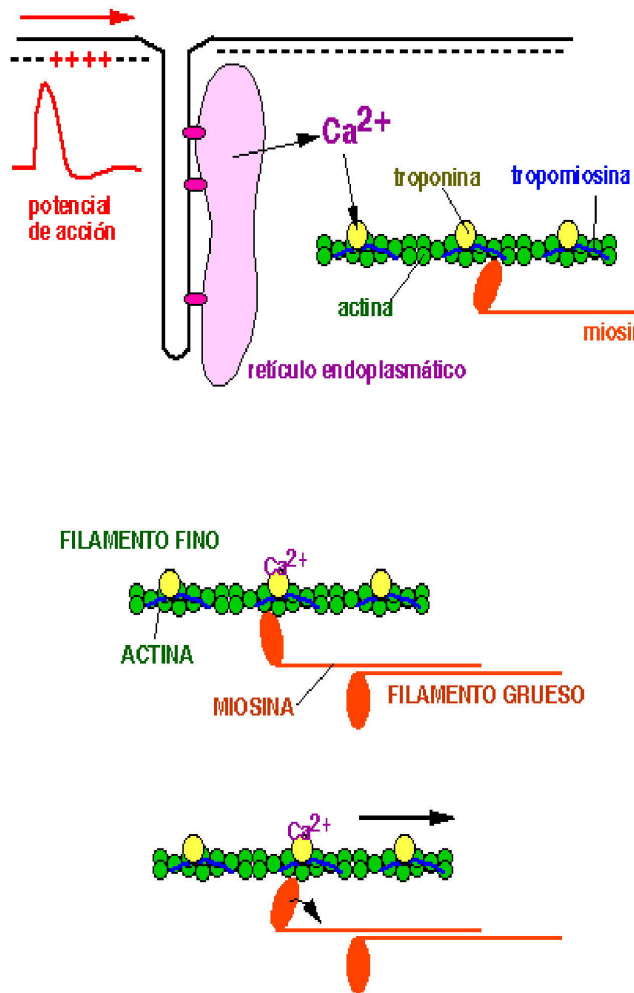


Figura 4. Mecanismo de contracción muscular 1) la cabeza de miosina tiene un sitio de unión a actina y un sitio de unión a ATP como un ATPasa para hidrolizar ATP, cuando el ATP se hidroliza hacia ADP y P, la cabeza de miosina queda activada cambia su conformación. Ahora está lista para unirse a las subunidades de actina.

4. Proteínas que forman el sarcómero

4.1 Miosina

Está constituida por dos cadenas polipeptídicas grandes, denominadas cadenas pesadas, que tienen una disposición de α -hélice en toda su longitud y otras cuatro de menor tamaño, denominadas cadenas ligeras. En un extremo, las cadenas pesadas forman estructuras globulares, denominadas cabezas globulares, a las que se unen las cadenas ligeras.

La miosina, en su conjunto, se ha observado que tiene actividad ATPasa y que se une a la forma

polimerizada de la actina. Al tratarla con tripsina, la miosina se separa en dos fragmentos: la meromiosina ligera (LMM), que forma filamentos pero no tiene ni la actividad ATPasa ni la de unión con la actina y la meromiosina pesada (HMM), que no forma filamentos pero mantiene las otras dos actividades.

Figura 5. Molécula de la miosina.

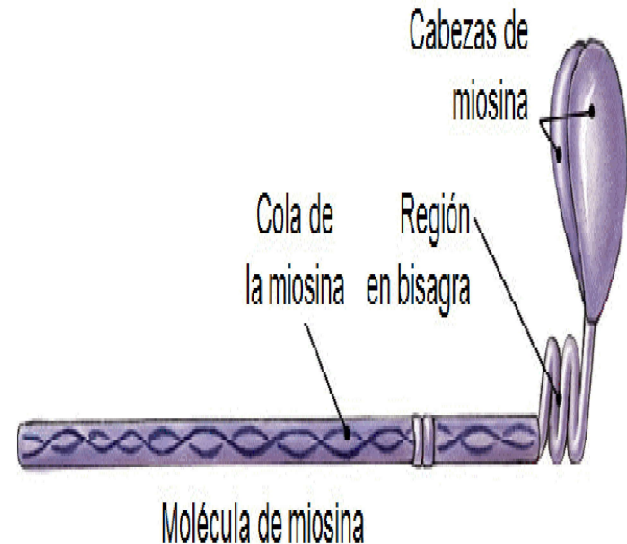
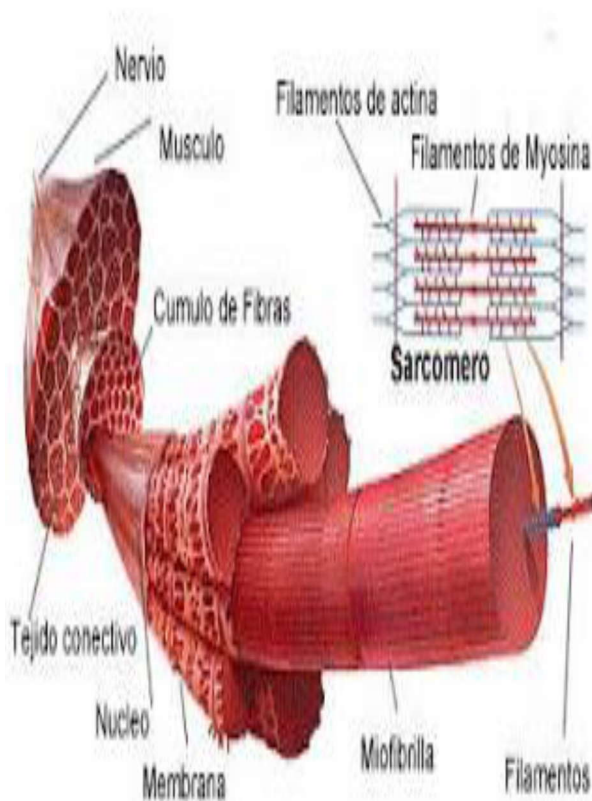


Figura 4.1. Los filamentos gruesos están constituidos fundamentalmente por la proteína miosina. Los filamentos finos o delgados están formados por las proteínas actina, tropomiosina y troponina.

Figura 5. Se muestra la localización del sarcómero

4.2 Actina

Proteína globular que forma microfilamentos, la cual puede encontrarse como monómero (actina G) o como parte de polímeros llamados filamentos (actina F)

En el músculo forma filamentos delgados, los cuales están formados por dos cadenas helicoidales de actina, que es el componente principal. A lo largo de esta cadena de actina, se enrolla una molécula de tropomiosina, que a su vez está formada por dos cadenas helicoidales y que en reposo está bloqueando los lugares de unión entre la actina y la miosina.

4.3 Troponina

La troponina está formada por tres complejos polipeptídicos: uno denominado C, que posee la capacidad de unirse a los iones calcio; otro denominado I, que se une a la molécula de actina y el tercero, denominado T, que se une a la tropomiosina. El complejo

de troponina se repite a lo largo del filamento delgado a intervalos fijos.

4.3 Tropomiosina

La tropomiosina es una proteína fibrosa que se une a lo largo del surco de los filamentos de actina. En el músculo estriado, cada molécula de tropomiosina se une a la troponina, la cual es un complejo de tres polipéptidos: troponina C (de unión a Ca^{2+}), troponina I (inhibidora), y troponina T (de unión a la tropomiosina). Cuando la concentración de Ca^{2+} es baja, el complejo de las troponinas con la tropomiosina bloquea la interacción de la actina y la miosina, por lo que el músculo no se contrae. A altas concentraciones, la unión del Ca^{2+} a la troponina C altera la disposición del complejo, retirando la inhibición y permitiendo que se produzca la contracción.

5. Relajación muscular

Una vez realizada la contracción, si no hay nuevos impulsos nerviosos que determinen la repetición del proceso visto. El Retículo sarcoplásmico comienza a reaccumular Ca^{2+} que pasa desde el sarcoplasma en un proceso que se realiza contra gradiente y requiere gasto de ATP. Así pues, tanto la contracción muscular para mantener los enlaces actina-miosina como la relajación para reaccumular Ca^{2+} en las cisternas del retículo necesitan energía. Cuando la concentración de Ca^{2+} en el sarcoplasma es lo suficientemente baja, la troponina queda libre de su unión con el Ca^{2+} , se une fuertemente a la actina, la tropomiosina recupera su posición inicial bloqueando los sitios activos de la actina. Se rompen los enlaces actina-miosina y el sarcómero recupera su longitud inicial. Si el proceso de entrada del retículo sarcoplásmico es inhibido por alguna causa aunque no haya nuevos impulsos nerviosos la relajación no se produce. Esto es lo que ocurre en actividades deportivas cuando el músculo está muy fatigado y escasea el ATP. El Ca^{2+} permanece en el sarcoplasma y se produce una contracción mantenida de forma involuntaria. Son los conocidos calambres.

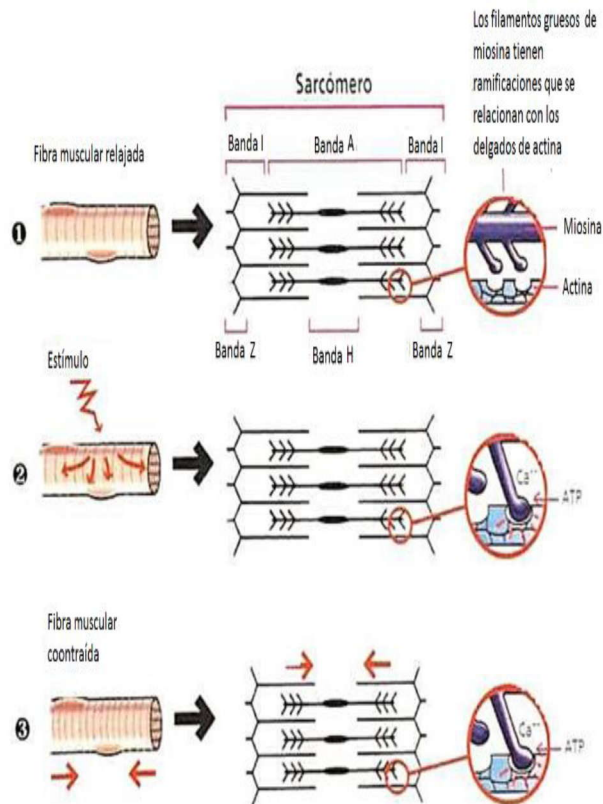


Figura 6. Asociación de la tropomiosina y la troponinas a los filamentos de actina. (A) La tropomiosina se une longitudinalmente a lo largo de los filamentos de actina, en el músculo estriado, se asocia con un complejo de tres troponinas troponina I (Tn I) troponina C (Tn C) y troponina T (Tn T). En ausencia de Ca^{2+} , el complejo de tropomiosina–troponina bloquea la fijación de la miosina a la actina. La unión de Ca^{2+} a la Tn C altera la disposición del complejo retirando la inhibición y permitiendo que la contracción tenga lugar. (B) Vista en sección transversa.

REFERENCIAS

- [1] Gray A Thibodean, Kevin T. Patton
Harcourt, Anatomía y Fisiología. 4ª. Edición.
- [2] Eckert, 2002. Fisiología Animal. Mecanismos y Adaptaciones. Randall, Burggren y French eds. 5a. Ed, Parte 2. Procesos Fisiológicos. Capítulo 10. Músculo y movimiento animal.
- [3] Astrand PO. Rodahl K. (1986) Fisiología del trabajo físico. Bases fisiológicas del ejercicio. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, pp, 31-100.
- [4] Guy y Hall. (2011). Tratado de fisiología médica. Duodécima edición. ELSEVIER. Barcelona, España.

Estructura y función de los receptores colinérgicos

Adi J. López

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Entrega, 26 de Noviembre de 2014.

RESUMEN

La acetilcolina es el primer neurotransmisor descubierto. Se sintetiza a partir de la colina sérica. La acetilcolina está formada por dos componentes acetato y colina, los cuales se unen mediante la acción de la acetilcolina transferasa, esta reacción tiene lugar en su mayor parte en los terminales nerviosos más que en otras regiones neuronales. Su fórmula química $\text{CH}_3\text{-CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3)_3$ que se libera de las vesículas sinápticas para propagar impulsos por la brecha sináptica perteneciente a axones de motoneuronas y neuronas colinérgicas, tanto pre y posgangliónicas, como parasimpáticas. Se encuentra en las neuronas motoras de la espina dorsal, en las neuronas preganglionares del SNA y en las neuronas posganglionares del SNP. Los receptores se dividen en dos tipos Nicotínicos y muscarínicos teniendo cada uno una estructura y función diferente.

Palabras clave: Acetilcolina, receptores, sistema nervioso central.

1. INTRODUCCIÓN

La acetilcolina de las terminaciones colinérgicas es sintetizada en el citoplasma neuronal a partir de la colina y de la acetilcoenzima A (AcCoA) mediante la acción de la enzima colinoacetil transferasa (ChAcT). Así, la acetil colina sintetizada tiene un nitrógeno cuaternario y un grupo acetilico.

Una vez sintetizada, la acetilcolina es almacenada en la terminal colinérgica presináptica de tres modos diferentes: a) en el interior de vesículas sinápticas, en ocasiones asociada a otro neurotransmisor (p.ej. adenosina, ATP, glutamato, sustancia P, etc.); b) asociada lábilmente a membrana intracelulares y susceptible, por lo tanto, de desprenderse con

facilidad, y c) de forma libre, disuelta en el citoplasma.

Puede ser liberada de tres modos diferentes: a) En condiciones de reposo, la acetilcolina disuelta en el citoplasma puede escapar de forma espontánea al espacio sináptico, insuficiente para el potencial de acción.

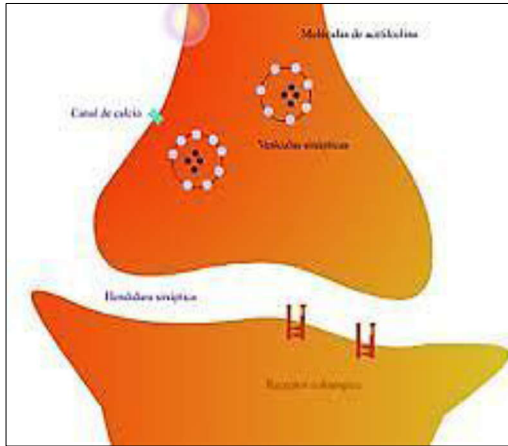
b) En condiciones de reposo, la liberación de forma constante y espontánea en forma cuántica, originando los "potenciales miniatura", la magnitud es pequeña para poder producir un potencial de acción.

c) Cuando un potencial de acción despolariza la terminación colinérgica, provoca de forma rápida y pasajera las aperturas de canales Ca^{+2} dependientes de voltaje de la membrana presináptica, lo que permite que el Ca^{+2} penetre, a favor del gradiente electroquímico.

2. RECEPTORES COLINERGICOS

Se dividen en dos categorías muscarínicos y nicotínicos. Esta distinción se hizo sobre métodos farmacológicos. Ciertas respuestas, como las provocadas por la excitación de fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas, así como las provocadas en la placa motora por activación de fibras motoras; eran emitidas por la nicotina y bloqueadas de manera selectiva por la turbocurarina. En cambio, las respuestas producidas por excitación de fibras posganglionares parasimpáticas eran emitidas por la muscarina y bloqueadas de forma selectiva por la atropina. A los receptores responsables del primer tipo de respuesta se les denomina nicotínicos y a los del segundo tipo, muscarínicos.

La biología molecular confirmó la existencia de estos dos tipos de receptores, cuya estructura, naturaleza y funciones son diferentes. Los receptores nicotínicos forman parte de un canal iónico cuya apertura controlan, mientras que los muscarínicos están asociados a diversos tipos de proteínas G mediante las cuales activan sistemas efectores de diversa naturaleza.



Ubicación de los receptores en las terminaciones de la neurona presináptica.

2.1 Receptor NICOTÍNICO

Es el prototipo de la familia de canales iónicos activos por receptor (de los que también forman parte los receptores de glicina, $GABA_A$, AMPA, $5-HT_3$ o glutamato). La activación del receptor nicotínico provoca la apertura del canal y el aumento de la permeabilidad iónica para cationes monovalentes y divalentes de diámetro menor a 8 Å. Por esta razón, el Na^+ y el K^+ pasan con facilidad y, en menor grado el Ca^{+2} y el Mg^{+2} . Así se provoca el potencial excitador. Esta respuesta es inmediata y de corta duración. Los receptores nicotínicos se encuentran en la membrana de la placa motora, en la membrana de las células ganglionares simpáticas y parasimpáticas, y en muy diversas localizaciones del SNC.

Está formado por cinco subunidades glucoproteicas de 55 kD, que se disponen rodeando una zona central que es el canal iónico, asemejando un pentágono. Se han descrito cinco tipos de subunidades, denominadas α , β , γ , δ y ϵ . El lugar de unión de la acetilcolina al receptor nicotínico está localizado en las interfaces de las subunidades, pero de las cinco interfaces, solo la alfa-sigma y la alfa-beta son capaces de unir ligandos en el músculo.

Existen tres subtipos de receptores muscarínicos: el NM o receptor nicotínico muscular, que se encuentran en la placa motriz, cuyos antagonistas más específicos son la tubocurarina y la alfa-bungarotoxina; el subtipo NN o receptor nicotínico neuronal periférico, que está presente en ganglios vegetativos y en células cromafines de la medula suprarrenal, cuyo antagonista más específico es el trimetafán; y el receptor nicotínico neuronal

central, localizado en diversas zonas del SNC, con varios antagonistas, con selectividad parcial.

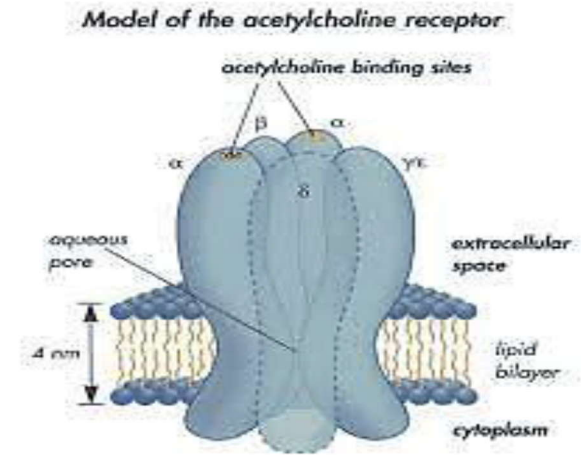


Fig.2 Estructura de receptores Nicotínicos

2.2. RECEPTOR MUSCARÍNICO

Son elementos esenciales de la transmisión colinérgica de muchos procesos fisiológicos. En el SNC hay pruebas de su implicación, además de la neurotransmisión, en el control motor, la regulación de la temperatura, la regulación cardiovascular y en la memoria. En el SNV periférico y plexos nerviosos, participan en la contracción del músculo liso, la génesis y la conducción de estímulos cardíacos, y secreciones exocrinas y endocrinas.

Existen cinco subtipos moleculares: M_1 a M_5 . Todos ellos presentan una estructura diferente a los nicotínicos. Pertenecen a las familias de receptores de membrana que presentan siete dominios transmembranales, asociados a proteínas G. Se encuentran distribuidos en neuronas del SNC, repartidos de forma irregular, ubicados en zonas neuronales, dendritas y terminaciones axónicas tanto de neuronas colinérgicas como no colinérgicas. Dentro del SNV, en las paredes de neuronas ganglionares, incluidas las de los plexos gástricos, se encuentran receptores M_1 . En los tejidos periféricos, los receptores M_2 predominan en el corazón (nodos sino auricular y auricular, y músculo auricular) y, en mucho menor grado, en otras células musculares lisas. Los receptores M_3 se encuentran en las células musculares lisas y en células endoteliales. Los M_4 están presentes en neuronas ganglionares, vasos deferentes, útero

glándulas secretoras y musculo liso. Los M5 son los menos numerosos; aparecen en el cerebro (neuronas dopaminérgicas), y en musculo liso de arterias y arteriolas cerebrales y extracerebrales.

tipo de proteínas G o de isoforma este expresada en la célula.

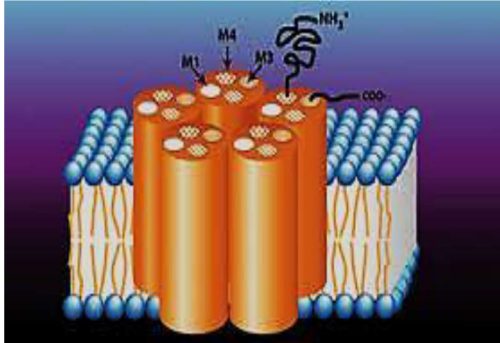


Fig.3 Estructura de los receptores Muscarínicos

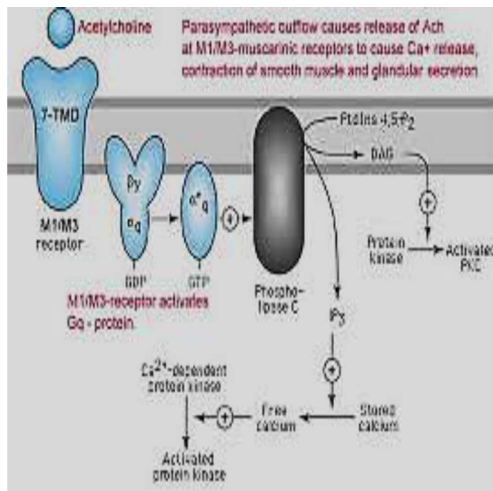


Fig.4 Funcionamiento de receptor muscarínico

2.3. Activación

Ejercen sus efectos a través de la proteína G. Dependiendo de la naturaleza de la proteína G, esta interacción activa el sistema de segundos mensajeros a través de tres vías fundamentales inhibición de la enzima ciclasa, estimulación de la hidrólisis de fosfoinosítidos y regulación de la apertura d un canal ionice. Se clasifican en dos grandes grupos:

a) M1/M2/M3 están acoplados a estimulación de fosfolipasa C (PLC) y para los M1 también a la MAP cinasa, operando por un grupo de proteínas G insensibles a las toxinas.

b) M2/M4 cuyas acciones están medidas por proteínas G sensibles a PTX (G_i y G_o). No obstante la posibilidad que la activación de un sistema u otro dependa de qué

REFERENCIAS

- [1]. Jesus F, Juan A. (2009) FAMACOLOGIA HUMANA
- [2]. Renfigo A, Tapiero C, Spinel C. (2005) Receptores GABA A (ácido γ aminobutírico) y su relac
- [3]. Bioquímica Ambiental (Receptores Colinérgicos) http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambienta/tema12/tema%2012-receptores-colinergicos.htm

Estructura y función de la calmodulina

José Antonio Valencia Pérez

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido, 28 de Noviembre de 2014.

RESUMEN

La calmodulina es una proteína ácida intracelular, de bajo peso molecular y muy termoestable que se localiza principalmente en cerebro, testículo y músculo liso. Es expresada por todas las células eucariotas.

Actúa como receptor del ion calcio de forma reversible, y cuando se encuentra unido a este, regula gran variedad de enzimas entre otras funciones.

Palabras clave: CaM, proteína, receptores, Ca^{2+}

1. INTRODUCCIÓN

El citoplasma de las células contiene varias proteínas que específicamente unen Ca^{2+} . Una de las más abundantes es calmodulina que constituye el 1% de la masa total de proteínas de la célula. Calmodulina es una proteína de cadena polipeptídica simple constituida por 148 residuos aminoácidos que se encuentran en todas las células de eucariotes. Funciona como un receptor intracelular de Ca^{2+} debido a que posee cuatro sitios de alta afinidad a Ca^{2+} por lo tanto es lógico suponer que una importante fracción del calcio total citoplasmático en reposo está unido a esta proteína.

2. UNION DE Ca^{2+}

La calmodulina posee dos terminales globulares conectados por una larga alfa hélice. Cada extremo globular tiene dos motivos EF hand. (Figura 1)

La unión de Ca^{2+} se hace en forma cooperativa de modo tal que la unión del primer ion Ca^{2+} aumenta la afinidad de los motivos EF restantes.

La unión de Ca^{2+} a los cuatro motivos EF hand de calmodulina induce un cambio conformacional de la molécula que permite su unión a otras proteínas de la célula. En esas condiciones, residuos de la alfa

hélice se desenrollan formando una bisagra que permite que la molécula se doble sobre sí misma envolviendo a la proteína destinataria.

Las regiones N- y C- terminales se aproximan una a la otra y se unen por sus superficies hidrofóbicas formando un túnel ocupado por la proteína destinataria.

3. ESTRUCTURA

La Calmodulina es una proteína pequeña, compuesta aproximadamente por 148 aminoácidos y con un peso aproximado de 16706 Daltons. Está formada por una única cadena polipeptídica y presenta un dominio globular N-terminal y un dominio globular C-terminal unidos entre sí por una hélice alfa. Cada uno de estos dominios presenta dos lugares de unión al calcio están formados por 12 residuos aminoácidos, rodeados por dos hélices que pueden adoptar una amplia distribución de la apertura de los ángulos.

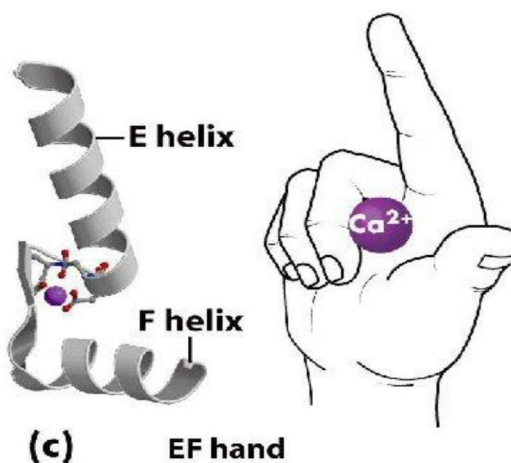


Figura 1: Sitios de unión de Ca^{2+} cuya función es detectar los niveles de calcio, están formados por motivos hélice-bucle-hélice llamados mano (según Kretsinger R.H. *Annu. Rev. Biochem.* 45, 241 [1976])

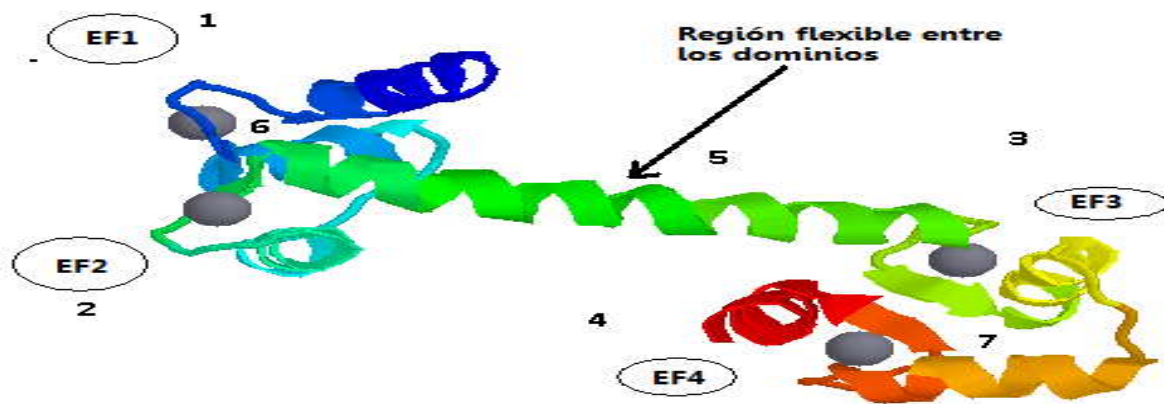


Figura 2: Estructura tridimensional de Calmodulina (CaM), donde se presentan los dominios globulares y los sitios de unión al Ca^{2+}

La proteína presenta dos dominios aproximadamente simétricos, separados por una región en forma "de gozne" de carácter muy flexible. El calcio participa en un sistema intracelular de señalización actuando como un segundo mensajero para los estímulos iniciales.

- 1) Sitio de unión del ion calcio Ca^{2+} (Motivo EF hand 1).
- 2) Sitio de unión del ion calcio Ca^{2+} (Motivo EF hand 2).
- 3) Sitio de unión del ion calcio Ca^{2+} (Motivo EF hand 3).
- 4) Sitio de unión del ion calcio Ca^{2+} (Motivo EF hand 4).
- 5) Región flexible que separa a los dominios globulares formada por una alfa hélice.
- 6) Dominio globular N- terminal en el cual se encuentran los motivos EF hand 1 y 2 unidos por un circuito corto de aproximadamente 12 residuos.
- 7) Dominio globular C- terminal en el cual se encuentran los motivos EF hand 3 y 4.

4. FUNCIÓN

CaM regula en muchos procesos cruciales tales como el metabolismo, la apoptosis, la contracción del músculo liso y la liberación de neurotransmisores. CAM es expresado en muchos tipos de células y puede tener diferentes localizaciones subcelulares, incluyendo el citoplasma, orgánulos dentro de, o asociado con el plasma o las membranas de orgánulos.

Muchas de las proteínas a las que se une CaM son incapaces de unirse a sí mismas al calcio y por esta razón utilizan la CaM como un sensor de calcio y

transductor de señales. CaM también puede hacer uso de las reservas de calcio en el retículo endoplasmático y el retículo sarcoplásmico.

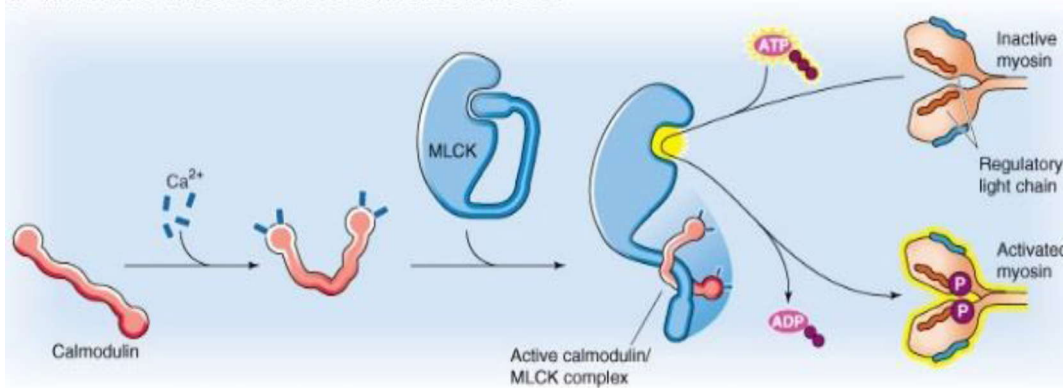
CaM puede someterse a modificaciones post-traduccionales, tales como la fosforilación, acetilación, metilación y la escisión proteolítica, cada uno de los cuales tiene potencial para modular sus acciones.

4.1 LA CALMODULINA ES CAPAZ REGULAR LA CONTRACCIÓN DEL MUSCULO LISO

El proceso inicia con la unión de calcio a los motivos EF hand en la calmodulina formando así el complejo calcio-calmodulina, la unión del calcio induce un cambio conformacional en la calmodulina como ya se había mencionado en párrafos anteriores permitiendo así la unión a otra proteína, en este proceso se une a la cinasa, de tal manera que al unirse esta, la va a activar formando un nuevo complejo denominado complejo Calcio Calmodulina -Cinasa, el cual va a fosforilar las cadenas ligeras de cada una de las cabezas de miosina produciendo así la contracción del músculo.

Cuando el calcio ya no se une más a la calmodulina, ya no podrá formarse el complejo y de esta forma comienza el proceso de relajación del músculo. (Figura 3)

B INITIATION OF CROSS-BRIDGE CYCLING IN SMOOTH MUSCLE



© Elsevier Ltd. Boron & Boulpaep: Medical Physiology, Updated Edition www.studentconsult.com

Figura 3: La contracción muscular inicia con la unión de Ca^{2+} a calmodulina formando un complejo Ca^{2+} - Calmodulina, continúa con la unión de este complejo a Miosina quinasa (MLCK) formando un nuevo complejo llamado Miosina quinasa - Calmodulina, activando así a esta proteína para fosforilar las cabezas de miosina.

4.2 LIBERACIÓN DE NEURO-TRANSMISORES.

Las vesículas que no se encuentran en los sitios activos están agrupadas en el citoplasma presináptico, unidas entre sí o a la actina, gracias a una proteína, la sinapsina I, ubicada en la membrana de las vesículas.

Cuando esta proteína es fosforilada se despegan las vesículas de los filamentos o de las otras vesículas. La fosforilación es catalizada por una quinasa II-

dependiente de calmodulina que es, también, calcio-dependiente. Esto significa que al entrar el ion calcio, se inicia el proceso de separación de vesículas del citoesqueleto para movilizarse a sitios activos. Como éstos se ubican alrededor de los canales de entrada de calcio se producirá una rápida fusión de vesículas a la membrana del terminal. (Figura 4)

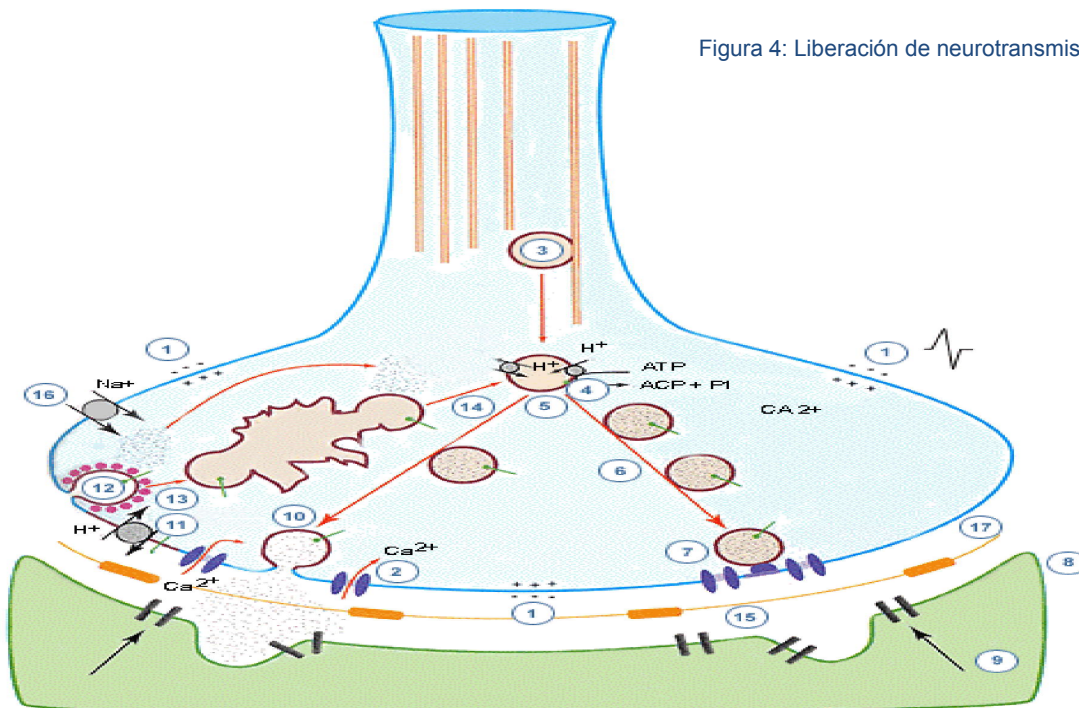


Figura 4: Liberación de neurotransmisor

1. Activación del terminal nervioso porque es invadido por un potencial de acción o por una despolarización.
2. Apertura de canales de Ca^{2+} y entrada de Ca^{2+} formándose microdominios con alta concentración del ion.
3. Vesículas sinápticas que viajan por flujo axoplasmático desde el soma.
4. Bomba de protones en la pared vesicular.
5. Vesícula sináptica.
6. Vesículas sinápticas ancladas al citoesqueleto por sinapsina.
7. Vesículas sinápticas ubicadas en el sitio activo.
8. Membrana post-sináptica.
9. Receptores post-sinápticos.
10. Vesícula sináptica en proceso de exocitosis liberando su neurotransmisor.
11. Membrana de vesícula fusionada con membrana del terminal a través de la cual ocurre liberación no-cuántica del neurotransmisor.
12. Vesícula sináptica en recuperación que tiene en su membrana clatrina (vesículas con halo).
13. Fusión de vesículas con halo a la membrana de endosomas.
14. Formación de vesículas desde los endosomas.
15. Sistema de enzimas hidrolíticas de degradación del neurotransmisor.
16. Sistema de recepción del neurotransmisor.
17. Receptores presinápticos al neurotransmisor liberando: autorreceptores.

REFERENCIAS

- [1]. Taleisnik, S. (2006) Receptores celulares y la transducción de señales. Temas de Biología Celular. Editorial: Córdoba Primera edición, Argentina
- [2]. Matthew N. Bruce M. Bruce A. (2006) Berne y Levy Fisiología. Editorial Elsevier Cuarta edición. España
- [3]. Latorre R. López J. Bezanilla F. Llinas R. (1996) Biofísica y fisiología celular. Universidad de Sevilla. España
- [4]. <http://artigoo.com/practicas-estructuras-de-macromoleculas-parte-1-bioquimica>
- [5] http://www7.uc.cl/sw_educ/neurociencias/html/081.html

Estructura y función de los receptores a la hormona luteinizante

Claudia Sánchez

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido, 12 de Noviembre de 2014.

RESUMEN

La hormona luteinizante (LH), pertenece a las hormonas gonadotropinas junto con la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona gonadotropina coriónica (hCG). Se produce en la glándula pituitaria anterior y se regula por la hormona liberadora de gonadotropina. Se encarga de desencadenar la ovulación y producir testosterona.

Los receptores a esta hormona se encuentran en las células gonadales, en la membrana plasmática. Estos receptores son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G.

Palabras clave: hormona luteinizante, LH, receptor, receptor a hormona luteinizante, hormona gonadotropina.

1. INTRODUCCIÓN

La hormona luteinizante, también conocida como lutropina, abreviada como LH, es una hormona perteneciente al grupo de las gonadotropinas, en el cual también se encuentran la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona gonadotropina coriónica (hCG).

Es producida por la glándula pituitaria anterior, también conocida como hipófisis. Su secreción es regulada de manera positiva por el decapeptido hipotalámico hormona liberadora de gonadotropina, y regulada de modo negativo por efectos de retroalimentación de los esteroides gonadales y el péptido gonadal inhibina.

En las mujeres, un aumento de esta hormona (pico de LH) desencadena la ovulación. En los hombres, estimula a las células de Leydig para que produzcan testosterona, por lo que se conoce también como hormona estimulante de las células intersticiales, ICSH.

La presencia de receptores a gonadotropinas se halla casi restringida a poblaciones de células gonadales. En algunos estudios se han

identificado receptores a esta hormona en el endometrio, el miometrio, las trompas de Falopio y el cerebro humano. En el ovario el receptor se expresa en células diferenciadas de la granulosa, luteínicas, de la teca e intersticiales.

2. ESTRUCTURA DE LA HORMONA LUTEINIZANTE

La hormona luteinizante es una glucoproteína dimérica, es decir, está compuesta por dos unidades polipeptídicas o subunidades: la subunidad α -(α -LH) y la subunidad β -(β -LH) (figura 1), unidas mediante enlaces disulfuro.



Figura 1. Hormona luteinizante

2.1 Subunidad α :

- Está formada por 92 aminoácidos
- Se encuentra presente en otras hormonas: la hormona estimulante del folículo (FSH), la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la tireotropina (TSH).
- Su gen se encuentra en el cromosoma 6q 12.21.

2.2 Subunidad β :

- Está formada por 121 aminoácidos.
- Es específica de la hormona luteinizante.
- Le confiere su función biológica específica siendo responsable de la

interacción de la hormona con su receptor celular.

- Su gen está localizado en el grupo de genes LHB/CGB del cromosoma 19q13.32.

3. RECEPTORES

Los receptores a las hormonas gonadotropicas están localizados en la membrana plasmática de las células gonadales, donde interactúan con las hormonas presentes en el líquido extracelular.

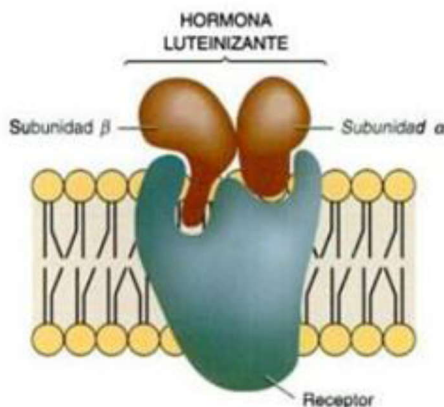


Figura 2. Interacción de las subunidades α y β de LH con el receptor a LH de las células de Leydig de rata.

Si bien los receptores se expresan en concentraciones relativamente bajas, muestran alta afinidad y especificidad. La interacción entre la hormona dimerica y el receptor lleva a un cambio conformacional en el receptor, que a su vez activa un sistema de señales asociados con la membrana y acoplado con la proteína G.

Estos receptores son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G, donde se incluye a los receptores de la GnRH, a los receptores β -adrenérgicos, a los receptores α -adrenérgicos y a los receptores dopaminérgicos. Los miembros de esta superfamilia de receptores contienen un dominio extracelular hidrófilo, un dominio transmembrana hidrófobo y un dominio intracelular.

De las hormonas gonadotropicas, el receptor a la hormona luteinizante ha sido más estudiado que el receptor de FSH. Dado que tanto la LH como la hCG se unen a un solo receptor, el receptor de la LH también se conoce como receptor LH/CG.

3.1 Estructura de receptor LH/CG:

El receptor a LH/CG es un polipéptido monocatenario de 674 aminoácidos en ovario y 669 aminoácidos en testículo. Debido a la afinidad levemente superior de la hCG por este

receptor, así como a la disponibilidad de preparados de hCG purificada, muchas de las propiedades del receptor LH/CG han sido determinadas con el uso de hCG como ligando.

Una característica de los receptores que se acoplan con el sistema de señales asociado con la proteína G, es que la región transmembrana del receptor atraviesa la membrana celular siete veces (figura 3).

Si bien el dominio C-terminal intracelular es corto para un miembro de esta familia, el receptor a LH/CG posee cierto número de sitios potenciales de fosforilación que se ha demostrado que son importantes para la activación y la desactivación de proteínas en receptores relacionados.

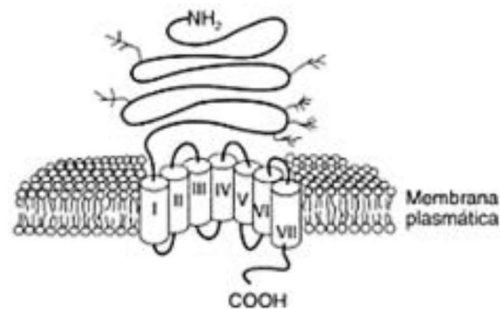


Figura 3. Receptor de LH/CG.

El dominio extracelular del receptor a LH/CG es grande y comprende cerca de la mitad de los aminoácidos. Se ha demostrado que la presencia de este dominio es necesaria y suficiente para la fijación de la hormona, esta región extracelular también es notable porque contiene 13 copias de una repetición rica en leucina. Es posible que esta repetición permita la formación de hélices anfipáticas, que tal vez posibiliten que la superficie hidrófila del dominio extracelular interactúe con el dominio hidrófobo transmembrana, lo que teóricamente proporcionaría un mecanismo para la activación del receptor después de la formación del complejo hormona-receptor.

Estudios sugieren que la hCG entra en contacto con su receptor en la región del dominio extracelular a nivel de los residuos 21 al 38, 102 al 115 y 253 al 272.

4. TRANSMISIÓN DE SEÑALES DE SEGUNDOS MENSAJEROS

Los receptores a LH y FSH están acoplados con un subgrupo de proteínas reguladoras que se unen al guanosin trifosfato (GTP), o proteínas G. Las proteínas G son

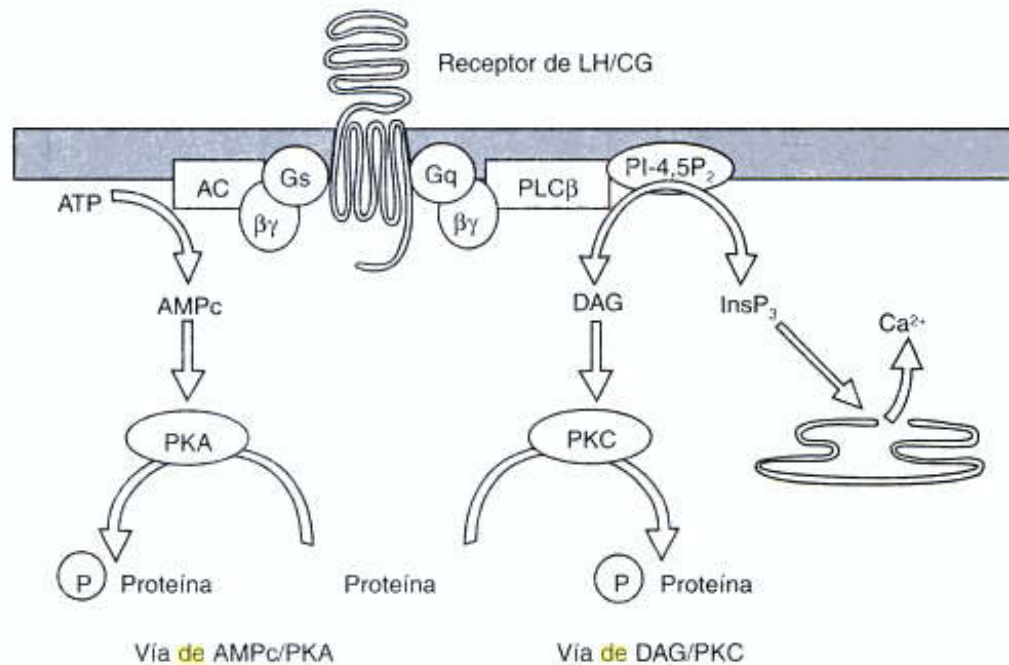


Figura 4. Vías de activación de la proteína cinasa A y C

heterotrómeros compuestos por una subunidad α estimuladora con actividad de GTP-asa unida a un complejo consistente en una cadena β y una cadena γ . La interacción de las gonadotropinas con sus receptores conduce a la activación de estos últimos, presumiblemente a través de la inducción de cambios conformacionales en la estructura del receptor. La formación del complejo gonadotropina-receptor determina el reemplazo del GTP unido a la subunidad α por guanósil difosfato, lo que conduce a la disociación de la subunidad α de la proteína G del complejo $\beta\gamma$.

Después de la activación de la proteína G se pueden activar dos vías:

4.1 Vía de la proteína cinasa A (PKA):

La subunidad α libre se une a la adenilato ciclasa, que convierte el adenosín trifosfato en AMPc, con el consiguiente aumento de los niveles de AMPc intracelular, lo que activa a la proteína cinasa A (figura 4). La proteína cinasa A modula la función de una gran variedad de proteínas intracelulares a través de la fosforilación a nivel de residuos de serina y treonina.

4.2 Vía de la proteína cinasa C (PKC):

En esta vía una proteína G diferente está unida al receptor de gonadotropinas. La activación de este complejo G activa a la fosfolipasa C, que rompe los fosfolípidos de

membrana para producir inositol 1,4,5-trifosfato (InsP₃) y 1,2-diacylglicerol (DAG). El InsP₃ determina la liberación del calcio presente en el espacio intracelular, lo que aumenta los niveles de calcio citosólico, y el DAG activa a la proteína cinasa C (figura 4).

5. DESENSIBILIZACIÓN

Además de la activación celular, el proceso de unión de las hormonas a sus receptores también inicia un proceso llamado desensibilización que reduce la capacidad de respuesta de las células a la estimulación repetitiva o continua.

La desensibilización, llamada desensibilización homóloga, tiene lugar a través de un mecanismo rápido (desacoplamiento) que ocurre en minutos, y de un proceso más lento (regulación negativa).

5.1 Desacoplamiento:

Las modificaciones postraduccionales que se producen en el receptor determinan una reducción de la actividad de este, sin cambios en el número de receptores. Si bien las modificaciones exactas todavía deben ser delucidadas, se sabe que el desacoplamiento requiere la presencia de la porción C-terminal (intracelular) del receptor.

5.2 Regulación negativa:

Tiene lugar a través de un aumento de la tasa de internalización del receptor y de

acumulación de lisosomas, lo que determina un incremento de la tasa de degradación. En la segunda fase de la regulación, que se produce después de 3 a 4 horas, la biosíntesis del receptor disminuye como lo indica el descenso sostenido de los niveles de mRNA del receptor.

REFERENCIAS

- [1]. Yen Samuel, B. Jaffe Robert, Barbieri Robert. (2001). Endocrinología de la reproducción: fisiología, fisiopatología y manejo clínico. Cuarta edición. Ed. Médica Panamericana.
- [2]. Devlin Thomas M. (2004) Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas. Cuarta edición. Barcelona: Editorial Reverté.
- [3]. Hormona luteinizante (LH, lutropina)
http://www.gonadotropina.com/hormona_luteinizante_lh_lutropina

Estructura y función de los receptores adrenérgicos

Irving Parra

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido, 12 de Noviembre de 2014.

RESUMEN

Muchos aminoácidos y sus metabolitos participan en los procesos de transducción y de señal, en el control hormonal y en la transmisión sináptica de los impulsos nerviosos. Estas sustancias, de bajo peso molecular, son desplazadas hasta una célula diana, donde interaccionan con receptores específicos de la membrana de la célula diana. Entre los aminoácidos precursores de los neurotransmisores se encuentran el glutamato, la glicina, la tirosina y el triptófano; de la tirosina derivan las catecolaminas como la adrenalina, noradrenalina y dopamina. En los vertebrados existen cuatro tipos básicos de receptores capaces de relacionarse con las catecolaminas, denominados receptores adrenérgicos; estos se encuentran en distintos tejidos y poseen varios efectos fisiológicos.

Palabras clave: Catecolaminas, triptófano, adrenalina, noradrenalina, receptores adrenérgicos.

1. INTRODUCCIÓN.

Los receptores adrenérgicos se encuentran ampliamente distribuidos en los tejidos de los animales. Principalmente se encuentran localizados en tejido cardíaco, tejido del sistema circulatorio, a nivel respiratorio y digestivo. Los anteriores son los principales tejidos diana ya que la recepción de alguno de los neurotransmisores adrenérgicos prepara al organismo para una situación de lucha o de huida; es decir, la respuesta cardíaca aumenta considerablemente, desvía la sangre de los órganos viscerales hacia los músculos y el corazón, dilata las arteriolas para facilitar la oxigenación de la sangre y promueve la desintegración monomérica del glucógeno para aportarle energía a los músculos.

2. ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G.

El término receptor se ha aplicado de forma práctica para denotar cualquier tipo de macromolécula celular con la cual se une un ligando, droga o agente exógeno, para iniciar sus efectos. Su función principal es la señalización, es decir, unirse a un ligando y propagar un mensaje. Los efectos reguladores de un receptor pueden hacerse de manera directa o bien transmitirse mediante moléculas intermediarias llamadas transductores. Se conoce como vía de transducción de señales al conjunto de receptor-transductor-efector. Sin embargo, el efector no concluye el objetivo fisiológico final, sino que sintetiza, desplaza o degrada a un metabolito pequeño conocido como segundo mensajero; éstos pueden propagarse llevando información a una gran variedad de blancos.

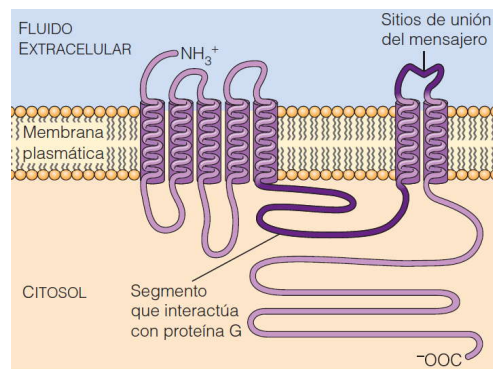


Figura 1. Estructura de los receptores acoplados a proteínas G.

Cada receptor acoplado a proteína G tiene siete α hélices transmembrana. El mensajero primario se une a la porción extracelular del receptor. Esta unión produce que la porción extracelular del receptor active a una proteína G adyacente.

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) son muy característicos, aunque son muy similares, difieren de forma significativa en la secuencia de sus aminoácidos. En cada caso la proteína del receptor forma siete α -Hélices transmembrana. Conectados por lazos, es decir, dominios extracelulares y citosólicos de longitud

variable. El extremo N-terminal se encuentra al exterior de la célula y el extremo C-terminal se localiza en el citosol. Existen tres asas presentes en el exterior de la célula y juntas forman el sitio para la unión con el ligando. También existen tres asas en el lado citoplasmático de la célula. Las proteínas G se unen con la tercera asa intracelular.

3. ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS G.

Estas proteínas se conocen como proteínas G porque se unen con nucleótidos de guanina, sea GDP o GTP. Existen dos tipos de proteínas G: las proteínas G grandes heterotriméricas y las proteínas G pequeñas monoméricas. Se describen como heterotriméricas porque todas ellas poseen tres subunidades polipeptídicas diferentes llamadas alfa (G_α), beta (G_β) y gamma (G_γ). De las tres subunidades, G_α es la más grande. Esta característica las distingue de las proteínas G monoméricas.

El sitio de unión al nucleótido se encuentra en la subunidad G_α . La interacción del ligando con el receptor acoplado a la proteína G promueve la sustitución de GDP por GTP, activando la subunidad G_α la cual, presentará baja afinidad por el complejo $G_{\beta\gamma}$, por lo tanto, se disociará del complejo formando el complejo GTP- G_α .

Dependiendo del tipo de proteína G y del tipo de célula, tanto el complejo GTP- G_α como el complejo $G_{\beta\gamma}$ pueden iniciar procesos de transducción de señal en la célula. Sin embargo, la actividad de la proteína G persiste sólo si la subunidad G_α permanece unida al GTP y separada del complejo $G_{\beta\gamma}$. Debido a que la subunidad G_α hidroliza GTP, solamente permanecerá activa por un periodo corto de tiempo antes de que se reasocie con el complejo $G_{\beta\gamma}$. Esto es, después de la hidrólisis de GTP a GDP + Pi, la subunidad G_α se disocia del efector aumentando su afinidad por la subunidad G_γ y así vuelve a unirse al complejo $G_{\beta\gamma}$ para volver a formar la proteína G heterotrimérica inactiva.

Las proteínas G heterotriméricas poseen cuatro formas: G_s , G_q , G_i y $G_{12/13}$. Esta clasificación se basa en las subunidades G_α y los efectores a los que se unen. Los miembros de la familia G_s se unen con receptores para la adenilato ciclasa. Los miembros de la familia G_q contienen subunidades G_α que activan Fosfolipasa C (PLC β). Las subunidades G_i activas funcionan por inhibición de la adenilato ciclasa.

4. BIOSÍNTESIS DE LAS CATECOLAMINAS Y TRANSPORTE EXTRACELULAR.

El primer paso inicia con la hidroxilación de la Tirosina mediante la tirosina hidroxilasa dependiente de tetrahidrobiopterina (H_4 -biopterina); la tirosina hidroxilasa cataliza el paso limitante de la velocidad de síntesis de catecolaminas y se retroinhibe mediante los productos finales, es decir, dopamina, adrenalina y noradrenalina. El producto de la hidroxilación de la tirosina es la L-Dopa. Una vez formada, la L-Dopa, se produce una descarboxilación, por el aminoácido aromático descarboxilasa dependiente de la Piridoxal-5-Fosfato (PLP) para dar Dopamina. La Dopamina funciona como sustrato actuando con la Dopamina β -Hidroxilasa, dando noradrenalina, la cual se metila por la S-adenosilmetionina para dar adrenalina. La mayor parte de la síntesis de la catecolaminas se produce en la médula suprarrenal y en el sistema nervioso, aunque la dopamina y la noradrenalina son intermediarios en la síntesis de la adrenalina, cada una de ellas es de por sí un neurotransmisor.

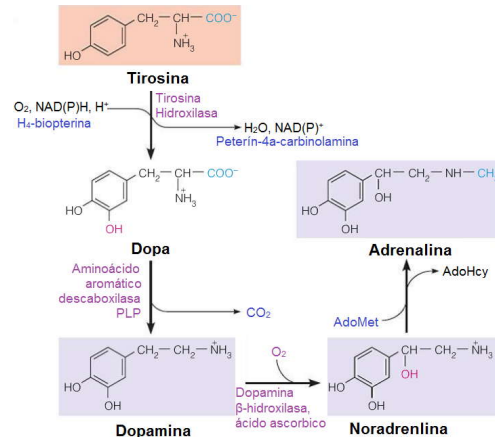


Figura 2. Biosíntesis de las catecolaminas a partir de la tirosina.

La liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica ocurre por exocitosis. La membrana de la terminal axónica tiene canales de Ca^{2+} regulados por voltaje que se abren en respuesta a la despolarización. Los iones de Calcio tienen mayor concentración en el exterior de la célula, por esa razón se mueven hacia el interior. El Calcio se une a proteínas reguladoras e inicia la exocitosis. La membrana de la vesícula sináptica se fusiona con la membrana celular, ayudada por proteínas de membrana. El área fusionada se abre y el neurotransmisor se mueve hacia la hendidura sináptica. Las moléculas de neurotransmisor se difunden a través de la hendidura para unirse con receptores de membrana sobre la célula postsináptica, o bien, difundirse fuera de la hendidura sináptica y

dirigirse a torrente sanguíneo. Cuando los neurotransmisores se unen a sus receptores, se inicia una respuesta en la célula postsináptica.

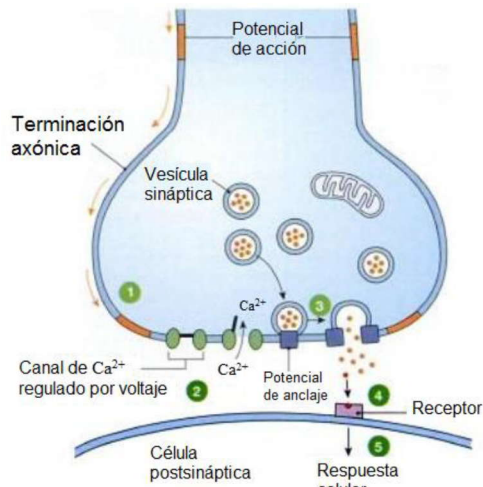


Figura 3. Transporte de neurotransmisor.

(1) El potencial de acción despolariza la terminación axónica. (2) Se abren los canales de Calcio y éste entra a la célula. (3) Empieza la exocitosis. (4) El neurotransmisor se difunde a través de la hendidura sináptica y se une con los receptores. (5) Inicia la respuesta en la célula postsináptica.

5. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS.

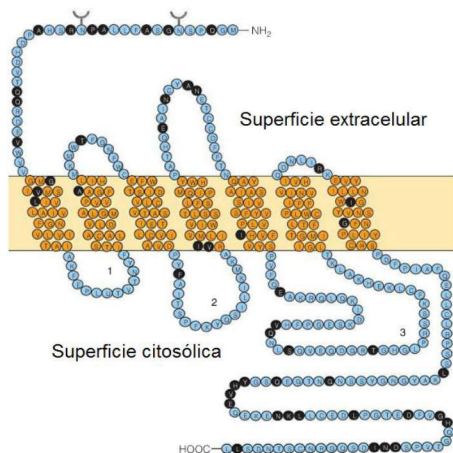


Figura 4. Secuencia de aminoácidos del receptor β_2 humano. Los sietedominios transmembrana se indican en color naranja. Obsérvese los tres bucles extracelulares con dos unidades de oligosacáridos unidos a los residuos de asparagina, obsérvese también los tres bucles citoplasmáticos. Los aminoácidos indicados en negro son los que difieren en la secuencia del receptor adrenérgico β_2 del hámster.

Dado que los receptores adrenérgicos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G, presentan una estructura semejante a los demás receptores del grupo, es decir, forman

siete α -Hélices transmembrana donde abundan aminoácidos hidrófobos; conectados por dominios extracelulares y citosólicos hidrófilos. Con su extremo amino-terminal en el exterior de la célula y el extremo carbono-terminal localizado en el citosol. Tienen tres asas presentes en el exterior de la célula que juntas forman el sitio de unión con el ligando. También existen tres asas en el lado citoplasmático de la célula, de las cuales, la tercera tiene el sitio de unión a las proteínas G. Estas proteínas tienen un tamaño comparable, de 415 a 575 residuos aminoácídicos.

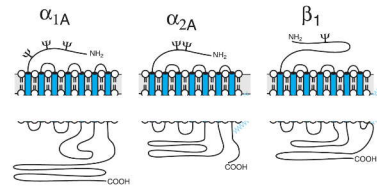


Figura 5. Subtipos de receptores adrenérgicos.

En los vertebrados se han revelado la existencia de dos tipos de receptores adrenérgicos: α y β con sus respectivos subtipos: α_1 -, α_2 -, β_1 y β_2 -. Los subtipos alfa a su vez presentan distintas isoformas: α_{1A} -, α_{1B} -, α_{1C} -, α_{2A} -, α_{2B} -, α_{2C} -. No obstante, la distinción entre las clases y subtipos de receptores está en la selectividad de los ligandos, fármacos y enlace con proteínas G. También los distinguen su distribución en los tejidos y en menor medida sus propiedades bioquímicas.

La clasificación de los tipos, subtipos e isoformas está hecha en base a los mecanismos comunes de acoplamiento receptor-efector:

Los receptores α son el tipo más común de receptor adrenérgico y responden enérgicamente a la noradrenalina y sólo un poco a la adrenalina.

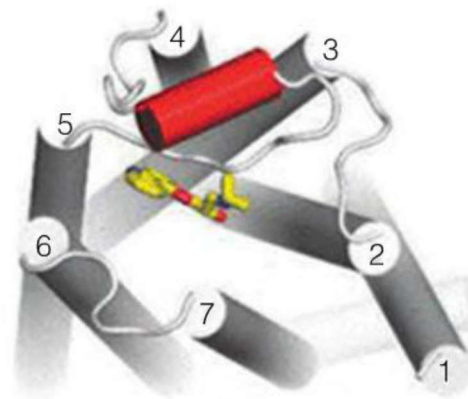


Figura 6. Receptor β_2 (PDB ID 2RH1).

Se muestran en rojo la región helicoidal de un dominio extracelular que ayuda a formar el bolsillo de unión a la adrenalina.

TABLA 1. Algunas acciones biológicas asociadas a los receptores adrenérgicos

Clase de receptor	Tejido diana	Efecto de la hormona o el agonista
α_1	Iris del ojo	Contracción
	Intestino	Disminución de la motilidad
	Glándulas salivales	Secreción de potasio y agua
	Órganos sexuales masculinos	Eyacuación
	Esfínter de la vejiga	Constricción
α_2	Células pancreáticas β	Disminución de la secreción
	Estómago	Disminución de la motilidad
	Adipocitos	Disminución de la lipólisis
β_1	Corazón	Aumento de la contractibilidad, la frecuencia y la profundidad
	Adipocitos	Disminución de la lipólisis
	Riñón	Aumento de la secreción renina
β_2	Corazón	Aumento de la contractibilidad, la frecuencia y la profundidad
	Pulmón	Relajación
	Hígado	Aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis
	Células pancreáticas β	Aumento de la secreción pancreática
	Músculo esquelético	Aumento de la contractilidad y la glucogenólisis

α_1 : Producen un aumento en los niveles de IP₃ y DAG (inositol trifosfato y Diacilglicerol), mediante la vía proteína G_q-Fosfolipasa C.

α_{1A} : Tiene 466 aminoácidos y presenta mayor afinidad a la noradrenalina que a la adrenalina.

α_{1B} : Tiene 519 aminoácidos y la afinidad por adrenalina que por noradrenalina es la misma.

α_{1C} : Tiene 572 aminoácidos y presentan la misma afinidad por adrenalina que por noradrenalina.

α_2 : Disminuyen la actividad de la adenilato ciclasa mediante la vía de la proteína G_i.

α_{2A} : Tiene 450 aminoácidos. Abren canales de K⁺ y cierran de Ca²⁺.

α_{2B} : Tiene 450 aminoácidos. Cierra canales de Ca²⁺.

α_{2C} : Tiene 461 aminoácidos.

β : Producen un aumento en los niveles de cAMP, por la vía de la proteína D₁/adenilato ciclasa.

β_1 : Tiene 447 aminoácidos. Responden con la misma intensidad al estímulo de la noradrenalina y de la adrenalina.

β_2 : Tiene 413 residuos aminoácidos. Son más sensibles a la adrenalina que a la noradrenalina.

β_3 : tiene 408 aminoácidos. Son más sensibles a la noradrenalina que a la adrenalina.

Cuando se secretan adrenalina y noradrenalina a la circulación sanguínea se estimulan cambios en muchos tejidos u órganos, todos ellos para preparar al organismo frente a situaciones peligrosas o estresantes, es decir, de lucha o de huida. En general, las hormonas adrenérgicas producen un incremento en la respuesta cardíaca, desviando la sangre de los órganos viscerales hacia los músculos y el corazón, así como dilatando las arteriolas para facilitar la oxigenación de la sangre. Además, estas hormonas estimulan la hidrólisis de glucógeno para aportar glucosa a los músculos.

REFERENCIAS

- [1]. Becker W, Kleinsmith L, Hardin J. (2007) El Mundo de la Célula. Sexta edición. Madrid: Pearson.
- [2]. Mathews C, Van Holde K, Appling D, Anthony-Cajill S. (2013) Bioquímica. Cuarta edición. Madrid: Pearson.
- [3]. Karp G. (2009) Biología Celular y Molecular: Conceptos y Experimentos. Quinta edición. México: McGraw Hill.
- [4]. Goodman, Gilman. (2007) Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima edición. Colombia: McGraw Hill.
- [5]. Silverthorn, D. (2009) Fisiología Humana: Un Enfoque Integrado. Cuarta edición. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- [6]. <http://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/03/apunte-farmacologia-del-sistema-adrenergico.pdf>

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES A SEROTONINA

Jacqueline- Puertos Castro

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido, 26 de noviembre de 2014.

RESUMEN

La serotonina interviene en diversos procesos fisiológicos afectando una gran variedad de funciones: desde el estado de ánimo, el apetito, el control del dolor y el sueño, entre otras.

La 5- hidroxitriptamina-5HT (serotonina) se ha reconocido como efector en diversos tipos de músculo liso, como medicamento que fomenta la agregación plaquetaria y como neurotransmisor del SNC. Aunque implicada en la regulación de diversos procesos fisiológicos y en su mal funcionamiento, aún no han podido definirse los sitios precisos ni los mecanismos de acción de la 5HT. En gran parte, estas ambigüedades tal vez sean consecuencia del gran número de subtipos de receptores de la 5HT de los cuales, tres subtipos de familias (5HT₁, 5HT₂ y 5HT₄) se acoplan por medio de proteínas G a diversos efectores enzimáticos; el receptor 5HT₃ sirve como canal de compuerta de la 5HT.

PALABRAS CLAVE: 5-Hidroxitriptamina (5HT, SEROTONINA), L-triptófano, monoaminoxidasa (MAO), neurotransmisor.

I. INTRODUCCIÓN

La serotonina químicamente conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT) es una monoamina biógena con un peso molecular de 176 daltones y con una amplia distribución en la naturaleza, donde se encuentra tanto en el reino animal como en el reino vegetal. Fue aislada e identificada por primera vez en el plasma en 1948.

La 5-HT ejerce una variedad compleja de efectos en el organismo; sin embargo, su papel fisiológico preciso es ser neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC).

Puesto que la 5-HT no atraviesa la barrera hematoencefálica, existe una clara distinción entre sus funciones centrales y periféricas. Por ejemplo, en la periferia, la 5-HT interviene en la contracción y relajación de las células musculares lisas, en la agregación plaquetaria y en la modulación presináptica (estimulación y/o inhibición) de la transmisión en las neuronas autónomas. De manera adicional, en el SNC la 5-HT, funciona como un neurotransmisor y parece desempeñar un papel importante en la regulación de la memoria, el apetito, la ansiedad, el sueño, la depresión, la temperatura corporal, la conducta sexual, el sistema cardiovascular, etcétera.

II. LOCALIZACIÓN, BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO

En los mamíferos, la 5-HT puede encontrarse en el sistema nervioso central (SNC), en donde desempeña un papel importante como neurotransmisor y algunas estructuras periféricas como las células enterocromafines de la mucosa gastrointestinal, las plaquetas, ciertos nervios de los vasos sanguíneos, la pared de los vasos sanguíneos, los pulmones y el corazón.

La síntesis de 5-HT se produce a partir del aminoácido L-triptófano que proviene de la dieta y es captado por la célula; sufre un primer proceso de oxidación en el C5 del anillo indólico por la acción del triptófano-hidroxilasa, que lo convierte en 5-hidroxitriptófano; este es el paso limitante de la cadena de síntesis. Posteriormente, el 5-HTP es descarboxilado en la cadena lateral mediante la L-aminoácido descarboxilasa y convertido en 5-hidroxitriptamina. La serotonina es almacenada en estructuras vesiculares que la protegen de enzimas intracelulares, como la monoaminoxidasa

(MAO). La 5HT se encuentra unida a ATP y cationes divalentes.

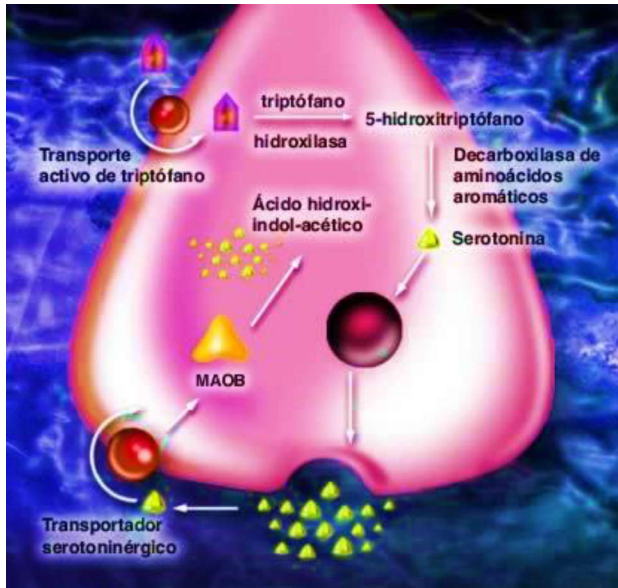


Imagen 1. Síntesis y metabolismo de 5-HT.

De las células enterocromafines, la 5-hidroxitriptamina puede ser liberada por diversos estímulos: nerviosos, químicos (p. ej., la gastrina) y mecánicos (compresión). La 5-HT pasa así a la sangre, donde es captada por el hígado y el endotelio vascular, en especial el pulmonar; allí es transformada por la MAO y la aldehído-deshidrogenasa en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). La fracción que escapa de esta captación es incorporada activamente en las plaquetas, de las que es liberada cuando éstas sufren el proceso de agregación, que puede ser provocado por muy diversos agentes.

En el SNC, las neuronas serotoninérgicas sintetizan también su propia 5-HT a partir del L-triptófano precisamente la enzima triptófano-hidroxilasa constituye el marcador específico de dichas neuronas con una técnica inmunohistoquímica. La 5-HT queda almacenada en vesículas que la

protegen de la acción de la MAO intraneuronal. La amina es liberada en la terminación nerviosa por despolarización y entrada de Ca^{2+} en el terminal sináptico; una vez liberada, parte actúa sobre receptores, parte difunde al espacio extracelular y parte es recaptada por la propia terminación nerviosa; esta recaptación puede ser inhibida por diversos fármacos. La 5-HT es metabolizada sucesivamente por la MAO sobre todo del subtipo A y por la aldehído-deshidrogenasa para convertirse en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) que difunde al espacio extracelular y al líquido cefalorraquídeo. El sistema serotoninérgico dentro del SNC se halla constituido por los somas neuronales alineados bilateralmente en varios núcleos en la línea media del tronco cerebral, los cuales son denominados núcleos del rafe.

III. RECEPTORES SEROTONÉRGICOS Y SU ESTRUCTURA

En los primeros ensayos farmacológicos realizados con órganos periféricos aislados, en especial intestino, se diferenciaron dos tipos de respuestas a la 5-HT: la bloqueada por morfina y la bloqueada por dibenamina; así se introdujo la primera clasificación de receptores serotoninérgicos M y D.

En las dos últimas décadas, la aplicación de las técnicas de fijación de radioligandos, el desarrollo de diversos estudios bioquímicos y funcionales, y los estudios de clonación molecular han permitido identificar hasta siete tipos de receptor 5-HT, aunque sólo para cuatro de ellos el perfil farmacológico y funcional está bien caracterizado.

Se trata de los denominados 5-HT₁, 5-HT₂ (el antiguo D), 5-HT₃ (que parece que corresponde al M) y 5-HT₄. Además, la existencia de diferentes perfiles farmacológicos de afinidad ha permitido

Imagen 2. Tabla de la clasificación de receptores de 5-HT.

FAMILIA	TIPO	MECANISMO
5-HT ₁	Acoplado a proteína Gi/Go	↓ niveles intracelulares de cAMP
5-HT ₂	Unido a proteína Gq	↑ niveles celulares de IP ₃ y DAG
5-HT ₃	Canal de Na ⁺ y K ⁺ operado por ligando	Despolarización de membrana plasmática
5-HT ₄	Acoplado a proteína Gs	↑ cAMP
5-HT ₅	Asociado a proteína Gi/Go	Inhibición de actividad de adenilato ciclasa
5-HT ₆	Acoplado a proteína Gs	↑ cAMP
5-HT ₇	Acoplado a proteína Gs	↑ cAMP

identificar cinco subtipos de 5-HT₁ (de 5-HT_{1A} a 5-HT_{1F}) y tres de 5-HT₂.

La caracterización de los diversos miembros de esta familia de receptores 5-HT se complementa, en la mayoría de los casos, con la identificación de fármacos agonistas y antagonistas relativamente selectivos para cada uno de los tipos y subtipos.

Se reconocen cinco familias de receptores de 5HT con funciones definitivas, 5HT₁ A 5HT₄. Las familias de receptores 5HT₁, 5HT₂ Y 5HT₄₋₇ son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G, con una topología esperada de membrana compuesta por un segmento N-terminal extracelular enlazado con una terminación C intracelular por siete segmentos de amplitud transmembrana. El receptor de 5HT₃, por otra parte, es un canal de iones de compuerta de ligando que da paso a Na⁺ y K⁺ y tiene una topología esperada de membrana compatible con la del receptor colinérgico nicotínico.

IV. CLASIFICACIÓN DE RECEPTORES DE SEROTONINA

Receptor 5-HT₁. Los cinco miembros de la subfamilia de receptores 5-HT₁, están acoplados de manera negativa con adenilil ciclasa. Por lo menos un subtipo de receptor 5-HT₁, la 5-HT_{1A} activa también a un canal de K⁺ operado por receptor e inhibe a un canal de Ca²⁺. El receptor 5-HT_{1A} se encuentra en los núcleos del rafe del tallo encefálico, sitio en el que funciona como autorreceptor somadentrítico sobre los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas. Otro subtipo, el receptor 5-HT_{1D} y su homólogo 5-HT_{1B}, funciona como autorreceptor sobre las terminaciones axonianas e inhibe la descarga de 5-HT.

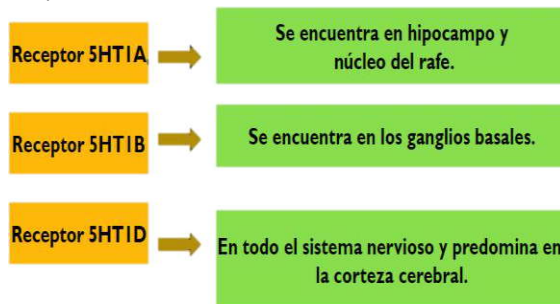


Imagen 3. Localización de la familia de receptores 5-HT₁

Receptor 5-HT₂ Los tres subtipos de receptores están enlazados con la fosfolipasa C, con generación de dos segundos mensajeros, diacilglicerol y trifosfato de inositol. Los receptores 5-HT_{2A} están distribuidos con amplitud en el SNC, se encuentran en el claustró y plaquetas, por lo que contribuyen a la agregación plaquetaria y la contracción del músculo liso. Los receptores 5-HT_{2B} se encuentran en el fondo gástrico y los 5-HT_{2C} tienen una gran densidad en el plexo coroideo y tejido epitelial; el receptor 5-HT_{2C} interviene en los estados de ansiedad, regula la ingesta de comida, peso corporal y obesidad.

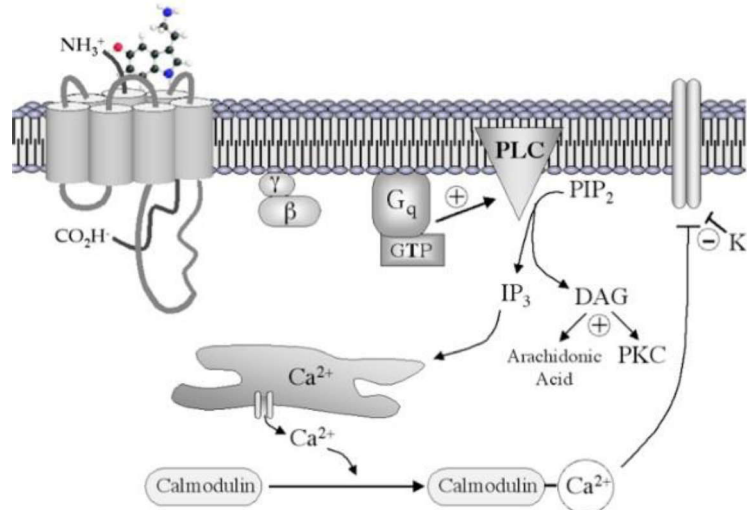


Imagen 4. El receptor 5-HT₂ está acoplado a Gq, una vez activado Gq induce a la fosfolipasa C a hidrolizar PIP₂ a PIP₃ y DAG. El IP₃ conduce a la liberación de calcio del medio intracelular mientras que DAG conduce a la activación de PKC y a la formación de ácido araquidónico.

Receptor 5-HT₃. Es el único que funciona como canal de iones operado por ligandos, la activación de estos receptores desencadena una despolarización rápidamente mediada por las compuertas de cationes. Estos receptores están situados sobre terminaciones parasimpáticas en el tubo digestivo. La serotonina, provoca diversos efectos mediante la activación del receptor 5-HT₃, en el tracto gastrointestinal, especialmente en lo que se refiere a la motilidad, la secreción intestinal y la absorción intestinal.

Receptores 5-HT₄. Estos receptores se encuentran distribuidos por todo el cuerpo. En el SNC se encuentran sobre las neuronas de los cuerpos cuadrigéminos anteriores y posteriores y en el hipocampo. En el tubo digestivo, se localizan en el músculo liso y las células secretoras.

Se cree que el receptor 5-HT₄ estimula la secreción en el tubo digestivo y facilita el reflejo peristáltico en el mismo. Estos receptores activan la adenilil ciclasa, lo que incrementa las concentraciones intracelulares de cAMP.

Otros receptores 5-HT clonados. Se clonaron hace poco tres nuevas subfamilias de receptores 5-HT (5-HT₅, 5-HT₆ Y 5-HT₇).

5-HT₅ incluye los subtipos A (acoplado de preferencia a proteínas Gi/o, también podría acoplarse a canales de K⁺) y B (con sistema transduccional desconocido).

5-HT₆ se acopla con efecto positivo sobre la ciclasa de adenilato.

5-HT₇, se acopla con efecto positivo sobre la ciclasa de adenilato.

V. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

SISTEMA CARDIOVASCULAR

En la gran mayoría de los territorios produce vasoconstricción, tanto arteriolar como venosa, también produce vasodilatación arteriolar, por ejemplo en la circulación muscular y en la cutánea.

En el corazón, la 5-HT ejerce cierta acción inotrópica y cronotrópica positivas secundaria a la liberación de noradrenalina por estímulo 5-HT_{1A}. Por este conjunto de acciones cardiovasculares se ha propuesto que la 5-HT puede actuar como mediador en:

- Regulación del flujo sanguíneo en determinados territorios.
- La hemostasia.
- Cambios vasculares que acompañan a la migraña, fundamentalmente la vasodilatación de arterias craneales
- Hipertensión arterial.

ÓRGANOS CON FIBRA MUSCULAR LISA NO VASCULAR

En la pared gastrointestinal produce fenómenos de contricción y relajación por los receptores 5-HT_{2A} y la estimulación de terminaciones nerviosas en el músculo intestinal y esofágico (5-HT₄) y en neuronas ganglionares a través de receptores 5-HT₃.

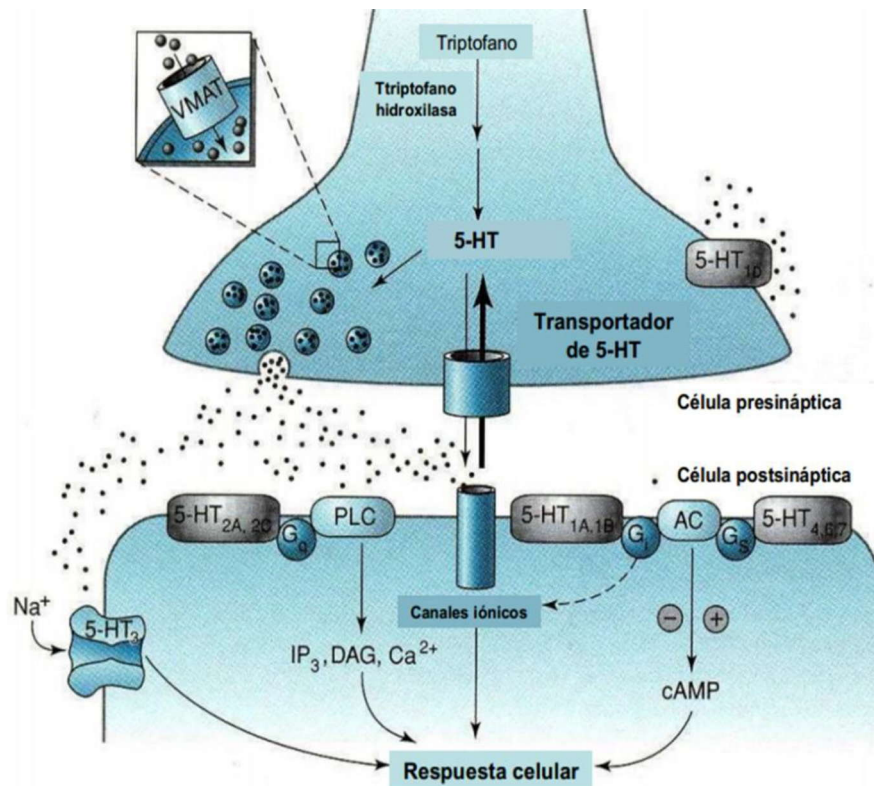


Imagen 5. Esquema de las principales vías de señalización por 5-HT.

AGREGACIÓN PLAQUETARIA

La serotonina provoca agregación plaquetaria primaria reversible, mediada por la activación preferente de receptores 5-HT_{2A}. Pero también es capaz de aumentar su capacidad agregante plaquetaria en la especie humana si las plaquetas han sido sensibilizadas previamente con concentraciones umbrales de otros factores proagregantes: ADP, noradrenalina, colágeno, etc.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema serotoninérgico, ampliamente distribuido por todo el SNC, parece que está implicado en las siguientes funciones: control eferente de la sensibilidad dolorosa (5-HT₁); regulación del sueño, la posición y el tono postural (5-HT₁ y 5-HT₂); actividad de los ganglios basales (5-HT₁ y 5-HT₂); regulación de funciones vegetativas, como la presión arterial y la actividad respiratoria (5-HT₁); hormonas gonadotropas, hormona del crecimiento y prolactina (5-HT₁ y 5-HT₂), y control del apetito (5-HT₂) y control central de la actividad emética (5-HT₃).

Está bien demostrada la participación de la 5-HT en el control de la ansiedad, especialmente

mediante los receptores 5-HT_{1A} situados en diversas áreas de carácter límbico y, en mucha menor medida, los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃. Por último, también se ha intentado involucrar a los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ centrales en ciertos estados psicóticos.

De hecho, se ha propuesto como estrategia para el desarrollo de neurolépticos atípicos la combinación de acciones bloqueantes 5-HT_{2A/2C} y D₂.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

En terminaciones sensoriales puede originar sensación dolorosa; en las vegetativas provoca reflejos respiratorios y cardiovasculares, con hipotensión por vasodilatación, bradicardia y apnea.

REFERENCIAS

- [1]. Flórez J. (2008) Farmacología humana, quinta edición, Barcelona: Elsevier Mass
- [2] Steven E. Mayer Capítulo 11 Agonistas y antagonistas de los receptores de 5-Hidroxitriptamina.
- [3] Sánchez Lopez, Araceli (2008) Receptores de la serotonina que inhiben el tono simpático vasopresor en la rata descebrada y desmedulada.

Fisiología de los receptores a la luz

Jorge Edmer Matías Rodríguez

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido, 19 de Noviembre de 2014.

Resumen

La transducción visual o fototransducción es el proceso mediante el cual un fotón genera una respuesta nerviosa en los fotorreceptores. La estimulación de la rodopsina de los bastones y las opsinas de los conos activan una compleja cascada de reacciones enzimáticas y bioquímicas como respuesta a la luz, induciendo el cierre de los canales catiónicos de la membrana del fotorreceptor. El potencial de membrana de los receptores se hiperpolariza, causando una reducción de la cantidad del neurotransmisor liberado por el terminal del fotorreceptor hacia las neuronas post-sinápticas. Determinadas mutaciones genéticas o factores ambientales pueden alterar el funcionamiento de los fotorreceptores provocando el desarrollo de numerosas enfermedades distróficas retinianas.

Palabras clave: receptor, luz, estímulo, bastones, conos.

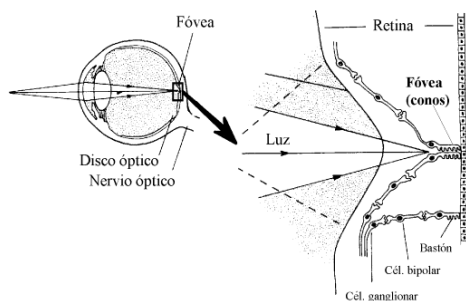


Fig. 1 (estructura básica del ojo humano)

Introducción

Los sistemas sensoriales del organismo reciben estímulos del medio

ambiente y los transforman en estímulos nerviosos que son transmitidos al cerebro.

La retina es una lámina traslúcida de tejido nervioso que tapiza la parte posterior del globo ocular y procesa la información visual.

En los seres humanos el estímulo visual es la radiación de la zona del espectro que abarca una longitud de onda entre 400 a 700 nanómetros con un margen de funcionamiento muy amplio desde la luz más brillante hasta la más tenue.

La transducción visual o fototransducción es el proceso mediante el cual un fotón de luz genera una respuesta nerviosa en los fotorreceptores.

La rodopsina de los bastones y las opsinas de los conos son moléculas de pigmento contenidas en la porción apical de los fotorreceptores que generan una compleja cascada de reacciones enzimáticas y bioquímicas como respuestas a la luz.

Nuestro conocimiento de la transducción visual ha progresado considerablemente en las últimas décadas y muchos de los hallazgos han sido posibles por los avances en el campo de la bioquímica, enzimología, biología molecular, genética y neuromorfología.

Estímulo físico y la percepción visual

La luz es la radiación electromagnética detectada por nuestros ojos. En el

primer caso podemos considerar que la luz está compuesta por pequeñas partículas denominadas fotones que representan unidades de energía.

En el segundo caso la luz, al igual que cualquier otra onda, puede ser característica en términos de longitud, frecuencia y amplitud.

En realidad la luz posee propiedades tanto de partícula como de onda. Ambas características están cuantitativamente relacionadas, pues cuanto más breve sea la longitud de onda mayor es la energía,

Fotorreceptores

Son neuronas especializadas sensibles a la luz, localizadas en la retina externa de los vertebrados. Los conos y bastones son unas de las células más especializadas y complejas de nuestro cuerpo, realizan la conversión de la luz en impulsos nerviosos que el cerebro transforma en imágenes. Este proceso nos pone en comunicación con el mundo real que nos rodea. Mediante este mecanismo es posible reconocer formas, tamaños, colores y movimiento ayudándonos a desenvolvern en la vida cotidiana. Para ello los fotorreceptores han desarrollado unos dominios morfológicos para la detección de la luz (segmentos externos), para producir energía (segmento interno) y para comunicarse con las neuronas vecinas (terminal sináptico). La complejidad estructural y funcional de esta célula la hace proclive a padecer diversas alteraciones que desembocan en patologías retinianas e incluso la ceguera.

La visión es el sentido mediante el cual los humanos obtenemos la mayoría de la información del mundo que nos rodea. La retina es una lámina translúcida de tejido nervioso que tapiza la parte posterior del globo ocular y procesa la información visual. Está formada por tres capas de neuronas: la capa nuclear externa, la capa nuclear interna y la capa de las

células ganglionares, separadas de dos capas de conexiones sinápticas, la plexiforme externa y la plexiforme interna. .

Descritos aquí son fotorreceptores de vertebrados. Fotorreceptores en organismos invertebrados tales como insectos y moluscos son diferentes tanto en su organización morfológica y sus caminos bioquímicos subyacentes.

Conos y bastones fotorreceptores se encuentra en la capa más externa de la retina; que ambos tienen la misma estructura básica. Más cercana a la del campo visual es el axón terminal, que libera un neurotransmisor llamado glutamato a las células bipolares. Más atrás es el cuerpo de la célula, que contiene orgánulos de la célula. Más atrás todavía es el segmento interno, una parte especializada de la célula completa de la mitocondria. La principal función del segmento interno es proporcionar ATP para la bomba de sodio-potasio. Por último, el más cercano al cerebro es el segmento externo, la parte del fotorreceptor que absorbe la luz. Los segmentos externos son en realidad cilios modificados que contiene los discos llenos de opsina, la molécula que absorbe fotones, así como los canales de sodio dependientes de voltaje.

Los fotorreceptores responsables de los colores también perciben las longitudes de onda de color en formas diferentes. Aproximadamente dos tercios de los conos humanos procesan variaciones de longitudes de onda. Las longitudes de onda mayores significan "más cálidos" como los colores rojos, naranjas y amarillos. El ojo humano ve menos variación en el frío, los colores de onda corta como los azules y morados, debido a la menor cantidad de células especializadas en esos colores.

REFERENCIAS

[1]. Flórez J. (2008) Farmacología humana, quinta edición, Barcelona: Elsevier Masson.

[2]. Renfigo A, Tapiero C, Spinel C. (2005) Receptores sensibles a la luz (fotorreceptores).

[3]. Solís-Añez E, Delgado-Luengo W, Hernández M. (2007) Fisiología Humana .

[4]. Fotorreceptores

http://www.sebbm.ess/ES/divulgación-ciencia-para-todos_10/los-fotorreceptor

Fisiología de los receptores a glutamato

José Luis Castillo Caamaño

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido, 17 de septiembre de 2014.

RESUMEN

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro de mamíferos. Actúa como mediador de la transmisión sináptica y de los cambios duraderos en la eficiencia sináptica. Desempeña un papel fundamental en los procesos que involucra la diferenciación neuronal y el desarrollo del SNC.

Palabras clave: glutamato, receptores, sistema nervioso central.

1. INTRODUCCIÓN

El cerebro está conformado por neuronas y células gliales, la relación entre estos dos tipos de células es fundamental para mantener la homeostasis cerebral. La excitabilidad de las células nerviosas depende en gran medida del ácido glutámico o glutamato. Un estímulo nervioso provoca la liberación de glutamato almacenado en vesículas al espacio extracelular; el glutamato liberado actúa sobre sus receptores ionotrópicos (AMPA y NMDA) y metabotrópicos produciendo la excitación de la neurona postsináptica. Después de su acción sináptica el glutamato es capturado por transportadores localizados en las neuronas para mantener baja la concentración de glutamato extracelular.

2. RECEPTOR IONOTROPICO NMDA

Al igual que otros canales que permiten el paso de iones, el receptor ionotrópico para glutamato posee cuatro partes hidrofóbicas en la parte central de la secuencia llamadas TM-I, TM-II, TM-III y TM-IV. Sin embargo, a diferencia de otras subunidades de otros receptores, la parte

TM-II forma una especie de asa que se extiende en la bicapa de tal forma que obtiene un $-NH_2$ terminal extracelular y un $-COOH$ terminal intracelular. Además, mientras que en el caso de otros receptores ionotrópicos la parte entre TM-III y TM-IV es intracelular, en el receptor para glutamato, esta parte es extracelular y forma parte del dominio de reconocimiento del ligando. En algunas de estas partes hidrofóbicas, en particular en la M2, se sitúan los denominados "puntos de edición de RNA", así llamados porque pueden cambiarse uno de los aminoácidos por otro de estructura parecida (glutamina por arginina; valina por isoleucina, etc.). Estos pequeños cambios de aminoácidos arrastran un cambio dramático de la conductancia iónica de la subunidad (fig.1).

Los receptores ionotrópicos para glutamato constituyen un grupo muy diverso de receptores. Estas variaciones resultan de la transcripción de genes diferentes (por ejemplo los receptores para NMDA NR2A-D son transcritos a partir de 4 genes diferentes) o de modificaciones de un pre-mRNA que mediante "splitting" (cortes y empalmes) produce variaciones sobre todo en las proximidades del terminal- NH_2 y del terminal $-COOH$. Esta última región es importante ya que en ella se producen las interacciones proteína-proteína. Los receptores iGlu forman un canal catiónico que permite el paso selectivo de iones sodio (Na^+), potasio (K^+) o calcio (Ca^{2+}), produciendo una despolarización de la neurona.

Se clasifican en tres tipos en función del agonista que los activa: receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspartico), receptores AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y receptores de kainato.

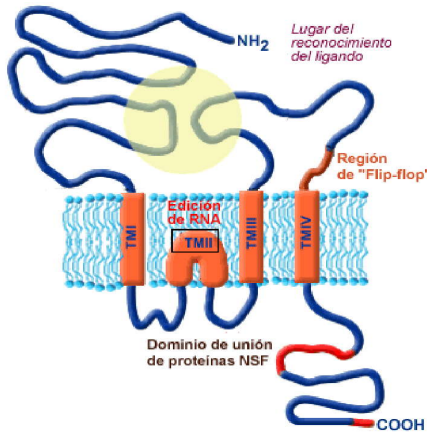


Figura 1: estructura del receptor inotrópico

2.1 Estructura del receptor AMPA

Las subunidades de receptores AMPA (GluA1-4) y las subunidades de kainato GluK1 a GluK3 pueden ensamblarse para dar lugar a receptores homoméricos (formados por el mismo tipo de subunidades) o heteroméricos (formados por diferentes subunidades). Los receptores muestran una topología similar en la membrana como los demás receptores ionotrópicos para glutamato, los receptores para AMPA muestran una región NH₂-terminal extracelular y una región COOH-terminal intracelular. Se producen dos variaciones en las secuencias de aminoácidos en la región del "flip-flop" que son pequeñas (solo cambian unos pocos aminoácidos), pero con efectos considerables sobre la cinética de desensibilización. La permeabilidad al calcio de los receptores de tipo AMPA y kainato es baja debido a un proceso de edición del ARNm de subunidades GluA2, GluK1 y GluK2. La edición causa la sustitución de un aminoácido neutro, glutamina, situado en el dominio del poro, por una arginina, cuya carga positiva impide el paso de Ca²⁺.

2.2 Estructura del receptor kainato

Están formados mediante ensamblaje multimérico de tres subunidades GluR5-7, KA1 y KA2. Poseen una región NH₂-terminal extracelular y una región COOH-terminal intracelular. El dominio transmembrana TM-II forma parte del poro

del canal iónico y como en el caso de otras subunidades es un punto de edición de RNA.

2.3 Estructura del receptor NMDA

Los receptores funcionales de NMDA requieren el ensamblaje de dos subunidades GluN1 (de la que existen 8 isoformas, generadas por procesamiento alternativo de un mismo ARNm) y dos subunidades GluN2 (GluN2A/GluN2D) o bien una combinación de GluN2 y GluN3 (GluN3A-B). La combinación de subunidades determinará las propiedades del receptor. Las subunidades GluN1 y GluN3 poseen lugares de unión a glicina, mientras que las subunidades GluN2 unen glutamato. Ello determina una característica diferencial de receptores NMDA: su activación requiere la unión simultánea de ambos ligandos. Los receptores NMDA tienen además la particularidad de ser dependientes de ligando y voltaje. Normalmente el poro del canal está bloqueado por un ión magnesio (Mg²⁺) que se libera solamente cuando la membrana postsináptica es despolarizada, permitiendo el flujo de Na⁺, K⁺ y Ca²⁺. Los receptores NMDA integrados por subunidades NR1 y NR2 tienen alta permeabilidad al calcio, mientras que la presencia de la subunidad GluN3A confiere una reducción en la permeabilidad al Ca²⁺ y una menor sensibilidad al bloqueo del canal por Mg²⁺.

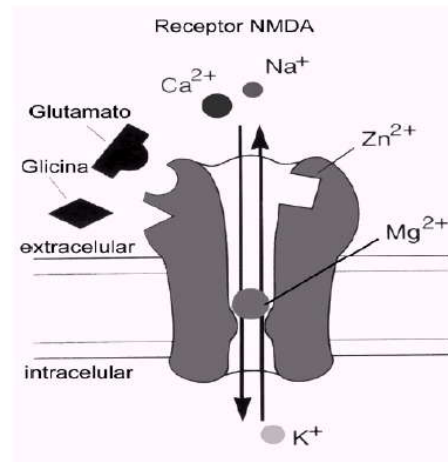


Figura 2: estructura del receptor NMDA

3. RECEPTORES METABOTROPICOS

Son proteínas integrales de membrana formadas por una única cadena polipeptídica. Estos receptores presentan un gran extremo aminoterminal que se extiende en el espacio extracelular, una porción central constituida por siete segmentos transmembrana con estructura helicoidal unidos por tres bucles intracelulares y tres extracelulares, y un extremo carboxilterminal localizado intracelularmente.

Los residuos aminoácidos del segundo y tercer bucle intracelular constituye la región más importante para la activación y el acoplamiento del receptor a la proteína G. Los residuos del extremo carboxilo-terminal están implicados en la desensibilización inducida por la PKC y en la interacción con proteínas intracelulares como la calmodulina (fig.2).

La familia de los receptores mGlu está constituida por ocho subtipos (mGlu1-8), y varias isoformas, que se clasifican en tres grandes grupos atendiendo a la homología de la secuencia de aminoácidos, al mecanismo de transducción de señales y a sus propiedades farmacológicas.

El grupo I, constituido por mGlu1 y mGlu5, estimula la hidrólisis de inosítoles fosfato y la liberación de Ca^{2+} intracelular, y son selectivamente activados por (S)-3,5-dihidroxifenilglicina [(S)-3,5- DHPG] que se expresan en diferentes regiones cerebrales, entre las que destacan hipocampo, corteza cerebral, tálamo, hipotálamo y cerebelo. El grupo II, constituido por mGlu2 y mGlu3, está acoplado de forma negativa a la formación de AMPc y se ha detectado altas concentraciones en la corteza cerebral, hipocampo, cerebelo, tálamo, ganglios basales y bulbo olfatorio. El grupo III, constituido por mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8, inhibe igualmente la formación de AMPc y son selectivamente activados por L-(+)-2-amino-4-fosfobutirato (L-AP4) y se expresan de manera abundante en corteza cerebral, tálamo e hipotálamo, apareciendo también niveles elevados en hipocampo, cerebelo, bulbo olfatorio, ganglios basales y médula espinal.

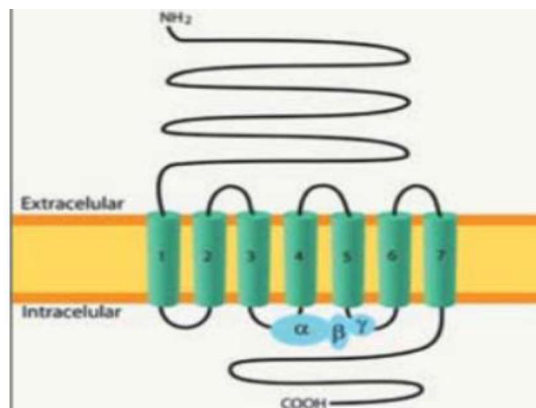


Figura 3: estructura de los receptores metabotrópico a glutamato.

REFERENCIAS

- I. Dra. Sonia Marco, Dra. Isabel Pérez Otaño y Dr. Rafael Luján; Los receptores de glutamato como dianas moleculares en la terapia de enfermedades neurológicas; Artículo divulgativo, (internet): http://sici.umh.es/docs/Articulos_divulgacion/Articulo%20SICI%20MARZO%20R.Luj%C3%A1n%20e%20I.%20P%C3%A9rez%20Ota%C3%B1o.pdf.
- II. William F. Ganong, Fisiología médica, 18 edición, el manual moderno (2002).
- III. Octavio García, Lourdes Massieu, interacción entre las células gliales y neuronales y su papel en la muerte y supervivencia neuronal, revista de neurología (internet): http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-470520040001000089.
- IV. Curso de bioquímica con correlaciones clínicas (internet): http://www.iqb.es/cbasicas/bioquim/ca9/c9s01_32.htm#ionotropicos

Fisiología de los receptores a progesterona

Luis Jonathan Flores Vázquez

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
Facultad de Ciencias Químicas
Licenciatura en Químico Farmacobiologo
26 de Noviembre del 2014

RESUMEN

El receptor de progesterona, es una proteína que se encuentra dentro de las células. Se activa por la progesterona de la hormona esteroide.

La progesterona es necesaria para inducir a los receptores de progesterona, la unión a una hormona induce un cambio estructural que elimina la acción inhibitoria.

1. INTRODUCCIÓN

La progesterona ejerce una serie de efectos biológicos en una variedad de sistemas orgánicos, entre los que se incluyen los sistemas cardiovascular, nervioso central y óseo. No obstante, esta hormona se conoce sobre todo por su papel primordial en la regulación del sistema reproductor femenino, incluso durante el embarazo y el desarrollo de las glándulas mamarias.

La función de la progesterona es regulada por su interacción con el receptor de la progesterona miembro de una super- familia de 50 factores de transcripción nuclear activadas por ligandos que se pueden dividir en seis subfamilias. Otros miembros de esta grande familia incluyen los receptores del glucocorticoide, andrógeno, estrógeno, las hormonas tiroideas y el ácido retinoico, entre otras hormonas. Tomando en cuenta la importancia de la progesterona en el sistema reproductor femenino, se han desarrollado ligandos sintéticos del PR que tienen propiedades tanto agonistas como antagonistas.

2. RECEPTORES NUCLEARES

Los receptores nucleares son una clase de proteínas que se encuentran en el interior de células responsables de detectar la presencia de hormonas esteroideas y tiroideas, además de otra serie de moléculas. Estos receptores trabajan en concierto con otras proteínas que regulan la expresión de genes específicos, de ese modo controlan en el organismo

procesos de desarrollo, de homeostasis y del metabolismo.

Existen tres tipos de receptores nucleares:

2.1 Tipo I

La unión del ligando a los receptores nucleares de tipo I en el citosol da lugar a la disociación de las proteínas de choque térmico, la homodimerización, la translocación desde el citoplasma al interior del núcleo y la unión a una secuencia específica de ADN conocida con el nombre de elemento de respuesta a hormonas (HREs).

Entre los RNs de tipo I se incluyen miembros de la subfamilia 3, tales como el receptor androgénico, el receptor de estrógenos, el receptor de glucocorticoides y el receptor de progesterona.

Mecanismo de acción clase I de los receptores nucleares

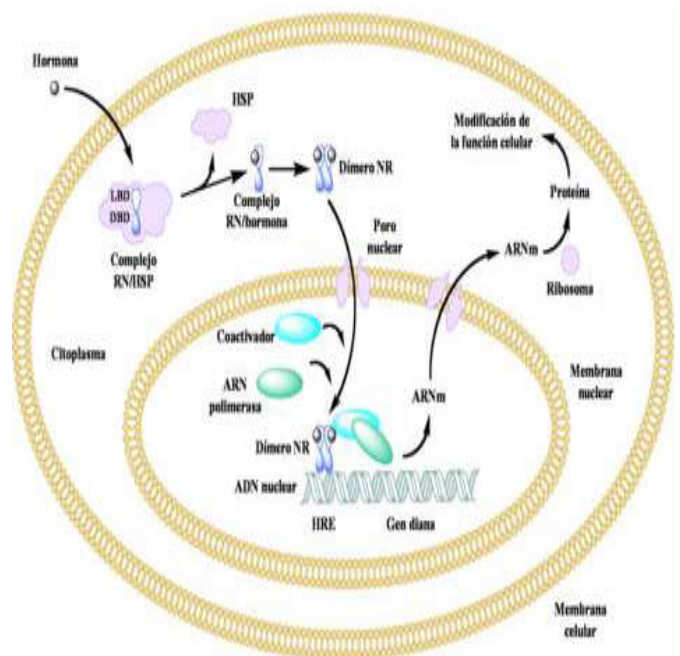


Figura 1. Mecanismo de acción de los receptores nucleares (Clase I).

2.2 Tipo II

Los receptores nucleares de tipo II, al contrario de lo que sucede con los de tipo I, se mantienen en el núcleo independientemente de si su correspondiente ligando está o no unido, y se unen al ADN en forma de heterodímeros.

Entre los receptores de tipo II se incluyen miembros de la subfamilia 1, tales como el receptor de ácido retinoico, el receptor X retinoide y el receptor de hormona tiroidea.

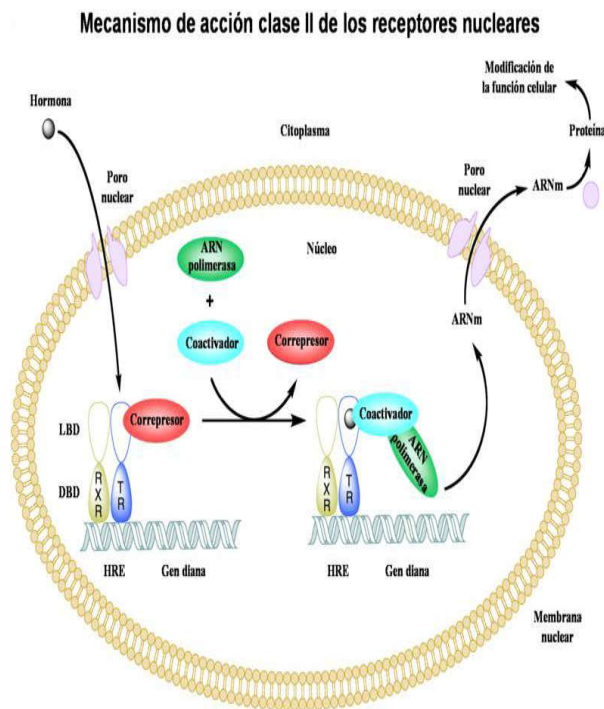


Figura 2. Mecanismo de acción de los receptores nucleares (Clase II). Esta figura describe el mecanismo de los receptores nucleares tipo II, a pesar de que el estatus de unión del ligando se sitúa en el núcleo unido al ADN.

2.3 Tipo III

Los receptores nucleares de tipo III, que incluye principalmente receptores de la subfamilia 2, son similares a los receptores de tipo I en cuanto a que ambos tipos se unen al ADN en forma de homodímeros. Sin embargo, los receptores de tipo III, al contrario de lo que sucede con los de tipo I, se unen a repeticiones directas, en lugar de repeticiones invertidas, en el ADN.

Los receptores nucleares de tipo III son receptores huérfanos, ya que sus ligandos aún son desconocidos.

3. RECEPTORES DE PROGESTERONA (RP)

Los primeros efectos no clásicos de la Progesterona (Pg) fueron comunicados en el año 1941 cuando Selye observó que la administración a altas dosis de esta hormona en las ratas producía anestesia. Al igual que los estrógenos, en los últimos años se han descrito diferentes efectos de la Pg más allá de los conocidos como genómicos. Sin embargo, su estudio ha avanzado más lentamente que los inducidos por estrógenos.

Los receptores de progesterona (RP) son también miembros de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción. Han sido implicados en una amplia variedad de procesos biológicos, incluyendo el desarrollo de la glándula mamaria, la regulación de la progresión del ciclo celular, el procesamiento de proteínas, el metabolismo y la inducción de otros eventos de señalización.

Existen dos isoformas del RP llamadas A (RP-A) y B (RP-B) que derivan de promotores alternativos de un gen localizado en el cromosoma 11 q22-q23 humano.

Estos receptores se caracterizan por tener una región A/B amino-terminal, una región de unión al ADN formada por dos dedos de zinc (DBD) una región bisagra (región H) participante en la dimerización de la proteína y un dominio carboxi-terminal de unión a la hormona (HBR, región E).

Ambas isoformas se expresan en cantidades aproximadamente equimolares en aves y humanos mientras que la isoforma A es la predominante en el ratón. En aves, ambas proteínas son sintetizadas por traducción alternativa de un único ARNm; en humanos y ratones se generan a partir de dos ARNm distintos que se sintetizan por transcripción alternativa a partir de dos promotores.

La unión de la Pg a su receptor produce la liberación de los complejos de proteínas de golpe de calor (HSP) como hsp 90 (proteína de 90 kDa) y hsp 70 (proteína de 70 kDa) a las que se encontraba unida, y un aumento de su fosforilación. Una vez liberado el complejo de HSP se produce la dimerización del receptor en homo o heterodímeros y su unión a una secuencia de ADN denominada elemento respondedor a Pg (PRE) o a otros factores de transcripción como el Sp1.

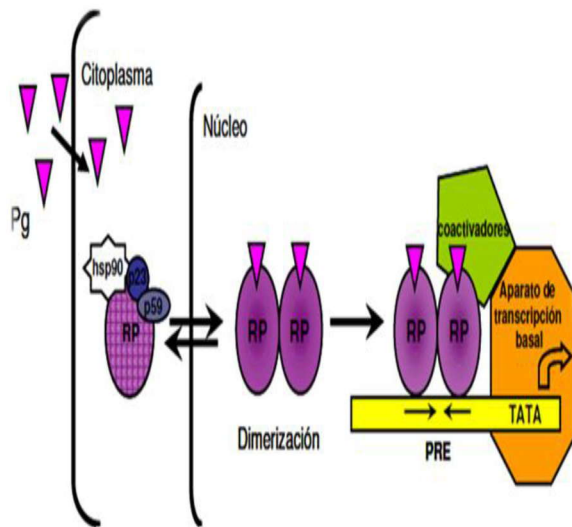


Figura 3. Proceso de captación de progesterona a través de los receptores de progesterona que se encuentran en la célula.

4. MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DE PROGESTERONA

La función de estos mecanismos es la de activar los receptores presentes en las diferentes regiones de las células para que así estos receptores detecten la presencia de la progesterona y entonces así lleven a cabo sus funciones.

4.1 Modelo clásico de activación de RP.

La unión de Pg a su receptor produce la liberación de los complejos de proteínas de golpe de calor (HSP) hsp 90 y hsp 70 a las que se encontraba unida, y un aumento de su fosforilación. Una vez liberado el complejo de HSP se produce la dimerización del receptor en homó o heterodímeros y la unión del mismo a una secuencia en el ADN respondedora a Pg (PRE).

Luego el dímero interactúa con factores de transcripción basales, otras proteínas de unión al ADN y coactivadores; que regulan la transcripción del gen.

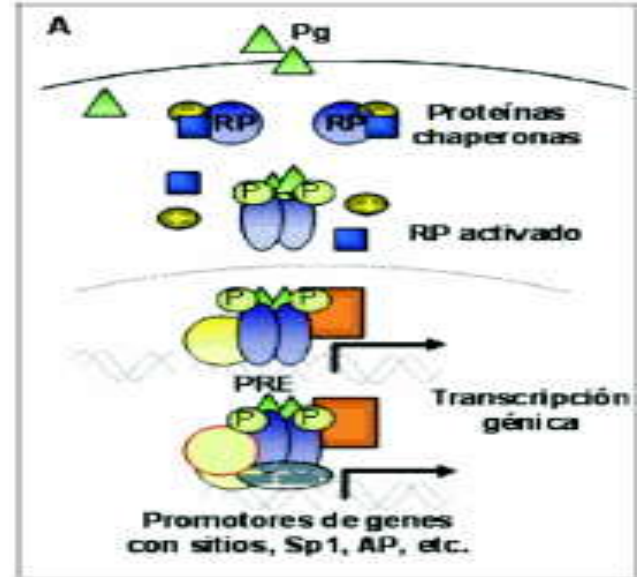


Figura A. Modelo clásico de activación de RP

4.2 Mecanismos no genómicos inducidos por Pg.

La unión de Pg a los receptores clásicos localizados en la membrana celular, a los mRP; o bien la unión de factores de crecimiento (FC) a sus receptores; es capaz de desencadenar eventos como la regulación de los niveles de AMPc o la fosforilación de MAPK y AKT. Estas últimas son entonces las encargadas de trasladar al núcleo y fosforilar factores de transcripción, iniciando la síntesis de proteínas de ciclo celular.

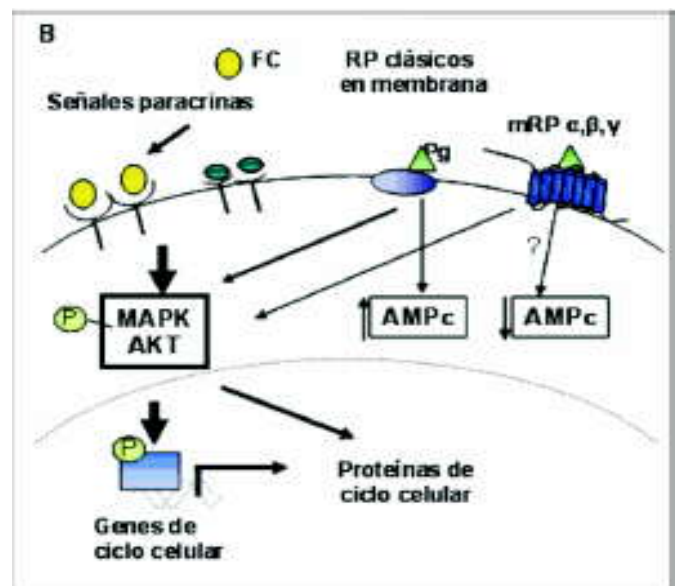


Figura B. Mecanismos no genómicos inducidos por Pg

4.3 Modelo integral, convergencia de vías genómicas y no genómicas.

La unión de Pg a los receptores localizados en la membrana celular induce variaciones en los niveles de AMPc y fosforilación de proteínas quinasas. La fosforilación de estas quinasas puede darse también por la unión de factores de crecimiento (FC) autocrinos o paracrinos. De esta forma, las quinasas pueden fosforilar al RP clásico unido o no a Pg, trasladando éste al núcleo, uniéndose a secuencias respondedoras, reclutando coactivadores e iniciando la transcripción de genes de ciclo celular, factores de crecimiento y quemoquinas.

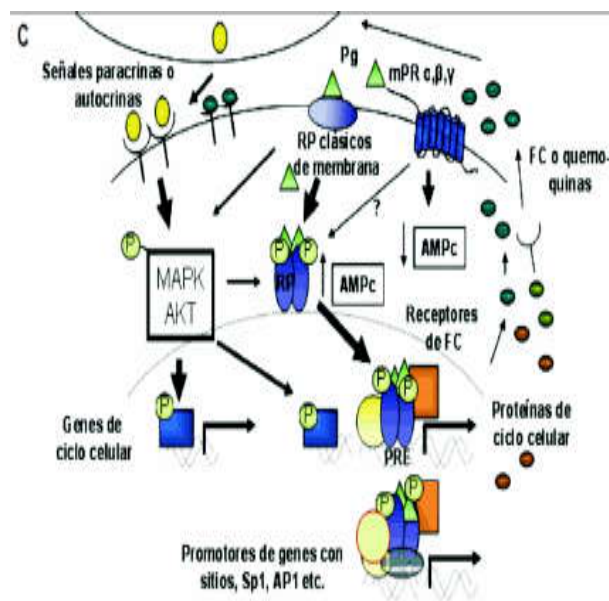


Figura C. Modelo integral de los receptores de progesterona

5. AGONISTAS DE RECEPTORES DE PROGESTERONA (PRA)

Existen diferentes compuestos que inhiben a los receptores de progesterona uno de ellos es el mifepristone que fue descubierto en 1981 por los investigadores Philibert, Deraedt y Teutsch que descubrieron un nuevo antagonista de receptores de glucocorticoides (GR) con moderada actividad antiprogesterina, el RU486 conocido con el nombre genérico de mifepristone.

El mifepristone es un antagonista de los receptores de progesterona (PRA), derivado de la no retindrona, con un grupo fenil en la posición 11 beta

responsable de la actividad antagonista y una cadena 1-propinil en la posición 17 alfa, de alta afinidad por el PR que actúa mediante bloqueo de coactivadores y reclutamiento de correpresores.

Este agente se liga fuertemente a la albúmina y ligeramente a la SHBG (sexual hormone binding globulin). Se metaboliza en el hígado (citocromo P450 3A4) a J912 que ha demostrado ser un modulador selectivo de receptor de progesterona (SPRM).

Algunos daños que ocasiona el mifepristone en usos prolongados es que puede generar fatiga, náuseas, anorexia, vómito, pérdida de peso, fragilidad del pelo, oleadas de calor, disminución de la libido y ginecomastia en hombres, todo esto se debe a que al ser un antagonista lo que haces es bloquear los canales de los receptores de progesterona.

6. APLICACIONES CLÍNICAS EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL MIFEPRISTONE

Son múltiples las aplicaciones clínicas de los RP, debido a que tienen una gran importancia en la embriogénesis como en el ciclo menstrual. En este caso nos basaremos en el mifepristone el cual es un antagonista de los receptores de progesterona y que a su vez tiene muchos usos en la ginecología y obstetricia.

- Anticoncepción:

El uso de mifepristone bloquea la ovulación esto acompañado de irregularidad menstrual y oleadas de calor.

- Fertilización in vitro:

El mifepristone estimula el pico de LH y retarda la maduración endometrial ampliando la ventana de implantación. Aún se requieren más estudios para su aplicación.

- Inducción del parto:

Una revisión sistemática que incluyó siete ensayos clínicos controlados demuestra que el mifepristone favorece la maduración cervical, aumenta la probabilidad de parto a

las 48 horas y reduce la probabilidad de cesárea.

- Endometriosis:

El mifepristone promueve la apoptosis (muerte celular) por sobre-expresión de bax (gen promotor de la apoptosis) y regulación en menos de bcl-2 (gen antiapoptosis) mediante la activación del factor de transcripción NF-KB ligado a promotores de bax y bcl-2.

- Terminación del embarazo en primer trimestre:

Para la terminación del embarazo entre las 9 y las 13 semanas se ha probado un esquema con mifepristone 200 mg, seguido de cinco dosis de misoprostol, la primera de 800 µg seguida de cuatro dosis adicionales de 400 µg vía oral o vaginal con intervalos de tres horas; con tasas de efectividad del 90 al 95% que declina conforme avanza la edad gestacional.

- Terminación del embarazo en el segundo trimestre:

La administración de mifepristone, previa a los prostaglandínicos, reduce el intervalo de inducción del parto con menos requerimiento analgésico y mejoría de las tasas de éxito. Como reduce las dosis requeridas de prostaglandinas, disminuye también los efectos secundarios.

En casos de óbito fetal se ha usado mifepristone a dosis de 200 mg, dos a tres veces al día, por dos días, o monodosis de 200 mg seguido de misoprostol. Si el trabajo de parto no inicia después de 72 horas se debe recurrir a otro método.

REFERENCIAS

[1]. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations Dora W. Hsu, M.S, Jimmy T. Efrid, M.S., and E. Tessa Hedley-Whyte, M.D.
[http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1997.86.1.0113?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aocrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&]

[2]. María Cecilia Bottino, Claudia Lanari (2010) Localización extra nuclear de receptores esteroides y activación de mecanismos no genómicos. Medicina (B. Aires) vol.70 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

[3]. Diana Marcela Suárez-Calderón, M.D., Ivonne Díaz-Yamal, M.D. (2008) Antagonistas de receptores de progesterona (PRA) y moduladores selectivos de receptores de progesterona (SPRM): aplicaciones en ginecología y obstetricia. Rev Colomb Obstet Ginecol vol.59 no.1 Bogotá

Fisiología de los receptores a GnRH

Marisol Casimiro

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Entregado, 19 de Noviembre de 2014.

RESUMEN

Las conocidas hormonas: foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), de la hipófisis producen la maduración gonadal y la esteroidogénesis. Pero existe otra hormona del hipotálamo que permite a la hipófisis liberar las gonadotrofinas, la GnRH, cuyo gen regulador está situado en el cromosoma 8, siendo esta un decapeptido que se ha conservado desde los peces hasta el hombre. A su vez esta hormona se genera por pulsos que los esteroides desencadenan en el hipotálamo, pero como su cantidad es pequeña y su vida media es corta, se sugiere que existe una síntesis local de la misma hormona en el receptor. Como se sabe hay un mecanismo muy complejo de regulación del sistema de reproducción. En el que intervienen, además, otros factores como endorfina, el GABA, la dopamina, la noradrenalina y la serotonina, y factores no esteroideos locales como la inhibina y la activina.

Palabras clave: *hipotálamo, hormona luteinizante, hipófisis.*

1. INTRODUCCIÓN

La reproducción, proceso por el cual se asegura la continuidad de la especie, desde los organismos unicelulares hasta el hombre ha sido ampliamente estudiada.

En esta revisión, se hablará sobre algunos principios básicos de la regulación neurohumoral de la reproducción y se dará a conocer datos recientes que nos ayudarán a entender mejor los mecanismos que modulan dicho proceso.

Así, la reproducción resulta de la suma de múltiples variables fisiológicas, psicológicas y ambientales. Dentro de las variables

fisiológicas, se encuentran las hormonas gonadotrópicas mismas que permiten el desarrollo no solo de las células sexuales sino también el despliegue de las conductas necesarias para una buena relación sexual.

2. HORMONAS GONADOTRÓPICAS

Las hormonas foliculo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), son glicoproteínas producidas y liberadas por la hipófisis anterior, de donde se vierten al torrente sanguíneo para así alcanzar sus órganos blanco, “las gónadas”.

Ambas hormonas, favorecen la maduración gonadal y la esteroidogénesis, capacitando al organismo para que se pueda reproducir.

La FSH, en la hembra, actúa sobre los folículos en los que se encuentran los óvulos en desarrollo, produciendo su crecimiento además de iniciar la secreción de la hormona sexual femenina, el estrógeno, que al alcanzar determinados niveles, inhibe la secreción hipofisiaria de la FSH. En el macho, esta hormona, favorece la secreción de andrógenos.

La síntesis y la liberación de las hormonas gonadotrópicas, hipofisiarias, son reguladas por la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas (GnRH), misma que provee el enlace entre el sistema nervioso y endocrino.

3. HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROFINAS, GnRH

Desde el aislamiento de la GnRH y la identificación de su estructura, su estudio ha contribuido a entender los mecanismos y el patrón de liberación de las hormonas gonadotrópicas.

3.1. ESTRUCTURA DEL DECAPÉPTIDO GnRH

A lo largo de su estudio se ha demostrado que en vertebrados existen al menos 5 variantes. La existencia de estas variantes, dio la pauta para conocer la relación estructura-función y permitió que hasta la fecha se haya sintetizado más de 3,500 análogos de GnRH.

La secuencia lineal de la GnRH en mamífero es:

pyroGlu 1-His2-Trp3-Ser4- Tyr5-Gly6-Leu7 -Arg8-Pr9-Gly10-NH2.

Diversas especies, contienen dos o más formas de GnRH.

Una forma hipotalámica (GnRH-I), la cual varía en estructura entre las diferentes especies y una forma altamente conservada que se encuentra en el tejido cerebral extrahipotalámico, sitio en el que se propone actúa como un neuromodulador. Actualmente se le conoce como GnRH II.

La molécula de la GnRH, puede sufrir cambios conformacionales que le permiten ir desde una forma completamente extendida hasta una forma altamente enrollada. El análisis tridimensional de la hormona, en solución, ha indicado que existe un giro B en la posición 6, que aproxima al carboxilo a la amina terminal, dicha configuración tiene una alta afinidad por los receptores GnRH.

3.2. PATRÓN DE SECRECIÓN

La hormona GnRH, se libera en forma de pulsos, los cuales pueden ser regulados por señales externas al hipotálamo, tales como las hormonas esteroideas. En niñas prepúberes, la frecuencia de estos pulsos es de uno cada 3-4 horas, mientras que en la mujer adulta dicha frecuencia es de un pulso cada 90-100 minutos en la fase temprana folicular y de uno cada 60 minutos en la fase folicular tardía. La naturaleza pulsátil de la secreción de GnRH resulta en la liberación en fases de la LH y la FSH.

3.3. VIDA MEDIA DE GnRH

La vida media de la GnRH en el humano, se ha calculado ser menor de 10 minutos. Dado que, la vida promedio de esta hormona es muy corta, resulta difícil medir su actividad, por lo que esta es valorada a través de

la concentración de la hormona luteinizante circulante.

4. RECEPTORES

Los receptores a GnRH se encuentran exclusivamente en membrana citoplasmática. El principal sitio blanco de esta hormona es el gonadotropo de la adenohipófisis, además se han encontrado receptores a esta hormona en gónada de rata y de humano, en placenta, en tejido adrenal, algunos tejidos cancerígenos de mama y en el sistema nervioso central.

Debido a las concentraciones plasmáticas tan bajas y una vida media tan corta de la GnRH, se sugiere que los receptores periféricos a esta hormona sean activados por una síntesis local de la hormona más que por aquella liberada del hipotálamo.

4.1 RECEPTORES CEREBRALES

Hay evidencia de que existen receptores a esta hormona (GnRH) en el sistema nervioso central (SNC).

En el cerebro, los principales sitios blancos para esta hormona son la amígdala y el hipocampo.

La presencia de receptores a GnRH en SNC sugiere que esta hormona actúa como un transmisor o un neuromodulador que pudiera participar en la regulación de conductas reproductivas y la promoción de la ovulación.

4.2 ESTRUCTURA DEL RECEPTOR GnRH

La configuración del receptor tiene los rasgos característicos de los receptores acoplados a proteínas G; consiste de una sola cadena de aminoácidos con una amina extracelular, siete segmentos hidrofóbicos transmembranales conectados por asas extra e intracelulares y termina con un grupo carboxilo intracelular. (Figura 1)

En mamíferos una característica muy importante del receptor a GnRH es la falta del carboxilo terminal citoplasmático. Se ha demostrado, que el carboxilo terminal es importante para el acoplamiento a proteínas G.



Figura 1: Modelo estructural del receptor a GnRH.

5. MECANISMO DE ACCIÓN DE GnRH

La respuesta fisiológica a la unión de la GnRH a los gonadotropos es la liberación de gonadotrofinas.

Cuando el agonista GnRH se une a sus receptores se forman parches de membrana que los envuelven y así son internalizados.

El primer paso en la acción de la hormona parece resultar en una microagregación de los receptores. Después de dicha agregación de los receptores a GnRH se internalizan y se asocian con los lisosomas y/o con el complejo de Golgi y gránulos de LH. Se sugiere una degradación y/o un reciclamiento de los mismos.

Los efectos de la GnRH son mediados por mecanismos asociados a proteína G. Al activarse la subunidad alfa de esta proteína se desencadena una cascada de eventos en los que participan la activación de varias enzimas y la movilización de iones. (Figura 2)

6. REGULACIÓN DE GnRH

El generador de pulso hipotalámico, es influido por varios factores entre los que se encuentran: el tono opioide endógeno: así la B-endorfina inhibe la liberación de GnRH del hipotálamo medio basal en humano, el GABA también produce inhibición de GnRH en tanto

que, esta hormona es estimulada por dopamina, noradrenalina y serotonina.

Otras hormonas, además de los neurotransmisores antes mencionados: como la inhibina y activina (factores no esteroideos de las gónadas) regulan la liberación de la LH y FSH.

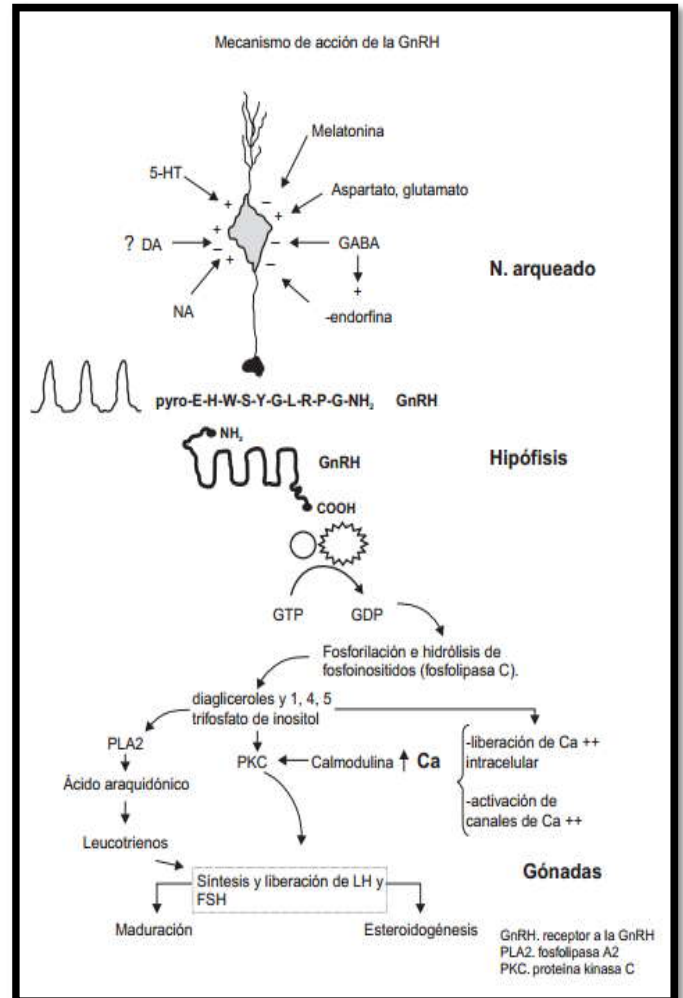


Figura 2. Mecanismos de acción de la GnRH

REFERENCIAS

- [1]. Flórez J. (2008) Farmacología humana, quinta edición, Barcelona: Elsevier Masson.
- [2]. Adriaan P. IJzerman, Laura H. Heitman. Gonadotrophin-releasing hormone receptors: GnRH receptor. Last modified on 20/08/2014. Accessed on 12/11/2014. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=256>.

[3]. Prieto Gómez, Bertha (2002) Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotrofinas. Vol. 45 N. 6 Noviembre- Diciembre. Mexico D.F

Fisiología de los receptores a estradiol

Oscar Escorza

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido, 26 de Noviembre de 2014.

RESUMEN

Los estrógenos son hormonas que influyen el crecimiento, diferenciación y función de los órganos del sistema reproductor como la mama, útero y ovarios, pero que también tienen un efecto en tejidos no-reproductores como en los sistemas cardio vascular óseo y nervioso. Hasta hace sólo cinco años atrás se conocía un solo tipo de receptor de estrógeno (RE-a) y se pensaba que este era capaz de mediar todas las funciones inducidas por el estrógeno, incluyendo el control de la expresión de ciertos genes. Recientemente, un segundo receptor de estrógeno, (RE b) ha sido identificado y además ha sido demostrada la presencia de receptores estrogénicos en la membrana celular capaces de mediar los efectos rápidos, “no-genómicos” del estradiol. Esta revisión resume la estructura y los mecanismos principales de acción de los receptores de estrógeno y como el entendimiento de la fisiología de acción de estos receptores a nivel molecular permite el desarrollo de drogas altamente específicas y con menos efectos secundarios para el tratamiento de diversas patologías, como el cáncer de mama, la osteoporosis y la aterosclerosis.

Palabras clave: estrógeno, hormona, estradiol, fisiología.

1. INTRODUCCIÓN

Los estrógenos cumplen una función vital en la fisiología reproductiva tanto femenina como masculina estimulando el crecimiento y diferenciación celular en tejido mamario, útero, vagina, ovario, testículos, epidídimo y próstata. Así mismo, los estrógenos se han demostrado de gran importancia en la fisiología cardiovascular.

Es ampliamente conocido que el riesgo de enfermedad cardiovascular es menor en mujeres que en hombres antes de la menopausia, así como la progresión de enfermedad renal es mucho más rápida en el período posmenopáusico y en hombres que en mujeres. Después de la menopausia los niveles de estradiol-17b, (estrógeno que predomina en la circulación antes de la menopausia) disminuyen al nivel que se encuentra en los hombres de edad similar y a veces puede ser hasta menor. Estudios epidemiológicos han demostrado que, en mujeres, esa diferencia en la resistencia del riñón al progreso de la enfermedad es debida a la presencia de estradiol-17b. Así mismo, es de importancia crítica su participación en el desarrollo del hueso y el mantenimiento de la densidad ósea así como en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso. Los estrógenos son requeridos para el crecimiento y diferenciación neuronal, se sabe que están relacionados a funciones cognitivas y del estado de ánimo. Además, estudios prospectivos han demostrado que los estrógenos pueden ser útiles en la prevención o retardo en la aparición de las enfermedades degenerativas del sistema nervioso como en la enfermedad de Alzheimer.

2. ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO

El receptor de estrógeno (RE) es una proteína perteneciente a la “súper familia de receptores nucleares”, la cual incluye también otros receptores de hormonas esteroideas, el receptor de la vitamina D, retinoides, hormona tiroidea y algunos receptores huérfanos. El receptor de estrógeno fue identificado hace aproximadamente 40 años, en 1962 por A. Jensen et al, los cuales describieron la presencia de sitios de unión de estrógeno en diferentes tejidos de ratas. Cuatro años más tarde, Toft y Gorski aislaron por primera vez receptores de estrógeno del útero de ratas. Ambos grupos desarrollaron distintos modelos para explicar cómo el estradiol lleva a cabo su acción a nivel del núcleo al unirse

a un receptor específico, el receptor de estrógeno. Desde entonces el RE ha sido ampliamente estudiado.

Hasta hace pocos años se pensaba que todos los efectos debidos a estrógenos eran mediados por un solo RE, sin embargo, en 1996 fue descubierto un nuevo receptor que comparte gran homología con el RE conocido y se decidió denominarlos entonces RE-b al recientemente descubierto y RE-a al previamente conocido. En consecuencia, esto incrementó significativamente la complejidad de la fisiología de los estrógenos, sin mencionar que existen también receptores localizados en la membrana que median igualmente funciones de estas hormonas, pero a estos nos referiremos más adelante.

Ambos receptores poseen funciones diferentes de acuerdo al tejido donde ejercen su acción. En general, esta revisión se referirá al RE-a ya que es el más conocido y estudiado. Funcionalmente, el RE-a, al igual que el resto de los receptores esteroideos, está organizado en 6 dominios denominados por letras desde la “A” a la “F”. La región A/B está localizada en el lado amino terminal (Figura 1) de la proteína y es la región menos conservada entre los distintos receptores nucleares.

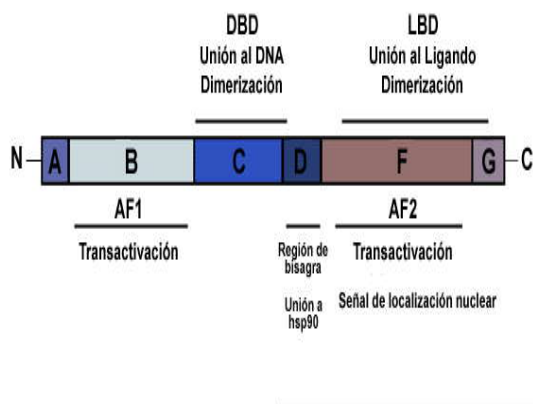


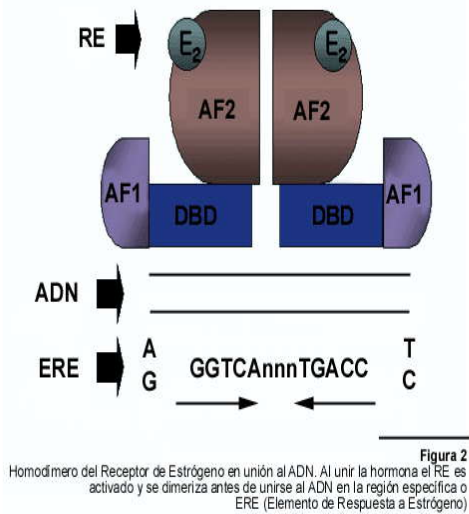
Figura 1
Dominios Funcionales del Receptor de Estrógeno. Organización del receptor de estrógeno en dominios funcionales al igual que el resto de los receptores esteroideos.

Este dominio contiene una función de activación de la transcripción genética (Activation Function 1 o AF-1) y varios sitios de fosforilación, que son importantes en el proceso de activación de la proteína especialmente en los procesos donde el receptor es activado en ausencia de hormona. Adyacente se encuentra la región de unión al ADN o dominio C, la más conservada entre los diferentes receptores nucleares compuesta por nueve residuos de cisteínas que son

invariablemente conservados entre los diferentes receptores esteroideos, de los cuales, ocho están coordinados alrededor de dos iones de Zn^{2+} para formar dos dedos de zinc que le confieren al receptor la capacidad de unirse específicamente al ADN. La unión a una secuencia específica en el ADN está determinada por la composición de aminoácidos localizada entre estos dos dedos de zinc, conocida como la caja P (P-box). Entre la región de unión al ADN y el dominio E/F, se encuentra la región D o región de bisagra, la cual no ha sido bien caracterizada y que participa en la unión a la proteína chaperona de golpe de calor hsp90 (heat shock protein 90), la cual permanece unida al receptor mientras éste se encuentre en un estado inactivo. Finalmente, en el extremo carboxiterminal se encuentra la región E/F o dominio de unión al ligando (LBD), donde se une la hormona (E2). Esta región a pesar que es conservada entre los diferentes receptores esteroideos es altamente específica para su hormona, es decir que el receptor de estrógeno une estrógeno con alta afinidad, pero no otras hormonas esteroideas. Otras funciones de este dominio incluyen otra función de activación de la transcripción o AF-2 (Activation Function 2), dimerización, interacción con otras proteínas co-activadoras o co-represoras de la transcripción, fosforilación y localización nuclear.

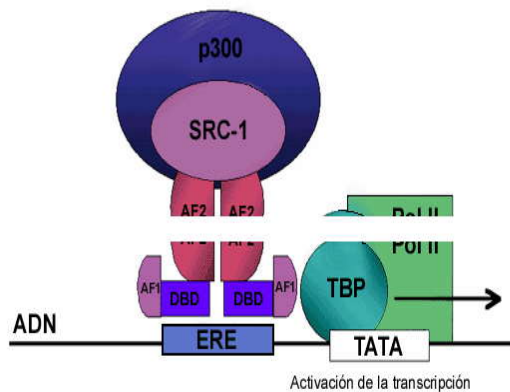
3. EFECTOS “GENÓMICOS” DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO

La teoría clásica de acción de las hormonas esteroideas establece que el receptor esteroideo, es activado al unir el ligando, en este caso el estradiol 17- β , y actúa como un factor transcripcional al unirse al ADN estimulando la transcripción de ciertos genes, de ahí el nombre de receptores nucleares, ya que ejercen su acción a nivel del núcleo. Este modo de acción de los esteroides ha sido denominado “genómico” ya que requiere la activación del receptor al unir su hormona específica después de haber atravesado la membrana, la homo o heterodimerización (dos RE-a o un RE-a se heterodimeriza con un RE-b) del complejo hormonareceptor y el reconocimiento de una secuencia específica en el ADN o elemento de respuesta a estrógeno (ERE) (Figura 2).



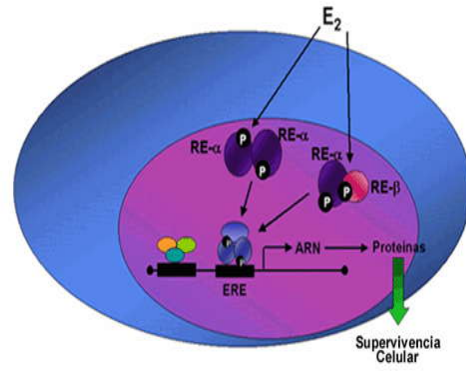
En consecuencia, el proceso de transcripción es activado al formarse el complejo de iniciación de la transcripción que incluye diferentes co-activadores, co-represores y proteínas reguladoras de la transcripción.

La transcripción estimulada por el RE es finamente regulada dependiendo del tejido donde ocurre, este control tan específico parece depender de la composición del complejo de iniciación de la transcripción (figura 3).



Un grupo de factores transcripcionales basales interactúa con el complejo hormona-receptor para formar un complejo de preiniciación al cual se le van a unir una serie de proteínas co-reguladoras llamadas: proteínas de interacción con receptores o RIPs (Receptor Interacting Proteins). Estos co-reguladores pueden activar (co-activadoras) o

reprimir (co-represoras) la transcripción. Este proceso, donde se induce la síntesis de ARN que resulta en la producción final de nuevas proteínas, requiere usualmente de por lo menos 1-2 horas después de iniciado el tratamiento con la hormona (Figura 4).



4. EFECTOS NO-GENÓMICOS MEDIADOS POR EL RECEPTOR DE ESTRÓGENO DE MEMBRANA

Útero: Entre las funciones principales del RE de membrana en el útero están la activación de una o más cascadas de señales que puedan facilitar la absorción de compuestos mediada por hormonas y la posibilidad de que la unión de la hormona a la membrana represente una manera de transportar el E2 en vesículas endocíticas hasta el núcleo para que ejerza su función nuclear. La primera demostración de sitios específicos de unión a estrógeno fue hecha en células uterinas aisladas de rata en 1977.

Estimulación en la producción de corrientes de Calcio y nucleótidos cíclicos: en células beta pancreáticas el E2 puede estimular el incremento en Ca^{2+} intracelular inducido por glucosa y los niveles de GMP cíclico (cGMP), esto sucede pocos segundos después de estimular con E2 y es un mecanismo que ocurre por asociación del RE con la guanilato ciclase (GC) de la membrana celular. En monocitos, la producción de una corriente de Ca^{2+} después de estimular con E2, induce la producción de óxido nítrico (NO), ambos eventos ocurren en 40 segundos. En células endoteliales el estrógeno o el compuesto impermeable a la membrana celular E2-BSA (estradiol 17-β acoplado a albúmina) puede estimular la producción de cGMP y NO y activar

además kinasas celulares. Aumentos en cAMP han sido descritos también en células de cáncer de mama, células uterinas y músculo liso.

Sistema Cardiovascular: los mecanismos protectivos de los estrógenos en el sistema cardiovascular son mediados por ambos receptores estrogénicos, tanto el nuclear como el de membrana. E2 tiene efectos rápidos que ayudan a preservar el flujo coronario, incluyendo la estimulación de la óxido nítrico sintetasa y la consecuente producción de NO y cGMP. E2 además inhibe canales de Ca^{2+} en músculo liso vascular, reduciendo de esa manera la acción de ciertos vasoconstrictores que actúan a través de este mecanismo. Todo esto resulta en vasodilatación y mejor perfusión del corazón.

Sistema Óseo: la deficiencia de estrógeno está asociada a una pérdida de hueso significativa. Existe evidencia de la presencia de sitios de unión y efectos agudos a estrógeno en osteoblastos y osteoclastos, entre ellos están, aumentos de Ca^{2+} intracelular, inositol trifosfato y diacilglicerol, cAMP, cGMP, así como la activación de la Kinasa de Proteínas Activadora de Mitogenesis o MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase).

Sistema Nervioso Central: utilizando diferentes modelos de isquemia cerebral tanto in vitro como in vivo se ha demostrado que el E2 es capaz de preservar tanto las neuronas como el endotelio neurovascular, además de limitar la extensión de la lesión y disminuir la mortalidad. El uso de estrógeno después de la menopausia resulta en mejoría de funciones cognitivas y en una reducción de la incidencia de enfermedad de Alzheimer. En pacientes con síndrome de Turner mejora funciones motoras. En las células de pituitaria GH3/B6, es capaz de estimular la secreción de prolactina a través de la inducción de potenciales de acción. Todos estos procesos antes mencionados son debidos a efectos rápidos, mediados por receptores de membrana capaces de activar cascadas de señales que producen efectos que pueden ser medidos en pocos segundos o minutos, estos efectos rápidos muchas veces terminan en la activación de procesos "genómicos" y la inducción o inhibición de la expresión de ciertos genes.

5. SERMS- MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO

En el tratamiento de los síntomas asociados con la menopausia se han utilizado medicinas que contienen estrógenos por más de 50

años. Actualmente, es sorprendente que a pesar de los beneficios que ofrece la terapia hormonal sustitutiva, es relativamente bajo el número de mujeres que inicia esta terapia y la que la inicia, usualmente no permanece en ella por más de un año, esto es en gran parte debido a que los estrógenos incrementan significativamente el riesgo a desarrollar cáncer de mama y útero. En consecuencia, nació la necesidad de crear drogas que conserven la función beneficiosa del estrógeno en los sistemas cardiovascular, nervioso y hueso, pero sin la función negativa que ejercen sobre la mama y útero, a estos compuestos se les llamó SERMS (Selective Estrogen Receptor Modulators) o moduladores selectivos de los receptores de estrógeno.

El entendimiento de las bases moleculares del funcionamiento de los receptores esteroideos, en este caso del receptor de estrógeno, fue lo que permitió el desarrollo de este concepto. Desafortunadamente no se ha encontrado el Selective Estrogen Receptor Modulators ideal, pero algunos están siendo utilizados actualmente para el tratamiento de distintas patologías tales como el cáncer de mama y la osteoporosis.

El tamoxifeno: es utilizado actualmente como tratamiento hormonal del cáncer de mama, es el SERM más conocido y estudiado. Fue descubierto hace 40 años en un momento en que no se conocía la posibilidad que algún químico o droga podía tener una función estrogénica en un tejido y antiestrogénica en otro, el concepto de SERM no existía ya que las bases moleculares de acción de los receptores esteroideos o de este tipo de drogas todavía no habían sido definidas.

El tamoxifeno, al igual que la mayoría de los SERMs, ejerce su acción primariamente al competir con el estradiol en la unión al RE y alterar su conformación (Figura 7).

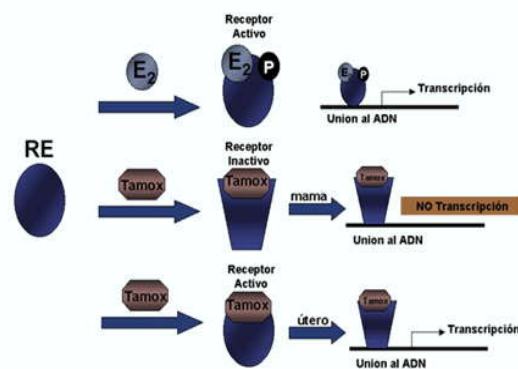


Figura 7
Mecanismo de acción del Tamoxifeno. La unión del estradiol 17- β (E_2) al RE causa la activación del receptor y la consecuente inducción de la transcripción. Usualmente los SERMs, en este caso el tamoxifeno (Tamox), actúan compitiendo con el E_2 e induciendo un cambio conformacional en el receptor que, dependiendo del tejido, hace que el receptor actúe como un agonista o antagonista estrogénico.

in vitro, causa estancamiento de células de cáncer de mama que expresan RE, en la fase G1 del ciclo celular y disminuye los niveles de la ciclina D1. También, disminuye la expresión del factor de crecimiento tumoral alfa (TGF- α) y aumenta la expresión de TGF- β 1 y TGF- β 2 (44). En la línea celular de cáncer de mama MCF-7, el tamoxifeno inhibe la fosforilación del receptor de crecimiento del factor semejante a la insulina (Insuline-like growth factor receptor) IGF-I (45), pero en una línea celular endometrial (Ishikawa) produce el efecto contrario, es decir, induce la fosforilación del receptor, actuando de manera similar al estrógeno. In vivo, inhibe el crecimiento de tumores de células MCF-7 implantados en ratones y previene el desarrollo de tumores mamarios en los modelos de ratones NMU y DMBA. Similar al estradiol, en el útero, estimula la síntesis de IGF-I y del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El uso clínico del tamoxifeno ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de tumores de mama que expresan RE (aproximadamente el 60-70% de los tumores al momento del diagnóstico) y si es tomada durante 5 años consecutivos previene la aparición de recurrencia del cáncer en un 42%. Estudios clínicos demostraron que 20 mg de tamoxifeno diarios reducen en un 49% a 55% la incidencia de cáncer de mama.

Además esta droga fue aprobada recientemente para la prevención primaria de la aparición de cáncer de mama. Entre los efectos secundarios del tamoxifeno al que más importancia se le ha dado es el aumento en la incidencia de cáncer endometrial, debido al efecto agonista, tipo estrógeno que tiene el tamoxifeno en el útero. Otros efectos son los “calorones”, pólipos endometriales, quistes, procesos tromboembólicos, etc. A pesar de los efectos secundarios de esta droga, entre ellos el más importante ha sido el del riesgo a desarrollar cáncer de útero, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (perteneciente a la OMS) recomendó que las mujeres recibiendo tamoxifeno no deben parar su tratamiento por este efecto secundario, ya que los beneficios en la sobrevivencia que esta droga ofrece son mucho mayores al riesgo a desarrollar cáncer de endometrio.

Por esta razón, esta droga ha sido utilizada exitosamente por más de 20 años en el tratamiento del cáncer de mama, y aunque ha existido la preocupación de diseñar otras drogas mucho más selectivas sin estos efectos negativos, hasta el momento no se ha aprobado ninguna que pueda sustituirla.

Raloxifeno: esta droga comenzó a ser estudiada cuando se descubrieron los efectos no deseados del tamoxifeno, surgió la necesidad de utilizar otros moduladores selectivos que no tuvieran estos efectos negativos. El raloxifeno fue aprobado hace unos pocos años para el tratamiento de la osteoporosis por el efecto que ejerce en el mantenimiento de la densidad ósea en mujeres posmenopáusicas. Esta droga tiene efecto en la mama antiestrogénico también, pero sin el efecto estrogénico sobre el útero. Así como el tamoxifeno, disminuye la síntesis de LDL, sin afectar la de HDL y no tiene efectos negativos sobre la memoria. Entre otros SERMs que se encuentran en proceso de estudio tanto a nivel molecular como a nivel clínico están el Toremifeno, Droloxifeno, Idoxifeno, Droloxifeno, ICI 182,780, LY353381, GW5638, etc. En algunos años nos encontraremos con la difícil tarea de comparar todos estos compuestos para determinar cuáles son más específicos y con menos efectos secundarios de acuerdo a la patología a tratar.

6. CONCLUSIONES

Los estrógenos juegan un rol central en la fisiología del organismo. El modelo clásico o “genómico” de acción del RE sugiere que el receptor al unir la hormona es capaz de activar la transcripción de genes que participan en el control del crecimiento y proliferación celular. Dos receptores de estrógeno que cumplen esta función han sido identificados, el RE- α y el RE- β , en conjunto con una serie de proteínas activadoras y represoras. Además, efectos rápidos mediados por esteroides, que estimulan señales intracelulares han sido descritos. Estos efectos “no genómicos” son mediados por receptores de membrana, sin embargo la identidad de estos receptores no ha sido descrita aún. La existencia de los receptores tanto nucleares como de membrana al mismo tiempo, es común en diversos tipos celulares y muy probablemente estas dos vías de señalización convergen para ejercer el control de distintos procesos celulares. El entendimiento de la fisiología tan compleja del RE a nivel molecular y el rol que cumple en distintas patologías lo hace una herramienta farmacológica invaluable. Esto ha hecho que las opciones terapéuticas que repercuten en la obtención de mejor salud para la mujer hayan evolucionado dramáticamente en los últimos 30 años. El conocimiento detallado del RE desde el punto de vista de su estructura, subtipos, distribución e interacción con otras proteínas que determinan su función va a permitir el desarrollo de nuevos SERMs que puedan tener

el efecto deseado en un tejido determinado y con muy pocos o ningún efecto secundario. Algún día, en un futuro no muy lejano, muy probablemente la paciente y su médico tendrán a su alcance la posibilidad de elegir cual es el compuesto mas adecuado para tratar y/o prevenir una o varias patologías sin tener que sufrir las consecuencias o riesgos de efectos no deseados.

BIBLIOGRAFÍA

[1]. Korach, K. S. (1994) *Science* 266(5190), 1524-7.

[2]. Barrett-Connor, E. (1997) *Circulation* 95(1), 252-64.

[3]. Silbiger, S. R., and Neugarten, J. (1995) *Am J Kidney Dis* 25(4), 515-33.

[4]. Mendelsohn, M. E., and Karas, R. H. (1999) *N Engl J Med* 340(23), 1801-11

[5]. Paganini-Hill, A., and Henderson, V. W. (1994) *Am J Epidemiol* 140(3), 256-61. Evans, R. M. (1988) *Science* 240(4854), 889-95

[6]. Jensen, A., and Jacobson, H. (1962) *Recent. Prog. Horm. Res.* 18, 387-414

[7]. Kato, S., Endoh, H., Masuhiro, Y., Kitamoto, T., Uchiyama, S., Sasaki, H., Masushige, S., Gotoh, Y., Nishida, E., Kawashima, H., and et al. (1995) *Science* 270(5241), 1491-4

[8]. Pietras, R. J., Arboleda, J., Reese, D. M., Wongvipat, N., Pegram, M. D., Ramos, L., Gorman, C. M., Parker, M. G., Sliwkowski, M. X., and Slamon, D. J. (1995) *Oncogene* 10(12), 2435-46

[9]. Freedman, L. P. (1992) *Endocr Rev* 13(2), 129-45. Beato, M., Chavez, S., and Truss, M. (1996) *Steroids* 61(4), 240-51.

Fisiología de los receptores a FSH

Yareli Cabrera

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido 17 de septiembre 2014

RESUMEN

La hormona folículo estimulante (FSH) es una hormona del tipo gonadotropina que se puede encontrar en los seres humanos y hembras primates. Estructuralmente es una glicoproteína compuesta por dos unidades monoméricas de proteína, enlazada a una molécula de azúcar. Esta hormona se encarga de regular el desarrollo, crecimiento, y la maduración en la pubertad así como los procesos reproductivos del cuerpo humano, entre estas funciones destaca la producción y maduración de ovocitos en la mujer, y en los hombres la producción de espermatozoides. Además la FSH estimula la secreción de estrógenos y, en menor medida, de inhibina y otros productos proteicos producidos por las células de la granulosa y de Sertoli.

Esta hormona es sintetizada y secretada por gonadotropos de la glándula pituitaria anterior y está controlada por una acción realizada en el hipotálamo, se trata de la liberación de GnRH factor. Su función de la GnRH es inducir la liberación episódica de tanto FSH y LH determinando así el inicio de la pubertad y la ovulación en las hembras. Su receptor de es llamado receptor de FSH Y se encuentra exclusivamente en las células de la granulosa y está constituido de 7 dominios transmembrana.

Este trabajo pretende dar a conocer la fisiología del receptor de FSH, sin embargo comenzaremos hablando de la estructura de la hormona folículo estimulante (FSH), así como sus

funciones principales, síntesis y secreción de esta, posteriormente seguiremos con la fisiología de su receptor.

INTRODUCCION

La hormona folículo estimulante (FSH) en conjunto con la hormona luteinizante (LH) y la gonadotropina crónica humana (hCG), son las hormonas hipofisarias que se denominan globalmente como hormonas gonadotrópicas, debido a sus efectos en las células gonadales. Sin embargo a continuación solo me enfocare en la FSH.

La FSH es una glicoproteína producida y liberada en la hipófisis anterior, se vierte al torrente sanguíneo y alcanza sus órganos blanco, las gónadas (ovarios y testículos). En estos órganos esta hormona favorece la maduración gonadal y la esteroidogénesis, capacitando al organismo para que posteriormente se pueda reproducir. Es decir, esta hormona en conjunto con la hormona luteinizante controlan el funcionamiento de las gónadas femeninas y masculinas, estimulando la maduración y liberación de los gametos, así como la producción y secreción de las hormonas sexuales, actúan sobre las células diana por medio de receptores específicos de alta afinidad que activan la vía de la adenilato ciclasa y, en alguna medida también, la de la fosfolipasa C y la fosfolipasa A2.

La FSH a diferencia de las otras hormonas gonadotrópicas tiene su propio receptor y es llamado receptor de FSH, este se encuentra localizado en las células granulosas y en las células de Sertoli y está acoplado a proteínas G.

ESTRUCTURA

Estructuralmente la FSH es una glicoproteína. Cada unidad monomérica es una molécula de proteína con un azúcar unido a él, dos de estos factores hacen que la proteína completa sea funcional. Su estructura es similar a la de la hormona estimulante y la gonadotropina coriónica humana. El dímero de proteína contiene 2 unidades polipeptídicas marcadas, subunidades alfa y beta. Las subunidades alfa de LH, FSH, TSH, y hCG son idénticos, y contienen 92 aminoácidos. Las subunidades beta varían. La FSH tiene una subunidad beta de 111 aminoácidos, que le confiere su acción biológica específica y es responsable de la interacción con la FSH-receptor. La parte de azúcar de esta hormona se compone de fucosa, galactosa, manosa, galactosamina, glucosamina y ácido siálico, siendo este último crítico para su vida media biológica. Se sabe que su vida media de la FSH es de 3-4 horas. La siguiente imagen muestra la estructura molecular de la hormona.

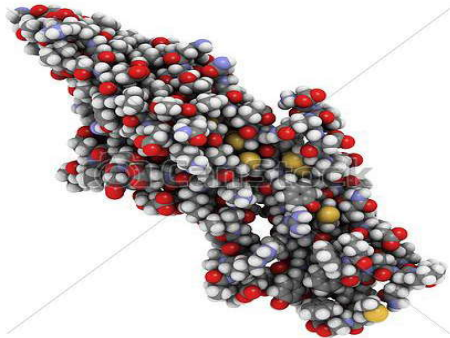


Figura 1 estructura molecular de la hormona foliculo estimulante (FSH).

SINTESIS Y SECRECION

Tanto en hombres como en mujeres la FSH es sintetizada y secretada por las células gonadótropas (células que constituyen alrededor del 20% de las todas las células que secretan hormonas), en el adenohipófisis,

pero la liberación de esta hormona puede regularse de manera independiente. La secreción de la FSH esta regulada de manera positiva y negativa. La primera por el decapeptido hipotalámico GnRH y la segunda por efectos de retroalimentación de los esteroides gonadales y por la inhibina.

En la regulación positiva de la FSH existe un generador de impulsos de GnRH que se activa a finales de la vida fetal y durante un año después del nacimiento, pero después de este lapso de tiempo disminuye, quizá como consecuencia de la inhibición por parte del SNC. Poco antes de la pubertad disminuye esta inhibición mencionada y aumenta su amplitud y frecuencia de pulsos de GnRH, particularmente durante el sueño. Conforme avanza la pubertad aumenta aún más hasta que se alcanza un perfil normal del adulto. Esta liberación es crucial para la síntesis y liberación adecuada de las gonadotropinas.

Este generador de pulsos está situado en el núcleo del hipotálamo y actúa como un reloj neuronal que emite estímulos cada hora regularmente (figura 3). Esto hace que sea periódica la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de las neuronas que la contienen y que la transportan a través de vasos porta del hipotálamo a la hipófisis. Estas neuronas productoras de GnRH reciben impulsos inhibidores de opioides, dopamina y neuronas de ácido aminobutírico e impulsos estimuladores de neuronas noradrenérgicas. Posteriormente esos impulsos de GnRH desencadenan la liberación intermitente de la FSH y también de la LH. Estas últimas viajan por el torrente sanguíneo hacia los órganos blanco, y regulan la producción de estrógeno y progesterona, mismos que ejercen control retroalimentario.

INHIBICION

Para la inhibición de secreción de la FSH la progesterona y los estrógenos son los responsables de esta acción en las mujeres. A diferencia de los hombres que son la testosterona y el estradiol. También la

inhibina, una hormona polipeptídica producida por las gonadas, y sintetizada por las células de granulosa de los ovarios y las células de Sertoli en los testículos, en reacción a las gonadotropinas y factores de crecimiento locales actúan de manera directa e la hipófisis inhibiendo de manera específica la producción de FSH, sin afectar las otras hormonas presentes y secretadas en el mismo lugar.

FUNCIÓN DE LA FSH

En varones la FSH no participa en la producción de esteroides gonadales, pero es esencial para la producción de espermatozoides normales. Las células de Sertoli, que expresan receptores de FSH de superficie celular, se extienden desde la membrana basal hasta la luz de los túbulos seminíferos, y envuelven a los espermatozoides en desarrollo, que emigran entre dichas células hacia la luz del tubo. Las uniones estrechas entre las células de Sertoli forman una barrera hematotesticular. Aunque no se comprenden a fondo los mecanismos por los cuales la FSH favorece la espermatogénesis, dicha hormona parece estimular a las células de Sertoli para que sintetice muchas de las proteínas y nutrientes que necesitan los espermatozoides en maduración. Otra consecuencia importante de los efectos de la FSH es el incremento de la síntesis de proteína de unión a andrógenos. Si bien esta última se libera en la circulación general, también se secreta de modo directo en la de los túbulos seminíferos. En ese sitio, sirve para proporcionar concentraciones locales altas de andrógenos, donde se necesitan para el desarrollo de los espermatozoides.

Los efectos de la FSH en los ovarios son mucho más complejos que en los testículos y, a veces, son interdependientes. El efecto general de la FSH consiste en estimular la

síntesis de estrógenos, y favorecer el crecimiento de los folículos en desarrollo. Al principio de la fase folicular de cada ciclo menstrual, se inicia el crecimiento y desarrollo de varios folículos. Durante esta fase, la FSH estimula la producción de estrógenos en células de la granulosa. Los andrógenos, a su vez, se sintetizan de nuevo en células de la teca en respuesta a la LH, y quedan a disposición de las células de granuloso por medio de difusión desde células de la teca adyacente.

RECEPTOR

El receptor de la hormona folículo estimulante o receptor de FSH (FSHR) pertenece a la familia de receptores acoplados a proteína G; es decir, complejos proteicos transmembrana caracterizados por siete hélices hidrófobas insertadas en la membrana celular con dominios intracelulares y extracelulares de variables dimensiones en función del tipo de ligando. La porción intracelular del receptor de FSH está acoplado a una proteína G y, una vez que la hormona es activada por la interacción hormonal con el dominio extracelular, inicia una cascada de eventos que lleva finalmente a específicos efectos biológicos de la gonadotropina.

Respecto a la localización del receptor de FSH, estudios de auto radiografía mostraron que la FSH se puede localizar en la superficie de las células de Sertoli y en las uniones estrechas entre células polarizadas. Un reciente estudio inmunocitoquímico con un anticuerpo anti receptor de FSH mostró una distribución uniforme de la molécula en la membrana de las células granulosas y en el polo basal de las células de Sertoli alrededor de los espermatogonias. Se mostró que macrófagos intersticiales unían y acumulaban FSH y respondían a la administración de FSH. Estudio más tempranos mostraron que el receptor de FSH es una glicoproteína y que la interacción con el FSH es parcialmente dependiente de la presencia de fosfolípidos.

ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE FSH

El receptor de FSH se compone de 695 aminoácidos incluyendo los 17 primeros aminoácidos que codifican una señal peptídica hidrofóbica. Tiene un enorme dominio hidrofílico seguido de segmentos hidrofóbicos que atraviesan la membrana siete veces con una largura de entre 21 y 24 aminoácidos. En el C terminal la secuencia es altamente básica y de dominio citosólico.

El dominio extracelular del receptor se compone de 349 aminoácidos, seguido de 2464 que codifican el dominio transmembrana. El dominio relativamente corto C terminal de carácter intracelular se compone de 65 aminoácidos. La siguiente figura muestra el esquema simplificado de la estructura transmembrana de la proteína que presenta 7 dominios transmembrana como todas las proteínas G.

El dominio extracelular del receptor de FSH expone varias características significativas de las estructuras primaria y secundaria.

El alineamiento de los exones 2-9 en el dominio extracelular del receptor de FSH revela que hay al menos 10 LRR imperfectos. Las posiciones conservadas están ocupadas por Isoleucina, Leucina, Valina, Alanina y fenilalanina (aminoácidos con radicales alifáticos). El patrón de los LRR está altamente conservado en los exones 2-8. En el exón 1 y la parte C terminal del dominio extracelular del receptor, codificado por el exón 10, no siguen el patrón. Son de naturaleza anfipática y participan en tareas de unión con la hormona y especificidad de la misma.

En el dominio transmembrana el patrón estructural de siete hélices transmembrana es

típico de la familia de receptores acoplados a proteínas G. En cada miembro de este grupo se pueden encontrar siete extensiones hidrofóbicas de entre 20-25 aminoácidos que forman las hélices α transmembrana, conectados por secuencias alternas intracelulares y extracelulares. Al igual que otros miembros de estas familias, el receptor de FSH contiene dos residuos de cisteína altamente conservados en posiciones 442 y 517 en el primer y segundo "loop" extracelular, que es posible que formen un puente disulfuro, el cual constriñe la conformación de la proteína.

El Dominio C terminal, el dominio intracelular de los receptores glicoproteicos de hormonas muestra alguna homología solo en la porción N- terminal (aminoácidos 631-659 del receptor de FSH). Lo que es más, entre las diferentes especies la porción C terminal del receptor de FSH es bastante heterogénea. El dominio es rico en residuos de serina y treonina, los cuales son lugares potenciales de fosforilación. Estos residuos es posible que tengan ácido palmítico unido a ellos y que sirvan, por lo tanto, como un punto de anclaje adicional a la membrana de la cola citoplasmática del receptor. Este cuarto "loop" intracelular (correspondiente a la cola C terminal) es posible que sea importante en el acoplamiento (a la proteína G) y la transducción de la señal

REFERENCIAS 1. Flórez J. (2008) Farmacología humana, quinta edición, Barcelona: Elsevier Masson.

2. Prieto Gómez, Bertha (2002) Fisiología de la reproducción: hormona liberadora de gonadotrofinas. Vol. 45 N. 6 Noviembre-Diciembre. Mexico D.F

3. Berne, R.M. & Levy, M.N. (1992) "Fisiología". 1ª Edición. Mosby. New York.

Fisiología de los receptores al factor de crecimiento nervioso

Ana K. Rosas

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla 72570, México.

Recibido, 7 de Abril de 2014.

RESUMEN

El ácido gamma amino butírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitor del SNC implicado en diversas funciones básicas y en algunas patologías. Existen tres tipos de receptores GABA relacionados con diferentes sistemas de neurotransmisión.

Palabras clave: GABA, receptores, sistema nervioso central.

1. INTRODUCCIÓN

El GABA se encuentra ampliamente distribuido en el SNC. Es un neurotransmisor que regula los sistemas estimuladores del cerebro. Su desbalance se asocia a cuadros como la depresión; su adecuado balance constituye la base de importantes acciones farmacológicas. Su síntesis se da a partir del Ácido Glutámico, por medio del ácido glutámico decarboxilasa, el cual es el paso limitante de la síntesis. Se metaboliza a semialdehído succínico, el cual es regenerado a ácido glutámico. Se libera por medio de un canal dependiente de calcio en las terminaciones nerviosas. Es recaptado por un sistema de transporte en que se ha detectado un componente de alta afinidad y uno de baja afinidad. Se han encontrado, según Flores, dos tipos de transportadores: el GAT-A, que actúa en neuronas y la glía, y el GAT-B, que solo actúa en neuronas. Se han encontrado además tres tipos de receptores para este neurotransmisor: los tipos A, B, C.

2. Receptor GABA A

El receptor GABA es una estructura compleja que incluye al receptor GABAérgico, al receptor endógeno de las benzodiazepinas y el canal iónico que, como neurotransmisor inhibitorio, es un canal de cloro (Cl⁻), así como

la GABA-modulina es una proteína de enlace entre las estructuras principales, es decir, entre el receptor GABA y el receptor benzodiazepínico la GABA-modulina bloquea inicialmente a los receptores e inhibe el canal iónico de Cl⁻; cuando esta proteína deja de actuar, ambos receptores se complementan abriendo el canal del Cl⁻. Una de las hélices contiene histidina y arginina, las cuales repelen el paso de cationes por su carga positiva y favorecen el paso del cloro.

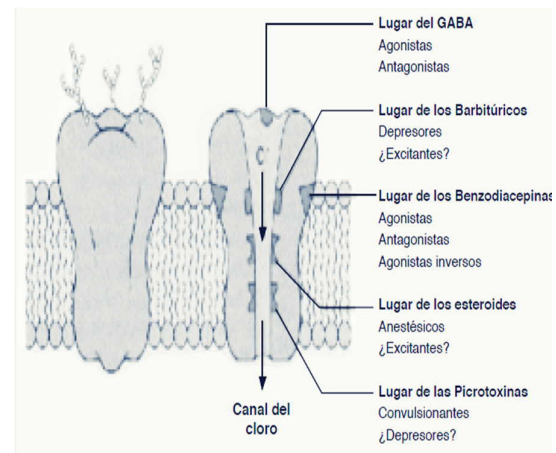


Figura 1. Modelo del receptor de GABA A. Tomado de Siegel G. Basic Neurochemistry

2.1 Estructura del receptor GABA-A

Es un oligomero que tiene:

1. Sitio para el canal iónico que es un canal de cloro.
2. Sitios alostéricos adicionales de unión de otras drogas: benzodiazepinas, barbitúricos, esteroides, zinc y etanol.
3. Sitio del agonista endógeno GABA: donde se une el ligando endógeno GABA y el cual es modulado por las

drogas que se unen a los sitios alostéricos adicionales.

4. Sitio de reconocimiento de baja afinidad preferentemente antagonizado por las benzodiazepinas.
5. Sitio de reconocimiento de alta afinidad que es una forma desensibilizada del receptor.
6. Sitio del agonista exógeno: sería el sitio de las BZD, las cuales aumentarían la unión del GABA con el sitio de reconocimiento del receptor GABA a.
7. Sitio de los agonistas inversos: reducen el flujo de cloro inducido por GABA y son las beta carbolinas.
8. Sitio de los agonistas parciales: poseen afinidad y actividad menor que el agonista total y son las ciclopirrolonas.
9. Sitio del coagonista: es inhibitorio y es la glicina.
10. Sitio de los antagonistas selectivos: bicuculina y SR95531.
11. Sitio de los antagonistas no selectivos: tienen afinidad pero su actividad es nula, no influyendo sobre el canal de cloro, pero si antagonizan las acciones de los agonistas. Es el flumazenil. El receptor GABA presenta cinco subunidades diferentes: alfa, beta, gamma, delta y epsilon. La subunidad alfa presenta seis isoformas. La subunidad beta presenta cuatro isoformas. La subunidad gamma presenta tres isoformas. La subunidad delta presenta una isoforma. La subunidad epsilon presenta dos isoformas.

3. Receptor de GABA B

El receptor GABA B funciona a través de un sistema de segundos mensajeros, por medio de la unión a proteínas G. Este se encuentra en la membrana plasmática tanto del terminal presináptico como del terminal postsináptico. No está emparentado con canales de cloro como el receptor GABA-A, sino que modulan canales de calcio y de potasio por una interacción con la proteína G y la adenil ciclasa. La unión de un agonista al receptor GABA-B presináptico disminuye la entrada de calcio originando de esta forma menor liberación de glutamato y de monoaminas. La unión de un agonista al receptor GABA-B postsináptico aumenta la salida de potasio al medio extracelular produciendo un potencial inhibitorio lento.

4. Receptores de GABA C

El receptor GABA es miembro de la super-familia de Cys-loop de los canales iónicos activados por ligando que incluyen el receptor nicotínico de la acetilcolina, y receptores de la glicina y 5-HT. El receptor GABA se expresa predominantemente en la retina, aunque su distribución también se detecta en otras partes del sistema nervioso central. En la retina, se expresa principalmente en las células bipolares de cada subtipo, con una distribución amplia en las regiones axón terminal y con la expresión de menor importancia en la región de la célula dendrítica. En consecuencia, juegan un papel importante en el control de la señalización visual de la retina las células bipolares, que vinculan a las amacrinas, fotorreceptores y las células ganglionares de la retina. La acción inhibitoria del receptor GABA es mediada por el canal del cloro cerrado.

En las células bipolares de la retina, existe un gradiente de concentración de los iones cloruro, y la apertura de canales de cloro se pinza el potencial de membrana de la célula cerca del potencial de reposo, aumenta la conductancia de la membrana, y la inhibición celular. Las propiedades únicas fisiológicas del receptor GABA (su alta sensibilidad al GABA y la cinética lenta de la activación y desactivación) indican que la acción inhibitoria mediada por este receptor tiene una función muy específica en la retina.

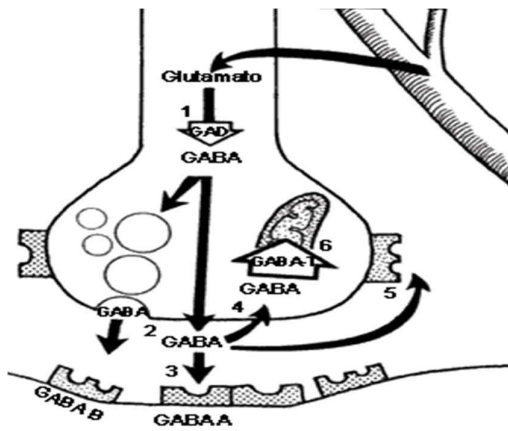


Figura 2: Modelo estructural del receptor de GABA A Y GABA B

REFERENCIAS

- [1]. Flórez J. (2008) Farmacología humana, quinta edición, Barcelona: Elsevier Masson.
- [2]. Renfigo A, Tapiero C, Spinel C. (2005) Receptores GABA A (ácido γ aminobutírico) y su relación con la dependencia al alcohol. Ing cienc.
- [3]. Solís-Añez E, Delgado-Luengo W, Hernández M. (2007) Autismo, cromosoma 15 y la hipótesis de disfunción GABAérgica. Invest Clin.
- [4]. Aminoácidos inhibidores (GABA y glicina) <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/GABA.htm>.

Moléculas de adhesión celular

Mariana Sánchez

Q.F.B, Facultad de Ciencias Químicas, B.U.A.P, Puebla CP 72570, México.

Recibido, 19 de noviembre de 2014.

RESUMEN

Las células son las unidades que constituyen a los organismos, se reproducen, nutren y se relacionan con el entorno. En ese proceso de relación tienen un papel muy importante las moléculas de adhesión, las cuales son receptores celulares funcionales cuya característica principal es la capacidad de transducir señales al interior de las células al interactuar con sus ligandos produciendo diferentes eventos celulares.

Palabras clave: proteína, moléculas, adhesión, integrinas, caderinas, selectinas, superfamilia de las inmunoglobulinas.

1. INTRODUCCIÓN

Las proteínas de membrana se pueden dividir operacionalmente en dos grupos. Las proteínas integrales, las cuales están firmemente unidas a la membrana y solo se pueden liberar por la acción de agentes que interfieren en las interacciones hidrofóbicas tales como detergentes, disolventes orgánicos o desnaturizantes.

Varias familias de proteínas integrales de la membrana plasmática proporcionan puntos específicos de anclaje entre células y proteínas de la matriz extracelular. Las integrinas son proteínas heterodiméricas (con dos subunidades diferentes, α y β) ancladas a la membrana plasmática por una hélice simple hidrofóbica y transmembrana en cada subunidad.

Las proteínas periféricas que se asocian con la membrana a través de interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno con los dominios hidrofílicos de las proteínas integrales y con los grupos de las cabezas polares de los lípidos de membrana. Pueden liberarse con tratamientos relativamente suaves que interfieren en las interacciones electrostáticas o rompen los puentes de hidrógeno; un agente utilizado habitualmente es el carbonato a pH elevado. Las proteínas periféricas pueden servir como reguladores de enzimas unidos a membrana

o pueden limitar la movilidad de las proteínas integrales formando ligaduras intramoleculares.

1.1. ¿Qué son las moléculas de adhesión celular?

Son proteínas situadas en la membrana de las células que participan en la unión con otras células anexas o bien con la matriz celular. Establecen comunicación entre el medio ambiente extracelular e intracelular a través de receptores funcionales, permitiendo la regulación de su expresión y cambios en el estado de activación de la célula. Su expresión fluctúa entre un estado de alta y baja afinidad por sus ligandos, lo que permite su adecuada función en la respuesta inflamatoria e inmune.

2. FUNCIONES DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Participan en las interacciones intercelulares y la matriz extracelular, desencadenan y participan en el desarrollo de los mecanismos de la respuesta inmune celular. Participan en la migración y activación de los leucocitos en la inmunovigilancia y la respuesta inflamatoria.

3. LA ADHESIÓN CELULA-CELULA ESTA MEDIADA POR PROTEÍNAS TRANSMEMBRANA.

Las moléculas de adhesión sirven para unir células entre sí. Se sabe que tales receptores de adhesión pertenecen a un número relativamente pequeño de clases. En estas clases se incluyen proteínas de la *superfamilia de las inmunoglobulinas* (IgSF), *cadherina*, *selectinas* y en algunos casos, *integrinas* (Figura 1). En cada caso, la proteína de adhesión de la superficie de una célula une el ligando apropiado de la superficie de una célula vecina. En algunos casos, en los que intervienen muchas cadherinas y miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas conocidos como CAMs, las células

interactúan como moléculas idénticas de la superficie de las células a las que se adhieren, tales interacciones se denominan interacciones hemofilicas (del griego *homo*, <igual> y *philia* <afinidad>). En otros casos, en los que intervienen selectinas, un receptor de adhesión celular de una de las células interacciona con una molécula diferente de la superficie de la célula a la que se une. Tales interacciones se denominan interacciones heterofilicas (del griego, *hetero*, <diferente>) al igual que sucede con las integrinas, muchos receptores de adhesión transmembrana se unen al citoesqueleto por medio de proteínas intermediarias, que se diferencian en función de la clase de molécula y su localización dentro de la célula.

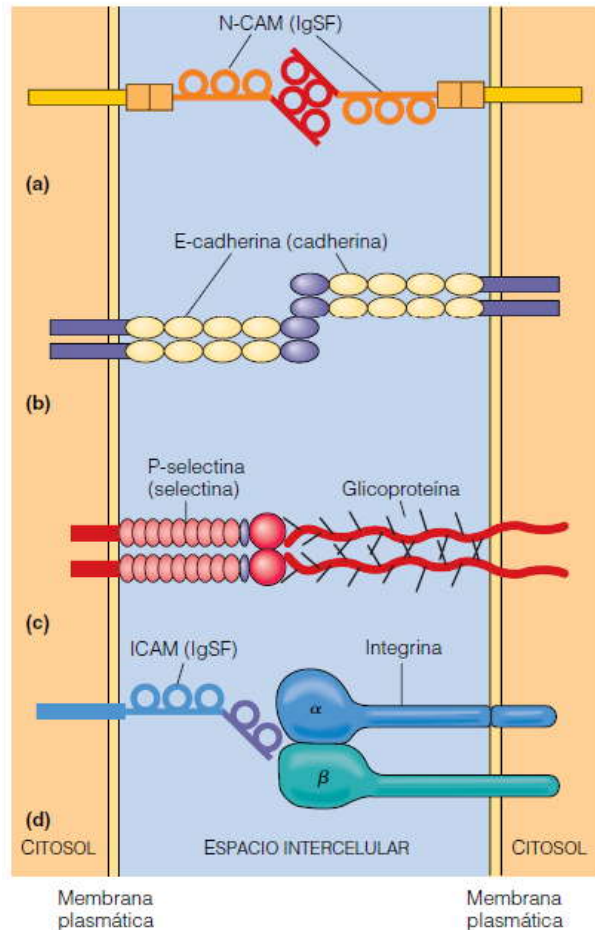


Figura 1. Diferentes tipos de proteínas de adhesión celular.

3.1 CAMs

Un modo de identificar las moléculas implicadas en la adhesión es desarrollando anticuerpos contra tipos específicos de moléculas de las membranas o moléculas de superficie. Si un anticuerpo perturba específicamente la adhesión célula-célula, la proteína a la cual se une este anticuerpo estará probablemente relacionada en el

proceso de adhesión. Este enfoque fue usado por primera vez con éxito a finales de los años 70 por Gerold Edelman y sus colaboradores para identificar una glicoproteína de membrana del tejido nervioso que denominaron *moléculas de adhesión celular neuronal* (N-CAM). Cuando las células embrionarias eran expuestas a anticuerpos dirigidos contra N-CAM, las dejaban unirse entre sí y se alteraba la ordenada formación del tejido neuronal.

Las CAMs son miembros de la *superfamilia de las inmunoglobulinas* (IgSF). Las proteínas de esta gran familia se llaman así porque contienen dominios bien organizados en forma de lazo, que son parecidos a los que están presentes en las subunidades de las inmunoglobulinas que constituyen los anticuerpos. CAMs, tales como N-CAM, en una célula interaccionan de modo homofilico con CAMs de una célula adyacente por medio de estos dominios. Otros miembros de las IgSF interaccionan heterofilicamente con sus ligandos. Los miembros de las IgSF participan en un amplio rango de procesos de adhesión. En el sistema embrionario, moléculas de esta superfamilia, tales como N-CAM y L1-CAM, están relacionadas en el crecimiento agrupamiento neuronal. Personas con mutaciones en el gen L1-CAM muestran defectos en el cuerpo calloso (una región que interconecta los dos hemisferios del cerebro), retraso mental y otros defectos.

Designación clásica	Principales ligandos	Células que las expresan
ICAM-1	LFA-1, Mac-1	Linfocitos, macrófagos, células endoteliales activadas y epiteliales.
ICAM-2	LFA-1	Células endoteliales no activadas y leucocitos en reposo.
ICAM-3	LFA-1, a D b 2	Células derivadas de la médula ósea incluyendo a las células de Langerhans.

Tabla1. Clasificación de CAMs

3.2 Integrinas

Una integrina se compone de dos grandes cadenas polipeptídicas transmembrana, las subunidades α y β que se asocian entre ellas de modo no covalente. Las integrinas se diferencian entre sí por sus especificidades de unión y por los tamaños de sus subunidades. Para una integrina específica, las porciones extracelulares de las subunidades α y β interactúan para formar el sitio de unión para una proteína particular de la matriz extracelular, dependiendo la mayor parte de la especificidad de unión de la subunidad α . En el lado citoplasmático de la membrana, las integrinas tienen sitios de unión para moléculas específicas del citoesqueleto específicas, por tanto une mecánicamente

el citoesqueleto y la matriz extracelular a través de la membrana plasmática.

3.3 Cadherinas

El uso de anticuerpos para bloquear la adhesión celular permitió el descubrimiento de las cadherinas, un grupo muy importante de glicoproteínas de adhesión que se encuentran en la membrana plasmática de la mayoría de las células animales. Al igual que las CAMs, las cadherinas desempeñan un papel crucial en el reconocimiento y adhesión célula-célula. Estos dos grupos de proteínas pueden ser distinguidos entre sí porque las cadherinas (pero no las CAMs), requieren calcio para funcionar. El Ca induce un cambio conformacional en las cadherinas que les permite mediar la adhesión.

Las cadherinas se caracterizan por una serie de subunidades que son similares estructuralmente en sus dominios extracelulares. Los miembros de la superfamilia de las cadherinas presentan una amplia variación en el número de estas repeticiones, y varían en la estructura de sus terminaciones citosolicas.

* E-Cadherina, presente en epitelios de diferentes tejidos como hígado y riñón.

* N-Cadherina, propia del tejido neural, se expresa en el cerebro pero también en el músculo cardíaco.

* P-Cadherina encontrada en la placenta.

4. LOS GRUPOS DE CARBOHIDRATOS SON IMPORTANTES EN EL RECONOCIMIENTO Y ADHESIÓN.

Las cadenas laterales de carbohidratos de CAMs y cadherinas afectan tanto a la resistencia como a la especificidad de las interacciones célula-célula. Las moléculas N-CAM, por ejemplo, contienen largas cadenas repetidas de *ácido sialico*, un carbohidrato cargado negativamente. La cantidad de ácido sialico unido a N-CAM cambia significativamente durante el desarrollo, sugiriendo un posible papel en la regulación de la adhesión celular.

4.1 Lectinas

También se sugiere que los carbohidratos tienen un papel en la adhesión celular por el hecho de que muchas células animales y vegetales secretan proteínas de unión a carbohidratos denominadas lectinas, las cuales promueven la adhesión celular por unión a un azúcar específico o secuencia de azúcares expuestos en la superficie externa de la célula. Como una molécula de lactina generalmente tiene más de un sitio de unión a

carbohidratos, puede unirse a grupos de carbohidratos de dos células diferentes, y por tanto conectar dichas células entre sí.

Designación clásica	Principales ligandos	Células que las expresan
$\alpha 1 \beta 1$	Colágeno, laminina	Diversos tipos celulares
$\alpha 2 \beta 1$	Colágeno, laminina	Diversos tipos celulares
$\alpha 3 \beta 1$	Colágeno, laminina, fibronectina	Diversos tipos celulares

Tabla 2. Clasificación de Lectinas con sus respectivos ligandos.

4.2 Selectinas

El reconocimiento de carbohidratos también desempeña un papel importante durante las interacciones de los leucocitos con las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos o con las plaquetas. Las glicoproteínas de superficie celular denominadas selectinas median estas interacciones, en cada tipo celular se expresa una selectina diferente (L-selectina en leucocitos, E-selectinas en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, y P-selectinas en plaquetas y células endoteliales). Los leucocitos ruedan a lo largo de las paredes de los vasos sanguíneos. Durante la inflamación, se unen a la pared de un vaso sanguíneo en las inmediaciones de la inflamación y luego migran a través de los vasos sanguíneos al sitio de la inflamación.

La adhesión inicial de los leucocitos esta mediada por la unión de selectinas de los leucocitos a los carbohidratos de la superficie de las células endoteliales y por selectinas de las células endoteliales que se unen a carbohidratos de la superficie de los leucocitos. Esto es seguido por adhesiones más estables mediadas por una integrina específica de la superficie de los leucocitos y proteínas de la superfamilia de las inmunoglobulinas de nominadas ICAMs de la superficie de las células endoteliales.

Designación clásica	Principales ligandos	Células que las expresan
L-selectina	GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, Sgp200, PSGL-1, E-selectina	Granulocitos, subpoblaciones de linfocitos, monolitos
E-selectina	PSGL-1 (CLA), ESL-1, L-selectina	Células endoteliales activadas
P-selectina	PSGL-1, CD24	Células endoteliales y plaquetas activadas

Tabla 3. Clasificación de selectinas.

REFERENCIAS

- [1] Principios de Bioquímica de Lehninger, David L. Nelson, Membranas biológicas y transporte, 4ta. Edición, capítulo 11. Pag. 385-388.
- [2] Guyton, A. Hall, J., 2006. Textbook of Medical Physiology. 11. ELSEVIER. Barcelona, España. 49, 54, 55.
- [3] <http://transportedemembrana.blogspot.mx/2011/04/proteinas-transportadoras.html>
- [4] El mundo de la célula, Wayne M. Becker, Lewis J. Kleinsmith Jeff Hardin, 6ta. Edición, capítulo 17. Pag. 538-542.

Uniones intercelulares

Mariana Paredes González y Rosario González Rodríguez

Q.F.B, Facultad de Ciencias Químicas, B.U.A.P, Puebla CP72570, México.

Recibido, 26 Noviembre del 2014.

RESUMEN

Son estructuras que unen a las membranas de las células, permitiendo la comunicación intercelular.

Las uniones intercelulares son de tres tipos: las uniones adherentes, uniones estrechas y las uniones comunicantes o de tipo nexo (uniones GAP).

Palabras clave: uniones intercelulares, estructuras.

1. INTRODUCCION

Los organismos unicelulares no tienen asociaciones permanentes entre células, cada célula es una entidad en sí misma. Los organismos multicelulares, por otro lado, tiene medios específicos para unir células en asociaciones permanentes para formar tejidos y órganos. Dichas asociaciones generalmente suponen modificaciones especializadas de la membrana plasmática en el punto donde dos células se unen. Estas estructuras especializadas se denominan uniones intercelulares.

Las uniones intercelulares son la razón por la que las células actúan recíprocamente y con su ambiente extracelular. En casi todos los tipos de uniones, dichas moléculas relacionan superficies de membrana contiguas y terminan fijando a las células al citoesqueleto. Las uniones intercelulares son clasificadas típicamente en tres grupos que varían físicamente en su composición molecular y funcionalmente en la relación que establecen entre células adyacentes.

- En las uniones estrechas, se unen células epiteliales formando una capa continua que restringe la permeabilidad.
- Las uniones adherentes fijan células entre sí y con la matriz extracelular, contribuyendo a la formación y mantenimiento de los tejidos.

- Las uniones comunicantes o de tipo nexo (uniones GAP), forman poros entre células que permiten el acoplamiento, facilitando la comunicación intercelular.

UNIONES ESTRECHAS

Una unión estrecha no deja espacio entre las membranas plasmáticas de células adyacentes.

Las uniones estrechas sirven como precintos, previniendo el paso de fluidos y por tanto el movimiento de moléculas e iones entre las células de una capa celular que separa dos compartimentos del cuerpo.

Las uniones estrechas son especialmente abundantes en las células epiteliales intestinales, que deben formar una barrera efectiva para que el líquido del intestino no pueda atravesar la capa epitelial, también son abundantes en los conductos y cavidades de las glándulas, tales como el hígado y el páncreas, que conectan con el tracto digestivo, así como en la vejiga urinaria, donde aseguran que la orina almacenada no se filtre entre las células.

ESTRUCTURA DE LAS UNIONES ESTRECHAS.

Las uniones aparecen como una serie de crestas que forman una red interconectada que se extiende a lo largo de la unión. Cada cresta se compone de una hilera de proteínas transmembrana de unión, empaquetadas densamente de alrededor de 3-4 nm de diámetro.

Las crestas fusionadas eliminan el espacio intercelular y sellan la unión de modo efectivo, creando una barrera que impide el paso de fluidos extracelulares por los espacios entre células adyacentes.

Las uniones estrechas tienen dos componentes proteicos muy importantes que son ocludinas y por una familia de moléculas denominadas claudinas, cada una tiene cuatro dominios transmembrana, y se cree que estas se entrelazan formando un sellado estrecho.

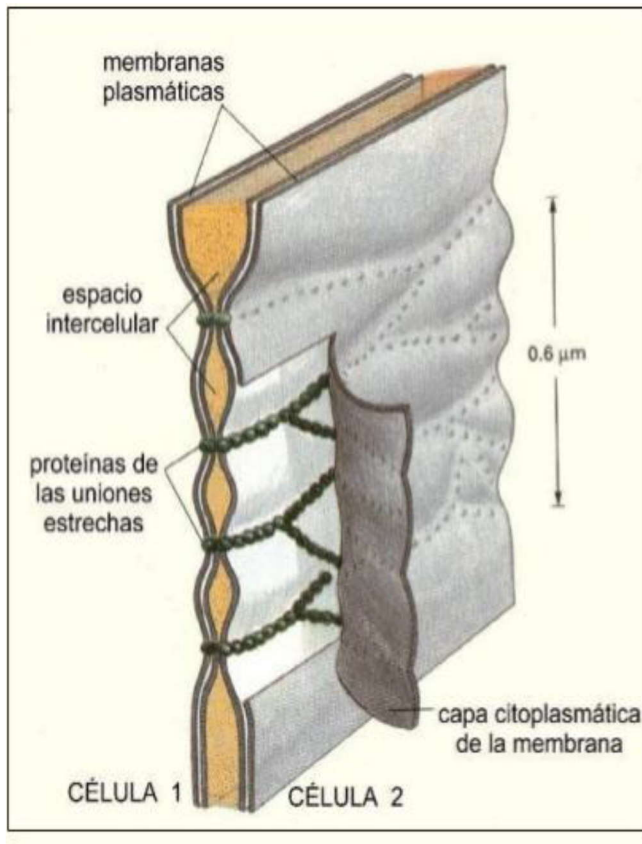


Figura 1. Esquema de las uniones estrechas.

UNIONES DE ADHERENTES

Se encargan de conectar a las células entre sí formando tejidos, por lo tanto permiten funcionar como una unidad. Este tipo de uniones anclan al citoesqueleto a la superficie celular. Ayudan a mantener la integridad del tejido y a soportar el estrés mecánico.

Se clasifican en: adhesiones focales y desmosomas.

ADHESIONES FOCALES

Sirven como los enlaces mecánicos a la ECM, y como un centro de señalización bioquímica para concentrar y dirigir numerosas proteínas de señalización en los sitios de unión a la integrina y la agrupación. El citoesqueleto de una célula se conecta a la ECM. Se limitan a los rangos bien definidos de la célula, en la que la membrana plasmática se cierra para dentro de 15 nm del sustrato ECM.

DEMOSOMAS

Son puntos de fuerte adhesión en forma de botón.

Estas se dan célula-célula dando integridad estructural al tejido.

Las membranas plasmáticas de las dos células adyacentes están alineadas en paralelo, separadas por un espacio de alrededor de 25-35 nm.

El espacio extracelular entre las dos membranas se denomina núcleo del desmosoma. Una placa gruesa se encuentra justo debajo de la membrana plasmática de cada una de las dos células adyacentes.

El núcleo del desmosoma está lleno de filamentos y gránulos de proteínas denominadas desmocollinas y desmogleínas.

Éstas son las cadherinas que interactúan con la placa en la cara interna de la membrana plasmática y media la adhesión célula-célula en la superficie externa de la membrana.

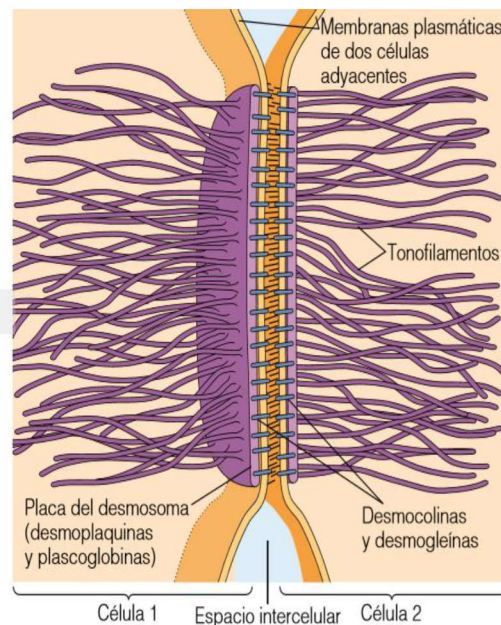


Figura 2. Desmosoma.

UNIONES COMUNICANTES O DE TIPO NEXO (UNIONES GAP).

Es una región en la que las membranas plasmáticas de dos células están alineadas y puestas en contacto íntimo, con un espacio de sólo 2-3 nm entre ellas.

La unión comunicante proporciona un punto de contacto citoplasmático entre dos células adyacentes a través del cual pueden pasar los iones y las moléculas pequeñas.

Son especialmente abundantes en tejidos como el muscular y el nervioso, donde se requiere comunicación

extremadamente rápida entre células.

En el tejido cardíaco, las uniones comunicantes facilitan el flujo de corriente eléctrica que permite al corazón latir; en el cerebro, se concentran en el cerebelo, que está relacionado con la coordinación de las actividades musculares rápidas.

En una unión estrecha, las dos membranas plasmáticas de las células adyacentes están unidas por cilindros huecos y empaquetados estrechamente denominados conexiones.

REFERENCIAS

[1]

http://docencia.izt.uam.mx/acbc/documentos/pdf/diaporamas/04_union_interc_y_ducolomb_e_i_jimenez.pdf

[2]

<http://es.scribd.com/doc/7185649/Objetivos-Uniones-Intercelulares-Adhesion-Celular-y-Matriz-Extracelular>

[3]

EL MUNDO DE LA CÉLULA, Wayne, M. Becker, Lewis J. Kleinsmith y Jeff Hardin.

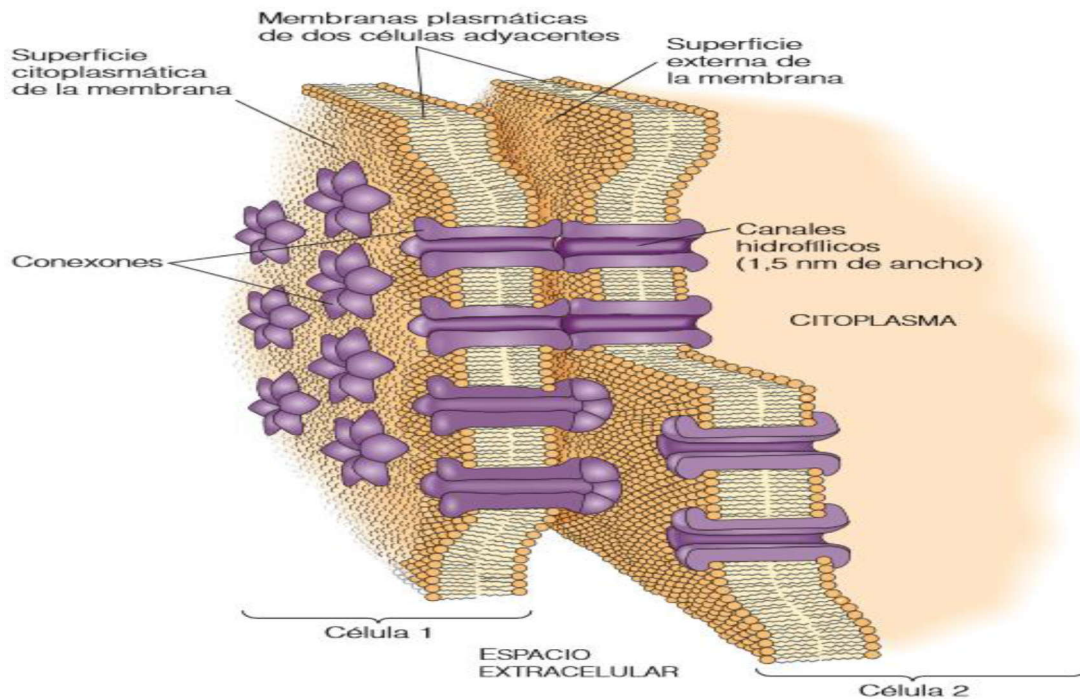


Figura 3. Unión estrecha

Conducción en fibras mielinizadas

Maurilio Rodríguez Galindo

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

RESUMEN

En las fibras mielinizadas la conducción es saltatoria por la presencia de la vaina de mielina, dado que no hay intercambio de iones en la región del internodo. Las únicas zonas que pueden despolarizarse son los en los nodos de Ranvier. El impulso nervioso se propaga entonces desde un nudo de Ranvier a otro, esto hace que el impulso se propague a mayor velocidad en comparación con las fibras no mielinizadas.

Palabras clave: Sistema nervioso periférico, fibras, nódulo de Ranvier, mielina, células Schwann, axón, conducción saltatoria.

1. INTRODUCCION

La velocidad de conducción de un nervio es la velocidad a la que se propagan los potenciales de acción por los axones de dicho nervio. Cuanto mayor es el diámetro de las fibras que componen el nervio, mayor es la velocidad de conducción.

El sistema nervioso periférico está compuesto de dos grandes grupos de fibras nerviosas: mielinizadas y no mielinizadas. La mielina es una lipoproteína que forma el sistema de bicapas fosfolípidas constituido por esfingolípidos, fosfolípidos y colesterol. La envoltura de mielina recibe el nombre de "vaina de mielina". Al ser un material graso, la mielina no conduce la corriente eléctrica, si no que actúa como un aislante. Esto permite una mayor velocidad y eficiencia energética en la conducción de impulsos. De esta manera el axón queda aislado eléctricamente del líquido extracelular.

Las fibras mielinizadas constan del axón, la célula de Schwann y la cubierta cilíndrica de mielina que rodea al axón, la cual se interrumpe a intervalos regulares exponiendo el axón en regiones denominadas nodos de Ranvier. La mielina presente entre dos nodos de Ranvier se llama internodo y se origina de una célula de Schwann única.

2. MORFOLOGIA DE LOS AXONES

2.1. Vaina de mielina

La mielina es un material lipoproteico que constituye algunos sistemas de bicapas fosfolípicas. Se encuentra en el sistema nervioso de los vertebrados, formando una capa gruesa alrededor de los axones neuronales permitiendo la transmisión de los impulsos nerviosos entre distintas partes del cuerpo gracias a su efecto aislante. Aunque su composición exacta varía según el tipo de célula considerado, en general está constituida en un 40% por agua y, en seco, por un 70-85% de lípidos y un 15-30% de proteínas. El lípido más importante es un glucoesfingolípido llamado galactocerebrósido, y también es rico en esfingomielina, un esfingofosfolípido formado por un aminoalcohol llamado esfingosina, una cadena de ácido graso, un grupo fosfato y colina.

La mielina se dispone en varias capas en torno al axón de las neuronas, originando la llamada vaina de mielina. Esta cubierta no es completamente continua, sino que entre varios segmentos mielinizados quedan regiones desnudas de los axones llamados nodos de Ranvier donde se acumulan los canales iónicos. Dado que la mielina es una sustancia aislante, aumenta la resistencia de la membrana axónica y, por tanto, la velocidad de conducción del impulso nervioso en tanto que obliga a que los potenciales de acción "salten" de un nodo de Ranvier a otro.

Dicho de otro modo, la vaina de mielina envuelve al axón excepto en los nodos de Ranvier, que son espacios situados entre las vainas de mielina. Dado que actúa como aislante electroquímico, permite el transporte saltatorio del impulso nervioso, de tal forma que la transmisión del mensaje es mucho más rápida. En general, una neurona con los axones recubiertos de mielina transmite los impulsos nerviosos unas cien veces más rápido que una neurona amielínica, produciendo una mayor eficacia en el funcionamiento del organismo.

Las vainas de mielina son producidas por células gliales: células de Schwann en el sistema nervioso periférico y

oligodendrocitos en el sistema nervioso central. Las células de Schwann se caracterizan especialmente por poseer una gran cantidad de membrana celular en relación a su poco volumen celular y se enrollan en torno a un único axón, mientras que los oligodendrocitos poseen muchas prolongaciones que se enrollan alrededor de axones de varias neuronas.

2.2. Axón

El axón posee una membrana en su superficie exterior llama axolema, que tiene una estructura trilaminar de aproximadamente 8 nm de espesor. En su interior se encuentra ubicado el citoplasma del axón, denominado axoplasma, el cual contiene los organelos celulares: mitocondria, retículo endoplasmico liso y varias estructuras filamentosas como los microfilamentos, los neurofilamentos y los neurotubulos. Estos participan en los mecanismos de transporte axonal.

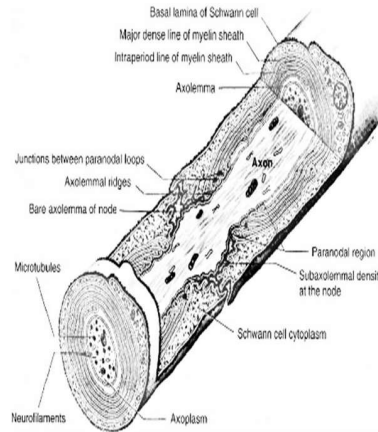


Figura 1. Morfología de un axón mielinizado

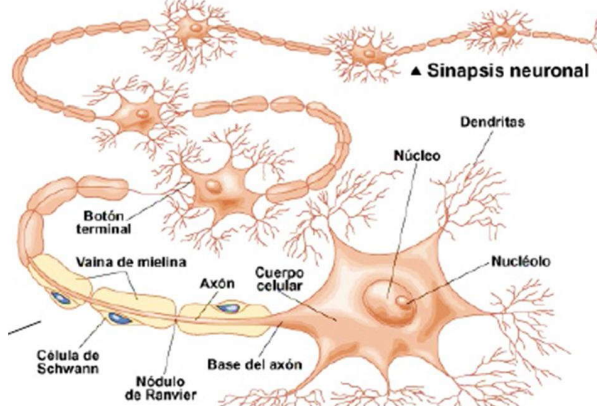


Figura 2. Morfología de una fibra mielinizada (nodos de Ranvier y células Schwann).

3. CONDUCCION SALTATORIA

La conducción saltatoria, un tipo especial de propagación de impulsos que tiene lugar en los axones mielínicos, se produce por la distribución desigual de canales dependientes del voltaje. Algunos pocos de estos canales se localizan en la región del axolema cubierta por la vaina de mielina.

En contraste, en los nodos de Ranvier (donde no hay vaina de mielina), el axolema tiene muchos canales dependientes de voltaje. Por lo tanto la corriente producida por el Na^+ y el K^+ fluye a través de la membrana principalmente en esos nodos.

Cuando un impulso nervioso se propaga a lo largo de un axón mielínico, una corriente eléctrica fluye a través del líquido extracelular que rodea a la vaina de mielina y a través del citosol desde un nodo al siguiente. El impulso nervioso del primer nodo origina corrientes iónicas en el citosol y en el líquido extracelular que despolarizan la membrana hasta su valor umbral y causan la apertura de los canales Na^+ reguladores por voltaje del segundo nodo. La corriente iónica que se establece a través de estos canales abiertos determina un impulso nervioso del segundo nodo. Luego, el impulso nervioso genera en este una corriente iónica que da lugar a la apertura de los canales de Na^+ reguladores por voltaje del tercer nodo, y así sucesivamente.

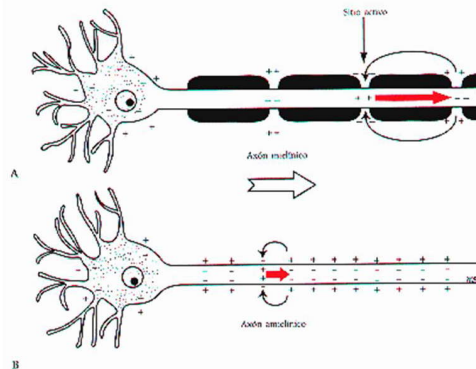


Figura 3. Diferencia entre la conducción de una fibra mielinizada (A) y una no mielinizada (B).

El flujo de corriente a través de la membrana que se produce solo en los nodos de Ranvier tiene dos consecuencias:

- 1- El impulso parece “saltar” de un nodo al otro a medida que cada área del nodo se despolariza al alcanzar el valor umbral, de ahí el nombre de

conducción “saltatoria”. Dado que un impulso salta a lo largo de los extensos segmentos del axolema rodeados de mielina a medida que la corriente fluye de un nodo al siguiente, se desplaza a mucha mayor velocidad que en un axón amielínico del mismo diámetro.

- 2- Se abre un número menos de canales y solo a nivel de los nodos, en vez de producirse la apertura de muchos canales en cada segmento adyacente de la membrana, lo que representa un modo de conducción más eficiente en cuanto al gasto de energía. Como solo se despolarizan y repolarizan pequeñas regiones de la membrana cada vez que un impulso nervioso pasa por esa región, hay un ingreso mínimo de Na^+ y una salida también mínima de K^+ . De tal forma que se consume menos ATP en las bombas de sodio y potasio para mantener la baja concentración intracelular de Na^+ y la baja concentración extracelular de K^+ .

Los axones de mayor diámetro transmiten los impulsos más rápidamente que los de menor diámetro debido a su mayor área de sección

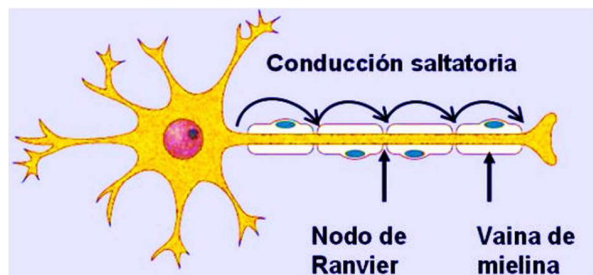


Figura 4. Ejemplo de una neurona cuando realiza una conducción saltatoria.

4. CLASIFICACIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS

4.1 Fibras A

Todos los axones de gran diámetro (entre 5 y 20 μm) denominados fibras A, son mielínicos. Las fibras tipo A tienen un corto periodo refractorio absoluto y conducen los impulsos a velocidades de 12 a 130 m/s. los axones de las neuronas sensitivas que propagan los impulsos relacionados con el tacto, la presión, la posición de articulaciones y algunas sensaciones térmicas, como también los axones de las neuronas motoras que conducen impulsos hacia los músculos esqueléticos son fibras tipo A.

4.2 Fibras B

Las fibras B son axones con diámetros que oscilan entre 2 y 3 μm . Como las fibras A, las fibras B son mielínicas y presentan conducción saltatoria con velocidades de hasta 15 m/s. las fibras B tienen un período refractorio absoluto algo más largo que las fibras A.

Conducen impulsos nerviosos sensitivos desde las vísceras hasta el encéfalo y medula espinal. También comprenden todos los axones de las neuronas motoras autónomas que se extienden desde el encéfalo y la medula hasta las estaciones de relevo del SNA llamados ganglios autónomos.

4.3 Fibras C

Las fibras C son las de diámetro más pequeño (0.5 a 1.5 μm) y todas carecen de vaina de mielina. La velocidad de propagación de los impulsos nerviosos a lo largo de una fibra C es de 0.5 a 2.0 m/s. las fibras C presentan períodos refractorios absolutos más largos. Estos axones amielínicos conducen algunos impulsos relacionados con el dolor, tacto, presión, calor y frío desde la piel, e impulsos dolorosos desde las vísceras. Las fibras motoras autónomas que se extienden desde los ganglios autónomos para estimular el corazón, el músculo liso y a las glándulas son también fibras C.

REFERENCIAS

- [1] Gutmann L. Pearls and pitfalls in the use of electromyography and nerve conduction studies. 2003; 23: 77-82.
- [2] Karup C, Nerve conduction studies in selected peripheral nerve disorders. Current Opinion in Neurology 2002; 15: 579 - 593.
- [3] Koester J, Siegelbaum S. Membrane potential. In: Kandel E, Schwartz J, Jessell TH, Eds. Principles of Neural Science. New York: McGraw-Hill; 2000: 125 - 139.
- [4] Tortora Derrickson, Principios de anatomía y fisiología, 11ª edición, editorial medica panamericana, p. 424-430.
- [5] http://www.enfoqueseducativos.es/enfoques/enfoques_6.pdf

Conducción En Las Fibras Amielínicas

Fernanda N. Carreño-Orea y Vidal Ortiz

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México

RESUMEN

Las fibras amielínicas son aquellos axones que no están cubiertos por mielina a pesar de tener o no vainas de Schwann y son predominantes en SNP a diferencia del SNC. Fisiológicamente el potencial de acción en fibras amielínicas tiene una dirección ortodrómica, es decir, el impulso (que inicia en el sitio en que se aplica el estímulo) se conduce como una onda continua de inversión de voltaje (despolarización, hiperpolarización y repolarización) a nivel de la membrana celular hasta los botones terminales de los axones, dicha inversión de voltaje es producida por canales iónicos de Na^+ y K^+ (dependientes de voltaje) y la bomba sodio potasio, muy importante como mediadora en los cambios de polaridad de las membranas neuronales para alcanzar potenciales de membranas en reposo continuos.

1. INTRODUCCIÓN

Para conocer y entender la conducción en fibras amielínicas es necesario tener en cuenta algunos conceptos tales como: Conducción de impulsos nerviosos, que se refiere a la propagación del potencial de acción mediante la regeneración del mismo a lo largo del axón. Por lo tanto tenemos que tener en cuenta que los axones constituyen las fibras nerviosas, siendo estas las prolongaciones largas de la neurona que transmiten el potencial de acción mediante la excitación (despolarización) o inhibición (hiperpolarización) de membranas a través de una red neuronal (sinapsis). En el SNC los axones están rodeados por la mielina de los oligodendrocitos (fibras nerviosas mielínicas del SNC), mientras que en el SNP pueden estar rodeadas, ya sea, por prolongaciones citoplasmáticas de las células de Schwann (fibras amielínicas) o por la mielina de las células de Schwann (fibras nerviosas mielínicas del SNP).

2. FIBRAS AMIELÍNICAS

Son aquellos axones que no están cubiertos por mielina ello se debe a que las células de Schwann los rodean solo parcialmente, permitiendo la entrada al líquido extracelular (no hay capas de membrana de la célula de Schwann). Por lo tanto conducirán la información de forma diferente a las fibras mielínicas.

En este caso las células de Schwann protegen a los axones pero no los aíslan.

Tipos de fibras amielínicas:

- **Fibras nerviosas amielínicas con vaina de Schwann:** Son fibras nerviosas amielínicas del SNP, también llamadas fibras de Remak, en las cuales las células de Schwann forman un sincitio (cintas anastomóticas) y por su seno van a discurrir los axones (pueden albergar uno o más axones en su interior).

En un corte transversal (Figura 1) se observa que la célula de Schwann forma una o más hendiduras citoplasmáticas en donde quedan alojados los axones. Estas pequeñas hendiduras marcan el punto de contacto de borde a borde por la célula de Schwann que rodea el axón y son denominadas mesoaxones.

A través de uno o múltiples mesoaxones habrá canales que comunican con los axones. En el nervio olfatorio puede haber múltiples axones dentro de cada hendidura, es la única excepción.



Figura 1. Fibras nerviosas amielínicas con vaina de Schwann

- **Fibras nerviosas amielínicas sin vaina de Schwann:** Son escasas fibras nerviosas amielínicas del SNC debido a que al inicio del axón (en el segmento inicial, cerca del cono axónico) pueden o no tener vaina de mielina.

La envoltura de estas células la forma el neuropilo, que es la trama de prolongaciones tanto neuronales como gliales que encontramos en la sustancia gris del SNC, entre los somas neuronales y los cuerpos de las células gliales.

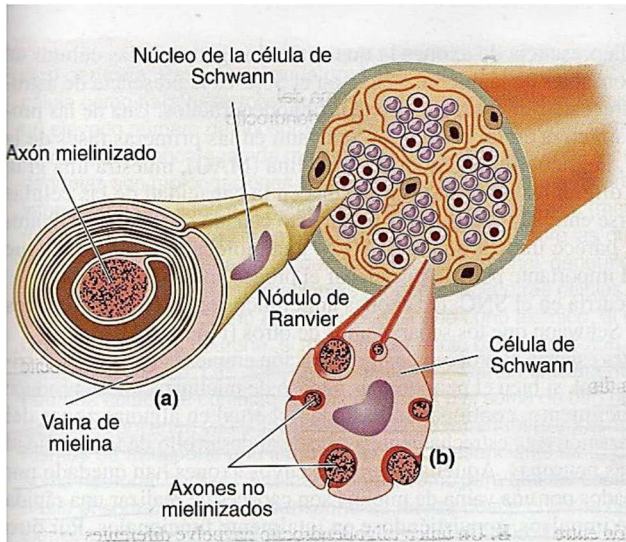


Figura 2. Se muestra la diferencia entre fibras mielínicas y amielínicas.

3. CONDUCCIÓN DE IMPULSOS NERVIOSOS.

Cuando electrodos estimuladores despolarizan artificialmente un punto de una membrana de axón hasta una magnitud umbral, los canales regulados por voltaje se abren y se produce un potencial de acción en esa región pequeña de la membrana del axón que contiene estos canales. Durante aproximadamente el primer milisegundo del potencial de acción, cuando el voltaje de la membrana cambia desde -70 mV hasta $+30$ mV, una corriente de Na^+ entra a la célula mediante difusión debido a la abertura de las compuertas de Na^+ . Así, cada potencial de acción “introduce” cargas positivas (iones sodio) en el axón (Figura 3).

Estos iones sodio con carga positiva son conducidos hacia una región adyacente que todavía tiene un potencial de membrana de -70 mV. Esto ayuda a despolarizar la región adyacente de la membrana del axón. Cuando esta región adyacente de la membrana alcanza una magnitud umbral de despolarización, también produce el potencial de acción a medida que sus compuertas reguladas por voltaje se abren. Así, el potencial de acción producido en la primera ubicación en la membrana del axón (por lo general en el cono del axón), sirve como el estímulo para la despolarización para la siguiente región de la membrana del axón, que entonces puede producir el potencial de acción. El potencial de acción en esta segunda región, a su vez, sirve como un estímulo de despolarización para la producción del potencial de acción en una tercera región, y así sucesivamente (Figura 4). Esto explica cómo se produce el potencial de acción en todas las regiones del axón más allá del segmento inicial en el cono del axón.

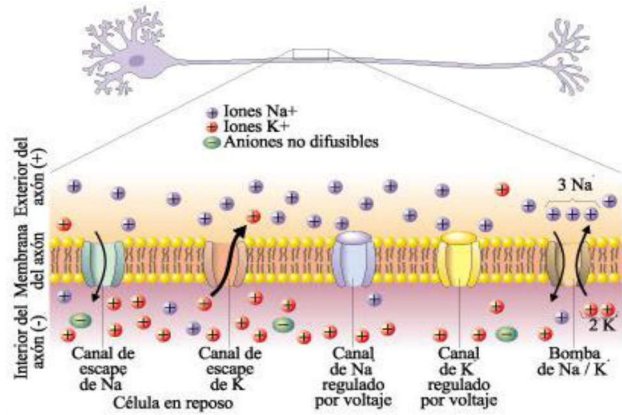


Figura 3. Muestra los canales de sodio y potasio, así como los aniones no difusibles.

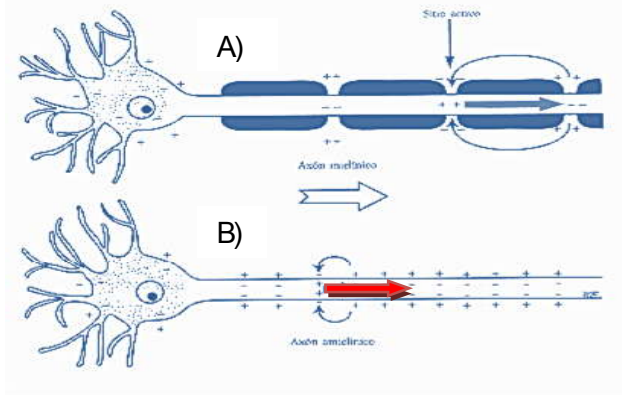


Figura 4 Podemos observar en la neurona (A) un axón mielínico y en la neurona (B) un axón amielínico en el que se muestra que la conducción es continua y la dirección del potencial de acción (flecha roja).

4. CONDUCCIÓN EN UN AXÓN AMIELÍNICO

En un axón amielínico, cada placa de membrana que contiene canales de Na^+ y K^+ puede producir un potencial de acción. Estos potenciales se producen a lo largo de toda la longitud del axón. La propagación de iones, como sucede en un cable de la despolarización inducida por el flujo de Na^+ hacia dentro durante un potencial de acción, ayuda a despolarizar las regiones adyacentes de la membrana, proceso que también se auxilia por movimientos de iones sobre la superficie externa de la membrana del axón (Figura 5). El área que previamente había producido un potencial de acción no puede producir otro en este momento porque aún se encuentra en su periodo refractario.

Tiene importancia reconocer que los potenciales de acción no se “conducen” en realidad, aunque es conveniente usar esa palabra. Cada potencial de acción es un evento separado, completo, que se repite, o regenera a lo largo de la longitud del axón. De este

modo, el potencial de acción que se produce hasta el final del axón es un evento por completo nuevo que se produjo en respuesta a la despolarización desde la región previa de la membrana del axón. El potencial de acción producido en la última región del axón tiene la misma amplitud que el que se produce en la primera región. Así, se dice que los potenciales de acción se conducen sin decremento (sin disminuir de amplitud).

La propagación de la despolarización por las propiedades de cable de un axón es rápida en comparación con el tiempo que se requiere para producir un potencial de acción. De este modo, mientras más potenciales de acción a lo largo de un tramo dado de axón tengan que producirse, más lenta es la conducción. Puesto que los potenciales deben producirse en cada fracción de un micrómetro en un axón amielínico, el índice de conducción es relativamente lento. Este índice de conducción es un poco más rápido si el axón amielínico es más grueso, porque los axones más gruesos tienen menos resistencia al flujo de las cargas (de modo que la conducción de cargas mediante propiedades de cable es más rápida). La velocidad de conducción es considerablemente más rápida si el axón está mielinizado, porque se producen menos potenciales de acción a lo largo de una longitud dada de axón mielinizado.

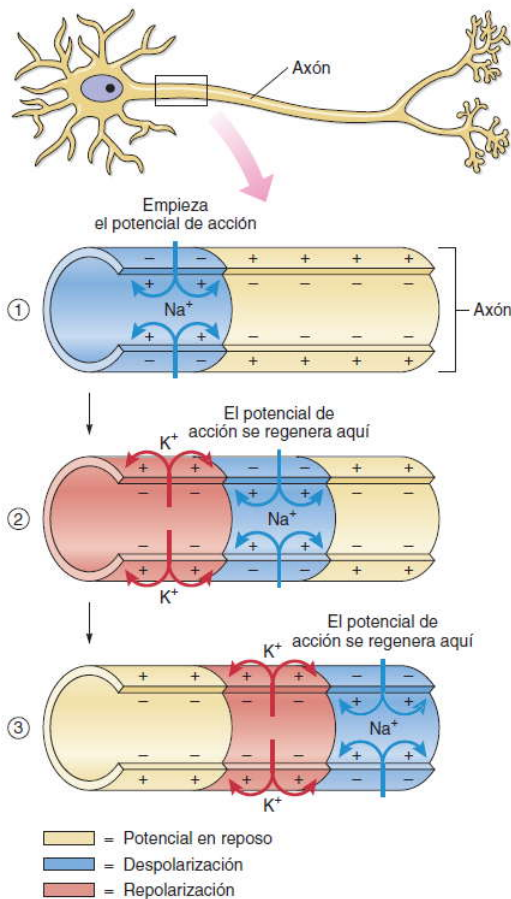


Figura 5. La conducción de potenciales de acción en un axón amielínico. Cada potencial de acción “inyecta” cargas positivas que se propagan hacia regiones adyacentes. La región que acaba de producir un potencial de acción es refractaria. La siguiente región, no habiendo sido estimulada con anterioridad, está parcialmente despolarizada. Como resultado, sus compuertas de Na^+ reguladas por voltaje se abren, y el proceso se repite; por eso, segmentos sucesivos del axón regeneran, o “conducen”, el potencial de acción.

5. LA BOMBA DE SODIO-POTASIO

La bomba de sodio-potasio (Figura 6), capaz de transportar activamente sodio hacia el medio extracelular intercambiándolo por potasio, actúa como reguladora en el proceso de repolarización del potencial de membrana para alcanzar nuevamente el potencial de membrana en reposo; de allí su importancia fisiológica como mediadora en los cambios de polaridad de las membranas neuronales.

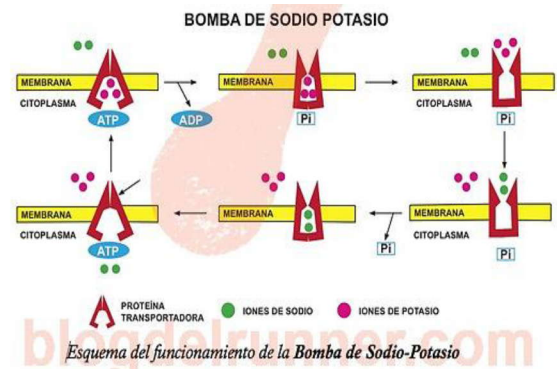


Figura 6. Funcionamiento de la bomba sodio-potasio

REFERENCIAS

- [1] Orthopedic, Volume 1 By Robert H. Fitzgerald, Herbert Kaufer, Arthur L. Malkani , pag. 203, 204, 205.
- [2] http://www.herrera.unt.edu.ar/bioingenieria/temas_inves/sist_nervioso/pagina2.htm
- [3] Histologa, embriologa e ingeniera tisular bucodental / Histology. By María Elsa Gómez de Ferraris, Ferraris, Antonio Campos Muñoz. Pag. 76.
- [4] <https://sites.google.com/site/impulsonerviosog18c/fibras-mielinicas-y-amielinicas-1>
- [5] <http://psychologyweb.blogspot.mx/2008/06/conduccion-del-potencial-de-accion.html>
- [6] <http://mural.uv.es/monavi/disco/primero/fisio/Tema14.pdf>
- [7] Fisiología humana (Doceava edición) de Stuart Ira Fox

Fibras Nerviosas en el Sistema Periférico

Esther Mena

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP72570, México.

Recibido, 26 de Noviembre de 2014

RESUMEN

El sistema nervioso controla las funciones del organismo. Está compuesto básicamente por células especializadas cuya función principal es recibir los estímulos sensitivos y posteriormente transmitirlos a todo el organismo.

Palabras clave: *fibras mielínicas, fibras amielínicas, células de Schwann.*

1- INTRODUCCION

El sistema nervioso es el responsable de la percepción de procesos que tienen lugar dentro y fuera del organismo. La función del tejido nervioso es la comunicación, que depende de la capacidad de las células nerviosas para recibir y transmitir estímulos.

2- SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso se clasifica en dos partes principales: el sistema nervioso central que está conformado por el encéfalo y la médula espinal; y el sistema nervioso periférico que está conformado por los nervios que provienen del encéfalo y de la médula espinal. Dentro del sistema nervioso central se dispone de dos tipos de células específicas: las células nerviosas (neuronas) y las células gliales (neuroglia).

La neurona

La neurona es la unidad más pequeña del sistema nervioso, está formada por dos

prolongaciones: dendritas y axones. El axón es el responsable de conducir el estímulo nervioso hacia las demás neuronas o hacia otras células. Recibe el nombre de fibra nerviosa cuando se relaciona con las células gliales cercanas. Por lo tanto una fibra nerviosa será la prolongación del axón que se encargará de transmitir los impulsos

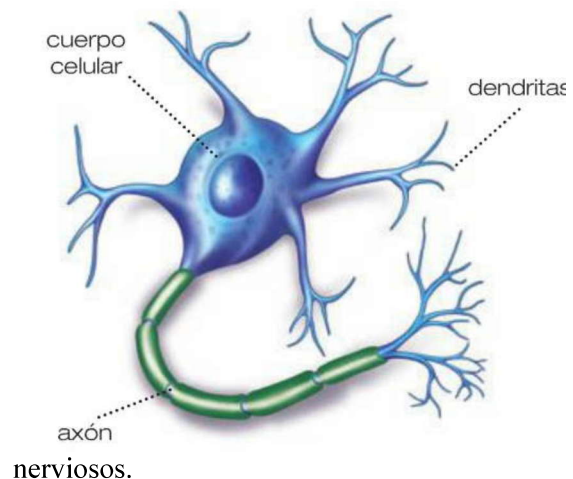


Figura 1. Esquema de una neurona y las partes que la componen.

La transmisión de información en el sistema nervioso periférico se realiza a través de los nervios que también están formados por haces de axones.

Organización del tejido nervioso en el sistema nervioso periférico.

Ganglios: Son pequeños órganos que se encuentran en la trayectoria de un nervio y forman un engrosamiento local.

Nervios periféricos: Los nervios periféricos construyen un sistema de conducción que sirve como mediador de los impulsos nerviosos que se dirigen en ambas direcciones entre el sistema nervioso central y otros tejidos del cuerpo. Los nervios periféricos están constituidos por diferentes tipos de fibras de acuerdo a su velocidad de conducción, potencial de acción, calibre de la fibra y otros factores.

Las fibras nerviosas periféricas se clasifican en tres grupos:

1. **Fibras A:** Fibras mielínicas, son las fibras más gruesas y por consiguiente las de mayor velocidad de conducción.
2. **Fibras B:** Fibras mielínicas que corresponden a las fibras pre-ganglionares del sistema visceral.
3. **Fibras C:** Fibras amielínicas que se encuentran en el sistema visceral en forma de fibras posganglionares.

Terminaciones Nerviosas: Las fibras nerviosas mielínicas se ramifican repetidamente hasta que entran en los fascículos musculares esqueléticos. Estas terminaciones nerviosas enervan a otras estructuras y partes del cuerpo que se vinculan con la percepción de estímulos.

Clasificación de las fibras nerviosas periféricas

1. Fibras nerviosas mielínicas:

Son fibras constituidas por un axón y su envoltura en espiral denominada vaina de mielina, está formada por las células de Schwann que solo pueden mielinizar a un solo axón.

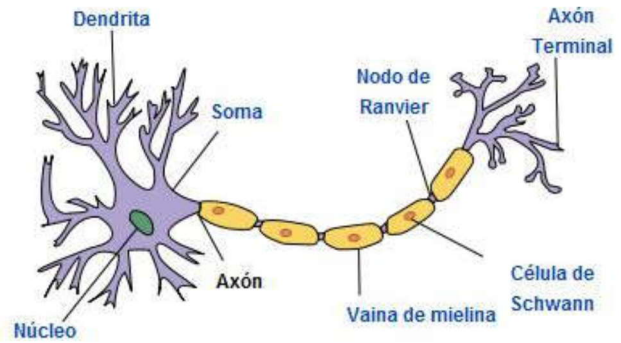


Figura 2. Esquema de una neurona con axón mielinizado y las partes que la componen

Un axón mielínico adquiere su vaina en el extremo inicial y continúa hasta casi la terminación del axón. Esta envoltura se puede observar como un túbulo alargado, interrumpido a intervalos regulares por los nódulos de Ranvier. Los segmentos de mielina que se encuentran entre los nódulos de Ranvier consecutivos se conocen como segmentos internodulares o internódulos.

El número de vueltas en espiral determina el grosor de las capas de mielina formadas por varias láminas. Esta disposición determina la existencia de dos mesoaxones: uno interno que une el axón a la mielina y otro externo que une a la mielina con la célula de Schwann.

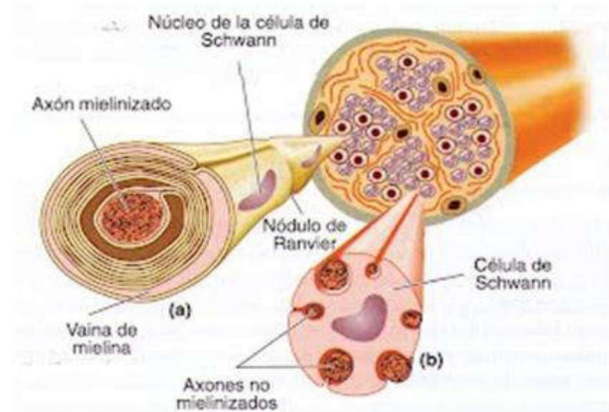


Figura 3. Esquema de un axón representando los dos tipos de fibras. Derecha: axón amielinizado, Izquierda: Axón mielinizado.

2. Fibras nerviosas amielínicas

Las fibras amielínicas son fibras que presentan axones individuales de diámetro pequeño, estos axones pasan por las células de Schwann, es por esa razón que pueden envolver varios axones y están cubiertos por una sola lámina basal, una sola célula no puede envolver un axón a lo largo por lo que necesita de otras células.

Conducción de las Fibras nerviosas periféricas

La vaina de mielina no conduce el potencial de acción de forma continua como lo hace el axón no mielinizado, sino que salta de un nódulo de Ranvier al próximo (transmisión de estímulos saltatoria), lo que permite una conducción más rápida.

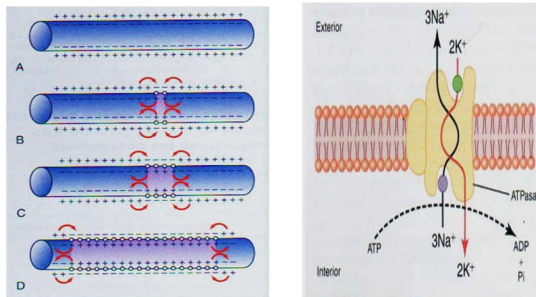


Figura 4. Izquierda: La bomba Na^+/K^+ mantiene un potencial eléctrico de reposo. Derecha: Propagación del potencial de acción originado por el estímulo en un punto de la membrana.

REFERENCIAS

- [1]. Michael Schunke, Erik Schulte y Udo Schumacher (2011). Prometheus. Texto y atlas de anatomía 2ª edición. Ed. Panamericana. Página 244-252.
- [2]. Julio Sepúlveda Saavedra (2012). Texto atlas de histología, biología celular y tisular. Ed. McGraw-Hill interamericana. Página 133 -156.

Sistema nervioso entérico y motilidad gastrointestinal

Rasiel Sánchez López

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

Revisión 26 de noviembre de 2014

RESUMEN

La motilidad gastrointestinal (GI) se debe a la interacción especializada de varios elementos, integrados como sistema nervioso entérico (SNE). Este es la parte más compleja del sistema nervioso periférico que se origina en las células de la cresta neural y da lugar a dos plexos nerviosos: submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach. Dentro de éstos, se encuentra una red organizada de neuronas (neuronas aferentes intrínsecas primarias, neuronas motoras, interneuronas, neuronas intestinoefugas), que con las células intersticiales de Cajal, generan los patrones motores que rigen la motilidad gastrointestinal. A pesar de tener la capacidad de generar respuestas coordinadas por sí solo, el sistema nervioso entérico tiene relación estrecha con el sistema nervioso central (SNC). Además, se relaciona con el sistema inmunológico a través de mecanismos de respuesta y neurotransmisores involucrados en ambos. Se revisan el origen, la formación, la estructura y las funciones del sistema nervioso entérico, sus componentes y los efectos que tiene en la motilidad intestinal.

Palabras claves: Neuronas aferentes intrínsecas primarias, neuronas motoras, interneuronas, neuronas intestinoefugas, células intersticiales de Cajal.

1. INTRODUCCIÓN

La motilidad gastrointestinal es “la propiedad de las paredes intestinales para contraerse y relajarse a fin de que el contenido del intestino vaya de un lugar a otro, favoreciendo la absorción adecuada de nutrientes”. Las estructuras involucradas para realizar esta función son:

1. Sistema nervioso entérico (SNE)
2. Plexos nerviosos: submucoso (Meissner) y mientérico (Auerbach)
3. Las capas musculares (circular y longitudinal)
4. Células intersticiales de Cajal

2. SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO (SNE)

Es la parte más compleja del sistema nervioso periférico. Está constituido por una gran cantidad de células gliales y neuronas: 80 a 100 millones de neuronas, que son una

milésima parte de las que existen en el encéfalo, pero mayor cantidad que las que hay en la médula espinal.

El SNE proviene de las células de la cresta neural y dan origen a dos plexos nerviosos: submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach.

La mayor parte del SNE deriva de células precursoras de la cresta neural vagal a nivel de las somitas 1-7, que migran a lo largo de todo el tubo digestivo aproximadamente en la cuarta semana de gestación en humanos. Las células de la región troncal anterior de la cresta neural, contribuyen en pequeña proporción al desarrollo del SNE.

Estas células migran de la región rostral a la caudal, para ir colonizando de manera secuencial, el intestino anterior (esófago, estómago, duodeno), el intestino medio (intestino delgado, ciego, colon ascendente, apéndice y segmento proximal de colon transversal) y el intestino posterior (porción distal de colon transversal, sigmoides, colon descendente y recto). Este proceso se completa luego a las siete semanas de gestación en humanos.

Para formar células nerviosas maduras y funcionales, que provienen de la cresta neural, no sólo deben migrar en todo el trayecto del intestino, sino deben proliferar y diferenciarse en una amplia gama de variantes neuronales y células gliales; asimismo, lograr supervivencia y convertirse en células activas y funcionales. Numerosos estudios de biología molecular se han hecho en múltiples organismos, principalmente ratones, peces, pollos y humanos; también se han realizado análisis genéticos en pacientes con patologías que cursan con aganglioneosis como la enfermedad de Hirschsprung, y se han identificado una variedad de moléculas y genes necesarios o involucrados de alguna manera, en el desarrollo del sistema nervioso entérico. Los genes más estudiados son los que codifican para las moléculas RET, GDNF y endotelina 3. El SNE tiene dos componentes principales. Uno de ellos, el plexo submucoso (Meissner), situada entre la capa interna de la capa muscular circular y la submucosa; está más desarrollado en el intestino delgado y colon.

Su función principal es la regulación de funciones de digestión y absorción a nivel de la mucosa y de los vasos sanguíneos, de acuerdo a la estimulación producida por los nutrientes. El segundo, es el plexo mientérico (Auerbach), situado entre las capas musculares, circular y longitudinal, a lo largo de todo el tubo digestivo. Su función principal es la coordinación

de la actividad de las capas musculares. El sistema nervioso entérico se conforma por:

- **Neuronas aferentes intrínsecas primarias (NAIP):** Estas neuronas responden a estímulos mecánicos y químicos y regulan las funciones fisiológicas del tubo digestivo, transmitiendo la información a otras neuronas. No conducen información sensorial; esta función se lleva a cabo a través de las células enterocromafines, localizadas en el epitelio entérico y funcionan como transductores sensoriales. Las NAIP se encuentran en ambos plexos nerviosos y son neuronas colinérgicas.

De acuerdo a su función pueden dividirse en excitatorias o inhibitorias. Los principales neurotransmisores relacionados con las neuronas excitatorias son: acetilcolina, taquicinas (substancia P y neuroquininas). Las neuronas inhibitorias utilizan un espectro más amplio de transmisores: óxido nítrico, (péptido intestinal vasoactivo) PIV, (ácido gamma-aminobutírico) GABA, , ATP, monóxido de carbono. Hay un subgrupo de estas células encargadas de regular la secreción de agua y electrolitos (neuronas secretomotoras) y del flujo sanguíneo (vasomotoras).

• **Neuronas motoras:** Estas neuronas inervan las capas musculares del tubo digestivo, vasos sanguíneos y las glándulas. Los cuerpos celulares se encuentran en los ganglios mientéricos, pero puede haber algunos en los ganglios submucosos.

• **Interneuronas:** Son las encargadas de integrar la información generada por las NAIP y de enviar la información a las neuronas motoras. Se clasifican en ascendentes o descendentes, de acuerdo a la dirección de las señales que emiten (oral – caudal). Se han descrito diversos tipos, siendo las ascendentes principalmente colinérgicas, se proyectan a otras neuronas mientéricas. Las descendentes tienen mayor complejidad neuroquímica; también inervan el plexo submucoso.

• **Neuronas intestinoefugas:** Sus cuerpos celulares se hallan en el plexo mientérico; envían prolongaciones fuera del tubo digestivo y forma sinapsis con los ganglios mesentérico superior e inferior y con el ganglio celiaco, formando el ganglio prevertebra. Conducen señales eferentes y funcionan como mecanorreceptores que detectan cambios en el volumen intestinal. Algunas de estas neuronas transmiten señales directamente al ganglio prevertebral sin sinapsis intermedias.

• **Neuronas intestinoefugas:** Sus cuerpos celulares se hallan en el plexo mientérico; envían prolongaciones fuera del tubo digestivo y forma sinapsis con los ganglios mesentérico superior e inferior y con el ganglio celiaco, formando el ganglio prevertebra. Conducen señales eferentes y funcionan como mecanorreceptores que detectan cambios en el volumen intestinal. Algunas de estas neuronas transmiten señales directamente al ganglio prevertebral sin sinapsis intermedias.

2.2 PATRONES DE MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

1. *Peristalsis:* Ondas de contracción que se propagan a lo largo del tubo digestivo y que mezclan y promueven el movimiento del contenido alimenticio hacia la región distal. Estos movimientos son iniciados por estímulos

químicos y mecánicos generados por la presencia del bolo alimenticio intraluminal. La secuencia de activación se realiza de la siguiente manera:

NAIP → Interneuronas → Neuronas motoras

La activación de las neuronas excitatorias situadas frente al contenido alimenticio produce la contracción del músculo liso intestinal; la activación de las neuronas inhibitorias causa su relajación, de manera que propicia un movimiento progresivo hacia la región distal del tubo digestivo. La ritmicidad de los movimientos peristálticos está determinada por la actividad eléctrica de las células intersticiales de Cajal (células mesenquimales localizadas entre los nervios entéricos y las células musculares lisas, con cuerpos celulares pequeños y prolongaciones elongadas). Este patrón motor no se ve afectado por vagotomía o simpatectomía, lo que confirma que se genera exclusivamente en el SNE.

2. *Segmentación:* Constituye un grupo de contracciones que no son propulsivas y cuya función principal es la mezcla adecuada del quimo con jugos digestivos, de manera que al ser expuesto a la mucosa, promueva una absorción adecuada de nutrientes, agua y electrolitos.

3. *Complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI):* Es un patrón específico de actividad motora que se produce en el músculo liso del estómago y del intestino, durante los períodos de ayuno (interdigestivos). Estos movimientos limpian el estómago e intestino de residuos alimenticios e impiden el sobrecrecimiento bacteriano. Es una actividad periódica que dura 1.5 a 2 horas. Puede dividirse en cuatro fases:

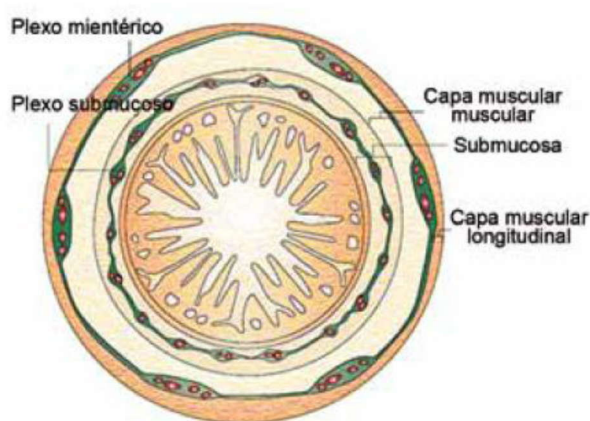


Figura 1. Representación esquemática de un corte transversal del intestino. Las neuronas entéricas están organizadas en ganglios (verde), agrupadas en dos plexos. Un plexo mientérico externo se desarrolla primero y se ubica entre las capas musculares circular y longitudinal. Un plexo interno submucoso se desarrolla posteriormente. Imagen tomada de 3

a) Fase I (Fase quiescente): Dura 45 a 60 minutos, durante la cual hay escasos potenciales de acción y de contracciones, que aumentan en frecuencia progresivamente.

b) Fase II: Fase irregular de 30 minutos caracterizada por actividad al azar, es decir, se generan potenciales de acción intermitentes que no causan contracciones.

c) Fase III: Fase activa en la cual las ondas lentas generan potenciales de acción que crean contracciones de mayor duración y amplitud. Dura 5 a 15 minutos.

d) Fase IV: Período breve de actividad irregular entre las fases III y I. Los estímulos extrínsecos pueden modular el CMMI, pero no son indispensables para su inicio y propagación. La progresión de la fase activa es resultado de una activación secuencial de un grupo especializado de interneuronas descendentes que se localizan en el fondo gástrico.

4. *Motilidad colónica*: Es irregular y compleja; el control neuronal de los patrones de motilidad colónica aún no están bien determinados. El patrón basal es de actividad contráctil irregular. Otro patrón consiste en contracciones de gran amplitud que frecuentemente, conduce el contenido a lo largo de los segmentos del colon y se le ha asociado con la necesidad de defecar. Estas contracciones no están reguladas por ondas lentas. La actividad eléctrica en este segmento del tubo digestivo no está bien delineada.

5. *Reflejo gastrocólico*: Después de la ingestión de alimentos, 40 a 60 minutos aproximadamente, aumentan las contracciones haustrales del colon; son intensas y a veces seguidas de contracciones segmentarias.

6. *Reflejo enterogástrico*: Son señales provenientes del intestino delgado y el colon que inhiben la motilidad y la secreción gástrica.

7. *Reflejo ileocólico*: Sus señales provienen del colon e inhiben el vaciamiento del contenido ileal.

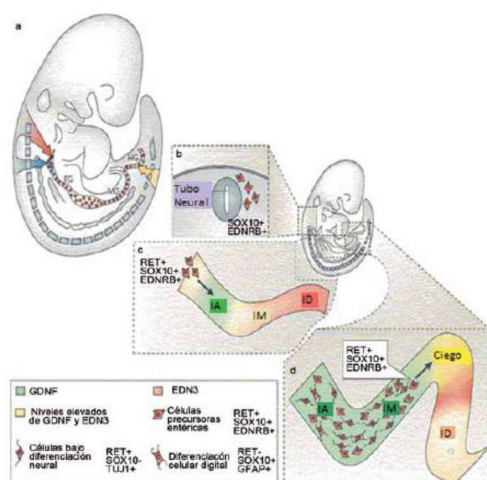


Figura 2. Fuentes, rutas migratorias y expresión genética en las células de la cresta neural que contribuyen al desarrollo del SNC. A) En la semana cuatro de la gestación, las células de la cresta neural vagal (flecha roja) invaden el intestino anterior (IA) y migran en dirección caudal hacia el intestino medio (IM) y el intestino distal (ID). Algunas células de la región troncal anterior de la cresta neural contribuyen en

pequeña proporción al desarrollo del SNE (flecha azul). Finalmente, las células de la cresta neural sacra (flecha amarilla) contribuyen en una etapa gestacional posterior a la colonización del colon. b) Se inicia la migración de las principales moléculas expresadas por las células SRY-box 10 (SOX10) y el receptor B de endotelina (EDNRB). C) Al llegar al intestino anterior (IA) se inicia la expresión de la molécula RET y el factor neurotrófico de las células gliales (GDNF) (verde) y la endotelina 3 (EDN3) se expresa en el intestino medio y en el posterior. D) En el ciego, también se expresan la GDNF y la endotelina 3.

3. INTERACCIÓN CON EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El SNE es un complejo sistema de neuronas y células de sostén capaces de generar información, integrarla y producir una respuesta. Sin embargo, tiene conexiones con el SNC, lo cual crea respuestas de tipo aferente y eferente e intercambia información entre ambos sistemas. Las neuronas aferentes envían información de tres tipos al SNC:

El contenido químico intraluminal, el estado mecánico de la pared intestinal (tensión o relajación) y la condición en la que se hallan los tejidos (inflamación, pH, frío, calor). Las neuronas eferentes transmiten información del SNC al SNE. Tanto las vías aferentes como las eferentes siguen dos vías principales: espinal y vagal.

a) *Vías extrínsecas eferentes*: El principal neurotransmisor que se genera en las neuronas simpáticas postganglionares que inervan el tubo digestivo es la norepinefrina. Las neuronas eferentes provienen de los ganglios prevertebrales y paravertebrales. La mayoría de los cuerpos celulares que se encuentran en el ganglio paravertebral controlan el flujo de los vasos sanguíneos gastrointestinales. Las otras clases de neuronas, cuyos cuerpos se encuentran en el ganglio prevertebral, controlan la motilidad y la secreción. Funciones importantes como la relajación del fondo gástrico y la secreción gástrica y pancreática son mediadas a través de neuronas vagales. En contraste a lo que sucede en el tubo digestivo superior, el colon distal y el recto están inervados por nervios pélvicos, no por fibras vagales. En general, la estimulación vagal inhibe la actividad motora, la secreción gastrointestinal, la contracción de esfínteres y el flujo sanguíneo. Al contrario, la estimulación espinal estimula estas actividades.

b) *Vías extrínsecas aferentes*: La inervación aferente transmite información sensorial del tubo digestivo al SNC y activa los reflejos espinales y vagales.

Las neuronas vagales aferentes primarias tienen sus cuerpos celulares en el ganglio nodoso y yugular y se proyectan medialmente al encéfalo, mientras que los cuerpos neuronales espinales se encuentran en las raíces de los ganglios dorsales. Las vías vagales transmiten información acerca del estado fisiológico de los órganos digestivos (saciedad, náusea) y regulan respuestas

inflamatorias, mientras que las vías espinales transmiten los impulsos dolorosos.

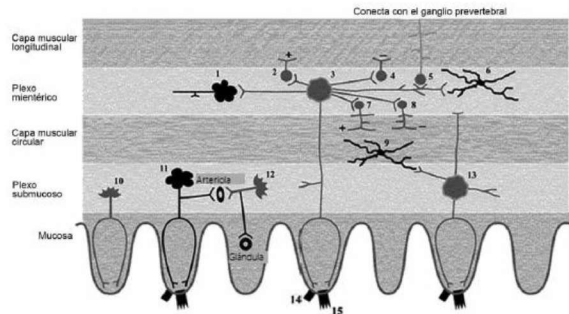


Figura 3. Tipos de neuronas en SNE: 1. Interneurona. 2. Neurona motora muscular excitatoria longitudinal. 3. Neurona aferente intrínseca primaria mientérica. 4. Neurona motora muscular inhibitoria longitudinal. 5. Neurona intestino-fugal. 6. Célula intersticial de Cajal. 7. Neurona motora muscular excitatoria circular. 8. Neurona motora muscular inhibitoria circular. 9. Célula intersticial de Cajal. 10. Neurona secretomotora colinérgica (no vasodilatadora). 11. Neurona secretomotora colinérgica. 12. Neurona vasomotora no colinérgica. 13. Neurona aferente intrínseca primaria submucosa. 14. Célula mucosa. 15. Célula enterocromafina. PVG: ganglio prevertebral.

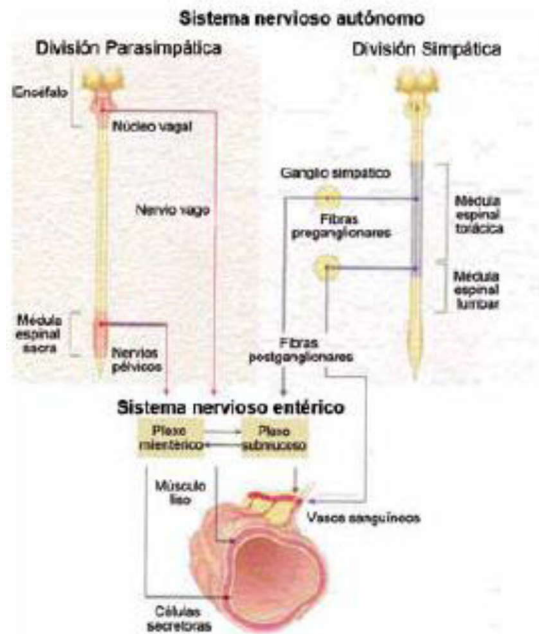


Figura 4. Representación esquemática de la relación entre el SNE y el sistema simpático y parasimpático (vía espinal y vagal involucrada).

4. RELACIÓN DEL SNE Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmune afecta la motilidad gastrointestinal. La comunicación entre ambos sistemas modula numerosas funciones intestinales: motilidad, transporte iónico y permeabilidad de la mucosa. El papel del sistema inmune es reconocer sustancias y organismos extraños y

potencialmente nocivos, para limitar su acceso a la pared intestinal.

Oxido nítrico	Parasimpático- importante en la erección y vaciado gástrico. Activa la guanilato ciclasa
Peptido intestinal vasoactivo	Parasimpático con la acetilcolina, afecta la salivación
Adenosina trifosfato (ATP)	Importante en el tracto gastrointestinal
Neuropéptido Y (NYP)	Simpático- vasos sanguíneos Coliberación de las catecolaminas
Serotonina (5HT)	Neuronas entéricas (peristaltismo)
Acido gamma-amino butírico (GABA)	Neuronas entéricas
Dopamina	Posible mediación de vasodilatación renal
Hormona liberadora de gonadotropina	Cotransmisores con la acetilcolina en los ganglios simpáticos
Sustancia P	Ganglios simpáticos, neuronas entéricas

Figura 5. Principales neurotransmisores que actúan en el SNE.

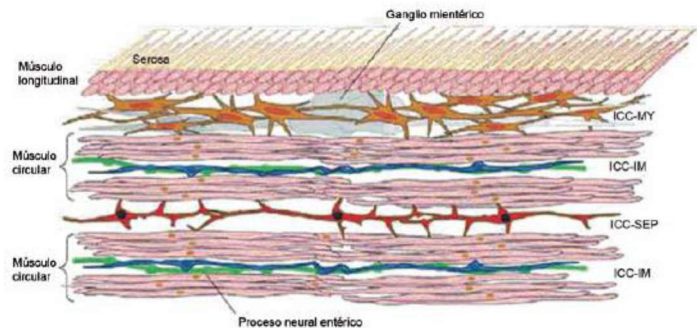


Figura 6. Representación esquemática de los diversos subgrupos de las células intersticiales de Cajal.

El SNE bajo ciertas condiciones puede actuar como una extensión del sistema inmunológico. La motilidad GI y todos los mecanismos involucrados son sujetos de modulación por el sistema inmune; se ha demostrado que las sustancias generadas ejercen un efecto directo en la excitabilidad del músculo liso, en los nervios entéricos periféricos y en los centrales. La discriminación entre comensales y patógenos potencialmente nocivos es una función primordial de las células inmunológicas, para mantener un equilibrio entre el proceso de activación y tolerancia.

Las interacciones neuroinmunes se han asociado con la fisiopatología de la diarrea infecciosa y mediada por enterotoxinas. En el intestino delgado, el tejido linfoide asociado al intestino (GALT por sus siglas en inglés) consiste en estructuras organizadas (nódulos linfáticos mesentéricos, placas de Peyer) y grupos difusamente distribuidos de linfocitos B y T. Los antígenos extraños son transportados a las placas de Peyer, en donde se encuentran múltiples células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos y células B), las cuales inician las respuestas

de la mucosa. La naturaleza de estas células determina si el antígeno induce tolerancia o protección inmune; las células dendríticas son las que tienen un papel predominante.

En condiciones fisiológicas, los antígenos (comida, proteínas, comensales) son reconocidos por células dendríticas quiescentes, que propician el desarrollo de tolerancia. Cuando aparecen estímulos inflamatorios, se activan las células dendríticas locales y se generan células T que inician la respuesta inmune.

La respuesta humoral se caracteriza por la producción de inmunoglobulinas. La IgA es el isotipo más abundante en las secreciones mucosas y su transporte a la región luminal representa la primera línea en contra de los patógenos. Las placas de Peyer son el sitio principal de inducción de IgA en respuesta a los antígenos que se presentan en la luz intestinal.

Los mastocitos también son mediadores importantes en las interacciones neuroinmunes. Están presentes en la lámina propia. En la región ileocecal en particular, aumenta la infiltración de los mastocitos durante la inflamación. Existe gran cercanía entre los nervios y los mastocitos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Los mastocitos liberan mediadores en respuesta a ciertos neuropéptidos; se producen reacciones cruzadas a nivel de la pared intestinal. Existen algunas moléculas involucradas en estos procesos como: histamina, somatostatina, adenosina, IL-6, óxido nítrico y prostaglandinas. Aunque previamente se consideraba a las células gliales como células de soporte, estudios recientes han demostrado que juegan un papel adicional importante en la protección de la mucosa, la respuesta inflamatoria y la transducción de señales.

5. CÉLULAS INTERSTICIALES DE CAJAL

Son células mesenquimales, localizadas entre los nervios entéricos y las células musculares lisas, con cuerpos celulares pequeños y prolongaciones elongadas. Se les clasifica de acuerdo a su distribución 1,7:

- a) ICC-MY: Red celular localizada entre las capas musculares (circular y longitudinal) en la región gástrica, de la mayor parte de regiones del tubo digestivo. Esta subclase se encuentra en gran cantidad en el cuerpo y antro gástricos así como en el intestino delgado.
- b) ICC-IM: Segunda capa localizada en la región intramuscular.
- c) ICC-DMP: Red celular localizada entre la porción más interna y externa de las células musculares circulares. Hay pocas en la capa longitudinal.

Existe una estrecha relación entre las neuronas entéricas y las células intersticiales de Cajal. Muchos estudios han mostrado la función de estas células como marcapasos y como reguladoras de la actividad eléctrica,

ya que causan despolarizaciones regulares que se conocen como ondas lentas; éstas son transmitidas de forma pasiva al músculo liso y controlan el cronotropismo y el inotropismo. El mecanismo exacto de generación de este proceso no ha sido dilucidado.

La actividad de las células intersticiales de Cajal es influida por las neuronas motoras. La estimulación colinérgica aumenta la frecuencia de las ondas lentas o disminuye su frecuencia, pero eleva la duración de la onda. Existen dos formas en la cual los nervios entéricos regulan la actividad muscular. Una es por contacto directo y otra a través de las CIC. Estas células pueden funcionar como mecanorreceptores.

REFERENCIAS

1. Mazzone A, Farrugia G. Evolving Concepts in the Cellular Control of Gastrointestinal Motility. *Neurogastroenterology and Enteric Sciences. Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:499–513.
2. Burns A, Roberts R, Bornstein JC. Development of the enteric nervous system and its role in intestinal motility during fetal and early postnatal stages. *Semin Pediatr Surg* 2009;18:196-205.
3. Heanue T, Pachnis V. Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:466-79.
4. Keith L. Moore, PhD, FIAC, FRSM. (1999) "Embriología Clínica" 6ª Edición. México. Editorial McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES S.A. DE C.V.

Fisiología de los receptores sensitivos

Cristal Morales

Q.F.B, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

RESUMEN

Todos los individuos se conectan con el medio ambiente a través de los sentidos. Las sensaciones que podemos percibir las denominamos sensaciones sensoriales y se perciben a través de la vista, tacto, olfato, oído y gusto. También los movimientos corporales: cinestesia y propiocepción.

Palabras claves: propiocepción, cinestesia, sensaciones conscientes.

1. INTRODUCCIÓN

La fisiología sensorial estudia los mecanismos por los que el organismo detecta estímulos externos e internos a través de estructuras especializadas (receptores sensitivos), la vía de conducción de las señales que va desde los receptores hasta la corteza cerebral y la forma en la que ésta procesa la información.

Cuando los estímulos internos o externos actúan sobre los receptores conduce a impresiones sensoriales y la suma de estas impresiones constituye una sensación.

Estos sistemas son los responsables de la percepción de los sentidos, así como de la cinestesia y propiocepción y la percepción del dolor.

Las señales sensitivas cuando alcanzan el nivel de la conciencia, otras veces son procesadas totalmente a nivel inconsciente (cambios en la longitud y tensión de los músculos parámetros internos para mantener la homeostasis como presión arterial y pH) a través de cadenas neuronales especiales. Las respuestas a esos estímulos constituyen muchos de los reflejos inconscientes del cuerpo.

Los sistemas sensitivos en el cuerpo humano varían ampliamente en complejidad los más simples son neuronas sensitivas con dendritas ramificadas que funcionan como receptores los más complejos incluyen órganos complejos multicelulares como el oído y el ojo. La cóclea del oído contiene aproximadamente 16000 receptores sensoriales y más de 1 millón de partes asociadas. El ojo humano tiene alrededor de 126 millones de receptores sensoriales.

2. RECEPTORES SENSITIVOS

2.1. Sensibilidad de los receptores

Las vías sensitivas comienzan con un estímulo en forma de energía física que actúa sobre un receptor sensitivo que es un transductor que convierte el estímulo en una señal intracelular, habitualmente un cambio en el potencial de membrana. Si el estímulo está por encima del umbral.

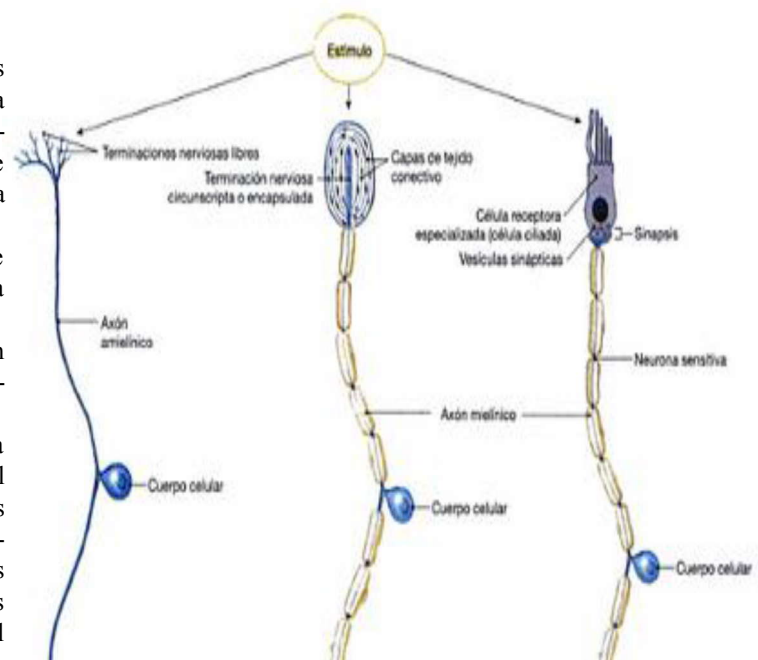


Figura 1. Receptores Sensitivos. (a) Los receptores simples pueden tener axones mielínicos o amielínicos. (b) corpúsculo de Pacini, que sensa el tacto. (c) Célula ciliada que se encuentra en el oído.

Los potenciales de acción pasan por una neurona sensitiva y llegan al SNC, donde se integran las señales entrantes. Algunos estímulos pasan directamente a la corteza cerebral donde alcanzan la precepción consciente, pero otros se procesan inconscientemente sin que nos

demos cuenta. En cada sinapsis a lo largo de la vía el SN puede modular y dar forma a la información sensitiva.

Cada receptor es sensible para el estímulo para el que está diseñado. La vía nerviosa termina en un determinado punto del SNC y la clase de sensación que se percibe está determinada por el punto del SN al que se dirige la fibra. La especificidad de las fibras nerviosas para transmitir solamente un sentido se denomina principio de la línea marcada.

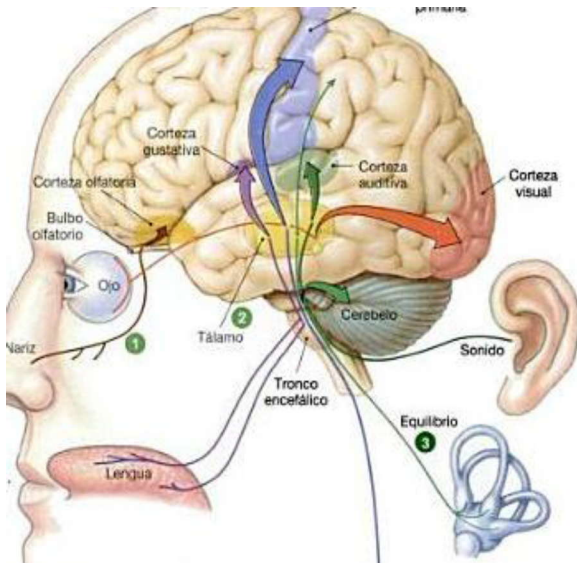


Figura 2. Vías sensitivas del encéfalo. La mayoría de las vías, excepto la olfatoria, atraviesan el tálamo en su camino hasta la corteza cerebral. Algunas vías para el equilibrio se dirigen directamente hacia el cerebro.

2.2. TRANSDUCCIÓN SENSORIAL

El proceso utilizado por los receptores sensoriales para transformar la energía física del estímulo sensorial (presión, temperatura, ondas electromagnéticas, etc.) en potenciales de acción, unidad fundamental de información en el sistema nervioso, se denomina transducción sensorial.

El proceso de transducción se produce en una zona especializada de la membrana del receptor primario o de la célula receptora especializada, denominada sensor. La energía físico-química, inducida por el estímulo, provoca en esta zona un cambio en la permeabilidad de la membrana del receptor y en consecuencia se produce bien de forma directa y mediada por mensajeros intracelulares (AMPC y GMPc) la apertura o el cierre de

canales iónicos produciéndose un flujo de corriente que induce modificaciones en el potencial de membrana. La entrada de cargas positivas hacia el interior (principalmente Na^+), provocará una despolarización; mientras que si se produce una salida de cargas positivas desde el interior (principalmente K^+) entonces se producirá hiperpolarización. Este cambio en el potencial de membrana se denomina potencial de receptor. En los receptores primarios, se produce un flujo de corriente que se dispersa a lo largo de la fibra nerviosa. En el primer nodo de Ranvier, el potencial que llega se denomina potencial generador y si tiene amplitud suficiente esta corriente inicia potenciales de acción en la fibra. Sólo los potenciales de acción son transmitidos a lo largo de la fibra nerviosa hacia el SNC. En los receptores secundarios, el potencial receptor se produce en las células epiteliales especializadas y se transmite, a la zona terminal de la neurona aferente primaria, a través de una sinapsis. Los potenciales receptores pueden sumarse temporal o espacialmente de manera que se alcance más rápidamente el umbral y se produzca un potencial de acción. Si se aplica un estímulo de una intensidad que supere el umbral, pero de corta duración se producirá un solo potencial de acción. Un estímulo de la misma amplitud pero de mayor duración provocará potenciales de acción repetitivos; cuanto más se eleva el potencial de receptor sobre el nivel umbral, mayor es la frecuencia de los potenciales de acción.

Una característica especial de todos los receptores sensoriales es que se adaptan, ya sea parcial o completamente a sus estímulos después de un período de actividad. El tipo de adaptación difiere en los distintos tipos de receptores. Algunos receptores son básicos o de adaptación rápida, lo que significa que se adaptan con rapidez al estímulo (p.ej., corpúsculos de Pacini) y otros son tónicos o de adaptación lenta, es decir que se adaptan lentamente al estímulo (p. ej., husos musculares). En algunos casos, los receptores fásicos se denominan, receptores de velocidad y los receptores tónicos, receptores de intensidad.

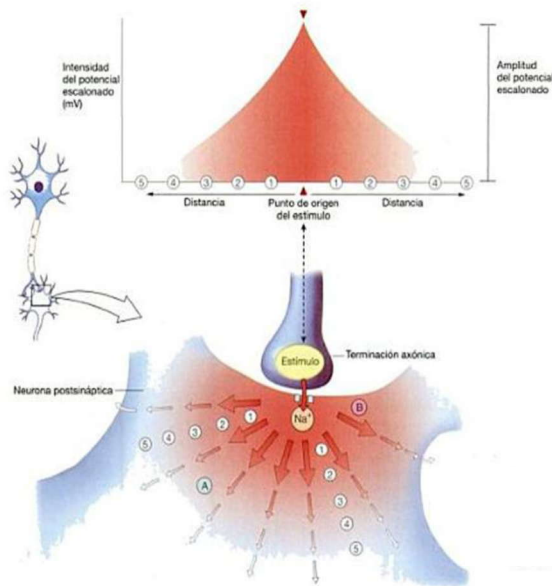


Figura 3. Potencial escalonado Los potenciales escalonados disminuyen en intensidad a medida que se propagan desde el punto de origen.

2.3 CODIFICACIÓN SENSORIAL

Las neuronas sensoriales se encargan de codificar los estímulos del ambiente. La codificación se inicia cuando el estímulo es transducido por receptores sensoriales y continúa a medida que la información se transmite a niveles progresivamente más elevados del SNC. Las características codificables son:

a) Modalidad. Cada tipo específico de sensación recibe el nombre de modalidad. Las fibras nerviosas solo transmiten potenciales de acción sea cual sea el estímulo. La modalidad percibida, dependerá del punto específico en el SNC donde termina la fibra excitada. Así, toda la información que llega a través de los nervios ópticos se interpreta como luz, incluso si la señal resulta de la presión aplicada en el globo ocular, dado que terminan en las áreas visuales del cerebro. Esta especificidad de las fibras nerviosas para transmitir solamente una modalidad sensitiva se denomina principio de la "línea rotulada o línea marcada".

b) Intensidad. La intensidad del estímulo está correlacionada con la frecuencia de descarga de la fibra sensorial. La intensidad del estímulo más baja que un individuo puede detectar se denomina umbral sensorial. El aumento de la intensidad del estímulo produce un aumento de potenciales de acción por unidad de tiempo. Este aumento tiene un límite impuesto; de una parte porque el número de canales es limitado y de otra por el periodo refractario de la fibra aferente. La intensidad del estímulo puede ser ampliada en su apreciación por el número de receptores activados y, por lo tanto, un estímulo intenso activa más receptores y genera respuestas más amplias que estímulos más débiles, es decir utilizando un número creciente de fibras en paralelo (suma-

ción espacial); la intensidad se puede codificar también, por diferencias de la frecuencia de disparo de las neuronas sensoriales de la vía (sumación temporal) e incluso codificar por activación de diferentes tipos de receptores.

c) Duración. La duración está en función de la intensidad y de la permanencia del propio estímulo; en este último caso dependerá de si los receptores activados son de adaptación rápida, que definen el principio y el final del estímulo, o de adaptación lenta, en cuyo caso mantienen la frecuencia de disparo mientras persiste el estímulo. Sin embargo, si el estímulo es muy prolongado, los receptores acaban por adaptarse y cambian su frecuencia de disparo.

d) Localización. Los receptores sensoriales se disponen espacialmente en los tejidos periféricos de la superficie del cuerpo y los potenciales de acción llevan la información básica a los niveles superiores para la localización del estímulo. El cerebro posee una representación precisa de estos receptores, esta representación espacial de la superficie corporal en la corteza cerebral se basa en los campos receptores de neuronas sensoriales.

Campo receptor es un área del cuerpo que al ser estimulada provoca la activación del receptor que la inerva. Entre sus propiedades están el tamaño y la densidad de sensores. Campos receptores pequeños y con una densidad de sensores elevada indican una mayor precisión en la localización.

Para aumentar el contraste de la información sensorial y aumentar su grado de resolución espacial, es decir, localizar y discriminar entre dos estímulos, se utiliza la inhibición lateral. Ésta se produce en los núcleos de relevo, de la médula espinal o del tallo encefálico. En ellos, mediante conexiones con interneuronas inhibitorias las neuronas más activas limitan la actividad de las neuronas adyacentes menos activas. De este modo, el campo receptor implica un centro excitatorio y una periferia inhibitoria, que ayudan a localizar con precisión el estímulo al delimitar sus fronteras.

3. RECEPTORES SENSORIALES.

El receptor es un transductor que convierte el estímulo en una señal intracelular, habitualmente en un cambio en el potencial de membrana

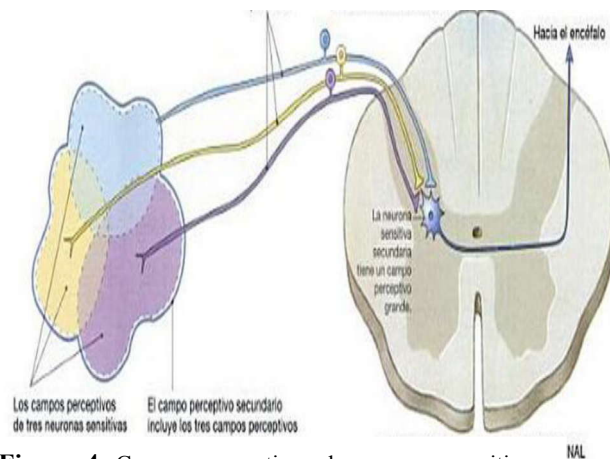


Figura 4. Campos perceptivos de neuronas sensitivas. La convergencia de las neuronas sensitivas primarias permite que los estímulos subumbrales simultáneos se sumen en la neurona sensitiva secundaria e inciden un potencial de acción. (En la ilustración se muestra parte de la neurona sensitiva secundaria).

Los receptores convierten en distintos estímulos físicos en señales eléctricas. La conversión de la energía del estímulo en información que pueda ser procesada por el sistema nervioso se llama transducción.

La apertura o cierre de los canales iónicos convierte la energía mecánica, química, térmica o luminosa directamente en un cambio en el potencial de membrana. Algunas transducciones sensitivas incluyen un paso intermedio y utilizan sistemas de segundo mensajero para iniciar el cambio en el potencial de membrana. El estímulo abre o cierra canales iónicos en la membrana del receptor directa o indirectamente (a través de un segundo mensajero). En la mayoría de los casos la apertura de los canales conduce al influjo neto de sodio u otros cationes en el receptor, lo que despolariza la membrana. A veces la respuesta al estímulo es la hiperpolarización cuando el K^+ sale de la célula.

El cambio en el potencial de membrana del receptor sensitivo es un potencial escalonado y se llama potencial del receptor. En algunas células, el potencial del receptor inicia un potencial de acción que viaja a lo largo de la fibra sensitiva hasta el SNC. En otras células, los potenciales de acción influyen en la secreción del neurotransmisor por la célula receptora, lo cual a su vez altera la actividad eléctrica en una neurona sensitiva asociada.

Las células receptoras tienen umbrales mucho más bajos a los estímulos que otras células. Las células receptoras estimuladas excitan las neuronas aferentes (sensitivas) adyacentes, y éstas informan al SNC de la fuerza del es-

tímulo, al variar la fuerza del estímulo solo se modifica la frecuencia de la descarga, y no la intensidad de los impulsos que llegan al sistema nervioso central. Por lo tanto, el código parece ser la modulación de la frecuencia del mismo tipo de mensajes para una neurona dada (experimentos de Adrián). Al distender un mecanorreceptor muscular, que es una porción modificada de la fibra de una neurona aferente, se produce en las fibras sensitivas un potencial local graduado, con decremento, cuya magnitud y duración dependen de la intensidad y duración del estímulo. Si pasa del umbral, el potencial generador local, inicia en el axón de la neurona aferente una descarga de potenciales de acción propagados. Las descargas continúan sobre el axón aferente mientras la despolarización de las fibras receptoras siga por encima del umbral. Se demostró pronto que la estimulación producía cambios similares (potenciales generadores) en otros tipos de receptores (demostración de Kats, 1950).

Suprimiendo parte del receptor se intenta establecer la región sensible de los receptores sensibles de presión, formados por una estructura que envuelve las fibras distales de la neurona aferente. Aun cuando solo quede alrededor de la fibra nerviosa una pequeña capa de receptor, la distensión o deformación de este resto produce descargas de impulsos en la fibra correspondiente. Si se lesiona la fibra nerviosa encerrada en el receptor, cesan las descargas. Es de pensarse que el transductor biológico que transforma la energía mecánica en energía eléctrica sea la porción terminal de la neurona. Hay pruebas de que cuando se estimula una neurona receptora de este tipo, la resistencia eléctrica de la membrana de la porción distal disminuye, permitiendo la entrada de iones, y dando lugar a una despolarización parcial de la membrana. Cuando la despolarización llega al umbral, nacen potenciales de acción propagados, sobre la fibra nerviosa (axón). La despolarización local característica del receptor se llama potencial generador porque genera el potencial de acción propagado.

La excitación de un axón aferente es prácticamente igual a la de cualquier fibra nerviosa o célula excitable. Sin embargo, existe una diferencia fundamental entre la estimulación eléctrica de una fibra nerviosa y la estimulación por los receptores. Una estimulación eléctrica superior al umbral en una fibra nerviosa aferente produce una sola espiga; pero una estimulación, aún muy breve, de un receptor, produce casi siempre una serie de impulsos en la fibra nerviosa aferente, lo que indica que hay un potencial generador que sigue excitando la neurona. Para una misma variedad de receptor, la frecuencia y duración de las descargas dependen de la intensidad del estímulo sobre el receptor, porque estos factores establecen en gran parte el tiempo que el potencial generador conserva

un nivel suficiente para seguir excitando la fibra aferente. Si el estímulo es débil y breve, el potencial de generador subsiguiente sobre las terminaciones finas de la fibra aferente es pequeño, desaparece pronto, y la descarga solo comprende unas cuantas espigas, si la estimulación es intensa, el potencial generador es a la vez más intenso y más amplio en cuanto a superficie afectada, y tarda más en desaparecer. Por consiguiente las descargas de impulsos duran más.

4. CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES

De acuerdo con la precepción se tienen tres categorías.

Table 1. Claisficación de los receptoes.

Exterorreceptores	Perciben el mundo exterior	Es conciente
Propiorreceptores	Perciben el cuerpo su posicion y sus movimientos	Es consciente e inconsciente
interorreceptores	Informan del estado visceral, presion arterial, pH, distension.	Es inconsciente

Clasificación de acuerdo a las características del estímulo:

Tabla 2. Clasificación de los receptores sensitivos

Tipos de receptores	Estímulos que detectan
I. Mecanorreceptores	Sensibilidad táctil de la piel. Sensibilidad de tejidos profundos, audición, equilibrio y presión arterial.
II. Termorreceptores	Frio o calor
III. Nociceptores	Dolor, daños a tejidos físicos o químicos
IV. Fotorreceptores	Luz que incide en la retina de los ojos.
V. Quimiorreceptores	Gusto, olor, cantidad de O ₂ arterial, osmolaridad de líquidos corporales y concentración de CO ₂ , etc.

División por su estructura.

Pueden presentar terminaciones libres o capsuladas.

Las terminaciones nerviosas libres son las más comunes y ampliamente distribuidas en el cuerpo. Lo hacen sobre la superficie cutánea y en el nivel visceral. Son como su nombre lo indica finas terminaciones en que se divide el nervio y que a veces terminan en engrosamientos que se denominan engrosamientos dendríticos.

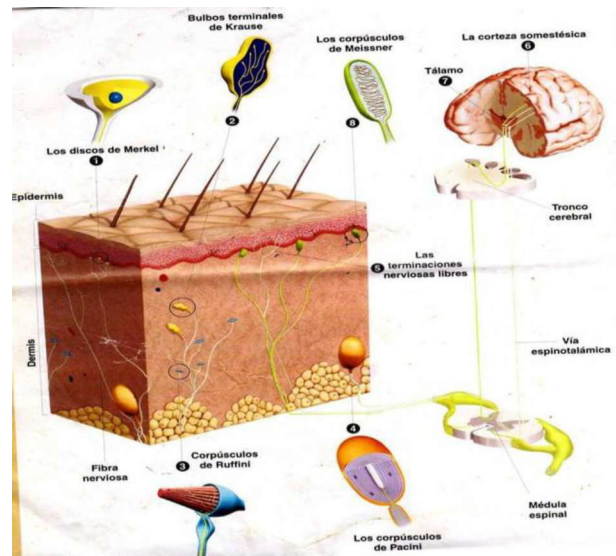


Figura 5. Receptores Sensitivas. Los receptores encapsulados tienen esa característica especial para responder más a un tipo de estímulo que a otro y los no capsulados, que miden el tacto fino y discriminativo.

4.1. Codificación del estímulo

Los cambios en la intensidad que se generan en el receptor tienen dos formas de transmitirse: por medio de un mayor número de fibras o bien al enviar más potenciales de acción por una fibra.

Estos fenómenos se conocen como fenómenos de sumaación temporal y espacial. Estas son otras dos formas de codificar la información que proviene de los receptores.

Las fibras más gruesas y mielinizadas controlan unidades motoras pequeñas y las más delgadas y mielinizadas controlan unidades motoras grandes.

Formas de estimulación.

La intensidad del estímulo se codifica tanto en forma de frecuencias como por la población neuronal implicada.

Sumación temporal: a medida que el estímulo sensorial aumenta, y ya pasado el umbral cada fibra descarga con mayor frecuencia de potenciales de acción (código de frecuencia).

La base de este código de frecuencia está en el periodo refractario que sigue al potencial de acción. Este periodo refractario de la fibra sensorial debe ser superada por el potencial receptor menor para que se produzca la

nueva descarga. Por eso cuanto mayor sea el potencial receptor menor será el tiempo que se necesitara para disparar otro potencial de acción y mayor será la frecuencia de potenciales de acción.

Sumación espacial: al aumentar el número de intensidad de los potenciales de acción se recluta un mayor número de fibras (código de población). Con estas dos formas de codificarse el estímulo es como se envía a los niveles superiores la información.

4.2. Adaptación sensitiva

Todos sabemos que nuestros receptores sensitivos se acostumbran a un cierto estímulo aplicado continuamente, salvo si este aumenta de intensidad. Puede demostrarse, mediante estimulación eléctrica que la neurona aferente no se ha fatigado; lo que pasa es que el estímulo ya no produce un potencial generador suficiente para lograr la descarga. Una adaptación sensitiva de este tipo puede tener varias causas. La primera sería que la energía del estímulo no llegara a la terminal sensitiva; otra, que la membrana que produce las espigas se haya acomodado. La adaptación sensitiva se presenta más o menos pronto según el receptor. En un receptor adaptado a una cierta intensidad de estimulación, puede obtenerse otra vez impulsos si se aumenta suficientemente la fuerza del estímulo. En este caso, se vuelve a presentar un potencial generador, pero es de esperarse una nueva adaptación al cabo de un tiempo característico del propio receptor. Un receptor puede reaccionar poco, o dejar de responder, cuando se fatiga, esto sugiere que se necesita una cierta substancia para la acción de los receptores, y cuando esta se agota, el receptor ya no responde, o que el cambio de capacidad de respuesta representa un nuevo estado de la membrana del receptor.

REFERENCIAS

- [1] Tresguerres Jesús A. F, fisiología Humana, cuarta edición, Mc Graw Hill, México 2010.
- [2] Stuart Ira Fox, Filología Humana, doceava edición, Mc Graw Hill, México 2011, traducción Bernardo Rivera Muñoz, Héctor Raúl Plana González, José Luis González Hernández.
- [3] Giese Arthur C., Fisiología Celular, cuarta edición, Nueva Editorial Interamericana, México 1983

Fisiología de los receptores de presión

Carolina Báez Machorro

QFB, Facultad de Ciencias Químicas. BUAP, Puebla CP 72570, México.

Recibido, 26 de noviembre de 2014.

Resumen

Los sistemas sensoriales constituyen la parte del sistema nervioso especializado en captar, transformar en código nervioso y dar significado a los estímulos naturales del entorno que inciden sobre el organismo. Dependiendo del tipo de receptor activado se pueden generar distintas sensaciones como el tacto, la presión, vibración y el cosquilleo. A través de estas sensaciones se percibe información sobre el tamaño, la forma, y el movimiento de los objetos.

Palabras clave: estímulo, presión, receptor, mecanorreceptores.

I. INTRODUCCIÓN

La piel se encuentra en estado de renovación debido a la actividad celular de sus capas profundas y lleva consigo su propia memoria de experiencia. La punta de los dedos y la lengua son más sensibles que otros puntos del cuerpo y las partes más pilosas son generalmente las más sensibles a la presión.

La sensibilidad propioceptiva es la que recibe estímulos relacionados con la posición, el equilibrio y sus cambios en el sistema muscular la cual es recogida en los ligamentos, articulaciones, tendones y músculos.

La sensibilidad nociocéptica es la relativa a la percepción del dolor. La cinestesia proporciona información sobre el movimiento, aceleración y deformaciones mecánicas, como la presión, inclinación o elongación del tejido.

Los receptores sensitivos convierten estímulos físico-químicos en impulsos nerviosos, que son transmitidos por el sistema nervioso periférico hasta el sistema nervioso central.

La cinestesia proviene de los receptores de extensión de los músculos esqueléticos que informan de los cambios en su longitud al sistema nervioso central y de los receptores de extensión de los tendones, que miden la fuerza ejercida por los músculos. Los receptores de las articulaciones responden a la magnitud y a la dirección de los movimientos de las extremidades.

II. RECEPTORES SENSORIALES

2.1. MECANORRECEPTORES

Los receptores sensoriales son estructuras complejas que transforman energía en potenciales de acción.

Se clasifican según la naturaleza del estímulo:

- Mecanorreceptores: energía mecánica (presión, tacto, etc.)
- Quimiorreceptores: estímulos químicos (gusto, olfato, pH, presión de Oxígeno)
- Termorreceptores: estímulos térmicos (frío-calor)
- Fotoreceptores: estímulos luminosos (luz)

Los mecanorreceptores corresponden a terminaciones nerviosas libres o encapsuladas, que actúan como transductores, es decir, tienen la capacidad de transformar un estímulo mecánico, químico o electromagnético en un impulso nervioso.

2.2. TIPOS DE MECANORRECEPTORES

Corpúsculos de Pacini: Se componen de terminaciones nerviosas libres que surgen de un solo axón mielinico, con una punta cónica encapsulada. Son muy sensibles a las pequeñas deformaciones de la cápsula, debidas a presiones mecánicas aplicadas sobre la misma. Se encuentran en la cápsula articular, en los ligamentos cruzados, en los meniscos, en el tejido conectivo subcutáneo y son especialmente numerosos en la mano y el pie. Además se encuentran en el periostio, las membranas interóseas, el mesenterio, el páncreas y los órganos sexuales. Envían información acerca del movimiento de las articulaciones, además pueden señalar el inicio y la terminación del movimiento.

Corpúsculos de Ruffini: Se componen de varias terminaciones nerviosas libres que surgen de un solo axón mielinico. Detectan tanto los factores estáticos como los dinámicos, el ángulo articular, la velocidad, la posición intraarticular y el estiramiento. Se encuentran en los ligamentos cruzados, ligamentos laterales, cápsula y meniscos.

Corpúsculos de Meissner: Son un tipo de terminaciones nerviosas no mielinizadas encapsuladas en la piel que son responsables de la sensibilidad para el tacto ligero. En particular, tienen la mayor sensibilidad y son receptores rápidamente activos. Dado que son de adaptación rápida, los potenciales de acción generados decrecen rápidamente y acaban cesando. Si el estímulo se elimina, el corpúsculo recupera su forma y mientras esto ocurre (es decir, se está deformando físicamente) ocasiona que se genere otra descarga de potenciales de acción.

Corpúsculos de Merkel: Cada terminación consta de una célula de Merkel en oposición cercana con una terminación nerviosa. Su estructura semi-rígida y el hecho de que no están encapsuladas hace que tengan una respuesta sostenida (en forma de potenciales de acción o picos) a la desviación mecánica del tejido.

Debido a su respuesta sostenida a la presión, las terminaciones nerviosas de Merkel se clasifican como de lenta adaptación, en contraste con los corpúsculos de Pacini (receptores de rápida adaptación que responden únicamente al inicio y final de la desviación mecánica, y a las vibraciones de alta frecuencia).

Terminaciones libres: Se componen de fibras nerviosas finas de 1-2 micras de diámetro, carentes de vaina de mielina. Responden a las deformaciones de los tejidos, es decir, a la incurvación, a la compresión y a la distensión. Reaccionan ante los estímulos que exceden a aquellos a los que el tejido está expuesto habitualmente. Por tanto, vehiculan información sobre el dolor (nocicepción). Las terminaciones nerviosas libres se encuentran extensamente distribuidas en la cápsula, ligamentos y superficies articulares.

Los mecanorreceptores se encuentran principalmente en las regiones distal y proximal del ligamento, cerca de su inserción al hueso dejando la zona media con una concentración escasa.

Mecanorreceptores de la PIEL

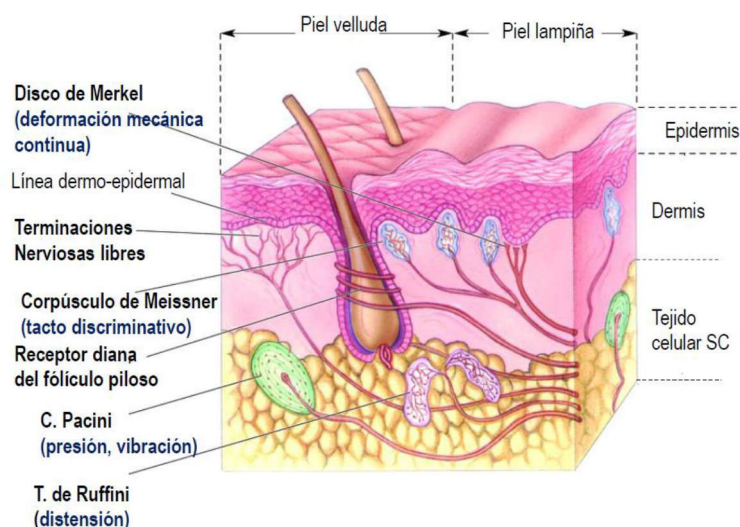


Fig. 1 Corpúsculos en la piel.

2.3. PROPIEDADES DE LOS MECANORRECEPTORES

Los mecanorreceptores funcionan como un transductor siendo capaces de convertir los estímulos físicos de tensión en una señal nerviosa específica, es decir, en un potencial eléctrico. Ésta señal es una descarga repetitiva que se crea cuando el receptor es excitado por un estímulo adecuado. Cuanto mayor es el estímulo más rápido es el ritmo de descarga desde el mecanorreceptor. Por consiguiente, la suma de las descargas desde el receptor forma un código de frecuencia modulada que el sistema nervioso central utiliza para analizar la cinestesia de la articulación, es decir, posición, movimiento y aceleración. Los mecanorreceptores Pacini, Ruffini, terminaciones libres y corpúsculos de Golgi captan estímulos físicos de tensión y a través de sus axones aferentes envían a la médula información en forma de señales nerviosas específicas.

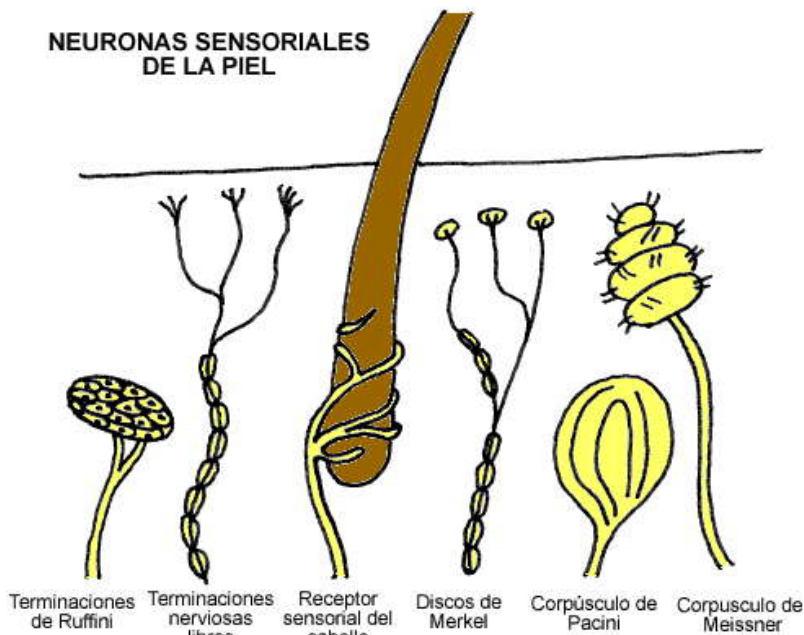


Fig. 2 Corpúsculo de Ruffini, terminaciones nerviosas libres, receptor sensorial del cabello, corpúsculos de Merkel, corpúsculo de Pacini y corpúsculo de Meissner.

III. TRANSDUCCIÓN SENSORIAL

Transducción sensorial: Transformación de la energía en potenciales de acción, mediada mediante el potencial del receptor.

Potencial del receptor: Una variación del potencial de membrana en reposo generada por un estímulo. En un receptor de presión (mecanorreceptor), se provoca una deformación de la membrana que rodea al axón nervioso. Esta deformación provoca la apertura de canales de sodio que provocan a su vez una despolarización. Si es sub-umbral no se produce un potencial de acción. Si pasa del potencial crítico, se produce un potencial de acción y el cerebro percibe el estímulo.

IV. CONCLUSIÓN

Los sistemas sensoriales que se encuentran en nuestro cuerpo tienen gran importancia debido a los receptores activados que ayudan a captar sensaciones. Un ejemplo de ellos son los mecanorreceptores, sensibles a la presión que convierten los estímulos físicos en potenciales eléctricos.

REFERENCIAS

- [1] Bullich S. Josa, (1996). Mecanorreceptores y sensibilidad propioceptiva. La alianza, vol. IV, 42-45. Universidad Nacional de Quilmes. (2001) [On line]. Disponible en: <http://mural.uv.es/monavi/disco/primerio/fisio/Tema25.pdf>
- [2] Dra. María Fregoso Fregoso, Dra. Verónica Enríquez Romo, (2008) Receptores y sensaciones [On line]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/fisiologia/receptores-sensaciones-262688>[3]http://www.med.ufro.cl/Recursos/neuroanatomia/archivos/13_sistematizacion_archivos/Page342.htm
- [4]http://www.escolares.net/files_trabajos/file/pdf/biologia/corpusculos_de_pacini.pdf
- [5] Fisiología sensibilidad somática y sentidos (NF) [On line]. Disponible en: <http://www.ujaen.es/investiga/cvi296/Gerontologia/ImprimibleTema06.pdf>

Fisiología celular de los receptores de dolor

Montserrat J Díaz-Badillo

Q.F.B., Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, CP72570 Puebla, México.

Recibido, 26 de Noviembre de 2014.

RESUMEN

El sistema nociceptivo es el encargado de detectar y procesar la sensación dolorosa. La percepción del dolor y los mecanismos que esta pone en marcha deben ser entendidos dentro del sistema general de defensa del individuo frente a las agresiones del medio. Una adecuada respuesta por parte del sistema nociceptivo a un estímulo potencialmente lesivo permite evitar graves daños sobre al individuo y por tanto ser algo positivo cara a la supervivencia.

Palabras clave: *Nociceptores, nocicepción, dolor, mecanoreceptores.*

1. INTRODUCCIÓN

El dolor fisiológico, es un mecanismo esencial de señal temprana que nos alerta de la presencia de estímulos lesivos en el entorno. Todos los seres vivos deben ser capaces de reaccionar a estímulos nocivos. Estos estímulos nocivos son regulados por medio de nociceptores que son básicamente terminaciones nerviosas libres de fibras aferentes de tipo A δ y fibras C amielínicas. Cuando el sistema nociceptivo produce sensaciones dolorosas “anómalas” tales como el mantenimiento de un dolor más allá del periodo de tiempo juicioso como para que el individuo ponga en marcha mecanismos beneficios de defensa o que la respuesta dolorosa sea desproporcionada al estímulo que se está aplicando, entonces este pierde su función defensiva o protectora, y la sensación dolorosa debe ser entendida como una enfermedad que debe ser tratada específicamente.[1]

2. Propiedades y características del nociceptor

En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres tipos de nociceptores: cutáneos, musculares-articulares y viscerales.

Hasta el momento los nociceptores cutáneos han sido los más estudiados, por su accesibilidad. Presentan tres propiedades fundamentales:

- a) Un alto umbral a la estimulación cutánea, es decir se activan solo frente a estímulos nocivos intensivos.
- b) Capacidad para codificar de forma precisa la mayor o menos intensidad de los estímulos nocivos.
- c) Falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.[2]

3. Clasificación de los nociceptores

El nociceptor se clasifica de acuerdo al tipo de fibra que lo constituye, distinguiéndose de los receptores A δ y C, las fibras C son no mielinizadas y el impulso nervioso se transmite de manera continua a lo largo del axón, mientras que las fibras A δ son mielinizadas y transmiten el impulso nervioso a saltos, de un nódulo de Ranvier a otro, lo que explica su mayor velocidad de conducción. De esta forma podemos decir que los nociceptores pueden ser:

3.1. Mecanoreceptores

Conformados por terminaciones libres de fibras mielínicas finas tipo A δ . Responden a estímulos mecánicos como pellizcos, apretones, pinchazos, etc., no responden a estímulos térmicos o químicos, salvo que hayan sido sensibilizados previamente.

3.2. Nociceptores polimodales

Son terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. Son muy sensibles al fenómeno de la sensibilización. El umbral de dolor de estos

receptores no es constante y depende del tejido donde se encuentren. Se distinguen 3 tipos de nociceptores:

3.2.1 Nociceptores cutáneos

Presentan un alto umbral de estimulación y sólo se activan ante estímulos intensos y no tienen actividad en ausencia de estímulo nocivo. Existen de 2 tipos:

- i) Los nociceptores A δ están situados en la dermis y epidermis. Son fibras mielíticas con velocidades de conducción rápida y responden a estímulos mecánicos.
- ii) Los nociceptores en las fibras C amielíticas tienen velocidades de conducción lenta. Se sitúan en la dermis y responden a estímulos de tipo mecánico, químico y térmico, y a las sustancias liberadas de daño tisular.

3.2.2 Nociceptores músculo-articulares

En el músculo, los nociceptores A- δ responden a contracciones mantenidas del músculo, y los de tipo C, responden a la presión, calor, e isquemia muscular. En las articulaciones, también existen estos dos tipos de nociceptores y se sitúan en la cápsula articular, ligamentos, periostio y grasa, pero no en el cartílago.

3.2.3 Nociceptores viscerales

La mayor parte son fibras mielíticas. Existen de dos tipos: los de alto umbral, que sólo responden a estímulos nocivos intensos, y los inespecíficos que pueden responder a estímulos inocuos o nocivos [3].

4. CLASIFICACION DEL DOLOR.

El dolor puede clasificarse como agudo o crónico. La diferencia entre dolor agudo y crónico se realiza más que en función del factor tiempo, en base a los distintos mecanismos fisiopatológicos que los originan.

1. **Dolor agudo:** El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación del sistema nociceptivo, generalmente por un daño tisular somático o visceral, es autolimitado desapareciendo habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de receptores específicos.
2. **Dolor crónico:** El dolor crónico, es considerado una enfermedad debido a que el dolor persiste durante un tiempo prolongado después de la lesión, está asociado a numerosos síntomas psicológicos:

ansiedad crónica, miedo, depresión, insomnio y alteraciones en las relaciones sociales.

5. Mecanismo regulador de la nocicepción

La nocicepción debe contar con una fase aferente y otra eferente. La porción aferente está integrada por los mecanismos necesarios para que la sensación de dolor sea captada a cualquier nivel de la periferia (piel, vísceras, etc.), y transmitida hasta los lugares centrales donde esta es procesada e integrada de forma consciente (niveles espinales y supraespinales). La fase eferente es la que permite emitir respuestas que ponen en marcha los mecanismos de adaptación necesarios. El mecanismo de regulación está basado principalmente en:

- a) **Transducción:** El dolor fisiológico se inicia en las fibras sensoriales nociceptoras especializadas de los tejidos periféricos, activadas solo por estímulos nocivos. La afluencia sensorial generada por los nociceptores, activa las neuronas de la médula espinal que se proyectan al córtex por vía talámica, provocando dolor.
- b) **Transmisión:** Propagación del impulso nervioso hasta los nervios sensoriales del sistema nervioso central.
- d) **Modulación:** Capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibiendo en las astas posteriores de la médula.
- e) **Percepción:** Proceso final en el que los tres primeros interactúan con una serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor.

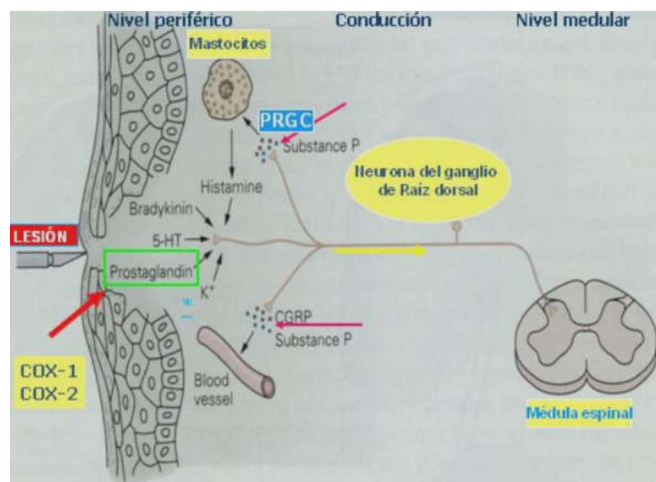


Figura 1.- Mecanismo celular del proceso del dolor.

Los receptores del dolor están presentes en todas partes del cuerpo, especialmente en la piel, (figura 1.) las superficies de las articulaciones, el periostio (el revestimiento de todo el hueso), las paredes de las arterias, y ciertas estructuras en el cráneo. Otros órganos, como el intestino y los músculos, tienen menos receptores del dolor.

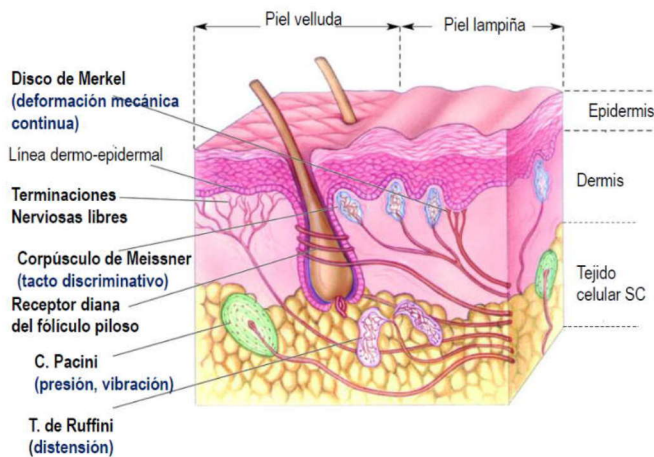


Figura 2.- Localización de los nociceptores en la piel.

5. Cambios en la funcionalidad de los nociceptores

Después de la aplicación sostenida de un estímulo noci-ceptivo, la liberación de sustancias pro inflamatorias producen cambios en el estado funcional de los noci-ceptores, entre estos destacan:

a) Reclutamiento: Es la activación de nociceptores que hasta ese momento parecían silentes.

b) Sensibilización: Es la disminución del umbral de respuesta de un nociceptor, de tal forma que se necesita una menor intensidad del estímulo para activar dicho nociceptor. En otras palabras, estímulos que previamente eran inocuos se convierten en nociceptivos.

c) Hiperalgnesia: La hiperalgnesia tiene dos manifesta-ciones. La primaria en la cual el estímulo nociceptivo aplicado a la zona lesionada produce más dolor que en condiciones normales y la hiperalgnesia secundaria en la aplicación de estímulos en campos sensitivos adyacentes al lesionado producen dolor. Este segundo fenómenos se debe a una sensibilización de las neuronas centrales.[4]

REFERENCIAS

- [1]. Guyton y Hall (2011). *Tratado de Fisiología Medica*, G EA Consultoría editorial, 12a Edición, España.
- [2]. <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%202.pdf>
- [3]. Cingolani Horacio E., *Fisiología Humana*. Séptima Edición, Editorial El Ateneo.
- [4]. Bernard M. Abrams, Honorio T. Benzon, Marc B. Hahn, *Tratamiento practico del dolor*, Harcourt editorial, tercera edición, España.

Neurofisiología de los movimientos voluntarios

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

Recibido, 28 de noviembre de 2014.

RESUMEN

Los movimientos voluntarios son acciones llevadas a cabo por un conjunto complejo de determinadas zonas del cerebro, que trabajan en acuerdo para su control, contribuyendo cada una a la estructura de los movimientos complejos.

Los circuitos neuronales responsables del control del movimiento son cuatro subsistemas distintos (tronco encefálico, corteza cerebral, cerebelo y ganglios basales) altamente interactivos, cada uno de los cuales contribuye separadamente al control motor.

Palabras clave: Movimiento voluntario, unidad motora, tronco encefálico, corteza cerebral, cerebelo, ganglios basales.

1. INTRODUCCIÓN

Los movimientos voluntarios de la cabeza, las extremidades y el cuerpo se deben a los impulsos nerviosos que proceden del área motora de la corteza cerebral, que son transmitidos por los nervios craneales o por los que nacen en la médula espinal con destino a los músculos esqueléticos. Este tipo de movimientos son controlados por el SNC.

La acción implica la excitación de las células nerviosas que estimulan los músculos afectados y la inhibición de las células que estimulan los músculos opuestos.

2. MOVIMIENTOS VOLUNTARIOS.

2.1. Movimiento

Un movimiento se produce cuando llega un impulso nervioso al músculo, este se contrae y tira de los huesos, al tirar de los huesos se produce el desplazamiento de un miembro del

cuerpo o de todo el cuerpo.

El cerebro ha elaborado un impulso nervioso que ha viajado a los músculos, los cuales se contraen y tiran del hueso. Así, en la organización anatomofuncional se tiene en cuenta los siguientes elementos:

1. La intervención del sistema nervioso.
2. La intervención de uno o varios músculos.
3. La intervención de los huesos, aunque no en todos los movimientos.

El último responsable del movimiento es el sistema nervioso, quien elabora y ejecuta los movimientos. El efector del movimiento, el que realiza la tarea, es el músculo.

2.2 Unidad motora

Se llama unidad motora al conjunto formado por una motoneurona alfa, su axón y todas las fibras musculares extrafusales inervadas por ella.

Las neuronas motoras alfa son responsables directas de que el músculo genere fuerza, cada una de ellas y las fibras musculares que inerva forman la unión neuromuscular o placa motora, estas se agrupan en núcleos motores, dentro de las astas ventrales de la médula espinal, ventromediales (musculatura axial y proximal) y dorsolaterales (musculatura distal).

El control graduado de la contracción muscular se realiza a través de la sinapsis especializada entre el nervio y el músculo esquelético (unión neuromuscular) y el

reclutamiento de unidades motoras adicionales.

El tamaño de las unidades motoras varía en diferentes partes de nuestro cuerpo según la funcionalidad que tenga que realizar, por ejemplo, hay unidades motoras compuestas por una motoneurona alfa, su axón y una o dos fibras musculares. Esto sucede en los ojos y en la punta de los dedos, zonas donde los movimientos son muy precisos.

Las unidades motoras más grandes pueden estar compuestas por más de 60 fibras musculares diferentes, como en los músculos del tronco donde los movimientos no son muy precisos. Por tanto, a mayor precisión en los movimientos, menor será el número de fibras musculares inervadas por una motoneurona alfa.

3. ESTRUCTURAS QUE PARTICIPAN EN LOS MOVIMIENTOS VOLUNTARIOS.

3.1 Tronco encefálico

Formado por el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. Está ubicado en la base del cerebro, sirve de vínculo entre la corteza cerebral, la materia blanca y la médula espinal.

En él se procesa información ascendente y se analiza la procedencia de centros nerviosos superiores.

3.2 Corteza cerebral.

Controla a los músculos esqueléticos, a través de la médula espinal (motoneuronas alfa). Ese control lo ejerce por medio de vías nerviosas que se inician en ella, la piramidal y extrapiramidal. Estas vías descendentes son por lo tanto las encargadas de transmitir los impulsos procedentes de los centros superiores a los inferiores.

Los fascículos piramidales se relacionan con la actividad voluntaria consciente y específica, los extrapiramidales con el control de la postura y la actividad voluntaria habitual (más generales y automáticos).

3.3 Cerebelo

Controla el tono muscular, la postura dinámica y la coordinación sensitivo-motora. Entre sus funciones se encuentran la coordinación del movimiento, el equilibrio, el tono muscular, el aprendizaje motor y la regulación de las características del movimiento, de los diferentes grupos musculares que intervienen en la ejecución de un programa motor, relativas a velocidad, dirección y magnitud.

El cerebelo recibe información constante para coordinar de forma adecuada la actividad muscular.

3.4 Ganglios Basales

Se encuentran en la base del cerebro, debajo de los hemisferios cerebrales. Sus efectos sobre la médula espinal son indirectos, al no tener conexión directa con ella precisan de la mediación de la corteza cerebral (pasando por el tálamo).

Tienen funciones concretas sobre el movimiento (circuito esqueleto motor), iniciación, velocidad, amplitud y selección (refuerzan un patrón y rechazan los no compatibles).

Suprimen los movimientos no deseados y preparan los circuitos de las neuronas motoras superiores para la iniciación del movimiento.

4. CONTROL POR EL SNC DEL MOVIMIENTO VOLUNTARIO

Los movimientos voluntarios requieren coordinación entre la corteza cerebral, el cerebelo y los ganglios basales.

El control del movimiento voluntario puede dividirse en tres pasos:

- 1) Toma de decisiones y planificación
- 2) Iniciación del movimiento
- 3) Ejecución del movimiento

La corteza cerebral desempeña un papel clave en los dos primeros pasos. Comportamientos

como el movimiento requieren conocer de la posición del cuerpo en el espacio (¿Dónde estoy?), decir que movimiento se debe ejecutar (¿Qué hare?), un plan para ejecutar el movimiento (¿Cómo lo hare?) y la capacidad para mantener el plan en la memoria, el tiempo suficiente para llevarlo a cabo (¿Qué estaba haciendo?). Como sucede en los movimientos reflejos se utiliza la retroalimentación sensitiva para refinar continuamente el reflejo. (Fig. 7.1). Es decir, permite que el cerebro corrija cualquier desviación entre el movimiento planificado y el movimiento real.

5. PROCESO DE INTEGRACIÓN

El proceso de los movimientos (Fig. 7.2) conscientes se puede resumir en cuatro pasos:

- 1) Los diferentes órganos a través de los sentidos (principalmente la vista y el oído) recogen información del exterior.
- 2) La información pasa al nervio sensitivo que sale del sentido correspondiente y llega hasta el encéfalo.
- 3) El encéfalo interpreta esta información y ordena que se realice el movimiento.

Las órdenes del encéfalo viajan a los músculos a través de las neuronas motoras; cuando la orden llega a un músculo para moverse, éste se contrae, tira del hueso al que está unido y provoca movimiento.

6. TRASTORNO DE MOVIMIENTO; ENFERMEDAD EL PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico caracterizado por movimientos anormales, dificultades en la articulación de la palabra y cambios cognitivos.

El mal de Parkinson es una degeneración neuronal en la sustancia negra (Fig 7.3) que se encuentra en los ganglios basales y esto hace que bajen los niveles de dopamina (Fig 7.4).

La sustancia negra presente en los ganglios

basales tiene la función de mantener la postura corporal y extremidades, producir los movimientos espontáneos y automáticos; los cuales acompañan a los movimientos

voluntarios, esto explica las alteraciones motrices que aparecen con esta enfermedad.

Un síntoma que presenta la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson es el temblor de manos, brazos y piernas sobre todo en reposo. Además tienen dificultad el movimiento y caminan lentamente con postura inclinada y arrastrando los pies.

7. FIGURAS

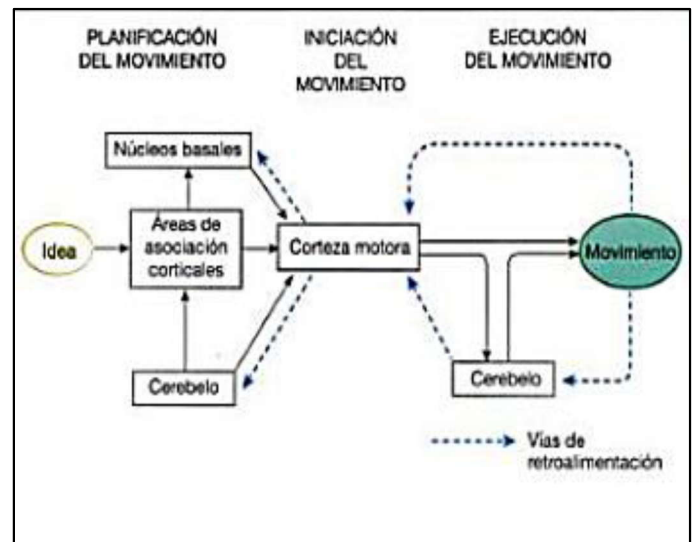


Fig. 7.2 Control por el SNC del movimiento voluntario. Los movimientos voluntarios pueden dividirse en tres fases: planificación, iniciación y ejecución.

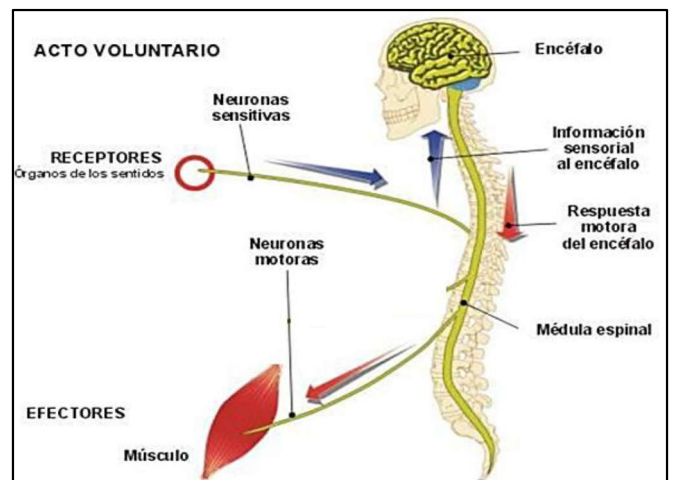


Fig. 7.3 Proceso de los movimientos voluntarios.



Fig. 1. Disminución de la sustancia negra en el cerebro

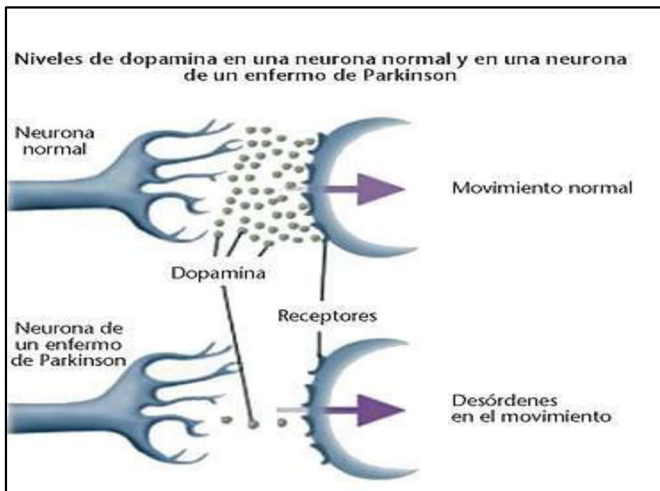


Fig. 2. Menor transporte de dopamina a causa del Parkinson.

BLIOGRAFÍA

- [1] Richard S Shell. (2007). Neuroanatomía clínica. España: Ed. Médica Panamericana.
- [2] Gérard J. Tortora, Bryan Derrickson. (2006). Principios de anatomía y fisiología. España: Editorial Medica Panamericana SA de CV.
- [3] Fisiología humana / Human Physiology: Un enfoque integrado. Escrito por Dee Unglaub Silverthorn, Ph.D
- [4] El sistema nervioso : desde las neuronas hasta el cerebro humano. Escrito por Ernesto Bustamante Zuleta

Neurofisiología de la audición

Alma B. Teutle Coyotl

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

Entregado, 28 de Noviembre del 2014.

RESUMEN

El sonido entra al oído por el canal auditivo externo y hace que la membrana del tímpano vibre. Las vibraciones transmiten el sonido en forma de energía mecánica, mediante la acción de palanca de los huesecillos hacia la ventana oval. Después, esta energía mecánica es transmitida por los líquidos del oído interno a la cóclea (órgano encargado de la audición situado en el laberinto u oído interno), donde se convierte en energía eléctrica que viaja por el nervio vestíbulo-coclear hacia el sistema nervioso central, donde es analizado e interpretado como sonido en su forma final.

Palabras clave: cóclea, células ciliadas internas, células ciliadas externas, órgano de Corti, inervación coclear, núcleos cocleares.

INTRODUCCION

La audición es un proceso sensorial muy importante para el ser humano, ya que permite la comprensión del lenguaje, permitiendo así, la convivencia e interacción entre ellos y con los animales. Desde el punto de vista de la fisiología, podemos decir que la audición es el proceso que permite captar e interpretar las vibraciones del medio externo definidos por su frecuencia (grave o aguda) y por su intensidad (débil o fuerte). Hemos de comprender que el ser humano percibe sonidos de frecuencia comprendida entre 20 y 20 000 Hz (hertzios, ciclos de onda por segundo) para una intensidad inferior a 130 dB; esta última es una unidad de medida creada para el oído humano: 0 dB equivale a la intensidad de un sonido apenas perceptible y 130 dB corresponde a un sonido completamente insoportable.

1. OIDO EXTERNO

Primeramente, el sistema auditivo está dividido en tres partes: oído externo, oído medio y oído interno (Figura 1). El sonido se transmite mecánicamente desde el oído externo y medio al oído interno, el cual se encarga de la percepción del sonido.

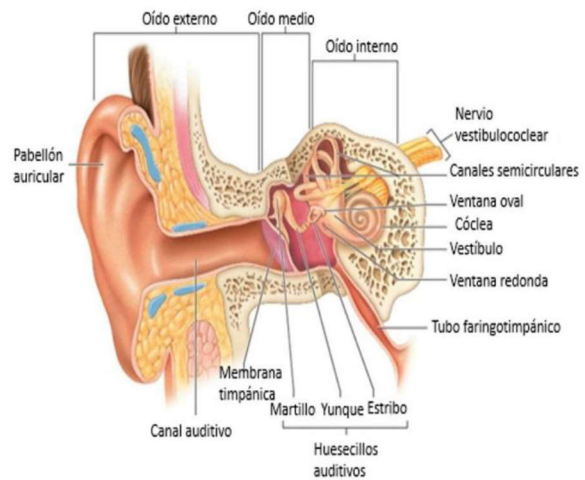
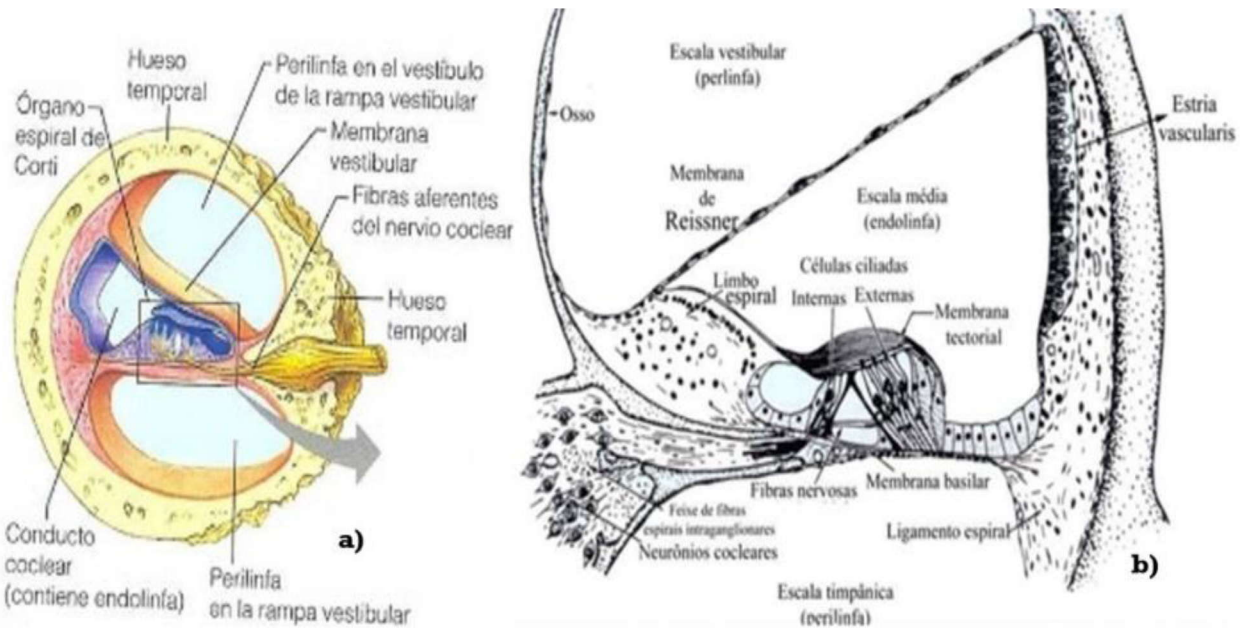


Figura 1. Esquema anatómico general del oído externo, medio e interno.

El oído externo está compuesto por el pabellón auditivo y el conducto auditivo externo. Aun cuando el pabellón auricular no se puede mover, como en la mayoría de los mamíferos, mantiene su papel como antena acústica, con el conducto auditivo externo y el volumen craneal, contribuyendo a modificar la presión del sonido entre el medio aéreo y el tímpano. Está separado del oído medio por el tímpano (doble membrana ectodermo-endodermo).



2. OIDO MEDIO

Es una cámara endodérmica conectada a la faringe por la Trompa de Eustaquio o tubo faringotimpánico (Figura 1). Dicha cámara cumple con tres funciones principales: 1) transformar ondas acústicas en vibraciones mecánicas, 2) adaptar la impedancia (evita la resistencia física del medio líquido de la cóclea a recibir las ondas sonoras que provienen del medio aéreo) entre el medio aéreo externo y el medio líquido del oído interno, y 3) proteger el oído interno modulando la cantidad de energía que recibe. Las vibraciones del tímpano, o membrana timpánica, son transmitidas al sistema de huesos articulados del oído medio: martillo, yunque y estribo. Estos huesos se fijan a la caja del tímpano mediante músculos y ligamentos. El martillo se une por un ligamento al techo de la caja del tímpano. El mango del martillo se ancla al tímpano, mientras que su cabeza se articula con el yunque, que está unido a la caja por el ligamento posterior. La articulación martillo-yunque es poco móvil, por lo que suelen desplazarse juntos.

3. OIDO INTERNO

Morfología coclear

La porción auditiva del oído interno se denomina cóclea, la cual es un tubo arrollado en espiral alrededor

de un eje óseo denominado modiolos. Su parte más pequeña y prominente se llama ápex, y la más amplia y plana se denomina base (Figura 3). Interiormente, se divide en tres rampas espirales y paralelas. La rampa central o coclear posee el receptor auditivo u órgano de Corti y está bañado por endolinfa. Por encima y por debajo de ella se encuentran las rampas vestibular y timpánica respectivamente, que tienen perilinfina y se comunican en el helicotrema del ápex. La rampa coclear tiene forma

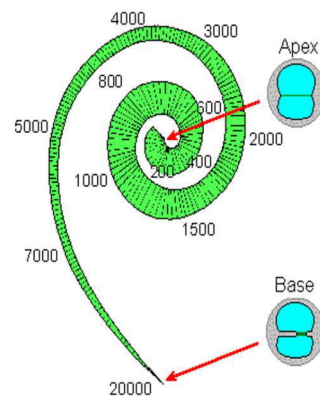


Figura 3. Mapa tonotópico de la cóclea humana de la base (frecuencias altas) al ápex (frecuencias bajas).

triangular y sus lados son: el receptor auditivo (base), la estría vascular y el ligamento espiral (pared lateral), y la membrana de Reissner (pared interna) (Figura 2).

El papel fundamental de la cóclea es transformar las vibraciones mecánicas de la ventana oval en mensaje neural auditivo destinado al sistema nervioso central, realizando un primer análisis de la frecuencia y de la intensidad del sonido en 1ms. Las vibraciones de la platina del estribo se transmiten a la membrana oval y de esta a la perilinfa coclear en forma de onda de presión. Esta onda se propaga por la perilinfa movilizandose a las estructuras cocleares de la rampa media y al receptor auditivo. Finalmente, la presión ejercida sobre la perilinfa se compensa por la distensión de la membrana redonda.

La perilinfa tiene una composición similar a la del medio extracelular: alta concentración de Na^+ y baja en K^+ . Mientras que la endolinfa, segregada por la estría vascular, se asemeja al medio intracelular: poco Na^+ y abundante K^+ .

4.1 MORFOLOGIA FUNCIONAL DE LAS CELULAS CILIADAS

El órgano de Corti es un receptor neuroepitelial situado en la rampa media coclear sobre la membrana basilar y tiene dos tipos de células receptoras, situadas a ambos lados del túnel de Corti: células ciliadas internas (CCI) y células ciliadas externas (CCE); también posee células de soporte: las de Deiters para las CCE.

4.1.1 CELULAS CILIADAS INTERNAS

Son las verdaderas células sensoriales, encargadas de la transducción de la excitación mecánica en un mensaje neural que envían a la vía auditiva. Son piriformes y están sustentadas sobre células epiteliales. En su polo apical poseen una condensación de glucoproteínas sobre la que se observa un centenar de estereocilios alineados en 3 o 4 hileras de longitud creciente, dispuestos en “V” (Figura 4). Los estereocilios poseen un denso citoesqueleto de filamentos de actina y otras proteínas, se unen entre sí por sus caras laterales y por sus polos apicales mediante puentes fibrilares (de vital importancia en la excitación celular).

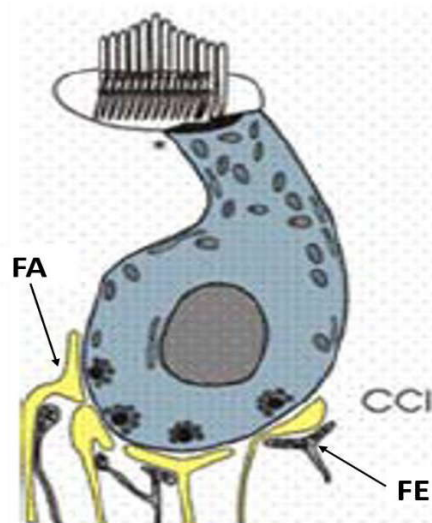


Figura 4. Esquema de una célula ciliada interna. (FA: fibras aferentes; FE: fibras eferentes).

4.1.2. CELULAS CILIADA EXTERNAS

Se disponen en 3 hileras a lo largo de la espiral coclear y es posible observar otras más en el ápex. Tienen forma cilíndrica muy regular, variando su talla progresivamente (más cortas en la base y más largas en el ápex), y una placa cuticular donde se encuentran estereocilios organizados en “V” o “W” (Figura 5). Se unen firmemente a la membrana basilar y tectoria a través de las células de Deiters, dejando las caras laterales de las CCE libre y bañadas en perilinfa.

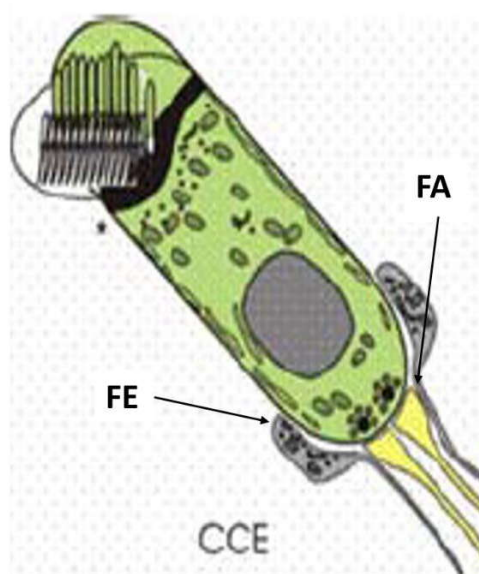


Figura 5. Esquema de una célula ciliada externa. (FA: fibras aferentes; FE: fibras eferentes).

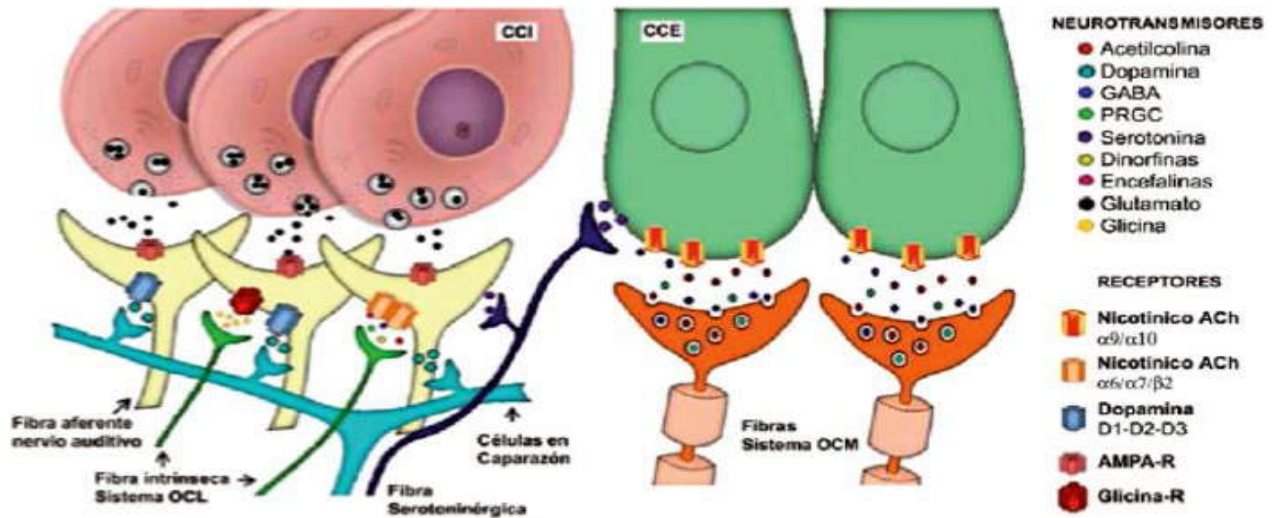


Figura 6. Esquema de los neurotransmisores involucrados en cada célula ciliada.

4.1.3. INERVACION COCLEAR

La cóclea recibe tres tipos de fibras nerviosas: aferentes, eferentes (ambas inervan la células sensoriales del órgano de Corti) y fibras simpáticas del ganglio cervical superior.

Las **fibras aferentes** (Figura 4 y 5) provienen de las neuronas del ganglio espiral o de Corti, situado en el interior del canal espiral o de Rosenthal, alrededor del modiol. Las neuronas del ganglio espiral son de dos tipos: **bipolares (tipo I, el 95%)** con prolongaciones mielinizadas hasta el receptor y el tronco del encéfalo, cruzan radialmente hasta alcanzar las CCI; en estas, la sinapsis presentan un cuerpo presináptico con vesículas electrolúcidas esféricas que podrían contener glutamato, mientras que las **pseudomonopolares (tipo II, el 5%)** son prolongaciones amielínicas que tras un recorrido espiral inervan a las CCE. Se desconoce el neurotransmisor de esta sinapsis.

Las **fibras eferentes** (Figura 4 y 5) provienen de neuronas del complejo olivar superior, que salen del cráneo con el nervio vestibular y llegan al nervio coclear. Según su núcleo de origen se consideran dos fascículos: 1) **eferente lateral**, se originan en las neuronas pequeñas de la oliva superior lateral. Son amielínicas y establecen sinapsis axodentríticas con las fibras aferentes tipo I. Los principales neurotransmisores descritos en este sistema son: ACh, GABA, dopamina, serotonina y neuropeptidos (encefalinas, dinorfinas y péptido relacionado con el gen de la calcitonina CGRP), 2) **eferente medial**, proceden de las grandes neuronas del núcleo ventromedial del cuerpo trapezoides, son mielinizadas y establecen sinapsis axosomáticas con el polo basal de las CCE. En estas fibras se ha identificado la presencia de ACh y CGRP y en el ápex se ha encontrado GABA (Figura 6).

4.2. TRANSDUCCIÓN MECANO-ELECTRICA

El proceso de transducción mecanoeléctrica en las CCI y CCE se realiza mediante la apertura de canales iónicos de la extremidad apical de sus estereocilios. Los canales poseen selectividad direccional y se abren o cierran en los movimientos de anteversión y retroversión de los estereocilios (Figura 7).

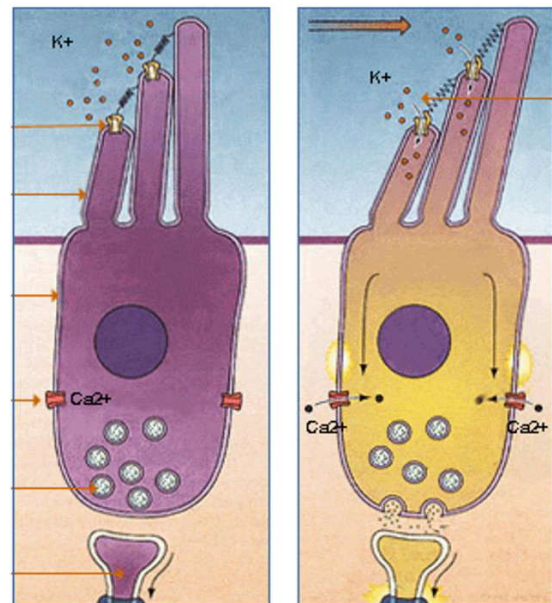


Figura 7. Canales de Ca^{2+} y K^{+} que se abren o cierran en los movimientos de los estereocilios.

En las CCI se responsabiliza al K^+ de ser el transportador iónico de cargas y el provocante de la despolarización de las CC. Solo la correcta organización estereociliar permite la activación celular. Los cilios se unen entre sí por puentes fibrilares transversales (unidos al cilio siguiente por una fibrilla de elastina), donde la deflexión de los cilios más largos hacia delante abre los canales iónicos. La regulación iónica que sigue a la despolarización activa los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes y canales de K^+ de las membranas basolaterales de las CC. La despolarización de las CCI permite la liberación del neurotransmisor (probablemente glutamato) por el polo basal, lo que activa a las fibras aferentes de tipo I, iniciando un potencial de acción que se propaga al soma y llega por el axón a los núcleos cocleares. Por otro lado, cuando las CCE se despolarizan no inician la neurotransmisión del mensaje auditivo, sino que inician movimientos contráctiles. Es por esto que no se considera a las CCE como células receptoras auditivas sino como células moduladoras. La sinapsis entre las CCE y las fibras aferentes de tipo II es una incógnita en el receptor auditivo. Se sugiere que este sistema podría enviar al SNC información sobre la situación dinámica del órgano de Corti.

4. LA VIA AUDITIVA

Núcleos cocleares

Las fibras de las neuronas del ganglio coclear constituyen el nervio auditivo (el cual es el VIII par craneal) y terminan en los núcleos cocleares del bulbo raquídeo (Figura 8). La terminación de las fibras aferentes sigue una distribución tonotópica: la de la base coclear (tonos agudos) alcanzan regiones profundas, mientras que las que provienen del ápex (tonos graves) se quedan en la superficie del bulbo.

Existen dos núcleos cocleares, el dorsal (NCD) y el ventral (NCV); el último tiene dos regiones: anteroventral (NCAV) y postventral (NCPV). Estos núcleos tienen una gran diversidad de tipos celulares y circuitos, donde, las neuronas de los núcleos cocleares y los circuitos que forman constituyen el primer centro de integración del mensaje auditivo.

Algunas de las fibras que proceden de los núcleos cocleares contactan con neuronas del complejo olivar superior, este mecanismo permite detectar diferencias de intensidad del sonido en ambos oídos y su localización espacial. Las neuronas del cuerpo trapezoides se encargan de modular o inhibir los mensajes procedentes del NCAV. La mayoría de las fibras del lemnisco lateral llegan directamente al colículo inferior. Las neuronas del colículo inferior realizan la integración final para

localizar la fuente de sonido según los ejes horizontal y vertical.

Podemos decir entonces que, la decodificación del mensaje auditivo se realiza progresivamente en cada núcleo, desde lo más simple a lo más complejo. Los núcleos cocleares descodifican la intensidad (sonido fuerte o débil), la duración (sonido corto o largo) y la frecuencia (sonido grave o agudo). La oliva superior y el colículo inferior participan en la localización espacial de la fuente sonora. Finalmente, el complejo talamocortical se encarga de las descodificaciones más complejas, su interpretación y su comparación; participa también en la integración sensoriomotora preparatoria para la respuesta conductual.

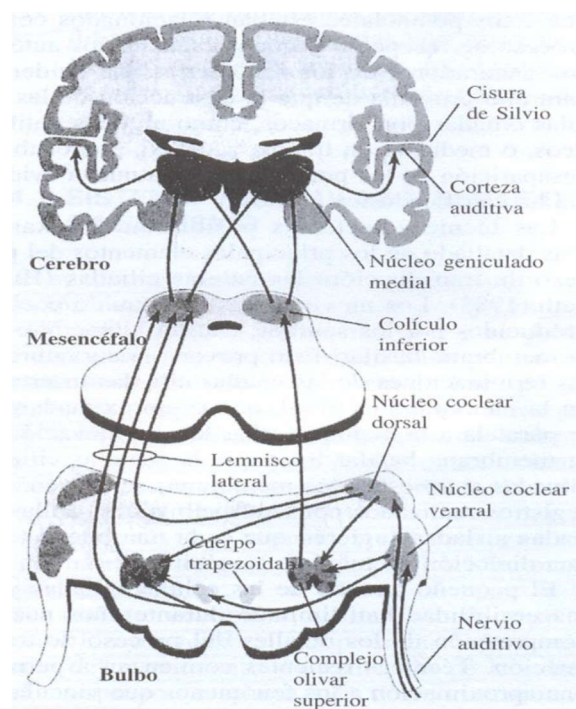


Figura 8. Diagrama de la vía auditiva.

REFERENCIAS

- FERNANDEZ-TRESGUERRES, J.Á.: "Fisiología Humana". McGraw-Hill-Interamericana de España, págs. 249-260, 1999.
- CINGOLANI, E. H., y HOUSSAY, A. B.: "Fisiología Humana". El Ateneo, págs. 442-451, 2000.
- MARIEB, N. E.: "Anatomía y Fisiología Humana". Pearson Educación S.A., págs. 295-298, 2008.

Neurofisiología del Lenguaje

Alejandra Mendoza Becerra

QFB, Facultad de ciencias Químicas, BUAP, Puebla
CP72570, México.

Resumen

El idioma es un conjunto de signos orales y escritos que sirven para la comunicación entre las personas de una misma comunidad lingüística, mientras que el lenguaje es el medio de comunicación que además de los signos orales y escritos, incluye sonidos y gestos. El lenguaje puede entenderse también como la capacidad humana que permite conformar el pensamiento. En ese sentido, los seres humanos utilizan actos de lenguaje de manera cotidiana para poder convivir con otros seres de su comunidad.

INTRODUCCION

El lenguaje, entendido como la capacidad propia del ser humano de comunicarse e interactuar con sus pares, se encuentra determinado por un complejo conjunto de redes neuronales inicialmente descritas de orden únicamente cortical pero, a partir de nuevos avances aportados por la neurociencia básica y clínica, son descritas de orden cortico - subcortical relacionadas entre sí. Su funcionalidad se ve afectada a menudo por múltiples etiologías. Entre ellas cabe destacar el Ataque cerebro vascular (ACV), entidad altamente prevalente, que afecta entre 35 a 183 personas por cada 100.000 habitantes, y el síndrome afásico es su déficit más relevante, afectando entre el 20% y el 40% de pacientes posterior al ACV. Objetivo: documentar y describir los circuitos cortico-subcorticales del lenguaje que pueden estar alterados en pacientes post ACV isquémico. Método: reporte de tres casos y revisión de tema. Pacientes adultos con antecedente de ACV isquémico con seis meses o más de evolución posterior al

evento. Resultados: en los tres pacientes se documentó ACV en áreas irrigadas por la arteria cerebral media del hemisferio izquierdo. En todos los pacientes se encontró daño en áreas diferentes a Broca y Wernicke (áreas clásicas) predominando alteraciones en estructuras de la red dorsal del lenguaje (áreas nuevas del lenguaje). Discusión: no siempre el daño de las áreas de Broca y Wernicke desencadena en trastornos del lenguaje. Además al menos la mitad de las afasias son clínicamente mixtas, aspecto que refleja la compleja y diversa interrelación entre las estructuras cortico-subcorticales del lenguaje. En el presente estudio todos los casos el daño vascular se centró en estructuras de la red dorsal del lenguaje en el hemisferio dominante, comprometiendo así estructuras corticales y subcorticales a la vez, en contraposición con las teorías clásicas en la cuales predomina la uni direccionalidad funcional del lenguaje.

Áreas lingüísticas del cerebro

El cerebro es un órgano con millones de células o neuronas, el cerebro consta de dos hemisferios, el izquierdo y el derecho los dos hemisferios se dividen por la cisura longitudinal.

- ✓ Lóbulo parietal, involucra al proceso sensorial, tareas auditivas a nivel profundo.
- ✓ Corteza motora: Funcionamiento motor; habla y escritura.
- ✓ Área de Wernicke, parte superior – posterior del lóbulo temporal: Comprensión.
- ✓ Circunvolución de Heschl, parte superior del lóbulo temporal: recepción auditiva.
- ✓ Área de Broca, parte superior baja del lóbulo frontal: codificación del habla.
- ✓ Centro de Exner, parte posterior del lóbulo frontal: control motor de la escritura.
- ✓ Región parietal izquierda (cerca del área de Wernicke): Control manual

para signar.

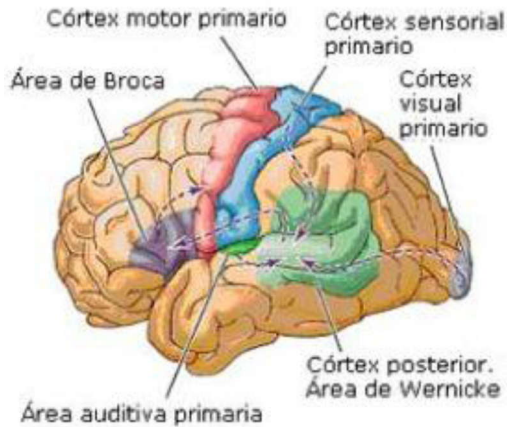


FIG. 1: Dinámica del procesamiento del lenguaje en el córtex

TRASTORNOS DEL HABLA

La Asociación Americana de Habla – Lenguaje – Audición (ASHA), define los trastornos del lenguaje como un trastorno de adquisición, comprensión o expresión normal del lenguaje hablado o escrito. El trastorno puede implicar todos o algunos de los siguientes componentes: fonológico, morfológico, semántico o pragmático del sistema lingüístico.

Los trastornos del habla y el lenguaje pueden darse juntos o por separado. El problema puede ser leve o severo. De cualquier modo, el primer paso para mejorar los problemas del habla o del lenguaje es una evaluación detallada efectuada por un patólogo del habla y el lenguaje (también llamado en español logopeda, fonoaudiólogo o terapeuta del habla) certificado por la Asociación Americana del Habla, Lenguaje y Audición (ASHA, por sus siglas en inglés).

Clasificación de los trastornos del habla

Los trastornos del lenguaje pueden dividirse en dos grupos:

A) Orgánica/funcional:

- ❖ Orgánica: Sabemos cuál es la causa que la provoca. Ej. sordera y afasia.
- ❖ Funcional: no sabemos cuál es la causa que la provoca, casos en los que hay que buscar en el pasado fisiológico o neurológico de la persona. Ej. dislexia.

B) Producción/recepción

- ❖ Producción: son aquellas que afectan a todos los pasos (neurológicos, fisiológicos y anatómicos) que se requieren para codificar un mensaje. Ej. Tartamudeo, afasia de Broca.
- ❖ Recepción: secuencia de pasos que se requieren para decodificar un mensaje. Ej. sordera, afasia de Wernicke.

AFASIA

Afasia es un término general para referirse a un grupo de trastornos producidos por trauma o lesión cerebral después de la adquisición del lenguaje.

- ✓ Los tipos más comunes son:
- ✓ La afasia global
- ✓ La afasia de Broca
- ✓ La afasia de Wernicke
- ✓ La afasia anatómica

Tipos de afasia

La afasia global: Ocurre cuando la lesión o daño al cerebro es muy extenso; impide la producción tanto como la comprensión del lenguaje.

Características de la afasia de Broca

- ✓ Falta de fluidez.
- ✓ Deformaciones fonémicas y fonéticas.
- ✓ Inhabilidad de repetir secuencias comunes como los números o los días de la semana.
- ✓ Dificultad para encontrar la palabra apropiada.
- ✓ Errores sintácticos.
- ✓ Dificultad en el uso de palabras funcionales como las preposiciones o los artículos.
- ✓ Comprensión superior a la producción pero con dificultad en la comprensión de estructuras gramaticales, sobre todo en frases complejas.

Características de la afasia de Wernicke

- Fluidez normal en el habla pero con alteraciones del contenido semántico.
- Dificultad para nombrar las cosas que conduce a repeticiones o circunlocuciones.
- Sustitución de palabras similares (fonéticamente o semánticamente).
- Uso de neologismos, palabras o frases inventadas.
- Reiteración de palabras o frases cortas.
- Dificultad para la comprensión
- Falta de reconocimiento de errores.

La afasia anómica

Se caracteriza por la anomia, la inhabilidad de encontrar palabras para identificar o designar cosas o para expresar ideas y conceptos.

Métodos para el estudio de la afasia

Apoyo de la teoría modular: (con caveat). Los estudios de pacientes con afasia demuestran que hay alteraciones del habla cuando un área específica del cerebro sufre daño. A la vez se ha demostrado que hay varias regiones que controlan la producción y comprensión del habla. La promesa de las nuevas tecnologías. En el futuro se podrá saber mucho más acerca de la función del cerebro en la producción del lenguaje por medio de tomografía Computarizada (sigla correspondiente en inglés es CT). Imágenes por Resonancia Magnética (sigla correspondiente en inglés es MRI) y tomografía por Emisión de Positrones (sigla correspondiente en inglés es PET).

REFERENCIAS

1. Malik AS, Boyko O, Atkar N and Young WF (2001) A comparative study of MR imaging profile of titanium pedicle screws. *Acta Radiologica*, 42, 291-293.
[doi:10.1080/028418501127346846](https://doi.org/10.1080/028418501127346846)
2. American Speech-Language-Hearing Association (2014)
<http://www.asha.org/public/speech/development/Que-es-el-Lenguaje/>
3. Lenguaje y cerebro: Introducción a la neurolingüística.
<http://www.revista.unam.mx/vol.9/num12/art103/art103.pdf>
4. <http://escuelaconcerebro.wordpress.com/2012/06/03/la-escritura-con-la-mano-izquierda/>
5. Libro de medicina, fisiología del cuerpo humano.

Neurofisiología del aprendizaje

Giovani S. Avendaño-García

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

Recibido, 27 de noviembre de 2014.

RESUMEN

El aprendizaje es una propiedad de la actividad mental que se produce en el organismo es resultado de cambiar o modificar: su sistema cognitivo (en sus contenidos, conocimientos y habilidades, o en la funcionalidad de sus procesos), y con ello, su comportamiento observable. Son cambios relativamente permanentes. Que ocurren por condiciones de práctica.¹

1. INTRODUCCIÓN

El aprendizaje y la memoria son dos conceptos que están fuertemente vinculados. Para que ocurra un proceso de aprendizaje se requiere el funcionamiento de un sistema de memoria que permita almacenar la información que será evocada en situaciones futuras. Por este motivo, cuando hablamos de las bases neuroanatómicas o neurofisiológicas del aprendizaje tenemos que hablar necesariamente de las bases neuroanatómicas y neurofisiológicas de la memoria.

2. Anatomía de la corteza cerebral

El elemento funcional de la corteza cerebral es una fina capa de neuronas que cubre la superficie de todas las circunvoluciones del cerebro. Esta capa tiene un grosor de 2 a 5mm, y el área total que ocupa mide más o menos la cuarta parte de un metro cuadrado. En total, la corteza cerebral contiene unos 100.000 millones de neuronas.

La superficie neuronal de la corteza cerebral se encuentra formada en mayor parte por estas células: 1) células de los granos (que también se denominan células estrelladas), 2) fusiformes y 3) piramidales, las cuales reciben su nombre por su característica forma piramidal.

Las células de los granos en general tienen axones cortos y, por tanto, funcionan básicamente como interneuronas que nada más transmiten señales

nerviosas hasta una distancia corta en el interior de la propia corteza.

Las células piramidales y fusiformes dan lugar a casi todas las fibras de salida desde la corteza. Las piramidales tienen un mayor tamaño y son más abundantes que las fusiformes. Constituyen la fuente de las fibras nerviosas grandes y largas que recorren toda la médula espinal. También originan la mayoría de los amplios haces de fibras de asociación subcorticales que van desde una parte principal del encéfalo a otra.²

2.1 Relaciones anatómicas y funcionales de la corteza cerebral con el tálamo y centros inferiores.

Todas las áreas de la corteza cerebral poseen amplias conexiones aferentes y eferentes de ida y vuelta con las estructuras más profundas del encéfalo. Cuando el tálamo se lesiona a la vez que la corteza, el deterioro sufrido por las funciones cerebrales es mucho mayor que cuando se daña la corteza en solitario porque la excitación talámica de esta última resulta necesaria para casi toda la actividad cortical.

Las conexiones talámicas actúan en ambas direcciones, desde el tálamo hacia la corteza y de esta básicamente de vuelta a la misma zona del tálamo. Además, cuando se cortan las conexiones talámicas, desaparecen casi por completo las funciones desempeñadas por el área cortical correspondiente. Por tanto, la corteza opera en íntima asociación con el tálamo y prácticamente puede considerarse una unidad con él desde el punto de vista anatómico y funcional.²

3. Funciones cumplidas por áreas corticales específicas

Los estudios realizados con seres humanos han demostrado que las diversas áreas de la corteza cerebral cumplen funciones independientes.

La reunión de grandes cantidades de información procedentes de muchas fuentes distintas produce un mapa más general, tal como está representado

en la figura 1. Esta imagen muestra las principales áreas motoras primarias y secundarias premotoras y suplementarias de la corteza, así como las principales áreas sensitivas primarias y secundarias encargadas de la sensibilidad somática, la visión y la audición. Las áreas motoras primarias poseen conexiones directas con músculos específicos para originar movimientos musculares concretos. Las áreas sensitivas primarias detectan sensaciones concretas (visual, auditiva o somática) que se transmiten directamente hasta el cerebro desde los órganos sensitivos periféricos.

Las áreas secundarias interpretan las señales procedentes de las áreas primarias. Por ejemplo, las áreas premotora y suplementaria funcionan junto a la corteza motora primaria y los ganglios basales para suministrar «patrones» de actividad motora. En el ámbito de los sentidos, las áreas sensitivas secundarias, situadas a unos centímetros de distancia de las primarias, comienzan a analizar los significados de las señales sensitivas concretas, por ejemplo: 1) la interpretación de la forma y la textura de un objeto tomado con la mano; 2) la interpretación del color, la intensidad luminica, las direcciones de las líneas y los ángulos y otros aspectos de la visión, y 3) la interpretación de los significados que tienen los tonos sonoros y sus secuencias en las señales auditivas.²

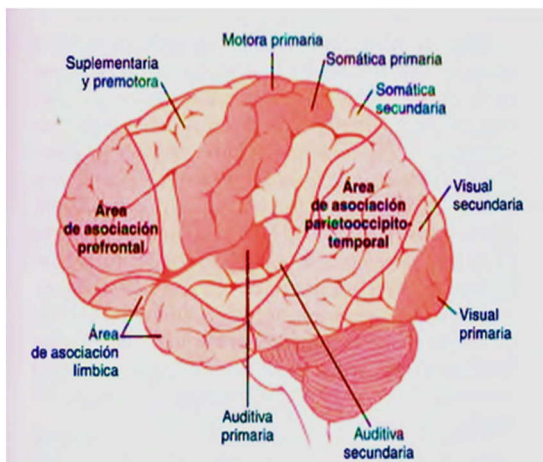


Figura 1. Localización de las principales áreas de asociación de la corteza cerebral, así como de las áreas motoras y sensitivas primarias y secundarias.

4. Aprendizaje

El aprendizaje es un proceso mediante el cual se adquiere nueva información. Se puede decir que la memoria es resultado del aprendizaje.³

4.1 Formas de aprendizaje

Una forma de aprendizaje es el aprendizaje asociativo, el cual se da por la asociación entre dos eventos, como por ejemplo un estímulo y una respuesta, una respuesta y sus consecuencias. En el condicionamiento clásico o pavloviano se forma una asociación entre un estímulo inicialmente neutral y un evento.

El aprendizaje instrumental o condicionamiento operante se forma entre la asociación de la conducta y sus consecuencias. Mediante ensayo y error, un animal aprende a abrir una caja o a salir de una manera de la misma mediante la realización de una operación conductual que puede ser el mover una palanca, y una vez que lo aprende sigue ejecutando esa misma operación. El aprendizaje condicionado y el instrumental forman parte de los llamados aprendizajes asociativos. Los aprendizajes no asociativos son la habituación, la sensibilización y la impronta, los cuales implican el aprendizaje con uno o dos estímulos sin asociación temporal. En la habituación hay una disminución de la respuesta a un estímulo en la medida en que éste se repite.³

4.2 Bases moleculares del aprendizaje

Existen diferentes experimentos que apoyan el hecho de que una serie de sistemas de neurotransmisión están involucrados en el aprendizaje y la memoria. Por otro lado, también hay pruebas morfológicas que indican un aumento en el número de sinapsis, dendritas y, recientemente, también de células nerviosas. Los trabajos con ambientes enriquecidos o sin enriquecer han mostrado que los niveles de la enzima que destruye la acetilcolina, la acetilcolinesterasa (Aco), están aumentados en diferentes zonas del cerebro de los animales en ambientes enriquecidos y que, además, se renuevan constantemente, además se observa un aumento en el peso de los cerebros de animales en ambientes enriquecidos. Indica diferencias en el grosor de la corteza, hecho que se debe, al menos, a dos procesos: un aumento del número y la arborización de las dendritas y un aumento de las espículas, que son las zonas de interacción

sináptica con las células que reciben la información; es decir, un aumento en el proceso de sinaptogénesis.³

4.3 La sinapsis clave para el aprendizaje

Se contemplan dos posibilidades: una de aumento en el número de sinapsis y otra en la eficiencia de las mismas, aunque la combinación de ambas también es posible.

Muchos cambios fisiológicos durante el aprendizaje pueden alterar la respuesta presináptica y postsináptica, o posiblemente ambas. El primer caso implica un aumento en los mecanismos presinápticos que llevan a una mayor disponibilidad del neurotransmisor (NT) en la hendidura sináptica (síntesis y liberación del NT). Los mecanismos postsinápticos involucran cambios en la respuesta de los receptores a NT; esto puede ocurrir por aumento en el número de los mismos (up-regulation o regulación hacia arriba), por modificaciones en las constantes de afinidad de los receptores por sus ligandos o por un fenómeno conocido como sensibilización, en la cual las respuestas ante la misma cantidad de ligandos o NT aumentan. Las áreas de contacto sináptico entre botón terminal y espículas han mostrado un incremento como resultado de los procesos de aprendizaje.³

4.4 Mecanismos de aprendizaje en neuronas aisladas

Las primeras formas de aprendizaje que se conocen a nivel celular son la habituación y la sensibilización. Eric Kandel (Premio Nobel de Medicina, psiquiatra y neurocientífico) y Cols estudiaron la conducta de la babosa marina *Aplysia californica*, que produce un mecanismo de retracción del sifón, el cual conecta a las branquias. En estudios realizados en las células del ganglio abdominal se pudo determinar cuáles eran los componentes moleculares de la habituación. A medida que se administraba un programa de estímulos, se observó que los registros intracelulares de las neuronas motoras presentaban una disminución de las tasas de descarga durante la habituación. Esto podía ser el resultado de un cambio en la salida de NT presináptico o de cambios en los receptores postsinápticos, como ya hemos mencionado con anterioridad. Se advirtió que los potenciales excitatorios postsinápticos (PEPS) disminuían progresivamente durante la estimulación repetida

sensorial, lo cual explicaba lo reportado en los registros intracelulares de las neuronas motoras. Se estableció que la disminución en los PEPS estaba relacionada con una disminución de la liberación del NT y que esto ocurre porque el calcio extracelular decae y, por consiguiente, también los flujos entrantes de corrientes de calcio al botón terminal, con lo que hay menos vesículas sinápticas adosadas a los sitios de liberación.

La baja en la liberación del NT en la sinapsis implica una disminución del número de iones calcio que entran en las terminales de las neuronas sensoriales en cada potencial de acción. Además, la estimulación repetida produce una inactivación de los canales de calcio presinápticos.

La habituación a largo plazo en *Aplysia californica* implica cambios en la morfología de la sinapsis de las neuronas sensoriales. Los animales habituados tienen menor cantidad de zonas activas de liberación de NT. En animales sometidos al proceso de sensibilización, se observa que las zonas activas de liberación son tres veces mayores que en los animales de control. Esto corrobora lo encontrado en mamíferos, es decir, que los procesos de aprendizaje llevan a cambios en la morfología y el funcionamiento de la sinapsis.

La sensibilización se presenta cuando un estímulo se aplica después de que se ha administrado uno de mayor intensidad. En el caso de *Aplysia californica*, si se administra un estímulo intenso en la cabeza y luego un estímulo en la cola, se observa una mayor respuesta de retracción en el sifón. Esto se explica por la acción de interneuronas, por un aumento de la liberación de NT y porque las zonas activas presinápticas están también incrementadas. Lo anterior ocurre de la siguiente forma: 1) activación de interneuronas facilitadoras (por estimulación intensa en la cabeza de *Aplysia californica*); estas interneuronas parecen transmitir con serotonina; 2) activación de receptores serotoninérgicos: aumento de los niveles de AMP cíclico intracelular; 3) catálisis de enzimas que cierran los canales de potasio; 4) al disminuir la corriente entrante de potasio en el potencial de acción, éste se prolonga; 5) apertura de los canales de calcio; 7) aumento de la liberación de NT.³

BIBLIOGRAFÍA

¹Romero A. & Jara P. Introducción: Concepto y marco disciplinar del aprendizaje. de: <http://www.um.es/docencia/agustinr/ac/ac0506Cap1.pdf>

² Guyton A. & Hall J. (2011) Tratado de Fisiología médica. Duodécima Edición. Editorial: Elsevier. Madrid.

³Tresguerras J. (2005). Fisiología Humana. Tercera edición. McGraw-Hill Interamericana. Madrid

Neurofisiología de la conducta de agresión

René Abraham Cahuantzi Mejía

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

Recibido, 5 de noviembre de 2014.

RESUMEN

La agresión es una conducta exacerbada ante un estímulo. Es resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. En esta conducta participan diferentes neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas que contribuyen a la manifestación de la conducta de agresión.

La agresividad puede clasificarse de varias maneras, por ejemplo, según el objetivo de la agresión (por ejemplo dirigida a uno mismo o a otras personas), según el modo de agresión (por ejemplo física o verbal, directa o indirecta) o según la causa de la agresión. La clasificación utilizada más ampliamente y, la que tiene más valor heurístico, es la que establece una distinción entre la agresión premeditada y la impulsiva. La agresión premeditada es un comportamiento planificado que, típicamente, no se asocia con la frustración o la respuesta a una amenaza inmediata. Esta forma de agresión también se ha denominado depredadora, instrumental o activa. La violencia premeditada no siempre se acompaña de excitación neurovegetativa y se planifica pensando en objetivos claros. En ocasiones, esta forma de agresión es tolerada por la sociedad, como sucede en tiempos de guerra. En cambio, la agresión impulsiva se caracteriza por niveles elevados de

excitación neurovegetativa y es desencadenada por una provocación asociada a emociones negativas como la ira o el miedo. Habitualmente representa una respuesta a un estrés percibido. La agresión impulsiva, denominada también agresión reactiva, agresión afectiva o agresión hostil, se vuelve patológica cuando las respuestas agresivas son exageradas frente a la provocación emocional. Cuando una amenaza es peligrosa e inminente, esta agresión no premeditada puede considerarse defensiva y, por lo tanto, parte del repertorio normal del comportamiento humano. Por lo tanto, la línea divisoria entre la agresión patológica y la impulsiva y las formas de agresión más normales no es clara y evidente, y los individuos con agresión patológica pueden experimentar o racionalizar su violencia o agresión como si estuvieran dentro de los límites de la agresión protectora o defensiva normal.

1. INTRODUCCIÓN

La agresión no solo se refiere al aspecto psicológico sino también tiene que ver con el creciente conocimiento de la bioquímica, observemos un progreso en las relaciones entre la conducta y los cambios bioquímicos del organismo, con especial atención a: la dinámica molar de los sistemas enzimáticos a los hechos moleculares de los que provienen dichos sistemas y a la acción de factores de crecimiento nervioso. En el cual participan muchos medios del

organismo principalmente componentes que secretamos en el cerebro. Estas sustancias químicas fundamentan la actividad mental y, en consecuencia, muchos aspectos de una eventual alteración comportamental pueden estar ocasionados por perturbaciones en la neurotransmisión.

FIGURA 1. Predisposición a la agresividad y diagnóstico psiquiátrico

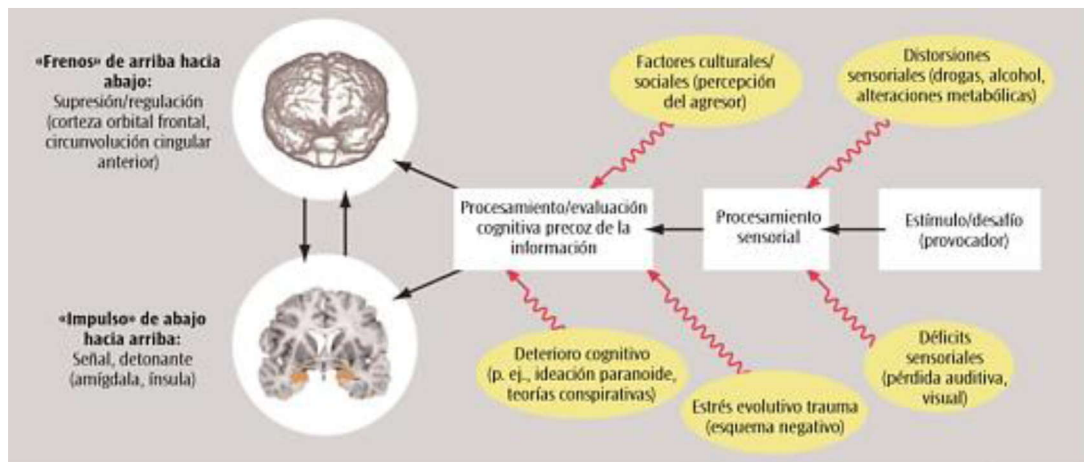


Como ilustra la figura 1, la predisposición a la agresividad puede manifestarse de modo diferente en función del contexto psicopatológico amplio en el que se produce. Por ejemplo, en el contexto de la psicopatía, caracterizado por una falta de empatía y por un comportamiento simplista/insensible hacia los demás, esta predisposición puede manifestarse a través de la agresión instrumental, con los actos antisociales e incluso criminales característicos del trastorno antisocial de la personalidad. Cuando la predisposición se asocia con un deterioro cognitivo o con desorganización y deterioro de la evaluación de la realidad coexistente, la agresividad puede manifestarse a través de comportamientos psicóticos o muy desviados, como sucede en el asesinato, la violación y los asesinatos múltiples. Cuando este tipo de predisposición a la agresividad se produce en un individuo predispuesto a la ansiedad que posteriormente se expone a un trauma, pueden observarse actos agresivos provocados por estímulos que evocan el trauma original, como sucede en el contexto del trastorno por estrés postraumático (TEPT). Cuando se combina con una sensibilidad y desregulación emocional extrema, es frecuente que se produzcan agresiones impulsivas o reactivas en un contexto interpersonal, como sucede en el trastorno límite de la personalidad.

La predisposición a la agresión puede verse acrecentada por un estado de ánimo alterado o por un estado de ansiedad, como sucede en el trastorno bipolar, el trastorno de ansiedad generalizada o el trastorno de angustia.

Esta diátesis agresiva puede conceptualizarse como un desequilibrio entre el control «desde arriba», o «frenos», proporcionado por la corteza orbital frontal y la corteza singular anterior, que intervienen en la calibración del comportamiento frente a estímulos sociales y las expectativas pronosticas de recompensa y castigo, modulando o suprimiendo el comportamiento agresivo con consecuencias negativas, y los «impulsos» «desde abajo» excesivos desencadenados por las regiones límbicas, como la amígdala o la ínsula. Como muestra la figura 2, un estímulo emocional provocador o desafiante, que hace las veces de detonante del episodio agresivo, será procesado inicialmente por los diversos centros de procesamiento auditivos, visuales y sensoriales. En esta fase, los déficit sensoriales, como los deterioros auditivos o visuales, así como las distorsiones sensoriales que pueden provocar las drogas, el alcohol o los trastornos metabólicos secundarios a enfermedad, pueden dar lugar a impresiones sensoriales incompletas o distorsionadas, que a su vez pueden aumentar la probabilidad de que el estímulo sea percibido como una amenaza o una provocación. Tras el procesamiento sensorial, la evaluación de los estímulos se producirá primero en los centros de procesamiento de la información social y, en última instancia, en regiones de asociación de orden más elevado entre las que se incluyen las cortezas prefrontal, temporal y parietal. Estas fases iniciales de procesamiento de la información pueden ser influidas por factores culturales y sociales que modularían la percepción de la provocación, pueden sufrir una distorsión debido a deterioros cognitivos secundarios a déficit del procesamiento de la información que dan lugar a una tendencia a la ideación suicida o a las ideas de referencia, y pueden estar sesgadas por esquemas negativos que pueden depender de una fuente de estrés/trauma durante el desarrollo o de experiencias negativas persistentes que reducen la confianza. En última instancia, el procesamiento de estos estímulos en relación con el condicionamiento emocional del pasado codificado en la amígdala y en las regiones límbicas relacionadas «desencadenará» una acción agresiva, mientras que la corteza orbital frontal y la circunvolución singular anterior modularán «desde arriba» estas respuestas emocionales y comportamientos y suprimirán los comportamientos con consecuencias negativas. Un desequilibrio entre los «impulsos» límbicos y

los mecanismos de control prefrontal puede ser importante para un espectro de enfermedades

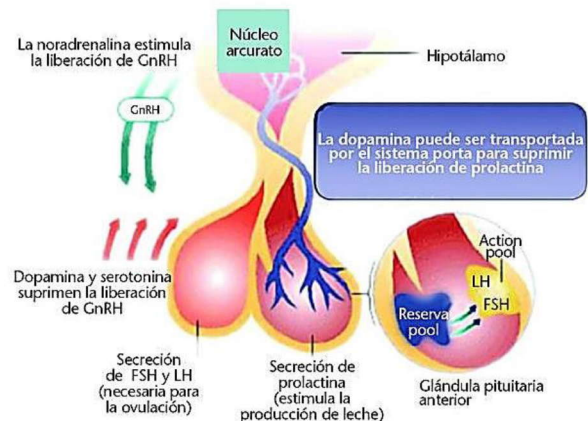


psiquiátricas provocadas por estímulos negativos, que incluye no sólo los trastornos agresivos caracterizados por comportamientos dirigidos al exterior sino también los comportamientos de retirada asociados a los trastornos de ansiedad, como el TEPT y los trastornos del estado de ánimo. Predisposiciones genéticas y fisiológicas más concretas, junto con los antecedentes de experiencias violentas, pueden condicionar las respuestas a la provocación emocional orientadas a la violencia. Por ejemplo, estudios de resonancia magnética funcional (RMF) sugieren que los pacientes con trastorno límite de la personalidad, que a menudo experimentan ira y descontrol de la agresividad, son especialmente sensibles a los rostros con expresión de enfado, mientras que la sensibilidad a los estímulos o expresiones faciales que inducen temor puede ser especialmente destacada en los trastornos de ansiedad. Diversas anomalías estructurales concretas adicionales de los circuitos cerebrales y de los neuromoduladores que regulan estos sistemas pueden desempeñar papeles convergentes en la contribución a la predisposición a la agresividad. Este artículo examina estos dominios y cita estudios relevantes. La mayor parte de los estudios revisados estudiaron poblaciones concretas propensas a la violencia impulsiva, incluyendo a pacientes con trastorno antisocial o límite de la personalidad y trastorno explosivo intermitente, establecidos a partir de criterios integrados de investigación, así como a delincuentes criminales.

2. NEUROTRANSMISORES

El cerebro actúa gracias a la comunicación entre millones de células, llamadas neuronas. Los neurotransmisores son mensajeros químicos almacenados en las vesículas sinápticas

de una neurona que se dirigen a otra sobre la que influyen para que se lleve a cabo una reacción química determinada. Bajas dosis de serotonina bajan la capacidad para manejar las emociones: Los científicos creen que una reducción anormal en los niveles de neurotransmisores interrumpe el flujo de impulsos eléctricos, lo que ocasiona un corto circuito en las emociones como la simpatía o la empatía, que inhiben el comportamiento agresivo.



Serotonina. La serotonina actúa de facilitador en las regiones de la corteza prefrontal como, por ejemplo, la corteza orbital frontal y la corteza singular anterior, que intervienen en la modulación y, a menudo, en la supresión de la aparición de comportamientos agresivos, fundamentalmente actuando sobre los receptores 5-HT₂ de la serotonina en estas regiones. Por lo tanto, es de esperar que los déficit en la innervación serotoninérgica de estas regiones den lugar a una desinhibición de la agresión frente a la provocación. Este modelo está respaldado por estudios que han demostrado que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) reducen la violencia impulsiva, y por estudios neurobiológicos que han indicado la

existencia de reducciones de la concentración del metabolito serotoninérgico ácido 5-hidroxiindolacético (5- HIAA) y de reducciones de la respuesta neuroendocrina a las provocaciones serotoninérgicas en pacientes con trastorno agresivo de la personalidad o individuos que han realizado tentativas violentas de suicidio. Los modelos animales en monos rhesus y macacos respaldan la asociación entre un nivel más bajo de actividad serotoninérgica y la agresividad en primates sin restricciones de su movimiento. De modo interesante, la depleción de serotonina también interviene en la reducción del aprendizaje de la cooperación y en la disminución de la percepción de la fiabilidad de los demás.

Más recientemente, los estudios de neuroimagen han apuntado hacia una reducción de la activación prefrontal orbital y ventral medial en respuesta a la d,l-fenfluramina en pacientes con trastorno agresivo impulsivo de la personalidad (que a menudo se caracterizan por violencia impulsiva), y en pacientes deprimidos con antecedentes de tentativas de suicidio. Los pacientes con trastorno de la personalidad con trastorno explosivo intermitente, establecido a partir de criterios integrados de investigación, caracterizados por episodios periódicos de descontrol de la agresividad y de la violencia, mostraron una reducción de la actividad en la corteza orbital frontal y en la corteza ventral medial adyacente frente a los individuos de comparación, pero no presentaron necesariamente diferencias en las restantes regiones de interés, incluyendo la corteza parietal.

3. HORMONAS SUPRARRENALES

La corteza suprarrenal, mediante la corticosterona y la ACTH, al estimular la secreción de cortisol, y la médula suprarrenal mediante dos catecolaminas: la adrenalina y la noradrenalina. La principal función del cortisol consiste en controlar el estrés biológico mediante la terminación de las reacciones defensivas nerviosas previamente activadas por el estrés.

- La médula suprarrenal liberará en sangre:
- Adrenalina: estimula la activación del SNS y produce un estado emocional (enfado).
- Noradrenalina: exige activación.

Catecolaminas. Las catecolaminas dopamina y noradrenalina pueden aumentar la probabilidad de otra agresión dirigida. Por lo tanto, los pacientes deprimidos con una capacidad de respuesta noradrenérgica aplanada no muestran la agresividad dirigida externamente que se observa en los pacientes con trastorno de la personalidad, en los que la actividad serotoninérgica aplanada se asocia con una actividad noradrenérgica entre normal y aumentada. La respuesta de la hormona de crecimiento frente al agonista del receptor α -adrenérgico clonidina se ha relacionado con la irritabilidad, aunque no con la agresividad en sí misma, lo que sugiere que el aumento de la sensibilidad del receptor noradrenérgico puede estar relacionado con la hiperreactividad al entorno, que aumenta indirectamente la probabilidad de agresión. La dopamina interviene en la iniciación y la ejecución del comportamiento agresivo, y se ha relacionado la reducción de los receptores D1 en pacientes deprimidos con ataques de ira.

Acetilcolina. Las anomalías en la actividad colinérgica pueden contribuir a la hiperactividad de las regiones límbicas subcorticales y a la disforia o a la irritabilidad, que pueden ser el detonante de la violencia. El inhibidor de la acetilcolinesterasa fisostigmina, el cual se ha demostrado que aumenta el afecto depresivo en pacientes con trastorno del estado de ánimo mayor, también indujo aumentos en las puntuaciones de depresión en pacientes con trastorno límite de la personalidad frente al placebo, pero no en individuos sanos de comparación, y estos aumentos se relacionaron con el rasgo inestabilidad afectiva.

Sistemas glutamatérgicos/gabaminérgicos. El desequilibrio de la actividad glutamatérgica/gabaminérgica puede contribuir a la hiperactividad de las regiones subcorticales límbicas. Los moduladores del receptor del ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA) pueden aumentar la agresividad, y la tiagabina, un inhibidor de la recaptación de GABA, reduce la agresividad, posiblemente a través de la supresión de las reacciones ante estímulos aversivos. Por lo tanto, la reducción de la actividad en los

receptores GABA puede contribuir a la agresividad, mientras que la potenciación glutamatérgica aumenta la agresividad, planteando la posibilidad de que en la agresividad se produzca un desequilibrio de los sistemas GABA/glutamatérgicos.

4. ESTRÓGENOS

Los efectos de los estrógenos son completamente opuestos a los de los andrógenos. Ejemplo característico de la íntima relación entre estrógenos y agresión es el conocido síndrome premenstrual: causado por una caída drástica del nivel de progesterona, con una relación positiva entre altos niveles de agresión y altos niveles de estrógenos.

Los estrógenos inducen fenómenos de proliferación celular sobre los órganos, principalmente endometrio, mama y el mismo ovario.

Tienen cierto efecto preventivo de la enfermedad cerebro vascular y, sobre el endometrio, actúan coordinadamente con los gestágenos, otra clase de hormona sexual femenina que induce fenómenos de maduración. Los estrógenos presentan su mayor concentración en los primeros 7 días del ciclo menstrual.

Los estrógenos actúan con diversos grupos celulares del organismo, especialmente con algunos relacionados con la actividad sexual, con el cerebro, con función endocrina y también neurotransmisora.

Al regular el ciclo menstrual, los estrógenos afectan el tracto reproductivo, el urinario, los vasos sanguíneos y del corazón, los huesos, las mamas, la piel, el cabello, las membranas mucosas, los músculos pélvicos y el cerebro. Los caracteres sexuales secundarios, como el vello púbico y el axilar también comienzan a crecer cuando los niveles de estrógeno aumentan. Muchos de los sistemas orgánicos, incluyendo los sistemas musculoesquelético y cardiovascular, y el cerebro, están afectados por los estrógenos.

5. ANDRÓGENOS

Producen un aumento en el enfado y en la tendencia a la agresividad, así como en la motivación sexual y en la excitabilidad en general, y en la capacidad visuo-espacial, mientras que deterioran la fluencia verbal. La testosterona en la agresión consiste en el predominio de la agresión física en los machos de la mayoría de las especies animales durante el desarrollo puberal se observa un fuerte aumento hormonal, principalmente en los sistemas hipotálamo gonadal e hipotálamo-suprarrenal, que coincide ampliamente en el tiempo con un aumento del comportamiento agresivo. Los andrógenos son hormonas sexuales masculinas y corresponden a la testosterona, la androsterona y la androstenediona. Los andrógenos son hormonas esteroideas derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno, cuya función principal es estimular el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos. Los andrógenos, básicamente la testosterona, son segregados por los testículos, pero también por los ovarios en la mujer (androstenediona) y por la corteza suprarrenal de las glándulas suprarrenales. En el hombre solamente el 10% de los andrógenos tienen un origen suprarrenal. Todos los andrógenos naturales son sacados esteroides del androstano (un núcleo tetracíclico de hidrocarburo de 19 átomos de carbono). Es también el precursor de todos los estrógenos, las hormonas sexuales femeninas, los estrógenos.

REFERENCIAS

1. Neurobiología de la agresividad y la violencia-Larry J. Siever, M.D.-
<http://www.cdi.org.py/lecturas/34693463.pdf>
2. Blair RJ: The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cogn* 2004; 55:198–208
3. Meloy JR: Empirical basis and forensic application of affective and predatory violence. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40:539– 547
4. Barratt ES, Felthous AR: Impulsive versus premeditated aggression: implications for mens rea decisions. *Behav Sci Law* 2003; 21:619–630.

Neurofisiología del sueño

Silvia Tirado Vázquez

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México.

Recibido, 26 de noviembre de 2014.

RESUMEN

El sueño es la actividad que ocupa la tercera parte de la vida del ser humano y plantea, a pesar de los numerosos avances científicos de las últimas décadas, importantes interrogantes que aclarar. Durante el sueño existe una ausencia o disminución de movimientos corporales voluntarios y se adopta una postura estereotipada de descanso, distinta en cada especie animal. Antes de dormir buscamos un lugar seguro y tranquilo, adoptando una postura cómoda que nos ayude a conciliar el sueño y un ambiente sin ruido.

Además existe una escasa respuesta a estímulos externos de baja intensidad que es reversible. Cada ser humano cuenta con un reloj biológico interno que reside en el cerebro y recibe el nombre de núcleo supraquiasmático, este reloj es el responsable de mantener el orden en lo que a ritmos de alerta, temperatura y producción hormonal se refiere, provocando los famosos ritmos circadianos (del latín “circa” que significa alrededor y “dies” que significa al día). Un ritmo circadiano se define como una condición específica que se repite todos los días a la misma hora, es decir, que se repite cada 24 horas.

Palabras clave: *sueño, vigilia, ciclo circadiano, neurofisiología del sueño, reloj biológico, melatonina.*

1. INTRODUCCIÓN

El sueño es una de las funciones del sistema nervioso tal como la vida de relación, las funciones superiores, la actividad psicomotora y las funciones autonómicas, entre otras, y todas ellas están entrelazadas.

Aunque es mucho lo que aún se desconoce, gracias al interés que siempre ha suscitado y a los adelantos tecnológicos, por medio de la observación clínica y de juiciosos experimentos

en animales, el conocimiento del sistema nervioso y de todos los mecanismos del dormir se ha ido profundizando y se han venido conociendo algunos importantes mecanismos del inicio del sueño, de sus cambios de fase y etapas y del mantenimiento de la vigilia. En los años treinta y cuarenta, se creía que el sueño sería como un estado pasivo y uniforme resultante más de ausencia de actividad que de presencia y cambios de esta.

En 1949, con los novedosos electrodos implantables, Marouzzi y Magoun, con estimulación eléctrica de alta frecuencia en la formación reticular (SRAA) del tallo de animales de experimentación, observaron la activación del EEG con ondas rápidas y tenues y desaparición de ondas δ , y describieron el papel del tallo cerebral, en particular de la SRAA, en su porción superior, en la persistencia del estado de vigilia a través de sus conexiones con el hipotálamo posterior y algunas regiones del prosencéfalo basal, por una parte, y, por otra, el sistema encargado de las funciones superiores corticales y sus conexiones subcorticales.

En los años cincuenta, se descubrió la existencia en el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) (REM, en inglés) y al final de esa década se percibió su asociación con actividad onírica y ausencia de tono muscular.

Para iniciar un cambio de estado de conciencia se “prende” unos grupos neuronales y se “apagan” otros, paulatinamente, como una forma dinámica de interacción entre partes parcialmente reconocidas del tallo cerebral y porciones de la corteza cerebral.

Se han investigado otros factores presumibles en la generación y mantenimiento de las dos fases del sueño, opuestas entre sí y distintas. A principios del siglo XX, H. Pieron creía en la existencia de un factor humoral que generaría el sueño por su acumulación en el SNC. En el curso del siglo se descubrieron péptidos neuroactivos que podrían participar en los procesos de cambios de estados de conciencia y entre ellos estaría la serotonina, de papel aun controvertido, el nucleótido adenosina cuyo papel en el sueño lento se desveló al descubrir que los estimulantes metilxantinas, como la cafeína, lo inhibían al bloquear sus receptores; los opiáceos como la morfina y otros de papel dudoso; endorfinas, somatostatina, cortistatina, factor liberador de hormona del crecimiento, prostaglandina D2, citocinas, insulina, colecistocinina, bombesina, péptidos muramil, interleucina, péptido inductor del sueño Delta, hormona del crecimiento, y prolactina, entre otras descritas como existentes en el SNC han sido investigadas en animales. En el sueño, el metabolismo está preservado siendo dinámico y cambiante según la fase o etapa en que se encuentre, lo mismo que el consumo de oxígeno.

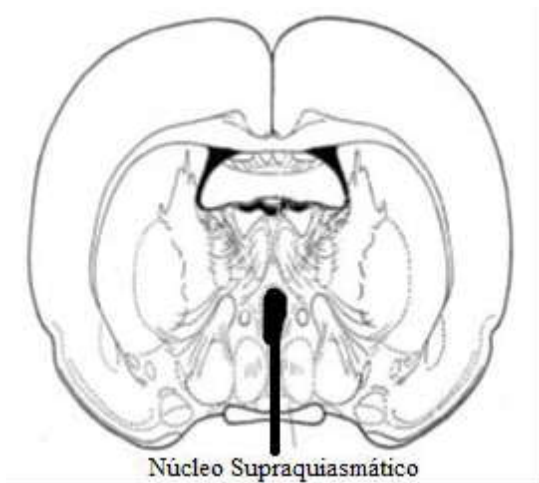


Figura 1. Localización del núcleo supraquiasmático según el atlas de Köning y Klippler (1967).

2. CICLOS CIRCADIANOS

Cada ser humano cuenta con un reloj biológico interno que reside en el cerebro y recibe el nombre de núcleo supraquiasmático, este reloj es el responsable de mantener el orden en lo que a ritmos de alerta, temperatura y producción hormonal se refiere, provocando los famosos ritmos circadianos (del latín circa que significa alrededor y dies que significa al día).

- Un ritmo circadiano se define como una condición específica que se repite todos los días a la misma hora, es decir, que se repite a cada 24 horas.

Investigaciones han revelado que el ritmo circadiano correspondiente al sueño y la vigilia en el ser humano dura 25 horas, lo que significa que si no se adquiere un hábito firme de dormirse todos los días a la misma hora, poco a poco se irá desplazando y terminará el individuo acostándose a dormir cada vez más tarde, algo no ideal desde el punto de vista de rutina de trabajo normal en la que hay que levantarse todos los días a la misma hora.

El ritmo circadiano del sueño puede verse afectado también por la exposición a la luz incandescente ya que en nuestro código genético reside la información de que cuando es de día se hace actividad y cuando es de noche, se debe descansar, el problema existe cuando, luego de la puesta del sol, nuestra piel continúa en contacto con luz de otros tipos como la de los fluorescentes, los televisores e inclusive las computadoras, afectando así los ritmos normales de recuperación en el sueño.

En mamíferos, el reloj endógeno se localiza en el hipotálamo ventral más precisamente en el núcleo supraquiasmático, Este núcleo sería el marcapasos principal existiendo osciladores secundarios en núcleos del hipotálamo anterior (núcleo paraventricular hipotalámico) y del hipotálamo tuberal (núcleo paraventricular talámico y el núcleo septal lateral). Estos núcleos reciben conexiones directas desde el marcapasos principal.

2. ASPECTOS GENERALES DEL SUEÑO

El sueño del ser humano, según criterios polisomnográficos (electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma) se divide fundamentalmente en sueño REM (R) (rapid eye movement) y en sueño NoREM (NREM); los que se repiten en cuatro o cinco ciclos por noche, a intervalos de 90-120 minutos (1, 2). El sueño NREM, caracterizado por una actividad electroencefalográfica sincronizada, comprende a su vez, tres etapas:

➤ Sueño superficial o sueño en etapa 1 (N1). El sueño en esta etapa es considerado una transición entre la vigilia y el sueño, y representa entre el 2 al 5% del tiempo total dormido.

➤ Sueño intermedio o etapa 2 (N2) se caracteriza por la presencia de una lentitud θ difusa basal, con lapresencia de husos de sueño y actividad de vértex, representando, en el adulto, el 45-55% del tiempo total dormido.

➤ Finalmente, el sueño profundo en etapa N3, se caracteriza por la presencia de ondas lentas δ , de amplio voltaje y representa el 15-20% de la noche. (Figura 2).

En la medida que las etapas del sueño NREM progresan, se requiere un estímulo cada vez más poderoso para despertar al individuo.

El sueño REM, caracterizado por una actividad electroencefalográfica más desincronizada y de bajo voltaje, por atonía muscular y por movimientos oculares rápidos, representa a su vez, el 20-25% del tiempo total dormido en el adulto y comprende componentes fásicos y tónicos. El componente fásico es controlado por el sistema simpático y se caracteriza por los movimientos oculares rápidos, contracciones musculares breves y por la variabilidad de la respiración. El componente tónico del sueño R, es controlado por el sistema parasimpático y se

caracteriza por ausencia de los movimientos oculares rápidos.

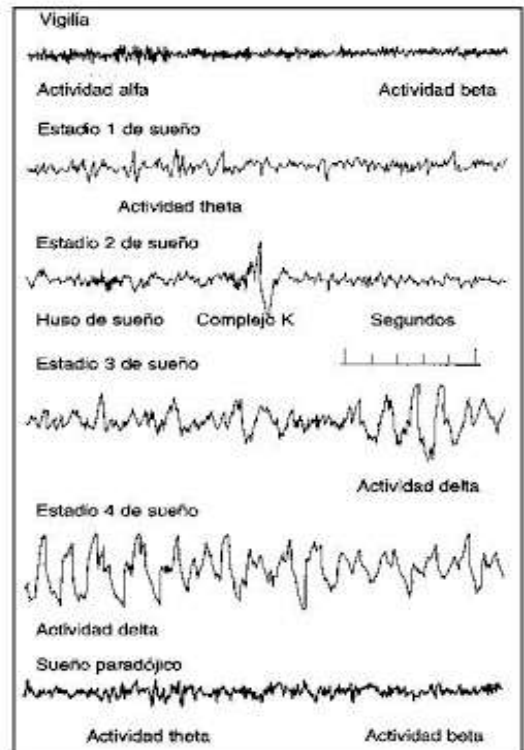


Figura 2. Características del EEG de las diferentes etapas del sueño.

En el adulto normal, el primer ciclo de sueño R, se produce a los 80-100 minutos de iniciado el dormir. Los adultos jóvenes habitualmente presentan cuatro a cinco períodos de sueño R a lo largo de la noche.

Es anormal para el adulto, iniciar el sueño a través del sueño R. Por el contrario, en los niños, hasta los 3 meses de vida, pueden comenzar el dormir a través del sueño R.

Por otra parte, en los mayores de tres meses de edad, el sueño R tiende a predominar la segunda mitad de la noche, a diferencia del sueño NREM, fase N3, el cual predomina la primera mitad de la noche.

La edad es un factor decisivo para la cantidad de horas de sueño. El recién nacido duerme entre 14 y 18 horas, el lactante entre 12 y 14 horas, el niño en etapa escolar entre 11 y 12 horas y en la edad adulta, la mayoría duerme entre 7 y 8 horas por noche. En otras palabras, es fisiológico que el número de horas dormidas vaya disminuyendo progresivamente a lo largo de la vida, pudiendo existir una diferencia de hasta 16 horas como promedio entre la niñez y

la edad adulta. En los ancianos, el número de horas de diferencia entre las horas de sueño propias v/s las horas de sueño de la niñez, es aún mayor.

Es bien conocido y aceptado que lo ideal es dormir entre 7-8 horas por noche para mantener una buena salud y bienestar, sin embargo, existe la evidencia práctica de que cada individuo debe satisfacer su **"cuota de sueño"** para sentirse bien. Se describen así personas con un patrón de **"sueño corto"**, que necesitan pocas horas de descanso nocturno, con una media de 5 horas; otros sujetos con **"patrón largo"**, que duermen más de 9 horas por noche; y los que tienen un **"patrón intermedio"**, que constituyen la mayoría de los individuos, los que duermen entre 7 y 8 horas.

TABLA 1. PATRÓN NORMAL DE SUEÑO EN EL SER HUMANO (1)			
	NIÑOS	ADULTO JOVEN	ADULTO MAYOR
Vigilia post inicio sueño	<5%	<5%	10-25%
Eficiencia de sueño	>90%	>90%	75-85%
Fase N1	Sueño quieto	2-5%	5-8%
Fase N2	Sueño quieto	45-50%	57-67%
Fase N3	Sueño quieto	13-23%	6-17%
Fase R	50%	20-35%	17-20%
Proporción sueño REM /NREM	50:50	20:80	20:80
Duración de ciclo de sueño REM/NREM	45-60 minutos	90-110 minutos	90-110 minutos
Tiempo total de sueño	14-16 horas	7-8 horas	7 horas

Tabla 1: Comparación de la cantidad y tipo de sueño a lo largo de la vida

3. NEUROFISIOLOGIA DEL SUEÑO

3.1 Núcleo supraquiasmático

El núcleo supraquiasmático recibe 3 aferencias principales:

- Los fotorreceptores de la retina proyectan directamente al núcleo supraquiasmático a través del tracto retino hipotalámico. Esta vía nerviosa lleva la información lumínica y media la sincronización de su actividad con el medio externo. Los neurotransmisores que median la acción de las neuronas de tracto retinohipotalámico son el glutamato y aspartato.

- El tracto retino hipotalámico envía colaterales al núcleo intergeniculado lateral, que a su vez inerva el núcleo supraquiasmático a través del tracto genículohipotalámico. Las neuronas del núcleo geniculado lateral contienen principalmente neuropéptido y se ha sugerido que el núcleo geniculado lateral integra información lumínica y no lumínica para el sistema de sincronización circadiana que modula la función del núcleo supraquiasmático.

- Las neuronas serotoninérgicas provenientes de los núcleos mesencefálicos del rafe inervan el núcleo supraquiasmático. La actividad de estas neuronas depende del estado de vigilia del individuo, ya que disparan de forma regular durante la vigilia, lentamente durante el sueño lento y están silentes durante el sueño REM. Se ha sugerido que esta aferencia modularía la sincronización producida por la información lumínica.

El núcleo supraquiasmático recibe, además, aferencias desde corteza cerebral, telencéfalo basal, tálamo, hipotálamo, órganos circunventriculares y tallo cerebral.

Estas aferencias transmiten información no-lumínica, principalmente relacionada con el estado en el que se encuentra el organismo.

Las eferencias del núcleo supraquiasmático son de dos tipos:

- Nerviosa: sus principales eferencias nerviosas proyectan al hipotálamo anterior e hipotálamo tuberal, ambos proyectan a órganos efectores. A su vez el hipotálamo anterior inerva, por medio de una vía multisináptica, a la glándula pineal y controla la síntesis de la hormona melatonina.

- Hormonal: la hormona melatonina se secreta de manera circadiana al torrente sanguíneo y sincroniza los ritmos de todo el organismo incluido el núcleo supraquiasmático.

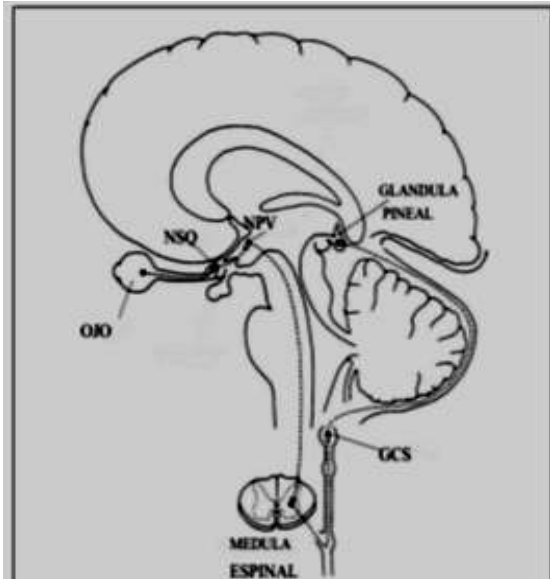


Figura 3: Esquema que muestra la conexión principal de retina a núcleo supraquiasmático (NSQ), y la conexión de núcleo supraquiasmático a glándula pineal; GCS, ganglio cervical superior; NPV, núcleo paraventricular del tálamo.

3.2 La melatonina en el sueño

La melatonina es a la vez mensajero hormonal del núcleo supraquiasmático y regulador de la actividad de este núcleo. Esta hormona se sintetiza a partir del triptófano en la glándula pineal. Una vez sintetizada se secreta a sangre, penetrando en diversos fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, ya que al ser una molécula lipofílica atraviesa la barrera hematoencefálica. La síntesis de la melatonina también se produce en otras áreas fuera de la glándula pineal como en retina, glándulas lacrimales o intestino, pero en estas áreas se le ha adjudicado una función paracrina, ya que la pinealectomía produce la casi desaparición de la melatonina circulante. La glándula pineal, ubicada en el epitálamo entre ambos tubérculos cuadrigeminos superiores, recibe información sobre la luz del

ambiente a través de la vía retina -núcleo supraquiasmático- proyecciones descendientes autonómicas a la columna intermedio cervical -ganglios simpáticos cervicales superiores- inervación simpática posganglionar pineal. La variación lumínica y oscuridad en la síntesis de melatonina es el hecho esencial que explica la participación de la glándula, en la fisiología de los ritmos biológicos; se entiende que la melatonina abre las puertas del sueño con el objetivo de inhibir la actividad promotora de la vigilia del núcleo supraquiasmático.

El ritmo circadiano de melatonina está influido por la edad, ya que las diferencias día/noche en la concentración de melatonina son de 3 a 5 veces más marcadas en los niños y son menores en ancianos (figura 4). La estación del año también afecta al ritmo circadiano de melatonina, en verano el comienzo de la secreción de melatonina se adelanta una hora y en invierno se retrasa. Otros factores que afectan al ritmo circadiano de melatonina son el ciclo menstrual, el tiempo diario de exposición al sol, el consumo de algunos fármacos como β -bloqueantes o benzodiacepinas, estrés o el ejercicio.

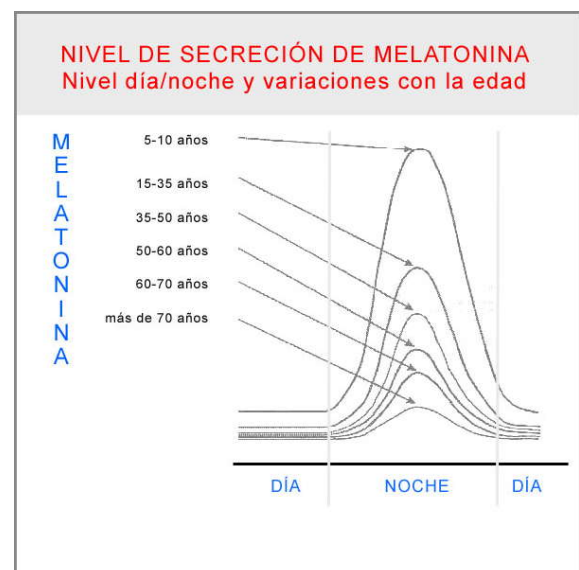


Figura 4: Niveles de melatonina en el ciclo circadiano y sus variaciones relacionadas con la edad.

3.3 Cortisol en el sueño

El ritmo circadiano del sueño puede verse afectado también por la exposición a la luz incandescente ya que en nuestro código genético reside la información de que cuando es de día se hace actividad y cuando es de noche, se debe descansar, el problema existe cuando, luego de la puesta del sol, nuestra piel continúa en contacto con luz de otros tipos como la de los fluorescentes, los televisores e inclusive las computadoras, afectando así los ritmos normales de recuperación en el sueño.

El cortisol es una hormona cuyo ritmo circadiano inicia con la salida del sol al amanecer, llega a su punto más alto alrededor de las 9 a.m. y de ahí comienza su lento descenso hasta alcanzar su nivel mínimo alrededor de las 6 p.m. con la puesta del sol, para subir de nuevo a las 6 a.m. con el amanecer. Como se ve, es una hormona dependiente de la luz solar, sin embargo esta hormona es también la hormona que se produce cuando el cuerpo se ve sometido a cualquier tipo de estrés (físico, mental, emocional, espiritual, químico, nutricional, electromagnético o térmico), es decir que sin importar de qué vía provenga el estímulo de estrés.

Cuando los niveles de cortisol por exceso de estrés son muy altos, aunque sea de noche, permanecerán elevados por un tiempo más allá que el de la puesta del sol, es decir, deberían haber llegado a su mínimo nivel alrededor de las 6 p.m., pero ahora llegarán a ese nivel tal vez una, dos, tres y hasta cuatro horas más tarde.

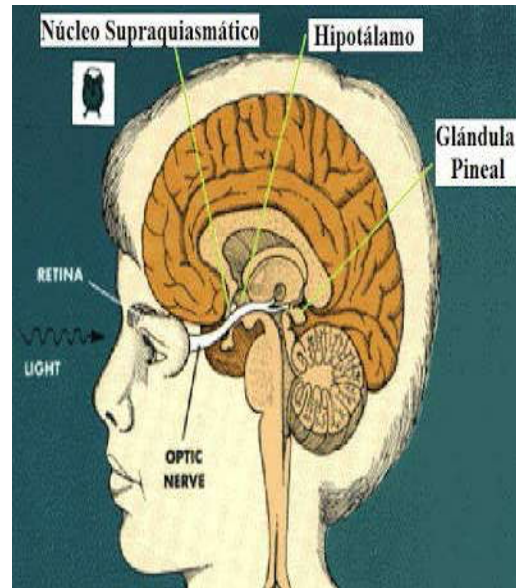


Figura 5: estructuras cerebrales que participan en la fisiología del sueño.

REFERENCIAS

- [1] Doctora Andrea Contreras (2013), "Sueño a lo largo de la vida y sus implicancias en la salud", Departamento de Neurología, Centro de Sueño, Clínica Las Condes. 24(3) 341-349.
- [2] Márquez de Prado G. Blanca (2004). "Ritmos circadianos y neurotransmisores: estudios en la corteza prefrontal de la rata", Universidad Complutense de Madrid. 1:1-15.
- [3] Saavedra J, Zúñiga L, Amézquita A, Vázquez J. (2013). "Ritmo circadiano: el reloj maestro" Morfolia Vol. 5 - No.3.
- [4] Davila Miguel (2011). "Neurofisiología y fisiopatología del sueño". Medicina del sueño, Universidad de Paris. Práctica privada. Bogotá 37: 1-12.
- [5] Tresguerres, J. Capítulo 12. "La vigilia y el sueño. En Fisiología Humana (pp.170-180). Madrid, España. Mc. Graw Hill Interamericana.

Neurofisiología de la percepción espacial

Yanira A. Sermin

QFB, Facultad de ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP72570, México.

Recibido el día 26 de Noviembre del 2014.

Resumen

El espacio es aquello que nos rodea, donde nos movemos y viene determinado por canales sensoriales como el visual, kinestésico, táctil, auditivo y laberíntico, principalmente, que permiten orientarse, localizarse, establecer relaciones espaciales entre objetos, con los demás, y para todo ello es imprescindible el movimiento funcional. El sujeto construye su espacio a la vez que desarrolla su motricidad. Sin movimiento no llegaría a la percepción espacial, y ésta permite desarrollar la motricidad, el esquema corporal y las capacidades cognitivas.

Palabras clave: *percepción espacial, sistema visual, áreas cerebrales.*

1. INTRODUCCIÓN

La percepción espacial, supone la comprensión y adaptación de nuestro cuerpo al espacio. Básicamente podemos definir la percepción espacial, como la comprensión y vivencia, del conjunto de relaciones de nuestro cuerpo en el espacio, los otros, los objetos y sus manifestaciones y cualidades.

Para Wallon (1984) psicólogo francés, la percepción espacial: es la toma de conciencia del sujeto de su situación y de sus posibles situaciones en el espacio que le rodea, su entorno y los objetos que en él se encuentran.

2. MARCO TEÓRICO DE LA PERCEPCIÓN ESPACIAL

2.1. Conceptos previos

Percepción: Es la función psíquica que permite al organismo, a través de los sentidos, recibir, elaborar e inter-

pretar la información proveniente de su entorno.

Espacio: Es el medio en el que nos movemos y transcurre el movimiento. Lo percibimos siempre que haya elementos que lo definan (un objeto cualquiera, un móvil, nosotros mismos, etc.). Así, el espacio se irá organizando a partir de datos muy pequeños, y lo percibimos fundamentalmente por la visión.

Canales espaciales: Son los medios que tenemos para percibir el espacio, como lo son:

- ❖ **Visual.** Es el más importante detector del espacio.
- ❖ **Auditivo.** Cobra especial importancia en ausencia del canal visual. Sin embargo los individuos que tienen visión no lo desarrollan suficientemente. Cuando queramos asegurar la comprensión y percepción del espacio habrá que potenciar este canal.
- ❖ **Canal kinestésico.** Los receptores kinestésicos dan una idea muy específica de los componentes que están en movimiento. Ej.: gracias al canal kinestésico podemos realizar un “vistazo” de nuestro alrededor sin que nuestros ojos vigilen.
- ❖ **Canal táctil.** También a través de él percibimos el movimiento. Es importante en los deportes de lucha.
- ❖ **Canal laberíntico.** Nos informa con gran precisión de las evoluciones de nuestro cuerpo en el espacio.

2.2. Evolución y categorización

Evolución de la espacialidad en el individuo: Analizaremos la espacialidad siguiendo una progresión de adquisición de distintos espacios, desde una localización

egocéntrica a una localización objetiva. Dicha progresión será desde el espacio propio, al espacio próximo y al espacio lejano. Basándonos en las teorías de Jean Piaget (1948), tendremos en cuenta los períodos o estadios dentro del desarrollo:

- ❖ **Espacio perceptivo:** Se desarrolla en los períodos sensoriomotriz (0 a 2 años) y preoperatorio (3 a 6 años). El niño construye su propio espacio. Se basa en la vivencia motriz y perceptiva inmediata que el niño posee del espacio, permitiéndole establecer implicaciones cada vez más complejas sobre el mismo.
- ❖ **Espacio representativo:** Período operatorio concreto (7 a 11) y operatorio formal (de 12 a 14 años). Elabora relaciones espaciales más complejas implicando la referencia de los puntos de vista sobre el mundo y de los otros con su propio cuerpo. Objetivación de los puntos de vista y juicios sobre las relaciones espaciales. Se presenta en la época del desarrollo del pensamiento lógico matemático y de la apertura creciente al mundo social.

La percepción espacial se desarrolla, por tanto, de forma progresiva de la siguiente forma:

1. **Espacio propio.** Localizarse a sí mismo.
2. **Espacio próximo.** Localizarse a sí mismo dentro de un espacio.
3. **Espacio lejano.** Localizar objetos en el espacio (sin necesidad de referirse a sí mismo).

2.3. Análisis de la percepción espacial

Introduciendo aspectos emocionales y afectivos.

- ❖ **Espacio físico:** El sujeto situado en el presente, necesita saber orientarse para establecer una relación con los seres y objetos del mundo exterior.
- ❖ **Espacio vivenciado:** Refleja la existencia de cada individuo y está representado por los diversos lugares en los que se mueve el individuo intencionadamente. Proyecta su vida emocional y afectiva. (Eugenia Trigo, 2000).

2.3.1 Organización espacial

“Conocimiento y toma de conciencia del medio y sus alrededores; es decir, la toma de conciencia del sujeto, de su situación y de sus posibles situaciones en el espacio que le rodea, su entorno y objetos que en él se encuentran” (Wal-

lon). La organización espacial es el resultado de establecer relaciones espaciales, organizando los movimientos en el espacio.

Tipos de espacialidad:

- ❖ **Orientación espacial:** Aptitud para mantener constante la localización del propio cuerpo tanto en función de la posición de los objetos en el espacio como para posicionar esos objetos en función de la propia posición (Castañer, 2001). Siguiendo la categorización de Piaget (1948), tendremos tres tipos de relaciones fundamentales. En este apartado de la espacialidad hablaremos de las primeras en aparecer en el niño: relaciones topológicas que son relaciones existentes entre el sujeto y el objeto.

Estas relaciones las dividimos en:

- Relaciones de orientación:
 - izquierda- derecha,
 - delante- detrás,
 - arriba- abajo...
- Relaciones de situación:
 - dentro-fuera,
 - encima- debajo,
 - interior- exterior...
- Relaciones de distancia:
 - cerca- lejos,
 - agrupación- dispersión...
- ❖ **Estructuración espacial:** Capacidad de orientar o situar objetos y sujetos. Aparecen las dos relaciones espaciales restantes, según la clasificación de Piaget:
 - Relaciones proyectivas: Concepto de superficie. Se fundamentan en la necesidad de relacionar los objetos entre sí, en función de una perspectiva dada.
 - Relaciones euclídeas: Relacionan los objetos entre sí y en relación a un sistema de referencia o coordenadas. Aparecen las medidas de longitud, volumen y de superficie.

3. PERCEPCIÓN VISUAL

La percepción es el proceso que nos permite, a través de los sentidos, recibir, interpretar y elaborar la información que proviene de nuestro entorno.

Percepción visual es, por tanto, el proceso mediante el cual captamos e interpretamos las imágenes.

- ❖ El registro de las imágenes depende de fenómenos y condiciones de tipo físico (luz, tipo de iluminación, atmósfera, tamaño, distancia, movimiento, etc.) y de la existencia de un órgano sen-

sible a la luz (el ojo). Si estamos a oscuras o tenemos los ojos cerrados, no vemos, no es posible la percepción visual.

- ❖ La interpretación de los datos visuales captados por el ojo la realiza el cerebro. Esta interpretación se elabora aplicando una serie de mecanismos (leyes perceptivas), comparando lo que vemos con lo que conocemos (reconocimiento de imágenes por la memoria visual) y realizando un juicio sobre lo que vemos que está condicionado por nuestras características psicológicas y culturales.

En el proceso de percepción visual, intervienen elementos físicos externos a nosotros como son: los objetos, las personas o los paisajes que nos rodean, la luz que los ilumina y las condiciones en que se realiza la observación (por ejemplo si hay niebla), también intervienen nuestros ojos que captan la luz y el sistema nervioso que transmite los datos al cerebro, es decir, órganos y sistemas que forman parte de nuestra anatomía y que funcionan de un modo determinado, por último, interviene nuestro cerebro que, a partir de los datos que recibe, elabora una interpretación de esos datos, esta interpretación es el resultado de un proceso psicológico interno relacionado con el conocimiento de los hechos y las cosas.

Ante cualquier imagen, nuestra mente debe realizar una serie de operaciones bastante complejas en un tiempo muy corto (fracciones de segundo). La mayor parte de estas operaciones se realizan sin que lo advirtamos, de manera que nos parece que el procesamiento de las imágenes es algo directo, automático, objetivo e igual para todo el mundo. Sin embargo, se debe identificar formas, colores, texturas, discriminar fondo y figura, comparar con lo ya conocido, detectar alguna señal de peligro, etc.

Cuando alguien ve algún objeto no solamente percibe su tamaño, su forma, su color, sino que es capaz también de determinar su posición con respecto a otros objetos. Este hecho constituye la percepción espacial. La posibilidad de la percepción espacial implica varios factores que se pueden dividir en dos grandes categorías: monoculares y binoculares. Los primeros son los que funcionan solamente con un solo ojo, mientras que los factores binoculares son los que operan con los dos ojos al mismo tiempo.

- ❖ Factores monoculares. Los siguientes factores son los que se perciben con la ayuda de cada ojo separadamente: superposición, brillantez, paralaje, elevación, color y distinción de contornos. Veamos brevemente cada uno de estos factores.
 - La superposición es la obstrucción parcial de un objeto por otro, dando la impresión de que el objeto parcialmente está en una posición más lejana (Figura

1). La impresión que se lleva uno es que el cuadrado oscuro está más cerca del observador que el cuadrado blanco.

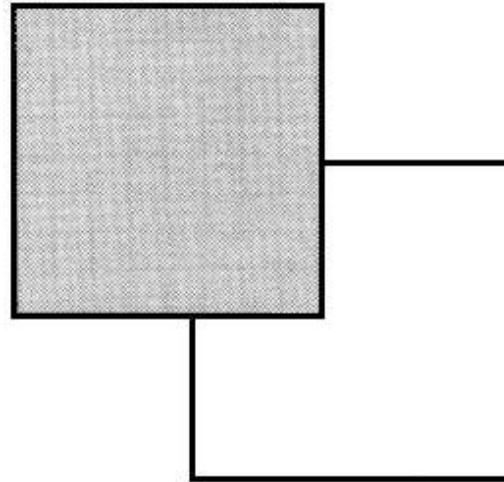


Figura 1. El cuadrado oscuro cubre parte del otro cuadrado. Decimos que el cuadrado oscuro está más cerca de nosotros.

El cerebro determina que el objeto que está parcialmente cubierto está detrás del objeto que cubre.

- La brillantez de un objeto es una sensación subjetiva que está relacionada con la intensidad de la radiación que llega a los ojos. Así, si un objeto emite luz con mucha intensidad lo percibimos en forma muy brillante. La brillantez es un factor que ayuda a determinar posiciones de objetos; mientras más brillante se vea un objeto nos parecerá que está más cerca de nosotros.
- El paralaje es el cambio de posición relativa de un objeto con respecto a otro. Por ejemplo, cuando una persona se mueve en un sentido, el observador tiene la impresión de que los objetos cercanos se mueven en el sentido opuesto, aun sabiendo que éstos están en reposo. Uno dice que ciertas partes pertenecen a un objeto debido a que al moverse, o mover la cabeza, estas partes presentan siempre el mismo ángulo visual; solamente cuando hay diferencias en los ángulos visuales percibimos que provienen de objetos distintos.

- La elevación se refiere al hecho de que un objeto, más alto que otro da la impresión de encontrarse más separado.
- El color también juega un papel, aunque indirecto, en la determinación de relaciones espaciales; el color ayuda a determinar qué partes pertenecen a un objeto y cuáles no le pertenecen. Colores iguales tienden a representar superficies continuas y por tanto, a un mismo objeto. Colores distintos tienden a separar unas áreas de otras. Estas distinciones ayudan de manera indirecta a la localización espacial. La separación entre colores implica contornos que ayudan a localizar al objeto; un contorno borroso nos da la impresión de que el objeto está muy lejano.

Hemos de mencionar que en la operación de la visión los factores mencionados se presentan de manera simultánea; cada uno de ellos no opera individualmente. De hecho, cada factor ayuda a los otros para que el cerebro tenga más elementos a fin de determinar relaciones espaciales de los objetos.

- ❖ Factores binoculares. Éstos son factores que quedan determinados por la acción conjunta de los dos ojos. Resultan de la comparación que hace el cerebro de las imágenes que se forman en cada una de las retinas: se comparan sus formas, tamaños y posiciones. En general, las dos imágenes que del mismo objeto se forman en cada una de las retinas son ligeramente distintas una de la otra, debido a que las retinas están separadas. Estas diferencias las percibe el cerebro y le permiten tener indicaciones que le ayudan en la localización espacial.

El efecto de factores binoculares, también ayuda al cerebro en la percepción de profundidad, que da lugar a la sensación de tres dimensiones, o sea, espacial. Después de todo, las imágenes que se forman en la retina ocurren sobre una superficie; es decir, las imágenes son en dos dimensiones. Las diferencias entre las imágenes formadas en las dos retinas dan indicadores que finalmente nos permiten tener la sensación de tres dimensiones o estereoscópica.

4. PROCESOS NEUROFISIOLÓGICOS EN LA PERCEPCIÓN ESPACIAL

El psicólogo Melvyn Goodale es famoso por sus trabajos sobre los circuitos neurológicos de la visión. Es-

pecialmente importante, es su labor sobre la existencia de dos circuitos visuales diferentes, el circuito ventral y el circuito dorsal.

El circuito dorsal es el camino que sigue la información visual dentro de la corteza cerebral. En este circuito se procesa la información relativa a la disposición espacial, es decir, la información que nos permite reconocer la ubicación de los objetos en el espacio (Figura 2).

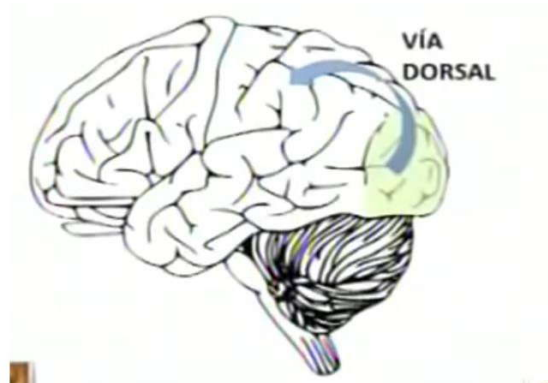
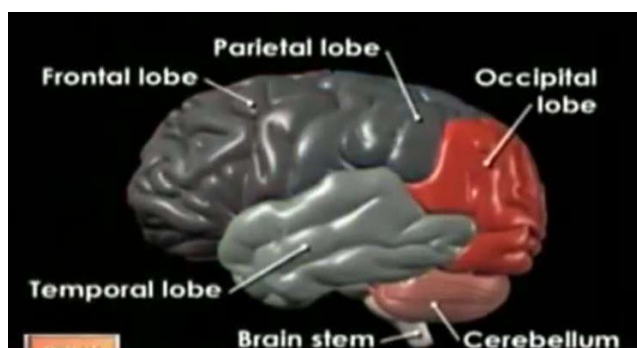


Figura 2. El lóbulo occipital encargado de procesar información visual, se conecta con el lóbulo parietal y provee información sobre el “dónde”, permitiéndonos ubicar objetos en el espacio, a este circuito de intercambio de información se le denomina circuito dorsal.

Por otro lado el circuito ventral está asociado al reconocimiento de la forma de los objetos y su representación. (Figura 3).

Ambos circuitos trabajan separadamente dándonos información que, combinada, nos permite ver e identificar los objetos (circuito ventral) pero también cogerlos y manipularlos adecuadamente (circuito dorsal).

El sistema motor también interviene en el proceso de la percepción espacial, al tomar objetos que se presentan en el blanco visual o táctil.

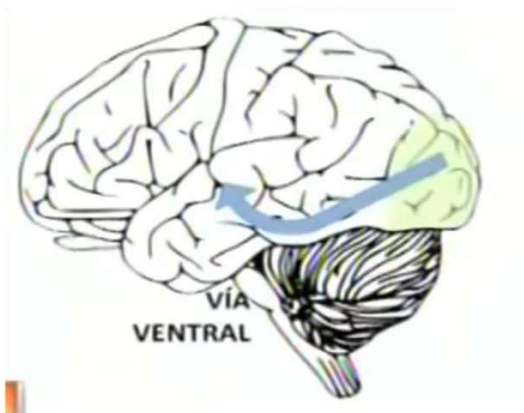
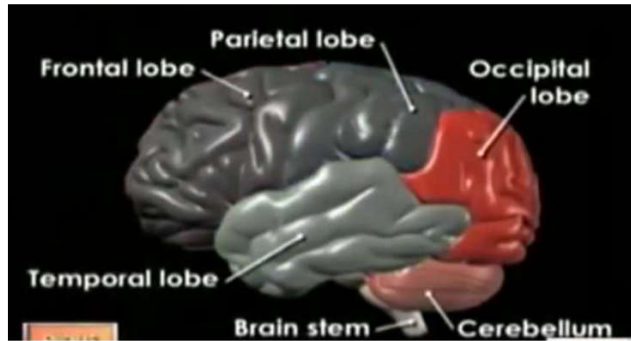


Figura 3. El lóbulo occipital encargado de procesar información visual, se conecta con el lóbulo temporal y provee información sobre el “que”, aportando datos sobre la forma y características de los objetos para poder identificarlos, a este circuito de intercambio de información se le denomina circuito ventral

En todo acto motor voluntario deben distinguirse los siguientes aspectos inherentes a su concreción: 1) debe identificarse espacialmente el objeto del acto motor, el que debe despertar el interés y motivación; 2) se debe diseñar un plan de acción motor para obtener el objeto deseado; 3) se debe ejecutar el plan de acción con coordinación de las diferentes vías descendentes motoras que influyen sobre la “vía final común” de las motoneuronas espinales.

Estas tres fases: identificación del blanco, plan de acción y ejecución, son gobernadas por distintas zonas de la corteza cerebral (Figura 4).

- ❖ La corteza motora primaria: es la responsable de la ejecución del plan motor voluntario y con propósito.
- ❖ La corteza premotora: participa en las fases iniciales de los movimientos de orientación hacia el blanco visual o táctil. Es fundamental en la génesis de los movimientos con marco de referen-

cia en el espacio extrapersonal.

- ❖ El área motora suplementaria: participa en la programación de las secuencias motoras y es fundamental en la génesis de los movimientos con marco de referencia en el espacio intrapersonal.
- ❖ La corteza parietal posterior: proporciona información cortical espacial sobre el blanco visual o táctil del movimiento voluntario. Esta porción de la corteza cerebral participa en la decodificación de los estímulos sensoriales utilizados para guiar el movimiento de los miembros.

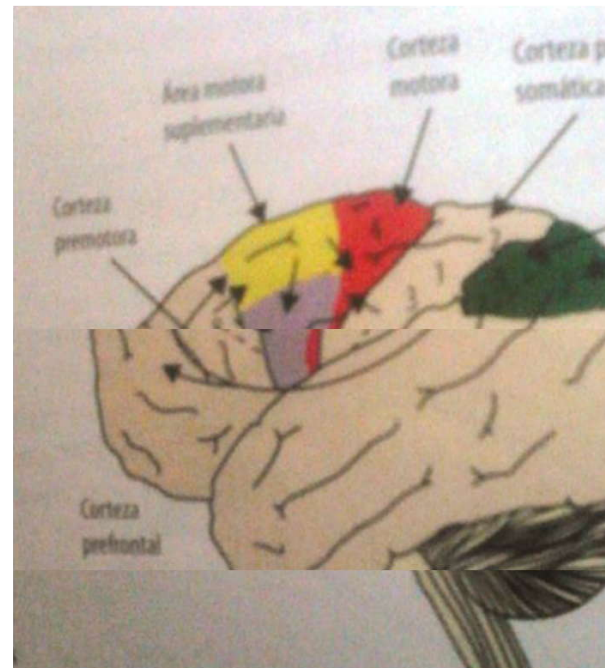


Figura 4. Conexiones cortico corticales entre áreas motoras y sensoriales

REFERENCIAS

1. Álvarez, N., de la Fuente, D., Gallego, M., & Gutiérrez, C.. (mayo 10, 2007). Percepción espacial. noviembre 12, 2014, de CAFYD Sitio web: <http://jorgegarciajomez.org/documentos/percepcionespacial.pdf>
2. Barja, M.. (junio 30, 2008). Un ojo para ver y otro para tocar, los circuitos cerebrales de la visión. noviembre 12, 2014, de De Psicología Sitio web: <http://depsicologia.com/un-ojo-para-ver-y-otro-para-tocar-los-circuitos-cerebrales-de-la-vision/>

3. Caballero, L.. (marzo 15, 2011). Percepción espacial. noviembre 12, 2014, de Educación física de base. Salvador Vinuesa, Córdoba. Sitio web: http://tecnologiaedu.us.es/cursos/35/html/cursos/t03_luiscaballero/3-4.htm

4. Diaz, A.. (junio 1, 2010). Percepción visual. noviembre 12, 2014, de Revista Digital "Innovación y Experiencias Educativas" Sitio web: http://www.csi-csif.es/andalucia/modules/mod_ense/revista/pdf/Numero_31/ALVARO_DIAZ_2.pdf

5. ILCE. (junio 14, 2009). Percepción espacial. noviembre 12, 2014, de Instituto Latinoamericano de la Comunicación Educativa Sitio web: http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen2/ciencia3/073/htm/sec_12.htm

6. Tresguerres, J.. (2010). *Capítulo 6. Sistema Motor I: Médula Espinal. Tono Muscular: Control de la Postura y del Equilibrio. Generación del Movimiento.* En Fisiología Humana (pp.143-145). Madrid, España.: Mc. Graw Hill Interamericana.

FISIOLOGÍA DE LOS RECEPTORES A PROLACTINA

Alan Vázquez -Tolteca

*QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 72570, México
12 de noviembre del 2014*

RESUMEN

La fisiología de la prolactina es sin duda alguna, indispensable para los procesos de producción de leche materna pero además juega un papel muy importante en el desarrollo sexual y en el sistema inmune.

1.- INTRODUCCIÓN

Todas las mujeres que no amamantan y los hombres tienen una secreción tónica de prolactina con un ciclo diurno y una concentración máxima durante el sueño.

La prolactina está relacionada con la hormona del crecimiento y cumple funciones en otros procesos asociados y no asociados con la reproducción.

La prolactina se sintetiza en el endometrio uterino durante los ciclos menstruales normales.

La prolactina aumenta la proliferación de linfocitos T al aumentar tanto la secreción de interleucina, como la respuesta de las células a este importante factor proliferativo linfocitario.

La prolactina ejerce su acción sobre receptores de membrana que tienen una gran homología con los de GH y de otras hormonas y mediadores tetrahelicales. Estos receptores son glucoproteínas con un peso molecular aproximado a 75 KDa.

La transducción de señales se da cuando la prolactina se une al receptor, el cual pasa por una dimerización y por lo tanto se recluta una

Tirosincinasa (JAK 2) así como la activación de factores de transcripción de tipo STAT.

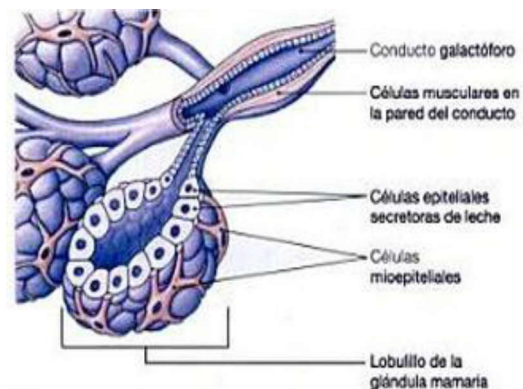


Figura 1 células lactotropas

2.- RECEPTOR CELULAR

La vía de STAT es una vía de activación del gen de la caseína activado por la prolactina. El gen de la caseína es activado durante la última fase (lactogénica) del desarrollo de la glándula mamaria, y su señal es la secreción de la hormona prolactina a partir de la glándula hipófisis. La prolactina causa la dimerización de los receptores de prolactina en las células epiteliales de los conductos mamarios. Una proteína JAK específica (JAK2) está enganchada al dominio citoplasmático de estos receptores. Cuando los receptores unen prolactina y se dimerizan, las proteínas JAK se fosforilan entre sí y a los receptores dimerizados, activando la actividad cinasa inactiva de los receptores. Los receptores activados agregan un grupo

Fosfato a un residuo tirosina de una proteína STAT específica, en este caso STAT 5. Esto le permite a la STAT 5 dimerizarse, translocarse en un núcleo y unirse a regiones particulares del DNA.

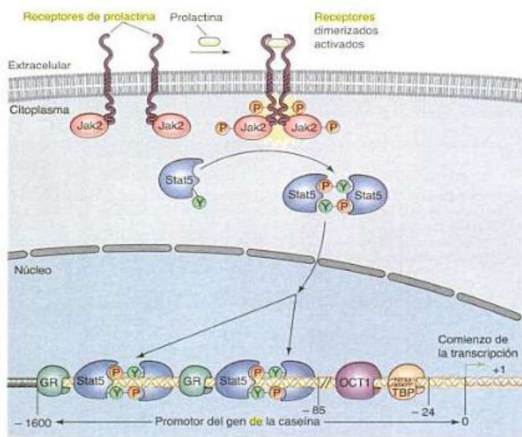


Figura 2 vía de STAT

Distintos neuropéptidos estimulan la secreción de prolactina, entre los que se incluyen la TRH, la Oxitocina, el VIP, la Angiotensina II, la neurotensina y el PACAP. Ninguno de ellos estimula la secreción de prolactina de manera específica.

El péptido denominado PRC (prolactin releasing peptide) tiene receptores específicos en las células lactotropas. El PRP se une a estos receptores con una alta afinidad y aumenta la actividad de la adenilciclase.

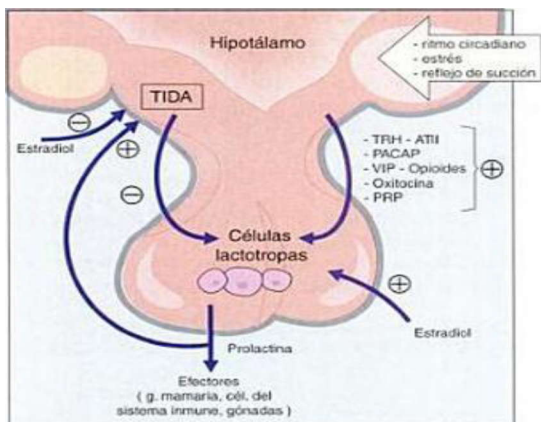


Figura 3 secreción de prolactina ejercida por el hipotálamo.

3.- REGULACIÓN

En el hipotálamo la prolactina se sintetiza de manera independiente de la hipófisis. La regulación de la síntesis y secreción hipotalámica de la prolactina responde a estímulos similares a la hipófisis.

La prolactina es secretada en pulsos y presenta un ritmo de secreción con niveles máximos durante la noche.

Los estrógenos y la angiotensina II incrementan la liberación de prolactina hipotalámica y por lo tanto el VIP aumenta los niveles de ARNm, pero sin embargo la TRH no provoca ningún efecto.

La regulación de la prolactina tiene un mecanismo diferente a las demás hormonas adenohipofisiarias. Esta hormona está sometida a un control negativo tónico permanente de la dopamina proveniente de la región hipotalámica.

Por otro lado la secreción de prolactina es estimulada por la secreción de TRH. Diversos hechos inducen al hipotálamo a disminuir la secreción de dopamina aumentando consecuentemente la producción de prolactina. Entre éstos se encuentran el estímulo de succión y cualquier otro estímulo a nivel del pezón y situaciones que ocasionan estrés (cirugía, enfermedades graves incluso una punción venosa para tomar el examen).

Existen múltiples agentes farmacológicos que pueden influir en la secreción de prolactina ya sea por inhibir la síntesis de dopamina (lo que lleva a un aumento de la secreción de prolactina) o por ser agonistas dopaminérgicos como ocurre con la L-Dopa o bromocriptina. Estos últimos disminuyen la secreción de prolactina.

4.- ESTUDIOS EN ANIMALES DE LABORATORIO

En un estudio hecho en ratones de laboratorio del sexo masculino con genes inactivados que carecen de prolactina o de un receptor para prolactina, mostraron una marcada reducción de la fertilidad.

Esto dio como inicio a la posibilidad de que algunos receptores de prolactina pueden hallarse de manera importante en las gónadas de los roedores. Esto indica que si se lleva a un estímulo, es posible que la secreción de prolactina induzca a la producción de células sexuales.

También de manera independiente al administrar estrógenos a los roedores, se supo que los niveles elevados de prolactina van relacionados con la síntesis de los mismos.

5.- CONCLUSIÓN

La prolactina tiene su origen en la hipófisis como respuesta al estímulo de succión; durante la noche sus producción es mayor, ante la misma intensidad del estímulo, su acción fundamental es la de producción de leche, pero también esta involucrada en diferentes procesos, uno de ellos, el sistema inmune.

La prolactina se secreta con ritmos cardiacos en la adenohipófisis y se encuentra bajo un control hipotalámico. Esta hormona aumenta la producción de hormonas sexuales por el ovario, testículos, suprarrenales. También estimula la secreción de la hormona del crecimiento.

REFERENCIAS

[1] Gilbert, S. F., & Singer, S. R. (2005). *Biología del desarrollo*. Buenos Aires: Médica Panamericana.

[2]
<http://www.webfisio.es/fisiologia/endocrino/extos/prolactina.htm>

[3] Strand, F. L. (2008). *Fisiología humana: Un enfoque hacia los mecanismos reguladores*. México [etc.: Interamericana.

[4] *Biología del desarrollo*
Escrito por Scott F. Gilbert

Fisiología de la memoria

Luis Enrique Rios Cruz

QFB, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP, Puebla CP 22570, México

Recibido, 26 de Marzo del 2014

RESUMEN

La memoria es un fenómeno cerebral y al mismo tiempo un fenómeno de la mente que permite al organismo codificar, almacenar y recuperar la información adquirida.

Es resultado de las conexiones sinápticas repetitivas entre neuronas de las redes neuronales. Son procesos llevados a cabo en la corteza cerebral, dan la capacidad de realizar actividades sensitivas y motoras.

En el proceso de memoria, la información que ingresa por las vías sensoriales es codificada y llevada a la corteza cerebral, almacenando la información y permitiendo su recuperación posterior. Involucra áreas corticales, áreas del tálamo, sistema límbico y formación reticular, entre otros.

El proceso cognitivo es vulnerable y ocurren trastornos que afectan la vida de las personas.

Palabras clave: Memoria, sistema límbico, neuronas, neurotransmisores, sinapsis.

1. INTRODUCCIÓN

La memoria es sólo una de las tantas y tan complejas funciones de nuestro cerebro. Aunque bien sabemos que no se trata de una característica exclusiva de nuestra especie, también sabemos que nosotros la hemos desarrollado como ninguna otra y nos ha permitido evolucionar como la más compleja de todas pero en realidad alguna vez nos hemos preguntado ¿qué es la memoria?

La memoria interviene en todos los procesos mentales: pensamos, hacemos juicios críticos, resolvemos problemas y damos opiniones, un complicado sistema dinámico de almacén único y diferente en cada individuo. Es básicamente una función cerebral, un fenómeno de la mente que permite al organismo codificar, almacenar y recuperar información. Surge como resultado de complejas conexiones sinápticas repetitivas entre las neuronas, en el sistema nervioso central del cerebro de cada uno de nosotros.

2. ¿QUÉ ES LA MEMORIA?

La memoria se define como la habilidad o la capacidad de nuestro cerebro para guardar almacenar, codificar, retener y posteriormente recordar datos e información sobre experiencias de toda índole. Somos quienes somos gracias a lo que aprendemos y recordamos. Sin memoria no somos capaces de percibir, aprender o pensar, no podríamos expresar nuestras ideas y no tendríamos una identidad personal, porque sin los recuerdos sería imposible saber quiénes somos y nuestra vida perdería sentido.

3. CLASIFICACIÓN DE MEMORIA

3.1. Memoria sensorial

Es la capacidad de registrar información a través de los sentidos. El mecanismo de la memoria tiene gran capacidad para procesar una alta cantidad de información al mismo tiempo pero durante un lapso relativamente corto después de haber recibido el estímulo, se desarrolla entre los 200 y 500 mseg. Los principales sentidos que trabajan en la memoria sensorial son los de la visión y el oído.

3.2. Memoria a corto plazo

También conocida como memoria operativa, se desarrolla cuando la información queda registrada a partir de la interacción con el medio. Aunque esta herramienta de obtención de información está disponible por más tiempo que la memoria sensorial, la capacidad de absorber datos no supera los 7 elementos por cada 10 segundos.

3.3. Memoria a largo plazo

La memoria a largo plazo es como un vivo almacén de información y nos referimos a esta cuando hablamos de la memoria en general.

Es donde se almacenan las experiencias, los recuerdos vividos, lo que sabemos acerca del mundo, conceptos, estrategias de vida, etc., básicamente, allí reside todo lo que conocemos.

4. ESTRUCTURAS CEREBRALES

QUE INTERVIENEN EN LA MEMORIA

A diferencia de Aristóteles, que creía que los recuerdos eran espíritus que viajaban por la sangre hasta el corazón, hoy podemos comprobar con un escáner electrónico lo que son en realidad: conexiones entre neuronas (Figura 1).

Los neuropsicólogos investigan los mecanismos que convierten la actividad bioquímica de las neuronas en experiencias subjetivas, emociones, recuerdos y pensamientos. Por eso cartografían el cerebro con técnicas que permiten visualizar la actividad cerebral de las personas mientras piensan o recuerdan.

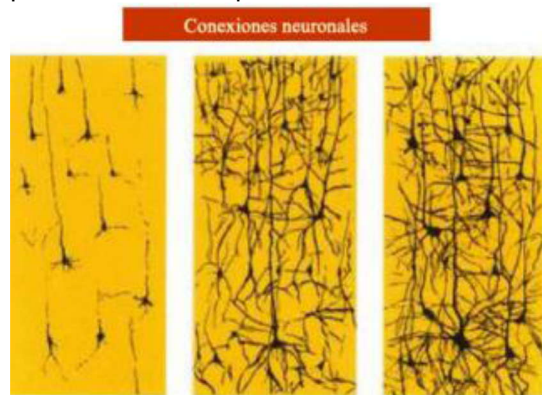


Figura 1. Neuronas de la corteza cerebral humana.

La memoria no es una identidad unitaria y homogénea (no existe un lugar concreto en el cerebro donde se almacenen los recuerdos), sino que consta de varios sistemas que nos permiten adquirir, retener, y recuperar la información que nos llega del entorno. Además de la corteza están implicadas en la memoria otras zonas, como el sistema límbico. Se ha comprobado que el hemisferio derecho procesa la información visual y el izquierdo la verbal. La capacidad para recordar imágenes es mayor que la de retener palabras.

4.1. Lóbulos del cerebro

El cerebro humano puede dividirse en dos partes más o menos simétricas denominadas hemisferios.

Cada hemisferio puede dividirse en 4 lóbulos diferentes (Figura 3):

-Lóbulo Occipital (rosa). Reside la corteza visual y por lo tanto está implicado en nuestra capacidad para ver e interpretar lo que vemos.

-Lóbulo Parietal (amarillo). Este tiene un importante papel en el procesamiento de la información sensorial procedente de varias partes del cuerpo, el conocimiento de los

números y sus relaciones y en la manipulación de los objetos.

-Lóbulo Temporal (verde). Las principales funciones que residen tienen que ver con la memoria. El lóbulo temporal dominante está implicado en el recuerdo de palabras y nombres de los objetos.

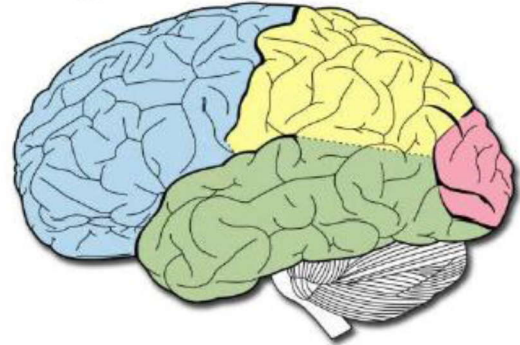


Figura 3. Lóbulos cerebrales humanos.

4.2. Cerebelo

El cerebelo es la estructura localizada en la parte posterior del cerebro, cerca de la médula espinal (Figura 4).

A nivel psicológico desempeña un papel en el aprendizaje motor y los recuerdos procedimentales. Por lo que intervendrán en el apartado de la memoria procedimental empleado en las habilidades que requieren un grado de coordinación y control de motricidad. Algunos ejemplos de habilidades relacionadas con la memoria procedimental podrían ser: aprender a tocar un instrumento musical, o a conducir un vehículo. Las personas con amnesia global transitoria que tienen dificultades para crear recuerdos nuevos y/o recordar sucesos pasados pueden, en ocasiones, conservar la capacidad de ejecutar piezas musicales complejas, lo que sugiere que la memoria procedimental está completamente dissociada de la memoria consciente, también conocida como memoria explícita.

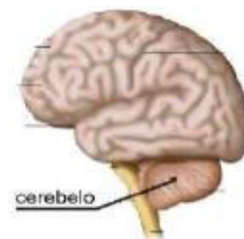


Figura 4. Localización del cerebelo.

4.3. Sistema límbico

El sistema límbico (Figura 5) está compuesto por un conjunto de estructuras cuya función está relacionada con las respuestas emocionales, el aprendizaje y la memoria. Nuestra personalidad, nuestros recuerdos y en definitiva el hecho de ser como somos, depende en gran medida del sistema límbico.

Los componentes de este sistema son: amígdala, tálamo, hipotálamo, hipófisis, hipocampo, el área septal (compuesta por el fórnix, cuerpo calloso y fibras de asociación), la corteza orbitofrontal y la circunvolución del cíngulo.

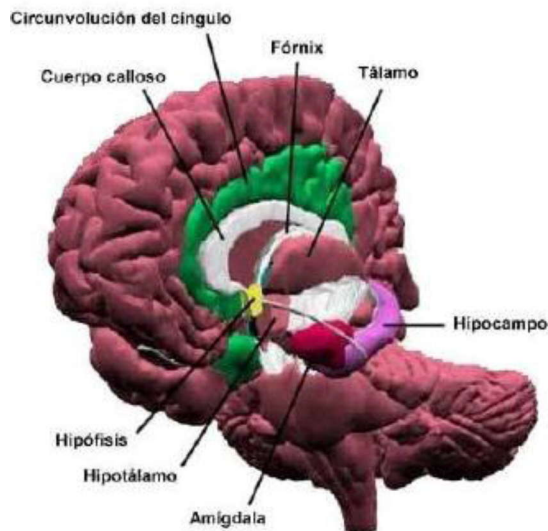


Figura 5. Sistema límbico en el cerebro

4.3.1. Hipocampo

Es una estructura interna media temporal con forma de caballito de mar (de ahí su nombre), recibe información sensorial de muchas modalidades y que además tiene una organización muy compleja tanto vertical como horizontal. La principal función del hipocampo es la de la consolidación de la memoria y el aprendizaje. Una lesión en esta zona produce amnesia *anterógrada*, es decir de los acontecimientos ocurridos después de la lesión, afectando así a los recuerdos de hechos específicos pero curiosamente no afecta al aprendizaje de nuevas capacidades o habilidades.

Por ejemplo, una persona podría aprender a montar en bicicleta después de la lesión pero no recordaría haber visto nunca una bicicleta.

4.3.2. Tálamo

Es la región más grande del diencefalo (dos masas esféricas de tejido gris) dentro de la zona

media del cerebro entre los dos hemisferios cerebrales.

Es un centro de integración de gran importancia que recibe las señales sensoriales y donde las señales motoras de salida pasan hacia y desde la corteza cerebral. El tálamo es el principal centro de relación entre la médula y el cerebro, en él terminan todas las vías sensitivas importantes y con su mediación se produce la respuesta emocional a las sensaciones.

La función del tálamo es la de integrar actividades sensoriales y motoras, también interviene en el despertar, la conciencia, en la conducta afectiva y la memoria.

4.3.3. Amígdala

Es un conjunto de núcleos de neuronas localizadas en la profundidad de los lóbulos temporales de los vertebrados complejos, incluidos los humanos. La amígdala forma parte del sistema límbico, se encarga principalmente de la formación y almacenamiento de memorias asociadas a sucesos emocionales.

5. NEURONAS QUE INTERVIENEN

Las investigaciones se centran en los circuitos neuronales involucrados en el proceso de la memoria. Si el cerebro no percibe algo, tampoco lo recordará (lógico) pero tampoco podrás pensar en lo que tu cerebro nunca registró.

Para pensar es necesario recordar. Veamos entonces como es que el cerebro registra la información que le llega. Las neuronas son las células más importantes, ya que conducen las señales eléctricas que determinan el movimiento muscular, las emociones, la palabra, los pensamientos y la memoria. Las neuronas que están situadas en el cerebro forman un espacio al que se le llama sinapsis (Figura 6), las neuronas y sus prolongaciones emiten señales eléctricas para transmitir sus mensajes, estas señales son transformadas en señales químicas gracias a los neurotransmisores. La señal química se transforma otra vez en eléctrica y así puede seguir emitiendo el mensaje, el proceso termina en la corteza cerebral allí las neuronas traducen el mensaje y produce la sensación correspondiente.

Al aprender la mente codifica cada recuerdo en las redes neuronales; luego las neuronas se ramifican para crear nuevos circuitos formando conexiones suplementarias.

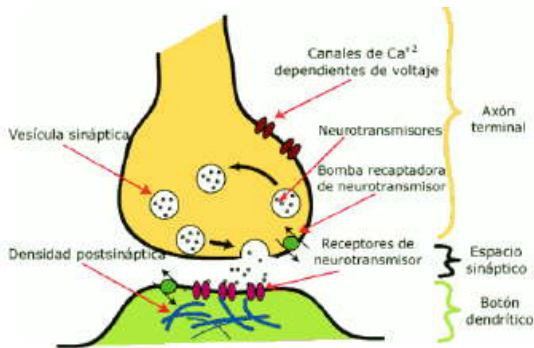


Figura 6. Sinapsis química

6. NEUROTRANSMISORES QUE PARTICIPAN

Un neurotransmisor es una biomolécula que transmiten información de una neurona a otra consecutiva, unidas mediante una sinapsis. Estos se encuentran almacenados en las vesículas sinápticas del terminal presináptico

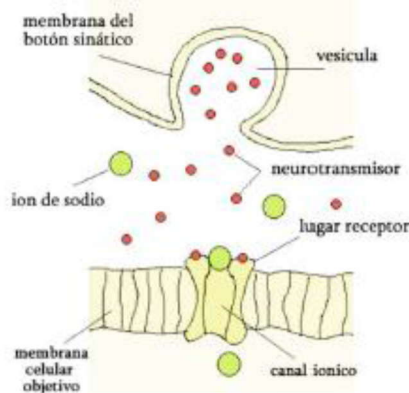


Figura 6. Neurotransmisores.

El neurotransmisor se libera por las vesículas en la extremidad de la neurona presináptica durante la propagación del impulso nervioso, atraviesa el espacio sináptico y actúa cambiando el potencial de acción en la neurona siguiente (denominada postsináptica) fijándose en puntos precisos de su membrana plasmática.

6.1. Acetilcolina

Es un neurotransmisor excitatorio, dispara a contracción muscular y estimula la secreción de ciertas neuronas. En el SNC se relaciona con atención, enojo, agresividad, sexualidad y sed, entre otras cosas.

La acetilcolina desempeña un rol importante en la memoria a corto plazo y en el aprendizaje. Norman Weinberger, autor del estudio que determinó la relación entre la memoria y la acetilcolina, señaló que ese estudio fue el primero en demostrar que la estimulación directa

en una región del cerebro tiene el control del grado de detalle de la memoria. También afirmó que la acetilcolina asiste en la función de la creación de nuevos recuerdos por medio del envío de señales a otras partes del cerebro.

6.2. Glutamato

Es un neurotransmisor que se encuentra en abundancia en el cerebro. Este mensajero químico interviene en el procesamiento del aprendizaje y la formación de la memoria. Los pacientes con apoplejía y con Alzheimer producen grandes cantidades de este neurotransmisor y esto provoca una afección denominada excitotoxicidad, que es un proceso de sobrecarga de glutamato que genera efectos perjudiciales sobre las células cerebrales del paciente y afecta al aprendizaje y la memoria. Las células afectadas se dañan o mueren debido a esta sobreproducción.

6.3. Serotonina

Aminoácido precursor: triptófano. Contribuye a varias funciones como regulación de la temperatura corporal, el sueño, apetito, el humor y el miedo. Ayuda a la memoria visual y la percepción.

6.4. Norepinefrina

Importante para la atención, las emociones, el dormir y soñar y el aprendizaje.

6.5. GABA (ácido gama-aminobutírico)

Del tipo inhibitorio, se encuentra ampliamente distribuido en las neuronas de la corteza. Colabora en el control motor, la visión y muchas otras funciones cerebrales. También regula la ansiedad.

Ayuda a organizar la memoria especialmente la verbal.

7. EL OLVIDO

El olvido es la imposibilidad de acceder a los contenidos de la memoria, más que la destrucción del recuerdo.

8. DISTORSIONES Y ALTERACIONES DE LA MEMORIA

Podemos distinguir entre distorsiones y alteraciones de la memoria.

-Distorsiones: toda persona olvida nombres, fechas y acontecimientos. Este olvido es normal y nadie debe alarmarse.

-Alteraciones: pueden ser traumáticas.

8.1. Distorsiones en la memoria

Se han señalado siete fallos comunes de la memoria:

-Tiempo. La memoria se debilita con el paso de los años.

-Distracción. Estamos preocupados por otros asuntos y no atendemos a lo que debemos recordar (una cita, las llave).

-Bloqueo. No podemos recordar el nombre de un amigo al que nos encontramos por la calle.

-Atribución errónea. Confundir la fantasía con la realidad, recordar cosas que no han pasado.

-Sugestibilidad. Tendencia de incorporar información engañosa, procedente de fuentes externas, a los recuerdos personales.

-Propensión. Nuestros conocimientos y creencias actuales influyen en el modo de recordar el pasado.

-Persistencia. Consiste en recordar sucesos del pasado que preferiríamos desterrar de la mente, porque están ligados a nuestra vida emocional.

8.2. Alteraciones de la memoria

La amnesia es la pérdida total o parcial de la memoria, originada por el estado neurológico de la persona o por causas psicológicas. Hay varios tipos de amnesia:

-Amnesia anterógrada: es la incapacidad para adquirir nueva información y recordar los sucesos producidos después de una lesión cerebral (Alzheimer).

-Amnesia retrógrada: es la incapacidad de recordar el pasado, los hechos producidos antes de la lesión cerebral.

-Amnesia psicógena. Debido a un trauma (violaciones, torturas) las personas no recuerdan lo anterior y lo posterior a lo sucedido, ni el suceso concreto.

-Demencia senil. Trastorno degenerativo del cerebro.

-Amnesias funcionales. El estrés, la ansiedad, las emociones negativas tienen una influencia en la memoria. Por ejemplo, un estudiante puede quedarse en blanco en un examen oral, o un actor puede olvidar su papel.

REFERENCIAS

[1] Fer P. (2012). ¿Qué es la memoria humana? <http://www.ojocientifico.com/2011/01/15/que-es-lamemoria-humana>.

[2] Ruíz M, Varela M, Ávila Acosta MR, Fortou TI (2005) ¿Que es la memoria. La memoria: definición, función y juego para la enseñanza de la medicina (1a. Ed.) Argentina, Buenos Aires Argentina: Medica Panamericana, pp.19-20.

[3] Sistema límbico. Atlas general. <http://www.psicoactiva.com/atlas/limbic.htm>.

[4] Funcionamiento d la memoria. Concepto de la memoria. <http://www.monografias.com/trabajos13/lamemor/lamemor.shtml>

[5] Bruzzano Carole. Neurotransmisores que cumplen un rol importante en la memoria http://www.ehowenespanol.com/neurotransmisorol-importante-memoria-info_214213/.

[6] Los neurotransmisores, las hormonas y la memoria según Braverman. <http://nootropicos.blogspot.mx/2005/12/losneurotransmisores-las-hormonas-y.html>.

[7] Bases neuronales de la memoria. El desarrollo de la memoria infantil. <http://desarrollodelamemoria.wikispaces.com/10.+Base+s+Neuronales+de+la+Memoria>.

[8] Noel, G, Natalia, A y Viviana (2012). Memoria. Cerebro y memoria (pp.35-46). Argentina, Buenos Aires. Laboratorio de Neurobiología de la Memoria, Departamento Fisiología, Biología Molecular y Celular y Naturales (FCEyN). Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina: UNESCO Montevideo.

[9] Monge S (2009). Lóbulos del cerebro y sus

funciones. Neuromarca.
<http://neuromarca.com/blog/los-lobulos-del-cerebro-ysus-funciones/>.