

Capítulo 4 PARTE 1/3

4.1 LAS CELULAS LOS EPITELIOS Y LA REGULACION DE LOS FLUJOS DE AGUA, DE SOLUTOS Y DE LOS PRODUCTOS DE SECRECION

En la parte final del Capítulo 2 se señaló que los epitelios son algo más que un conjunto de células y que presentan características muy notables, en especial por la **polaridad** de las caras de las células que los componen. Lo que nos corresponde decir ahora es que estos epitelios no sólo nos **protegen** de mezclarnos con el medio ambiente, sino que **regulan** qué y cuánto incorporamos a nuestro medio interno. Así, un sapo metido en su charco no bebe agua por la boca, sino que incorpora por la piel, un epitelio, agua y sales. De cuánta agua y sal depende si el sapo logra su **balance** y depende, en este caso, de la acción de dos **hormonas**: la antidiurética y la aldosterona. Un hombre bebe litros de cerveza y al poco tiempo los ha eliminado, porque unas hormonas han actuado sobre el epitelio de sus túbulos renales, haciendo que se produzca un gran volumen de orina. Si suda, llora, segrega jugo gástrico, reabsorbe Na⁺, etc. es porque las hormonas y las moléculas liberadas por las terminales nerviosas han actuado sobre los epitelios.

- ¿Qué es un epitelio?

Pero, bueno es reconocerlo, todavía no hemos respondido a la pregunta más elemental... ¿QUE ES UN EPITELIO? El nombre EPITELIO sólo quiere decir "el tejido que está arriba", el que "**recubre**" los órganos. El epitelio intestinal es el conjunto de células que recubren, por la cara interna, al intestino y SEPARA el contenido intestinal del compartimiento corporal, el epitelio de los túbulos renales SEPARA el fluido tubular de la sangre de los capilares peritubulares, el epitelio de los canalículos biliares separa la bilis de la sangre, el epitelio del estómago separa el contenido estomacal de la sangre y el compartimiento corporal, etc., etc. (Fig. 4.1)

Por debajo de la capa de **células epiteliales** se ubican, por lo general, la **lámina densa**, las **capas musculares** y la **capa serosa**, con sus capilares. ¿Se puede decir, entonces, simplemente, que los

INDICE - Parte 1	Pág
4.1 LAS CELULAS, LOS EPITELIOS Y LA REGULACION DE LOS FLUJOS DE AGUA, DE SOLUTOS Y DE LOS PRODUCTOS DE SECRECION	1
4.2 EPITELIOS SECRETORIOS Y EPITELIOS DE REVESTIMIENTO	2
4.3 LA CAMARA DE USSING Y EL ESTUDIO DE LOS EPITELIOS	2
4.4 EL TRANSPORTE ACTIVO DE Na ⁺ Y LAS FUERZAS IMPULSORAS	4
4.5 LA POLARIDAD DE LAS MEMBRANAS DE LAS CELULAS EPITELIALES	4
4.6 EL CIRCUITO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO	6
4.7 EPITELIOS CERRADOS Y ABIERTOS	7
4.8 REGULACION DE LOS FLUJOS	9
4.9 MOLECULAS Y RECEPTORES	11

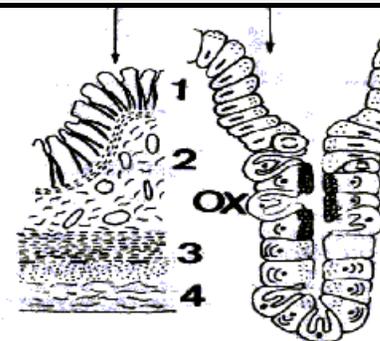


FIG. 4.1 A LA IZQUIERDA: CORTE DE LA PARED DEL ESTOMAGO CON 1: GLANDULAS MUCOSAS; 2: SUBMUCOSA; 3: CAPA MUSCULAR; 4: SEROSA. A LA DERECHA: DETALLE DE UNA GLANDULA MUCOSA CON LAS CELULAS PARIETALES. OX: CELULAS PARIETALES U OXINTICAS, SECRETORAS DE ACIDO CLOHIDRICO

epitelios son BARRERAS que separan 2 compartimientos? No, los epitelios son algo más que barreras en la medida que participan en el volumen y la composición de uno o de los dos compartimientos que ellos separan. Así, el epitelio del estómago es una poderosa barrera que impiden que el contenido ácido del estomago, de pH 1,0, se mezcle con la sangre de pH 7,4. Pero, este medio ACIDO no es sólo mantenido por el epitelio sino que es CREADO por ese mismo epitelio, a través de la SECRECION de las células oxínticas. En el caso del intestino, por ejemplo, la cosa se complica aún más: funciona como BARRERA para ciertas sustancias, como las proteínas; tiene SECRECION, produciendo el jugo intestinal y tiene ABSORCION de sustancias como aminoácidos, monosacáridos y ácidos grasos. Participa, entonces, en la formación de un compartimiento, el del contenido intestinal y, al mismo tiempo, contribuye, con otros epitelios, en la formación, conservación y mantenimiento de otro compartimiento, el extracelular.

4.2 EPITELIOS SECRETORIOS Y EPITELIOS DE EVESTIMIENTO.

A pesar que todos los epitelios combinan, en mayor o menor grado, las funciones descritas, hay epitelios a los que se les reconoce funciones claramente secretorias, como el epitelio de los folículos de la glándula tiroidea, el de la suprarrenal, el de los acinos pancreáticos, etc. (Fig. 4.2) No regulan, al menos por el volumen y composición de sus secreciones, el compartimiento corporal. Segregan, sí, desde las células, un producto de secreción que puede ser una enzima, como las digestivas, una solución como las glándulas sudoríparas o una hormona. En cambio, los epitelios de revestimiento son los que reúnen todas las características de separar y regular la composición de 2 compartimientos. Son los que recubren la superficie de los alvéolos, los túbulos renales, el intestino, etc.

4.3 LA CAMARA DE USSING Y EL ESTUDIO DE LOS EPITELIOS

Para pasar de una descripción histológica de los epitelios a otra biofísica o fisiológica, fue una gran ventaja disponer de un sistema que permite medir, CON FACILIDAD, cosas tales como la diferencia de potencial eléctrico, la resistencia eléctrica, los flujos de agua y de solutos y cómo estos son modificados por los agentes físicos, las drogas y las hormonas. En 1949 H.H. Ussing (Acta Physiol Scand, 17: 1 y Acta Physiol Sand 23: 110-127, 1951) usó una cámara como la que muestra la Fig. 4.3

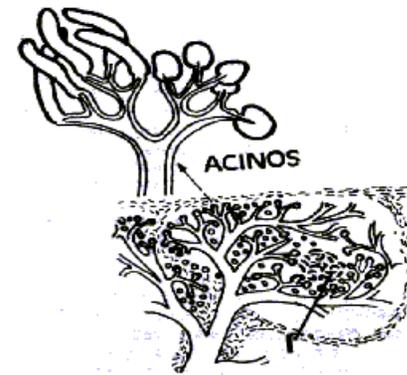


FIG. 4.2 PANCREAS: ESQUEMA DE UN LOBILILLO CON MULTIPLES ACINOS. LAS CELULAS ACINARES SEGREGAN JUGO PANCREATICO A LA LUZ INTESTINAL. I: UN ISLOTE DE LANGERHANS: SEGREGA HORMONAS HACIA LA SANGRE

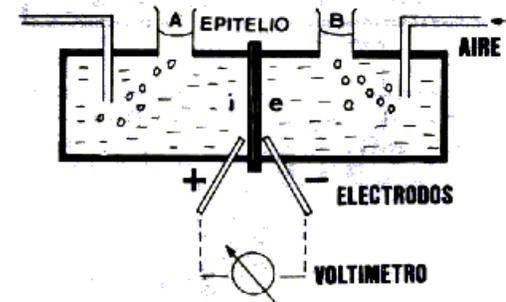


FIG. 4.3 CAMARA DE USSING. LAS DOS PIEZAS SON MANTENIDAS EN POSICION POR UN SOPORTE. LOS ELECTRODOS PERMITEN CONECTAR UN VOLTIMETRO Y MEDIR LA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE LA CARA INTERNA (i) Y LA EXTERNA (e) DE UN EPITELIO. EL AIRE ES PARA MANTENER EL TEJIDO OXIGENADO Y MEZCLAR LA SOLUCION

Se trata de dos piezas plásticas separadas que permiten colocar, entre ambas, un epitelio aislado y crear dos compartimientos. Por medio de los electrodos se puede medir la diferencia de potencial entre ambas caras y por los agujeros (A y B) introducir sustancias y retirar muestras. Originalmente, como membrana se usó un trozo de PIEL DE RANA, un tejido que, se sabía, tenía una diferencia de potencial eléctrico entre sus caras y que transportaba Na^+ desde la cara externa a la interna (Ver Nota Aparte: LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLÓGIA).

Los hallazgos básicos de y de todos los que, luego, usaron esta preparación, fueron los siguientes:

- Existe una **diferencia de potencial** de 60 o más milivoltios (mV) entre el lado interno de la piel (el que está en contacto con la cavidad peritoneal de la rana) y el lado externo, siendo positivo el lado interno.
- Esta diferencia de potencial no es un potencial de difusión ya que se la encuentra en ausencia de gradiente de concentración, como cuando las soluciones que bañan la cara externa e interna son las mismas.
- Hay un **flujo neto de Na^+ del lado externo al interno**, aun en ausencia de gradiente de concentración y de potencial eléctrico.

Este flujo neto de Na^+ se mide utilizando, (Fig. 4.4) simultáneamente, dos isótopos radiactivos del Na^+ : el $^{22}\text{Na}^+$ y el $^{24}\text{Na}^+$, de los que ya hablamos en el Cap. 2. Si C_e , la concentración de Na^+ del lado de afuera, es igual a C_i , la concentración de Na^+ del lado de adentro y ΔV , la diferencia de potencial, se logra (ver Nota Aparte: LA CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO) que sea cero, no hay, en esas condiciones, fuerzas impulsoras para el Na^+ en las soluciones. Entonces, el INFLUJO de Na^+ (J_{ei}) debería ser igual al EFLUJO de Na^+ (J_{ie}) y el flujo neto igual a cero. Si, pese a esa ausencia de gradiente electroquímico, sigue existiendo un flujo neto trasepitelial de Na^+ , eso es evidencia que hay un TRANSPORTE ACTIVO DE SODIO.

d) Bajando la temperatura o agregando inhibidores metabólicos desaparece el flujo neto de iones y el potencial eléctrico.

e) La resistencia eléctrica de este tejido es del orden de los 1500-3000 ohms.cm² (Ver la Nota Aparte: VOLTAJE, INTENSIDAD Y RESISTENCIA EN EPITELIOS AISLADOS)

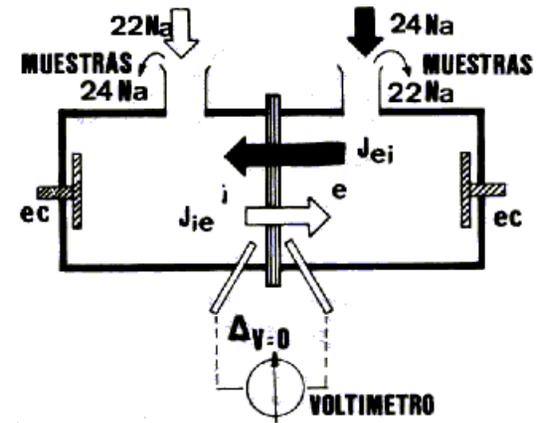


FIG. 4.4 EL FLUJO NETO DE Na^+ SE DETERMINA EN LA CAMARA DE USSING MIDIENDO SIMULTANEAMENTE LOS FLUJOS UNIDIRECCIONALES (INFLUJO J_{ei} – EFLUJO J_{ie}) USANDO 2 ISOTOPOS DEL SODIO. EL J_{neto} SERÁ $J_{neto} = J_{ei} - J_{ie}$. PARA ELLO SE AGREGA EL ISOTOPO DE UN LADO Y SE RECOGEN, CADA CIERTO TIEMPO, MUESTRAS DEL OTRO LADO. LA ACTIVIDAD RADIACTIVA SE MIDE Y PARA EVITAR LA PRESENCIA DE FUERZAS IMPULSORAS PASIVAS LAS CONCENTRACIONES DE Na^+ SON IGUALES EN AMBOS LADOS Y LA DIFERENCIA DE POTENCIAL SE ANULA HACIENDO PASAR UNA CORRIENTE POR LOS ELECTRODOS (CORRIENTE DE CORTO CIRCUITO – CCC)

Hans H. Ussing (1911-2000)

Los trabajos de H.H. Ussing significaron un tremenda avance en el conocimiento sobre el funcionamiento de los epitelios y por eso es considerado el padre de todos los "epiteliólogos". Desde su laboratorio en Copenhagen desarrolló, con K. Zerahn, la cámara que conocemos y, al mismo tiempo, concibió el modelo de las dos membranas que fue ampliamente aceptado y usado para explicar el funcionamiento de los epitelios. Un número del Journal of Membrane Biology (184: No. 3, 2001) está dedicado a su memoria con artículos que reflejan la evolución de los conocimientos en este campo en los 50 años que han pasado desde la primera publicación

4.4 EL TRANSPORTE ACTIVO DE Na⁺ Y SUS FUERZAS IMPULSORAS.

Las conclusiones que se pueden sacar de los hallazgos anteriores ya han sido adelantadas: la piel de rana tiene un transporte activo de Na⁺ desde el lado externo al interno. Pero, no nos precipitemos, y analicemos TODOS los factores y fuerzas impulsoras que **pueden** estar en juego.

Posibilidad 1) El Na⁺ pasa de la cara externa a la interna por difusión. Falso: el Na⁺, ya se dijo, tiene un flujo neto hacia la cara interna aun cuando $C_i = C_e$. Es más, está demostrado que el Na⁺ sigue pasando hacia adentro aun cuando la concentración en la cara externa sea de 20 mEq/L y de 120 mEq/L en la interna: hay un flujo en contra de un gradiente de concentración.

Posibilidad 2) Hay un flujo de Na⁺ por fuerzas eléctricas (electrodifusión) Falso: el potencial de la cara interna es positivo y es hacia allí donde va el Na⁺. Hay que pensar que es el pasaje de Na⁺ el que determina la aparición del potencial y no al revés.

Posibilidad 3) Hay un flujo de agua que arrastra Na⁺. Falso: El flujo neto de Na⁺ puede ocurrir en su ausencia.

Otra vez, entonces, **SOSPECHAMOS** que hay transporte activo PORQUE las fuerzas pasivas no pueden explicar cómo es que se mueve Na⁺ de la cara externa a la interna. Lo comprobamos con las pruebas de inhibición.

4.5 POLARIDAD DE LAS MEMBRANAS DE LAS CELULAS EPITELIALES.

Decir que **HAY** un transporte **ACTIVO** transepitelial de Na⁺ en la piel de rana o en cualquier otro epitelio, no soluciona nuestro problema. Piénsese en una célula aislada: el transporte es activo de Na⁺ y de K⁺, a través de la bomba y, por lo tanto, (Fig. 4.5) la célula bombeará Na⁺ del IC al EC y K⁺ del EC al IC **por toda su superficie**. ¿Por qué, entonces, si ponemos esas células formando un epitelio (Fig. 4.6) aparece un potencial que es positivo en la cara interna y negativo en la externa y un flujo transepitelial neto de Na⁺?

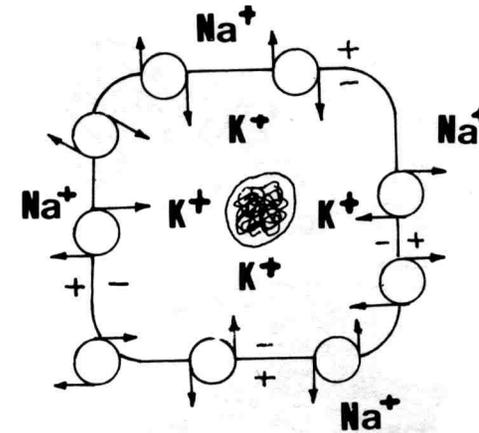


FIG. 4.5 EN UNA CELULA AISLADA, LAS BOMBAS DE SACAN Na⁺ Y METEN K⁺ POR TODA LA SUPERFICIE. LAS PERMEABILIDADES SON LAS MISMAS EN TODAS LAS CARAS Y SOLO SE PUEDE VER UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE EL INTERIOR (-) Y EL EXTERIOR CELULAR (+)

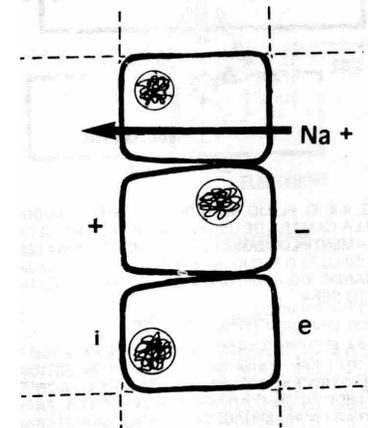


FIG. 4.6 EN LAS CELULAS ORGANIZADAS EN EPITELIO PUEDE APARECER UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ELECTRICO ENTRE LAS DOS CARAS DEL EPITELIO Y HAY UN FLUJO IONICO (POR LO GENERAL, SODIO)

Para entender esto midamos ya no sólo el potencial de la cara externa e interna de la piel sino también el potencial intracelular. La Fig. 4.7 muestra que en la solución *i* el potencial es de 60 mV, que en la solución *e* el potencial es cero (es la que se toma como referencia) y que el interior celular es de -90 mV. Midamos ahora la CONCENTRACION de Na⁺ en el interior de las células de este epitelio. Es, como en todas las células, muy bajo, cerca de los 10 mEq/L. Conclusión: hay, a través de la membrana de la cara externa, un gradiente electroquímico que tiende a meter Na⁺ a la célula.

Localizemos, con métodos histoquímicos, la ATPasa Na⁺/K⁺ dependiente, las bombas de Na⁺. Veremos que están ubicadas, en su gran mayoría, en la cara de las células que mira hacia el interior de la piel (Fig. 4.7). Conclusión: las células sacan Na⁺ y meten K⁺, POR TRANSPORTE ACTIVO, sólo por la cara interna.

Se puede ahora armar un MODELO (Fig. 4.8) que funcione de este modo: el Na⁺ entra a la célula por su **cara externa a favor de fuerzas pasivas** y sale por su **cara interna por fuerzas activas**. Resultado: un flujo neto de Na⁺ desde la cara externa de la piel de rana a su cara interna. Pensando en una rana entera, moviéndose en la charca en que vive, hay un flujo neto de Na⁺ desde afuera hacia adentro (Fig. 4.9)

La PERMEABILIDAD al Na⁺, para que este modelo, funcione, también debe ser diferente. La cara externa debe ser permeable al Na⁺ para permitir su difusión, mientras que la membrana interna debe ser poco permeable al Na⁺, de modo que el Na⁺ que se bombea no vuelva a entrar. Estas permeabilidades diferentes existen y han sido comprobadas haciendo vesículas aisladas de membrana interna o externa.

- El flujo transepitelial de cloruro

La descripción que hemos hecho del transporte de Na⁺ a través de un epitelio puede aplicarse, con las adaptaciones necesarias, a una variedad de epitelios y eso lo veremos cuando tratemos los epitelios digestivos y renales. Para el cloruro, y volviendo a la rana, lo cierto es que ésta no absorbe, desde la charca, Na⁺ solo sino que incorpora, a su medio interno, NaCl. ¿Por qué mecanismo pasa el Cl⁻ de afuera hacia adentro? Lo más sencillo de pensar es que el Cl⁻ es arrastrado por gradiente eléctrico (Fig. 4.9): el flujo neto de Na⁺ ha creado una diferencia de potencial en la cual el lado interno tiene signo (+).

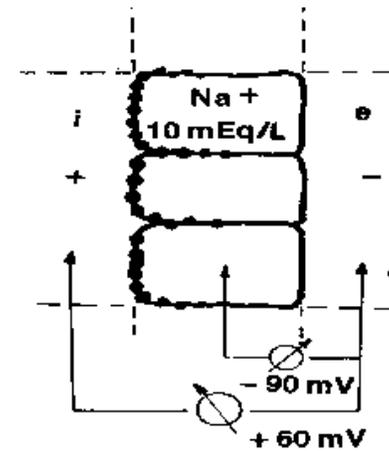
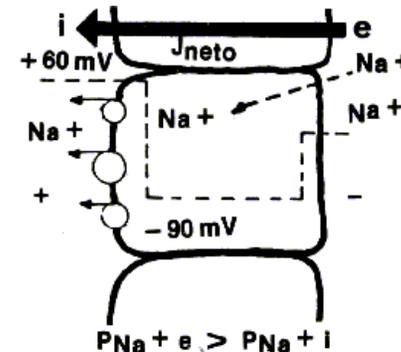


FIG. 4.7 EN ESTE EPITELIO LAS BOMBAS DE Na⁺ / K⁺ ESTAN LOCALIZADAS (PUNTOS NEGROS) PREFERENTEMENTE EN UNA DE LAS CARAS DE LAS CELULAS. LA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE EL INTERIOR Y EXTERIOR CELULAR NO ES MISMA ENTRE *i* Y EL IC QUE ENTRE EL *e* Y EL IC, POR LO QUE APARECE UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL ENTRE EL LADO DE AFUERA Y EL LADO DE AFUERA DEL EPITELIO. FIG. 4.8 EL MODELO DE TRANSPORTE DE Na⁺ EN UN



EPITELIO. EL Na⁺ ENTRA POR LA CARA (*e*) A FAVOR DE SU GRADIENTE ELECTROQUIMICO Y A TRAVES DE UNA MEMBRANA DE ALTA PERMEABILIDAD. SALE POR LA CARA (*i*) POR TRANSPORTE ACTIVO. LA LINEA PUNTEADA MARCA EL PERFIL DE POTENCIAL, NOTESE QUE EL INTERIOR CELULAR ES NEGATIVO CON RESPECTO A (*e*) Y A (*i*), PERO ES POSITIVO CON RESPECTO A (*i*)

Si pasa **por las células** (vía celular) o **entre las células** (vía paracelular) (Fig. 4.9), si utiliza o no un transportador ubicado en la membrana, si en algún epitelio hay un transporte activo de Cl^- , son otros problemas que tendremos que ir resolviendo. Por ahora digamos que, **en este modelo**, el Cl^- se mueve por FUERZAS PASIVAS.

4.6 EL CIRCUITO ELECTRICO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO

Nótese que, al referirnos a epitelios aislados en cámaras de Ussing, hemos hablado de potenciales eléctricos (ΔV) y de flujos de iones. Como un ion es una carga, un flujo de iones puede equipararse a una corriente (i). También se ha señalado que los tejidos tienen resistencia (R). Como todos estos son parámetros de los circuitos eléctricos, resulta útil construir lo que se llama un CIRCUITO EQUIVALENTE, que no es más que el epitelio, pero "hecho" con pilas, ables y resistencias.

En la Fig. 4.10 hay un circuito equivalente muy sencillo. La pila **P**, crea la diferencia de potencial y tiene, **en serie**, las resistencias **R_e** , que corresponde a la membrana externa de la célula y **R_i** , que corresponde a la membrana interna. **En paralelo**, se encuentra una resistencia **R_p** , que sería la vía pasiva para el pasaje de iones. En nuestro ejemplo, para el pasaje de Cl^- .

Recuérdese que:

En serie:

$$R_{\text{total}} = R_t = R_1 + R_2$$

En paralelo:

$$\frac{1}{R_{\text{total}}} = \frac{1}{R_t} + \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}$$

y en nuestro caso:

$$\frac{1}{R_t} = \frac{1}{(R_e + R_i)} + \frac{1}{R_p} = \frac{(R_e + R_i) \cdot R_p}{R_e + R_i + R_p}$$

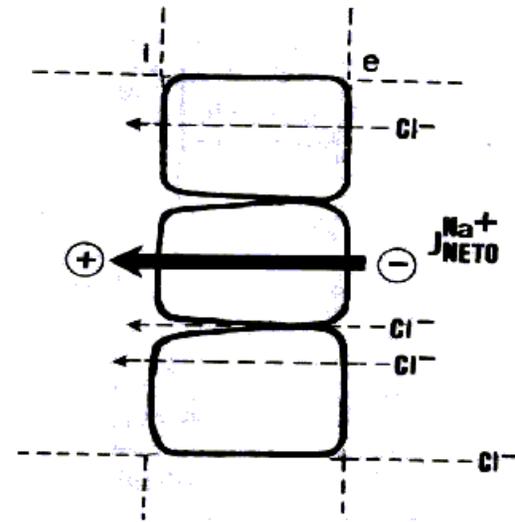
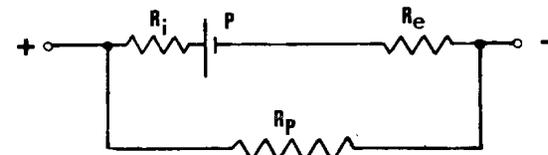


FIG. 4.9 EL CLORURO ATRAVIESA MUCHOS EPITELIOS A FAVOR DE UN GRADIENTE ELECTRICO CREADO POR EL FLUJO NETO DE Na^+ , PASANDO POR UNA VIA CELULAR O PARACELULAR



Si

$$\begin{aligned} R_i &= 4000 \text{ ohms} \\ R_e &= 5000 \text{ ohms} \\ R_p &= 9000 \text{ ohms} \end{aligned} \quad R_t = 4500 \text{ ohms}$$

Si

$$\begin{aligned} R_i &= 2200 \text{ ohms} \\ R_e &= 4400 \text{ ohms} \\ R_p &= 300 \text{ OHMS} \end{aligned} \quad R_t = 286 \text{ ohms}$$

FIG. 4.10 CIRCUITO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO. Y COMO LA RESISTENCIA EN PARALELO AFECTA EL VALOR DE LA RESISTENCIA TOTAL

Así, cuanto más bajo sea el valor de R_p , la resistencia que ofrece el epitelio al pasaje del cloruro, más baja será a resistencia total R_t . La Fig. 4.10 muestra como variando el valor de R_p se logra variaciones importantes de la resistencia total.

Con estos sencillos elementos de un circuito equivalente, podemos hacernos algunas preguntas de importancia fisiológica y hallar sus respuestas.

1) ¿Qué pasa si la solución que baña la cara externa del epitelio se la prepara sin Cl^- , reemplazando, por ejemplo, el $NaCl$ por Na_2SO_4 , siendo el $SO_4^{=}$ un ion poco permeable en los epitelios?. **Respuesta:** La bomba de Na^+ sigue funcionando, pero R_p aumenta, R_t aumenta y, como resultado, la diferencia de potencial ΔV también aumenta.

2) ¿Qué pasa si a la solución que baña la cara externa se la prepara sin Na^+ ? **Respuesta:** El influjo de Na^+ desaparece, las cargas que pasaban por R_e y R_i ya no existen y la diferencia de potencial se hará igual a cero. ¿Se puede hacer ese experimento? Si, simplemente reemplazando el $NaCl$ por cloruro de colina o una sustancia similar.

2) ¿Qué pasa si se agrega, en la cara externa, una sustancia que aumenta R_e ? **Respuesta:** R_e es la vía de pasaje del Na^+ hacia la bomba, representada por la pila, de modo que el "influjo" de Na^+ caerá y la diferencia de potencial se hará rápidamente cero. ¿Existe esa sustancia? Si, es el diurético AMILORIDE, que bloquea selectivamente la permeabilidad al Na^+ .

3) ¿Qué pasa si se agrega una sustancia que aumenta el valor de R_p ? **Respuesta:** Ocurre lo mismo que en caso 1): aumenta R_t y la diferencia de potencial transepitelial. ¿Existe esa sustancia? Si, es el diurético FURSEMIDA, que bloquea selectivamente la permeabilidad al Cl^- .

4) ¿Qué pasa si se agrega cianuro a la preparación? **Respuesta:** Deja de funcionar la bomba, cesa el flujo neto de Na , desaparece la diferencia de potencial y también el flujo neto de Cl^- .

4.7 EPITELIOS CERRADOS Y EPITELIOS ABIERTOS: DOS TIPOS EXTREMOS DE EPITELIOS.

Desde los trabajos de Ussing y Zerahn, el número de tejidos colocados, por distintos investigadores, entre las dos piezas de la

VOLTAJE, INTENSIDAD Y RESISTENCIA EN EPITELIOS AISLADOS

En este capítulo estamos usando muy frecuentemente los términos VOLTAJE, INTENSIDAD y RESISTENCIA. No son otros que los de la Ley de Ohm, pero vale la pena examinarlos con cuidado. El VOLTAJE se define como el TRABAJO ELECTRICO POR UNIDAD DE CARGA y se simboliza.

$$V = \frac{E}{q} = \frac{\text{Joule}}{\text{Coulomb}} = \text{Volt}$$

La INTENSIDAD es la cantidad de cargas que pasa por un conductor en la unidad de tiempo y es

$$I = \frac{q}{t} = \frac{\text{Coulomb}}{\text{segundo}} = \text{Ampere}$$

En los epitelios y membranas la cantidad de cargas que pasan, en un tiempo dado, depende del AREA de membrana que se esté considerando, por lo que la INTENSIDAD se suele expresar por cm^2 . De ese modo:

$$\frac{I}{cm^2} = \text{Ampere}/cm^2$$

La RESISTENCIA de un epitelio o de una membrana es, de acuerdo a la ley de Ohm, el cociente entre el voltaje y la intensidad. De ese modo:

$$R = \frac{V}{I/cm^2} = \text{Ohm} \cdot cm^2$$

En un epitelio montado en una cámara de Ussing, hay un voltaje que se mide a través de los electrodos que están más próximos al tejido y una corriente que se pasa por los electrodos más alejados. Si esta corriente es tal que V se hace cero, a la corriente se la llama corriente de cortocircuito (CCC o I_{ccc}). El cociente entre ambas es la RESISTENCIA del tejido

$$R = \frac{V}{I_{ccc}/cm^2} \quad \text{y el voltaje será: } V = R \cdot I_{ccc}$$

Si sabemos que I_{ccc} es proporcional, por ejemplo, el flujo neto de Na^+ , podemos ver que en un determinado tejido, CON BAJA RESISTENCIA, puede haber un flujo iónico alto y el voltaje ser bajo. Inversamente, en tejidos de ALTA RESISTENCIA, bastará un pequeño flujo iónico para que aparezca un V alto. La PERMEABILIDAD (P) de un tejido, con el sentido que le dimos en el Cap. 2, está en relación directa con la inversa de la resistencia (conductancia)

$$P = \frac{I_{ccc}}{V} = \frac{\text{mho}}{\text{cm}^2} = \frac{\text{siemens}}{\text{cm}^2}$$

cámara, es enorme. Por supuesto que los que trabajan con túbulos renales, túbulos de Malpighi de insectos, glándulas sudoríparas, etc. tuvieron que seguir usando micropipetas, microelectrodos y otras sistemas, ya que no hay posibilidades de abrir al medio un túbulo de 50 μm de diámetro y ponerlo en una cámara de Ussing. La piel de rana se convirtió, sin embargo, por su éxito, en algo así como el patrón de comparación para todas los epitelios. Una estructura que, por ejemplo, no tuviera más de 20 mV de diferencia de potencial, comparado con los 60 o más milivoltios de la piel de rana, podía ser considerada, por muchos, como una preparación dañada. Las evidencias, pese a todo, se fueron acumulando y llevaron a los fisiólogos a aceptar que había muchos epitelios con diferencias de potencial de cero o muy próximos a cero y que, sin embargo, tenían una buena capacidad de transportar iones, agua y otras sustancias. Lo que se observó, sí, fue que los epitelios con bajo potencial tenían una resistencia transepitelial (R_t) mucho más baja .

Al mismo tiempo estos epitelios no podían mantener, a su través, diferencias de concentración importantes. Esto quiere decir que si una piel de rana (un epitelio de alta resistencia) se le coloca, del lado interno una solución de 260 mOsm/l y afuera otra de 20 mOsm/L, esta diferencia se mantiene por bastante tiempo, indicando que los solutos y el agua pasan lentamente, PORQUE LA PERMEABILIDAD ES BAJA. Por el contrario, en epitelios como el de la vesícula biliar o el túbulo proximal renal, con baja resistencia, las concentraciones se equilibran rápidamente, PORQUE LA PERMEABILIDAD ES ALTA.

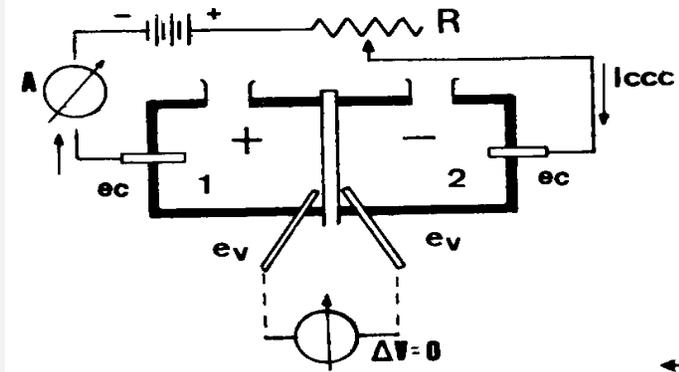
En base a esas diferencias se estableció una clasificación de los epitelios:

- a) **ABIERTOS:** los de baja resistencia, alta permeabilidad, bajo potencial y poca capacidad de mantener gradientes. En inglés se los llama "**EPITELIOS LEAKY**", un nombre muy significativo, ya que significa "epitelios que tienen pérdida".
- b) **CERRADOS:** los de alta resistencia, baja permeabilidad, alto potencial y con buena capacidad de mantener gradientes. En inglés se los llama "**EPITELIOS TIGHT**" (estrechos, apretados).

Por supuesto que ésta es una clasificación arbitraria: ¿cuándo un epitelio "abierto" pasa a ser "cerrado"? Un criterio está basado en la R_t : si tiene menos de 1000 $\text{ohm}\cdot\text{cm}^2$ es abierto y si tiene más de 1000 $\text{ohm}\cdot\text{cm}^2$ es cerrado. En la tabla 4.1 hay una pequeña lista de los epitelios. Como se puede ver, la diferencia entre la piel de rana y el túbulo proximal es enorme y son los ejemplos clásicos de cerrado y

LA CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO: UNA MANERA DE LOGRAR, EN UN EPITELIO AISLADO, UNA DIFERENCIA DE POTENCIAL DE CERO Y DE MEDIR EL FLUJO NETO DE IONES.

Experimentalmente se puede saber si una sustancia se mueve o no por transporte activo eliminando TODAS las fuerzas que puedan determinar un flujo pasivo ($C_i - C_e$ y $\Delta V = 0$) ¿Cómo anular la diferencia de potencial que aparezca?.



Aparte de la cámara, que ya conocemos, hay una pila o fuente de corriente continua conectada a las soluciones interne y externa a través de otro par de electrodos (ec), distintos a los que se usan para medir voltaje (ev). La resistencia variable R permite modificar el voltaje que se aplica. Nótese que la pila está conectada en SERIE, de modo que el (+) de pila está unido al lado (-) del epitelio y el lado (-) del epitelio el polo (+) de la pila. Se establece así una corriente eléctrica en el sentido de la flecha. A medida que se aumenta el voltaje de la fuente externa y, por consiguiente, la corriente a través de la preparación, el potencial espontáneo del epitelio DISMINUYE. ¿Por que? Imagínese que, por transporte activo de Na^+ , pase, de 2 a 1, una unidad de carga (+). Si, por los cables, están llegando a 2 también cargas positivas, la diferencia de potencial entre 1 y 2 debe disminuir. Hay un momento en que ΔV se hace cero: el número de cargas transferidas de 2 a 1 a través del epitelio es igual número de cargas que llegan a 2 por el cable. Con un amperímetro podemos medir ahora la corriente que pasa y que recibe el nombre de CORRIENTE DE CORTOCIRCUITO (CCC). Podemos ver, que, aparte de eliminar la fuerza impulsora, tenemos un dato más: el valor de la CCC es proporcional al flujo neto de iones a través del epitelio. Si sólo se transporta activamente Na^+ , la CCC representará el flujo neto de Na^+ .

abierto, respectivamente. Todos los demás ocupan posiciones intermedias.

Un elemento importante es que los epitelios ABIERTOS tiene mucho mayor capacidad de mover AGUA, aun en ausencia de gradiente osmótico entre las soluciones externas e internas, que los epitelios CERRADOS. Algo parecido puede decirse para los solutos: por lo general los flujos de Na⁺, por ejemplo, son mayores en los abiertos que en los cerrados, pero estos no pueden mantener ni crear gradientes y, entonces, reabsorben isotónicamente.

- La vía paracelular en epitelios abiertos y cerrados.

Los epitelios de revestimiento pueden estar dispuestos en una o varias capas, pero siempre, en una de las caras presentan una unión o sello entre célula y célula. En la Fig. 4.11 está representada lo que los microscopistas electrónicos conocen como una ZONULA OCCLUDENS. Allí las membranas de dos células contiguas aparecen fusionadas, con una desaparición total de espacio extracelular. Por allí, se pensó, no puede pasar nada y se la llamó UNION ESTRECHA (en ingles: *tight junctions*). Si anatómicamente todo parece indicar que es así, funcionalmente se encontraron evidencias que indican que, en especial en los epitelios abiertos, las uniones estrechas no son tan estrechas. Por allí podría pasar iones, agua y aún moléculas de mayor tamaño. Se trató de estimar, también, la resistencia de esta VÍA PARACELULAR y la Fig. 4.12 muestra un circuito equivalente sobrepuesto sobre un epitelio. La hipótesis sería que los epitelios abiertos tienen una resistencia total baja porque la vía paracelular tiene una resistencia muy baja y por allí se "colarían" iones y agua. La hipótesis alternativa sería que, en los epitelios abiertos, la membrana de las células mismas tendrían una permeabilidad más alta (y una resistencia más baja) que la membrana de las células de los epitelios cerrados.

4.8 REGULACION DE LOS FLUJOS A TRAVES DE CÉLULAS Y EPITELIOS POR ACCION NERVIOSA U HORMONAL

Las células y epitelios, ya sean de baja o alta permeabilidad, abiertos o cerrados, no podrían nunca cumplir sus funciones si no existieran mecanismos que REGULARAN sus propiedades y características. Supongamos que una persona toma un cierto volumen de agua. El volumen de sus compartimientos intra y extracelulares aumenta, la osmolaridad baja. ¿Cuál es la respuesta renal? Producir orinas hipotónicas. ¿Cómo? Reabsorbiendo menos agua. Y esto lo logra el túbulo colector disminuyendo su permeabilidad al agua. Un sujeto come

Epitelio	Rt ohm.cm ²	ΔV	Cs/Cl	Os m	ME
túbulo proximal (rata)	10	0	1,3	1	abierto
vesicula biliar (conejo)	30	0	12	1	abiero
intestino (conejo)	100	4	1,6	1	abierto
túbulo distal (rata)	300	45	10	> 1	intermedio
estómago (rana)	500	30	106	> 1	cerrado
túbulo colector (conejo)	860	25	7	> 1	cerrado
vejiga urinaria (sapo)	1500	60	600	> 1	cerrado
piel (rana)	3600	90	104	> 1	cerrado

Rt; resistencia total transepitelial; ΔV diferencia de potencial; Cs/Ce = relación máxima de concentraciones compatibles con transporte activo (Cs; lado seroso – Cl: lado luminal) Osm: osmolaridad relativa del líquido transportado. ME: tipo de epitelio al microscopio electrónico

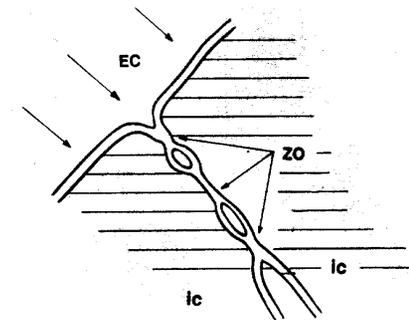


FIG. 4.11 EN MUCHOS EPITELIOS EL CONTACTO ENTRE 2 CELULAS CONTIGUAS DETERMINA LA FUSION DE LAS MEMBRANAS, CREANDO LAS LLAMADAS UNIONES ESTRECHAS O ZONULA OCCLUDENS

sin sal. La respuesta renal es, a nivel del túbulo distal, reabsorber más Na^+ .
 ¿Quién le informó al riñón que tenía que eliminar agua o ahorrar sodio? A algún SENSOR, ubicado en alguna parte del organismo, le llegó la señal de que la osmolaridad estaba bajando o la masa de Na^+ extracelular estaba disminuyendo. De allí salió la ORDEN al epitelio correspondiente para que, modificando sus propiedades, procurase restablecer la constancia del medio interno.

Hasta aquí esto no es más que una descripción de los mecanismos homeostáticos, de los que ya hemos hablado en el Cap. 2. La pregunta es: ¿cómo viaja la orden y cómo la recibe una célula?. Lo habitual es decir que células y tejidos están bajo control:

a) Hormonal

b) Nervioso

- **¿Qué es una hormona?:** El término HORMONA sólo designa a una sustancia que "*mueve o excita*", pero en fisiología humana se la toma como una molécula que es secretada por una glándula (GLANDULA ENDOCRINA) y ejerce su acción sobre otras células y tejidos alejados. La acción de una hormona es ESPECIFICA. Así, por ejemplo, la ACTH (hormona adrecorticotrópica) es segregada por la hipófisis y actúa sobre las células de la corteza suprarrenal y no sobre otras células. La ADH (hormona antidiurética) es liberada del lóbulo posterior de la hipófisis y actúa específicamente sobre las células del túbulo colector renal (Fig. 4.13). Al órgano y la célula sobre los que específicamente actúa una hormona se los llama ORGANO BLANCO y CELULA BLANCO, por analogía con el "tiro al blanco".

¿Cómo viajó la hormona desde la glándula al órgano blanco? Por vía sanguínea. El EFECTO de la hormona será proporcional a la concentración que la hormona tenga, en un momento dado, en el líquido intersticial que baña la célula efectora.

- **¿Qué es un control nervioso?:** En la vecindad de casi todas las células y epitelios hay terminales nerviosas. A través de ella llegarán impulsos nerviosos que modifican alguna de las características del órgano inervado. La **especificidad** está dada, en este caso, por una conexión, a través de la sinapsis, entre el nervio y el tejido (Fig. 4.14). Pero, ¿es, en realidad, el "nervio" el que cambia las propiedades de las células inervadas? No, generalmente hay moléculas que son liberadas por la terminal nerviosa (NEUROTRANSMISOR). Es la acción de esas moléculas sobre la célula la que produce el efecto. Así, en un determinado órgano hay, por ejemplo, terminales nerviosas que liberan ADRENALINA.

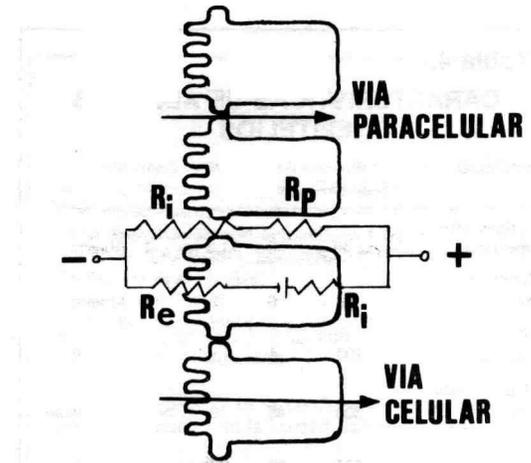


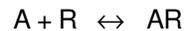
FIG. 4.12 EL CIRCUITO EQUIVALENTE DE UN EPITELIO EN EL QUE SE HA INCLUIDO LA VIA PARA CELULAR

Ahora bien, si tomamos ese órgano, lo aislamos, le quitamos la inervación y agregamos adrenalina al medio que lo rodea, obtendremos un efecto similar al que teníamos por estimulación directa del nervio.

4.9 MOLECULAS y RECEPTORES

Visto de esa manera, la diferencia entre control hormonal y control nervioso se hace mucho menor y ambos pueden reducirse a la INTERACCION entre moléculas y células. Si la ACTH es específica para las células suprarrenales es porque las células, de alguna manera RECONOCEN a la ACTH como la sustancia que la estimulará. Para que exista este reconocimiento tiene que existir un RECEPTOR y producirse una unión entre la hormona y el receptor. El receptor de ADH, por ejemplo, está en la superficie de la membrana externa (que está en contacto con la sangre) de las células del colector. La comparación habitual es entre la llave y la cerradura (Fig. 4.15). Para que una llave abra una cerradura tienen que ser estructuras complementarias. Para moléculas y receptores se habla de **estereocomplementariedad**. ¿Ocurre lo mismo para las hormonas y para sustancias como la adrenalina, la noradrenalina, la acetilcolina, etc., de claro origen nervioso? Si, hay receptores específicos y hay unión entre moléculas y receptores. Es por eso que, al hablar de moléculas y receptores es puede hacer una descripción general, hablando de AGONISTA (A) y RECEPTOR (R).

Para que esta idea de A y R funcione, la unión entre ambos tiene que ser reversible. Esto quiere decir que A puede estar asociado a R, formando un COMPLEJO AR, por fuerzas electroestáticas, de Van der Waals, puentes hidrógeno, etc., pero no por uniones covalentes. En pocas palabras, que A se "pegue" a R, pero que constantemente se esté pegando y despegando, en función de la concentración de A en el medio. Esto no es más que una reacción reversible del tipo:



- Las curvas dosis - respuesta

Supongamos que tenemos, en condiciones muy controladas, un cierto órgano aislado y que, al agregarle al medio que lo rodea un cierto agonista, obtenemos una respuesta que podemos **medir**. No interesa, para esta explicación, cuál es la respuesta: puede ser la secreción de una sustancia, un cambio de permeabilidad, un aumento del transporte, o cualquier otra respuesta, pero tenemos que medirla. Le pregunta es: ¿qué relación hay entre la concentración de A y la magnitud de la respuesta?. En la Fig. 4.16 está la relación entre concentración de adrenalina y la

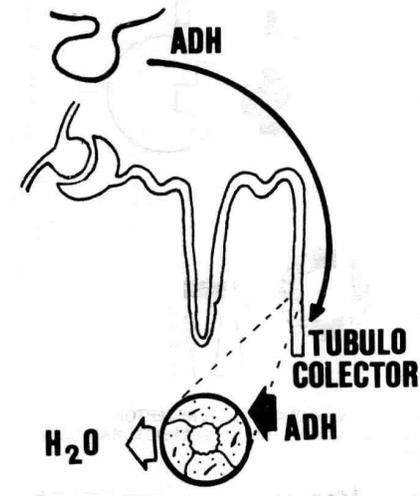


FIG. 4.13 LA HORMONA ANTIDIURETICA ES LIBERADA DEL LOBULO POSTERIOR DE LA HIPOFISIS, VIAJA POR VIA SANGUINEA HASTA SUS CELULAS BLANCO, DONDE INDUCE UN AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD AL AGUA

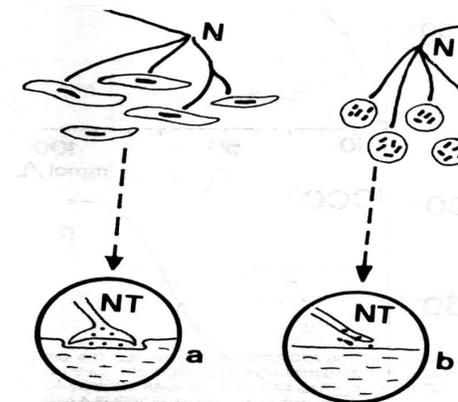


FIG. 4.14 LA ACCION NERVIOSA DEPENDE DE LA LIBERACION DE UN NEUROTRANSMISOR. EN a) LOS IMPULSOS NERVIOSOS LLEGAN POR EL NERVI (N) , LIBERAN EL NEUROTRANSMISOR (NT) QUE PRODUCE UNA CONTRACCION AL ACTUAR SOBRE UNA CELULA MUSCULAR. EN b) EL NERVI ACTUA SOBRE UNA GLANDULA , PRODUCIENDO LA SECRECION ESPECIFICA.

corriente de cortocircuito en una piel de rana. Nótese que es una CURVA DE SATURACION. El gráfico a) se ha hecho usando escalas uniformes en ambos ejes (gráfico cartesiano) y la curva es una HIPERBOLE. Ahora bien, con los mismos datos, pero usando una escala logarítmica en el eje de las abcisas, se obtiene el gráfico b), una curva SIGMOIDE. Las dos indican lo mismo: la existencia de un fenómeno de saturación.

En base a estos resultados, obtenidos para muy diversos órganos y agonistas, se desarrolló la **teoría de los sitios ocupados**.

- Sitios, receptores y agonistas

Esta teoría indica que en la célula, ya sea en su membrana o en citoplasma, hay un número limitado, FINITO, de receptores. Cada uno es un **sitio** que puede ser ocupado por una molécula de agonista. El efecto es mayor a medida que aumenta el número de sitios ocupados y la "ocupación" es función de la concentración (en moles/litro, por supuesto) de agonista en el medio. Cuando todos los sitios están ocupados, el efecto es máximo y por más que se aumente la DOSIS (concentración) de agonista, no se puede obtener más efecto: hay saturación.

- Afinidad

Obsérvese ahora con cuidado las dos curvas de la Fig. 4.17. Una es la curva dosis-respuesta del agonista **A1** y la otra la del agonista **A2**. En la dos el efecto máximo es el mismo, pero A2 necesita más concentración para lograr el mismo efecto. Es como si A2 se "pegara menos" al receptor que A1. Para describir este fenómeno correctamente es que se habla de AFINIDAD. La afinidad de A2 por el receptor es menor que la afinidad de A1 por ese mismo receptor.

Corresponde ahora definir la AFINIDAD en términos cuantitativos. Miremos otra vez la Fig. 4.17. ¿Cuál es, en cada una de las curvas, la concentración necesaria para obtener el 50% de la respuesta máxima? Se necesitan unos 7 $\mu\text{mol/mL}$ con A1 y unos unos 150 $\mu\text{mol/mL}$ con A2. A este valor de concentración se lo llama **Kd**. Cuanto MAYOR sea Kd MENOR será la afinidad y, por lo tanto:

LA AFINIDAD ENTRE UN AGONISTA Y UN RECEPTOR SE DEFINE COMO LA INVERSA DE LA CONCENTRACION DE AGONISTA NECESARIA PARA ALCANZAR LA MITAD DEL EFECTO MAXIMO.

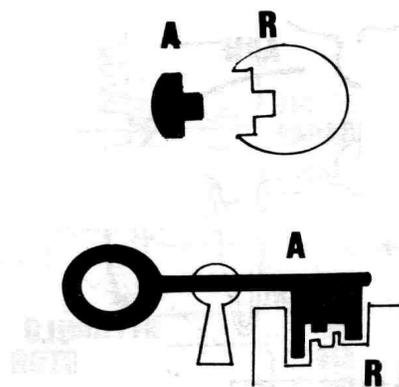


FIG. 4.15 UN AGONISTA Y UN RECEPTOR, COMO LA LLAVE Y LA CERRADURA, TIENEN ESTRUCTURAS COMPLEMENTARIAS

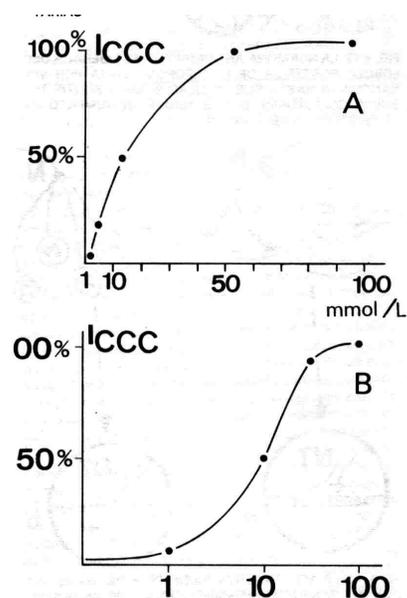


FIG. 4.16 A) REPRESENTACION DE UNA CURVA DOSIS RESPUESTA EN UN GRAFICO CARTESIANO: ES UNA HIPERBOLE; B) LA MISMA CURVA PERO EN ESCALA LOGARITMICA EN EL EJE X: ES UNA SIGMOIDE

En el ejemplo

$$\text{Afinidad de A1} = 1/7 = 0,14$$

$$\text{Afinidad de A2} = 1/150 = 0,0066$$

Entonces, la afinidad de A1 es 21 veces mayor que la de A2 por el mismo receptor

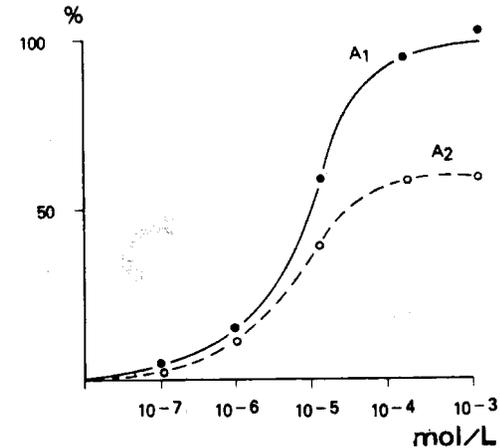
Las moléculas adrenérgicas (las segregadas por la médula suprarrenal, las terminales simpáticas y sus análogos sintéticos) tienen todos efectos parecidos, pero, sobre un determinado órgano se necesitará, por ejemplo, más dosis de noradrenalina que de adrenalina y en otro será al revés. Se lo explicará diciendo que la **adrenalina** y la **noradrenalina** tienen **afinidades diferentes** por los receptores de las células de ese órgano.

- Actividad intrínseca,

Veamos ahora la Fig. 4.18. El agonista A2 no es que tenga menor afinidad: no llega a alcanzar el mismo efecto máximo. Se dirá, entonces, que la ACTIVIDAD INTRINSECA del agonista A2 es menor que la de A1.

- Receptores verdaderos y receptores funcionales

Para explicar la diferente afinidad y/o actividad intrínseca que pueda haber entre dos agonistas y un receptor, se podrían invocar palabras como complementariedad, conformación, estructura, etc..., pero ellas, en la práctica, nos ayudarían muy poco y, por la naturaleza de este libro, es mejor que nos quedemos con esta DESCRIPCIÓN. Lo que sí vale la pena destacar es que hemos estado hablando de receptores sin "**verlos**". Como la curva dosis-respuesta es así, TIENE, que haber receptores, etc... ¿Qué hay que hacer para **ver** los receptores? Una posibilidad es marcar, con un isótopo radiactivo, un determinado agonista. Luego ponerlo en contacto con las células y ver cuánto y dónde se "pega". Ya no estamos midiendo efectos sino cantidad de sustancia LIGADA a los receptores. De allí que muchas veces se llame **ligandos** a las sustancias que hemos venido llamando agonistas. Más adelante, habrá que intentar aislar el receptor, separándolo de la estructura en que se encuentre. Así, por ejemplo, fue posible aislar el receptor de la insulina, que resultó ser una proteína de unos 30000 daltons, ubicado en la membrana celular. Por supuesto, el paso siguiente, ya logrado, es clonar el receptor.



IG. 4.17 CURVAS DOSIS-RESPUESTA DE 2 AGONISTAS (A1 Y A2) QUE TIENEN DISTINTA AFINIDAD, INDICADA POR LA CONCENTRACION NECESARIA PARA OBTENER EL 50% DE LA RESPUESTA MAXIMA

Sin hacer éstas identificaciones y aislamientos, ¿no habría, acaso, posibilidad de que dos agonistas tuvieran, APARENTEMENTE, afinidades o actividades intrínsecas diferentes simplemente porque producen el mismo tipo de efecto, pero actuando sobre receptores diferentes? Si no se conocen estos detalles, sólo podremos decir que tal tejido o célula es comporta "como si tuviera receptores". Son **receptores funcionales**, para diferenciarlos de los verdaderos, los determinados por fijación de ligandos.

- Inhibición competitiva, inhibición no competitiva y agonistas parciales

Como se comprenderá, en la medida que hemos hablado de "sitios" y afinidades, los conceptos de inhibición competitiva y no competitiva, que señaláramos en la página 77, al hablar de difusión facilitada, son perfectamente aplicables aquí. En términos muy sencillos, un agonista **X** competirá con otro **Y** siempre que sus afinidades sean parecidas. Si, por el contrario, la afinidad de X es mucho mayor que la afinidad de Y, la inhibición es no-competitiva.

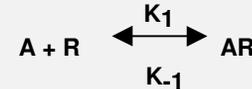
Para poner un ejemplo farmacológico, la sustancia FENTOLAMINA es un inhibidor competitivo de las sustancias adrenérgicas y fue usada en el diagnóstico del "feocromocitoma", un tumor de la médula suprarrenal secretor de catecolaminas. Los pacientes con este tumor, tienen, aparte de otros síntomas, hipertensión arterial. La "PRUEBA DE LA REGITINA" (nombre comercial de la fentolamina) consistía en inyectar al paciente en el que se sospecha el tumor, una dosis de la droga y observar la caída de la presión arterial. Una baja en la presión más pronunciada y sostenida que la observable en personas sanas o en hipertensos por otra causa, hacía presumir la presencia del tumor. A los pocos minutos de inyectada la fentolamina, la presión arterial volvía a sus cifras habituales. ¿Por qué? Porque las catecolaminas circulantes desplazaban de los receptores a la fentolamina, volviendo a ejercer su acción vasoconstrictora e hipertensiva.

La inyección, en cambio, de FENOXIBENZAMINA, hubiera producido una baja muy prolongada, de hasta días de duración. ¿Por qué? La fenoxibenzamina está actuando como inhibidor no-competitivo, el bloqueo no es reversible y las catecolaminas circulantes no la pueden desplazar. Habrá que esperar su destrucción metabólica.

Actualmente la prueba de la Regitina ha caído en desuso, ya que es más confiable el dosaje de catecolaminas en orina o en sangre misma.

DE PORQUE LA CURVA DOSIS-RESPUESTA ES IUNA HIPERBOLA

. La manera en que un AGONISTA (A), ya sea una hormona a cualquier otra sustancia de acción específica, interactúa con un RECEPTOR (R), ha sido descrita a través de varios modelos. El más sencillo es el que hemos explicado en el texto y que está basado en la idea de que A y R forman un complejo AR, de acuerdo a la LEY DE ACCION DE MASAS (ver Cap. 8).



donde A es la concentración de agonista, R es la concentración de receptores libres, AR es la concentración del complejo agonista-receptor, K₁ es la constante de asociación y K₋₁ es la constante de disociación. Si aceptamos que la cantidad de receptores es un número finito, al aumentar la concentración de A disminuirá la concentración de R y aumentará la de AR, de modo que

$$r = R + AR$$

donde r es el número total de receptores. Dentro de este razonamiento, se puede incorporar otra constante muy útil

$$K_d = K_{-1} / K_1$$

K₁ que ya fue utilizada para definir la AFINIDAD y que no es otra cosa que la velocidad con que se disocia el complejo con respecto a la velocidad con que se asocia. Algebráicamente se puede llegar a la expresión.

$$\frac{AR}{r} = \frac{1}{1 + K_d / A}$$

donde **AR/r** expresa la fracción de receptores OCUPADOS con respecto al TOTAL de receptores. Como la hipótesis es que el EFECTO de la hormona o de la sustancia agonista está en función de AR/r, el efecto tiene una relación con la concentración de A como la que mostró la Fig. 4.16: hiperbólica. Esta hipótesis de los sitios ocupados tiene dos "parientes" muy cercanos: la isoterma de adsorción de Langmuir y la ecuación de Michaelis-Menten. La primera se refiere a la adsorción, sobre la superficie de un sólido, de las moléculas de un gas y la segunda a la cinética de las reacciones catalizadas por enzimas. Esta última muy bien tratada en todos los buenos libros de Bioquímica, lo que nos permite dejar aquí este tema.

Un efecto interesante es el de un agonista A₂ cuyo efecto máximo sea menor que el de A₁. Supóngase que se inyecta primero A₂. Tiene efecto, pero menor que el que tendría A₁. Inyectamos ahora A₁, pero cuando todavía está haciendo efecto A₂. Si ambos actúan sobre el mismo receptor, A₁ no podrá ejercer su efecto máximo y A₂ se habrá convertido, pese a ser un agonista, en un antagonista de A₁: es un agonista parcial.

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 4 CONTINUA PARTE 2

Capítulo 4

PARTE 2/3

4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.

La descripción que hemos hecho de la interacción agonista-receptor y de la relación dosis-efecto, es lo que se llama un tratamiento de "CAJA NEGRA". Allí (Fig. 4.19) lo único que hay es algo que "llega", el agonista y algo que "sale", el efecto. Esta explicación no responde a las siguientes preguntas básicas:

- ¿Dónde está ubicado el receptor?
- ¿Qué ocurre luego que se ha formado el complejo AR?
- ¿Por qué una célula determinada responde, frente a un cierto agonista, aumentando, por ejemplo, el flujo de Cl^- y otra, frente al mismo agonista, produciendo contracción de miofibrillas?

No se puede aquí hacer una descripción válida para TODOS los agonistas, pero si se puede intentar explicaciones basadas a la siguientes clasificación:

AGONISTAS CON RECEPTORES EN LA SUPERFICIE DE LA CELULA	}	- Hormonas polipeptídicas - Aminas neurotransmisoras
AGONISTAS CON RECEPTORES EN EL CITOPLASMA O EL NUCLEO DE LA CELULA	}	- hormonas esteroideas - Hormona tiroidea (aminoácido iodado)

INDICE – Parte 2	Pág
4.10 EL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y LAS AMINAS ES DIFERENTE AL MODO DE ACCION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES	1
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?	2
- La insulina: una hormona polipeptídica muy especial	2
- Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora	4
- ¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?	5

4.II CARACTERISTICAS Y ORGANOS BLANCO DE ALGUNAS HORMONAS PEPTIDICAS

Segregada por	Hormona	p.m.	AA	Organo blanco
Hipofisis anterior	tirotrópica	28300	220	tiroides
	luteínica	28500	200	ovario
	folículo estimulante	34000	200	ovario
	adreno-corticotrópica	4700	39	supra-renal
Hipotálamo	antidiurética	1000	9	riñón
Paratiroides	paratiroidea	9500	84	hueso
Pancreas	insulina	5500	51	músculo
				hígado

p.m. peso molecular; AA aminoácidos

- ¿Qué es y cómo actúa una hormona polipeptídica?

En la Tabla 4.II hay una lista de hormonas cuya molécula es un polipéptido. Son todas de un peso molecular relativamente alto y con un número de aminoácidos desde 9 hasta 220. Estas hormonas no atraviesan la membrana celular y los receptores están EN la membrana celular. Producido el complejo AR, este activaría la ADENILCICLASA, una enzima ubicada también en la membrana. La acción de esta enzima sería, a su vez (Fig. 4.20), la de promover, a partir del ATP, la formación de 3':5' monofosfato de adenosina o, más sencillamente, ADENILMONO-FOSFATO CICLICO (AMPc),

- El AMPc, un segundo mensajero

Lo interesante es que, por ejemplo, cualquiera de las hormonas hipofisarias, el prototipo de las hormonas polipeptídicas, al actuar sobre SU "célula blanco", determina un aumento de la concentración del AMPc intracelular. Así, la hormona tirotrópica (TSH) determina la secreción, por la tiroides, de la hormona tiroidea. El agregado de AMPc a células tiroideas aisladas también determina la secreción de hormona tiroidea, aun en ausencia de TSH (Fig. 4.21). Del mismo modo, la hormona antidiurética (ADH) determina un aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo colector y este efecto también se logra agregando AMPc. Ni la TSH actúa sobre el túbulo ni la ADH actúa sobre las células tiroideas, pero el AMPc actúa sobre ambos. Es por ello que el AMPc es considerado un SEGUNDO MENSAJERO hormonal. El "primer mensajero" sería la hormona y el segundo el AMPc. El primero tendrá especificidad ya que tendrá que ser reconocido por el receptor de la membrana mientras que el AMPc actúa sobre una cantidad de células diferentes.

El 3':5'AMPc formado es constantemente degradado por la acción de un grupo de enzimas celulares conocidas como FOSFODIESTERASAS, que lo convertirán en 5' AMP + fosfato inorgánico, a partir del cual se reconstituirá el ATP. Esta degradación asegura que la concentración de AMPc (y el efecto hormonal) esté en relación con la concentración de hormona en el medio extracelular

- La insulina: una hormona polipeptídica muy especial

La diabetes tipo 2 (anteriormente llamada no-insulina dependiente) se ha convertido en una real epidemia a nivel mundial y la explicación más sencilla es que habría una resistencia a la insulina y por ello el

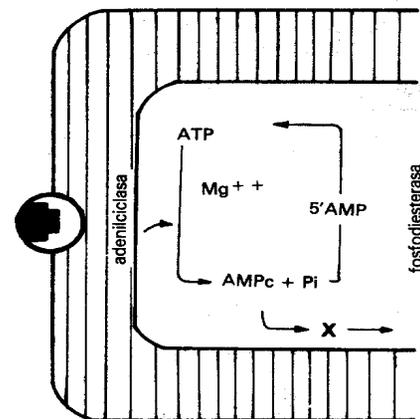


FIG.4.20 MUCHAS DE LAS HORMONAS POLIPEPTIDICAS Y AGENTES ADRENERGICOS ACTUAN ACTIVANDO LA ADENILCICLASA DE LA MEMBRANA CELULAR. EL PASO X INDICA LA FORMACION DE ALGUN COMPUESTO, GENETICAMENTE DETERMINADO, RESPONSABLE DE LA RESPUESTA CELULAR ESPECIFICA

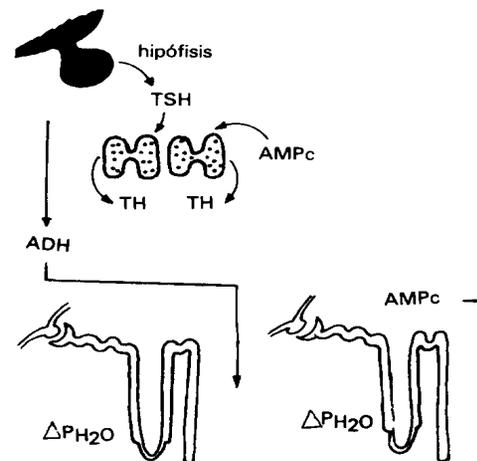


FIG. 4.21 LA TSH Y EL AMPc PRODUCEN LIBERACIÓN DE LA HORMONA TIROIDEA (TH) DE LA TIROIDES. LA ADH Y EL AMPc AUMENTAN LA PERMEABILIDAD AL AGUA DEL TUBULO COLECTOR

receptor de la insulina y sus mecanismos de acción han sido muy estudiados. La INSULINA es una hormona pancreática que interactúa con un receptor de membrana que tiene 4 subunidades (2 alfa hacia el exterior y 2 beta hacia el interior) y está principalmente localizado en las células musculares y del tejido adiposo. Se piensa que el complejo insulina-receptor se internaliza, dando inicio a una serie de pasos intracelulares que darán como resultado la fusión a la membrana celular del GLUT-4, un transportador de glucosa, que entra a la célula por difusión facilitada a favor de su gradiente de concentración. Es interesante saber que entre la insulina y el receptor hay una "cooperatividad negativa" ya que la unión de una molécula de glucosa con el receptor dificulta la unión con la segunda. Como veremos en el Cap. 7, entre el oxígeno y la hemoglobina hay una cooperatividad positiva (la unión de la primera molécula facilita la unión de la segunda)

- Otros segundos mensajeros.

Si bien el AMPc es el más "popular" de los segundos mensajeros, hay otras sustancias que cumplen ese papel y cuyo número va en aumento. Así, el CALCIO es un **segundo mensajero** ya que su concentración IC aumenta por acción de numerosos **primeros mensajeros**, siendo el ejemplo clásico el efecto de la acetilcolina sobre el músculo (ver Tomo 2, Cap.12). El aumento del Ca^{2+} intracelular se debe, por lo general, a dos mecanismos: aumento de la entrada de Ca^{2+} a favor de su gradiente electroquímico y liberación del Ca^{2+} de los depósitos intracelulares (retículo sarcoplásmico en el músculo). La pregunta sería ahora: ¿cómo se libera el calcio? Intervendría un nuevo segundo mensajero o, mejor dicho, una cadena de ellos, los **fosfoinosítidos**.

En la membrana de las células existe un grupo relativamente pequeño de fosfolípidos llamados fosfoinosítidos. El primero es el fosfatidilinositol (**PI**) que es fosforilado a fosfatidilinositol 4-fosfato (**PIP**) y fosfatidil 4,5, difosfato (**PIP₂**). Por acción de la fosfolipasa C, de este último compuesto se forma inositol trifosfato (**IP₃**) y diacilglicerol. El **IP₃** sería el segundo mensajero al difundir al citosol y liberar Ca^{2+} de los depósitos

- El paso final: la respuesta

Lo que queda por responder es por qué, **frente a un mismo agonista**, la respuesta de dos células distintas es diferente. Si en las

PORQUE LA INSULINA AUMENTA LA ENTRADA DE LA GLUCOSA EN LAS CELULAS

En el hombre todas las células utilizan, en mayor o menor grado, glucosa como fuente de energía, pero es el cerebro el principal consumidor (80%). La glucosa se absorbe en el intestino, es depositada en el hígado y distribuida a todas las células del organismo. La entrada a las células está facilitada por una familia de proteínas (13 han sido identificadas hasta la fecha) llamadas GLUT (por glucosa transportador). Las células cerebrales tienen GLUTs permanentes en sus membranas mientras que las células musculares y adiposas tienen transportadores que están en el citoplasma y que se insertan en la membrana sólo cuando la hormona insulina es segregada por el páncreas. El transportador, en este caso, es el GLUT4, que permitiría aumentar 100 veces, por difusión facilitada, el flujo basal de glucosa. La idea es que los GLUT4 estarían unidos a los endosomas en ausencia de insulina y se moverían e insertarían en la membrana celular cuando insulina aumenta. Otro mecanismo que favorece el movimiento del GLUT4 y la translocación de la glucosa sería el ejercicio. De este modo es posible mantener una concentración extracelular constante de glucosa que en personas sanas debe estar entre los 85 y 110 mg/dL. Se considera que la persona tiene "glucosa alterada en ayunas" cuando la concentración está entre 110 y 125 mg/dL y diabético cuando sobrepasa esa cifra en ayunas. En el individuo sano, 2 horas después de una comida o una sobrecarga de glucosa, la glucemia no debe sobrepasar los 140 mg/dL. Debe recordarse que el movimiento de glucosa es a favor de su gradiente de concentración ya que la concentración intracelular es siempre muy baja debido al rápido consumo y, por el mecanismo descrito, la insulina logra un rápido secuestro de la glucosa extracelular, asegurando una concentración EC constante. Para más detalles del comportamiento del GLUT4 se puede ver una excelente revisión: Regulated transport of the glucosa transport GLUT4. Bryant NJ, Govers R, James DE Nature Review, 3: 267-277, 2002

dos actuó, el AMPc, el GMPc, el calcio u otros segundo mensajero, hay que aceptar que dentro de la célula hay un paso específico y genéticamente determinado que hace que ESA célula, frente al aumento de concentración del segundo mensajero, responda con aumento de permeabilidad y OTRA célula, por ejemplo, con secreción de una nueva hormona. Este paso es mucho más complicado que el de la formación de AMPc o la formación del complejo AR. Sin embargo, para algunas hormonas, se conocen algunos detalles de la compleja maquinaria intracelular (Ver las Notas Aparte PORQUE LA INSULINA AUMENTA LA ENTRADA DE LA GLUCOSA EN LAS CELULAS y al final de este capítulo : PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA)

- Qué es y cómo actúa una amina neurotransmisora?

Con el nombre genérico de AMINAS NEUROTRANSMISORAS se describe un grupo de sustancias que son liberadas por las terminales nerviosas del sistema simpático y la médula de la glándula suprarrenal. Hay otras que, sin ser naturales, producen el mismo efecto, por lo que a todas ellas, en farmacología, se las conoce como "drogas simpaticomiméticas". La sustancia tipo de este grupo es la ADRENALINA, donde se reconoce un anillo bencénico (catecol) y una porción alifática. De allí que a este grupo de sustancias se la conozca también como CATECOLAMINAS. Otra sustancia muy importante de este grupo es la NORADRENALINA

Las catecolaminas actúan, como las hormonas polipeptídicas, a través de la interacción con receptores específicos ubicados en la membrana celular y utilizando al AMPc, generalmente, como segundo mensajero. Sin embargo, la ESPECIFICIDAD de las sustancias de este grupo por un tipo o tipos de células es mucho menor que la especificidad que tienen las hormonas por sus órganos y células blanco. En la Tabla 4.III están resumidas algunas de las acciones de estimulación simpática o, lo que es lo mismo, de la acción directa de la adrenalina o la noradrenalina.

Desde los trabajos de Alquist, en 1948, se suele dividir a los **receptores adrenérgicos** en α y β , según la respuesta que aparezca ante un mismo agonista. Así, la vasoconstricción que produce la adrenalina en las arteriolas periféricas estaría mediada por la interacción con receptores α , mientras que la dilatación de los bronquios, inducida también por la adrenalina, estaría mediada por los receptores β . Con el hallazgo del AMPc como segundo mensajero, esta división cobró fuerza al demostrarse que, POR LO GENERAL, la

TABLA 4.III EFECTOS DE LA ESTIMULACION SIMPATICA Y DE LAS AMINAS SIMPATICOADRENERGICAS

Vasos sanguíneos	piel	constricción
	coronarios	dilatación (β)
	coronarios	constricción (α)
	musculares	dilatación (β)
	musculares	constricción (α)
Corazón	frecuencia	aumento
	fuerza contractil	aumento
Hígado	glucosa	liberación
Intestino	peristaltismo	aumento
Esfínteres intestinales	ton	aumento
Pulmón	bronquios	dilatación
Ojo	pupila	dilatación

TABLA 4. IV ORIGEN Y ACCION DE ALGUNAS HORMONAS ESTEROIDES

Organo secretor	Hormona	Organo blanco	Efecto principal
Corteza suprarrenal	aldosterona	riñón	+ reabsorción Na+
	cortisol	hígado	+ gluconeogénesis
		células	- utilización glucosa
			- síntesis Pr
Ovarios	progesterona	útero	cambios secretorios
	β - estradiol	órganos sexuales	desarrollo
Testículos	testosterona	órganos sexuales	desarrollo
Placenta	progesterona	útero	- contracción
	estrógenos	útero mamas	crecimiento desarrollo

estimulación de los receptores β determina una disminución de la concentración de AMPc y la estimulación de los receptores β , un aumento de la concentración intracelular de este nucleótido. Hay numerosas excepciones a esta regla, de modo que esto debe tomarse sólo como idea orientadora y no como norma fija.

¿Qué es y cómo actúa una hormona esteroide?

Se llaman HORMONAS ESTEROIDES a todas las hormonas derivada del perhidropentanofenantreno, un hidrocarburo tetracíclico. Son segregadas por la corteza suprarrenal y por las glándulas sexuales (ovario y testículo). La Tabla 4.IV resume las principales hormonas esteroides, su origen y función.

La ALDOSTERONA, por ejemplo, es una hormona de origen suprarrenal y cuya función principal es, actuado sobre las células del túbulo distal del riñón, aumentar el flujo de Na^+ desde la luz tubular hacia la sangre. Entre el flujo de Na^+ y la concentración de aldosterona en plasma hay una relación sigmoidea, (usando una escala logarítmica en el eje Y) indica la presencia de **receptores** y la formación de **complejos hormona-receptor**. Lo llamativo y que diferencia a esta hormona (a todas la de su grupo), de las hormonas polipeptídicas, es el tiempo que pasa entre que se coloca la hormona en el medio y empieza a aparecer la respuesta. Aun en tejidos aislados, hay que esperar de 45 a 60 minutos para ver un resultado.

Las hormonas esteroides son liposolubles y atraviesan con facilidad la membrana celular. Utilizando hormonas marcadas con isótopos radiactivos se encontró que se fijan a RECEPTORES CITOPLASMATICOS, que son proteínas específicas. (Fig. 4.22) El complejo hormona-receptor migra ahora hacia el núcleo de la célula, donde se fijan a la cromatina. El siguiente paso sería, aparentemente, una supresión de la inhibición de la síntesis de ARN - mensajero. Aunque hay otras teorías acerca de esto, lo cierto es que los ribosomas reciben la "orden" de comenzar a sintetizar un proteína específica. Será la aparición de esta proteína la que determine, en última instancia, el comienzo del efecto hormonal.

La **hormona tiroidea**, en especial la T3, y quizás otras hormonas, tienen sus receptores en el mismo núcleo, uniéndose de manera similar a como lo hacen las hormonas esteroides.

La secuencia hormona \rightarrow receptor \rightarrow síntesis es la que permite explicar dos característica notables de las hormonas esteroides y la

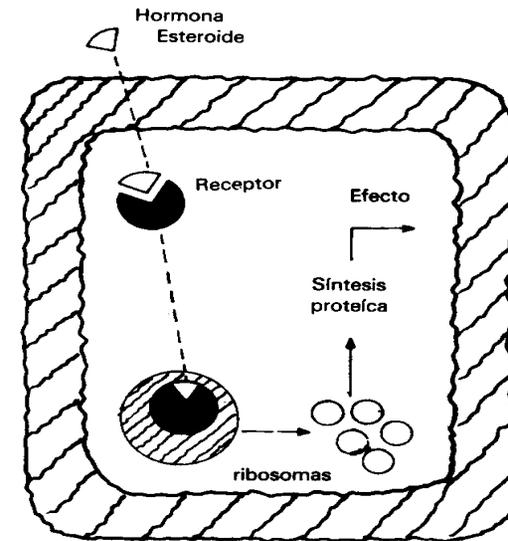


FIG. 4.22 LAS HORMONAS ESTEROIDES ATRAVIESAN LA MEMBRANA CELULAR Y ACTUAN SOBRE RECEPTORES CITOPLASMATICOS. EL EFECTO HORMONAL OCURRE DESPUES DE QUE LOS RIBOSOMAS FORMAN LAS PROTEINAS ESPECIFICAS



hormona tiroidea: el tiempo que necesitan para empezar a actuar y que su efecto continúa por algún tiempo luego que la hormona ha desaparecido del medio.

FIN DE LA PARTE 2 DEL CAPITULO 4. CONTINUA PARTE 3

Capítulo 4 PARTE 3/3

PROBLEMAS Y PRUEBA DE AUTOEVALUACION

a) De acuerdo a lo que acabamos de ver sobre la corriente de cortocircuito (I_{ccc}), ésta puede servir para medir el flujo neto de un ion siempre y cuando se demuestre que hay una coincidencia entre la I_{ccc} y el J_{neto} , medido éste con radioisótopos. Pero, las unidades de uno y otra son diferentes. Así, en un determinado experimento, midiendo el influjo y el eflujo de Na^+ y I_{ccc} se encontró lo siguiente:

$$J_{ei} = 0,12 \frac{\text{nmol}}{\text{s} \cdot \text{cm}^2}$$

$$J_{ie} = 0,8 \frac{\text{nmol}}{\text{s} \cdot \text{cm}^2}$$

$$I_{ccc} = 63 \mu\text{A}/\text{cm}^2$$

La pregunta es: EN ESTE CASO, ¿la I_{ccc} representa, SI o NO, el flujo neto de sodio?

Respuesta: Lo primero que hay que hacer es calcular el flujo neto e igualar las unidades.

$$J_{neto} = J_{ie} - J_{ei} = 0,68 \text{ nmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$$

y como 1 nmol (nanomol) = 10^{-9} mol

y la constante de Faraday es igual a: $F = 96500 \text{ coulomb/mol}$ de iones monovalentes

$$1 \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2} \dots\dots\dots 96500 \text{ Coulomb} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$$

INDICE – Parte 3	Pág
PROBLEMAS	1
PRUEBA DE AUTOEVALUACION	3
LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA	7
PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA	8
RESULTADOS	9
LECTURAS RECOMENDADAS	10

$$6,8 \cdot 10^{-10} \text{ mol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2} \cdot x = 6,56 \cdot 10^{-5} \text{ Coulomb}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$$

$$x = 6,56 \cdot 10^{-5} \text{ Ampere}/\text{cm}^2 = 65,6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$$

Esto quiere decir que si el flujo neto de Na^+ , medido con radioisótopos, se lo expresara en unidades de corriente, el valor sería de $65,6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Como se MIDIO una I_{ccc} de $63 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, la coincidencia es muy buena y en este epitelio y usando estas soluciones, la I_{ccc} **sí** es una buena medida del flujo neto de Na^+

B) Un investigador trabaja con la vejiga aislada de sapo, una preparación que transporta activamente Na^+ del lado mucoso al seroso y en la que la I_{ccc} representa el 100 % del flujo neto de este ion. La monta en una cámara de Ussing, coloca soluciones idénticas a ambos lados y mide la I_{ccc} . Luego de un periodo, agrega del lado mucoso, la sustancia amiloride, un bloqueador de la permeabilidad al Na^+ . Los resultados son los siguientes:

$$\text{Antes del Amiloride: } I_{\text{ccc}} = 125 \mu\text{A}/\text{cm}^2$$

$$\text{Después del Amiloride: } I_{\text{ccc}} = 8 \mu\text{A}/\text{cm}^2$$

En base a esos datos calcula que el flujo neto de Na^+ y encuentra que:

$$J_{\text{neto de Na}^+} \text{ ANTES: } \dots\dots\dots \text{ nmol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$$

$$J_{\text{neto de Na}^+} \text{ DESPUES: } \dots\dots \text{ nmol}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$$

(Las respuestas correctas están con los resultados de la Prueba de Autoevaluación)

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

1) En un epitelio montado en una cámara de Ussing, con soluciones iguales en el lado 1 y en el 2, "cortocircuitada" de modo que DV sea cero, usted pensaría que hay transporte activo de Na⁺ si (señale la correcta)

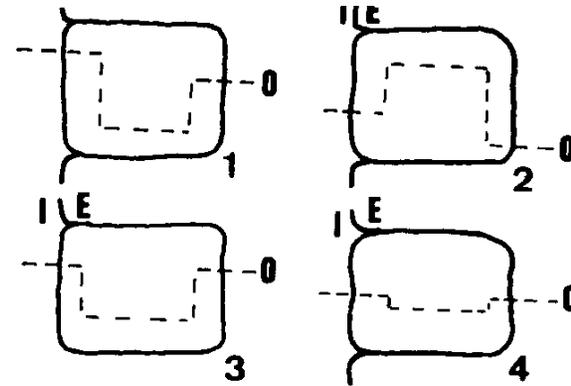
- a) $J_{12} = J_{21}$ b) $J_{12} \neq J_{21}$
 c) $I_{ccc} > J_{neto}$ d) $I_{ccc} < J_{neto}$

2) El modelo para el transporte de Na⁺ en epitelios, derivado de los experimentos con piel de rana, tiene las siguientes características (ME: membrana externa; MI: membrana interna)

	Ubicación bombas	Permeabilidad al sodio	Potencial IC	Entrada de Na⁺ a la célula	Salida de Na⁺ de la célula
a)	MI	$P_i < P_e$	(+)	pasiva	activa
b)	ME	$P_i > P_e$	(-)	activa	pasiva
c)	uniforme	$P_i = P_e$	(-)	pasiva	activa
d)	MI	$P_i < P_e$	(-)	pasiva	activa
e)	Mi	$P_i < P_e$	0	pasiva	activa

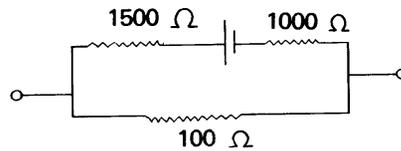
3) De los diagramas siguientes, señale cuál es el que correspondería al perfil de potencial de una célula epitelial de un epitelio cerrado y cuál al de uno abierto.

	CERRADO	ABIERTO
a)	1	2
b)	1	3
c)	2	4
d)	2	3
e)	3	4



4) El siguiente es un circuito equivalente de un epitelio. En él, la resistencia total R_t será, en ohm.cm^2 , de:

- a) 2500
- b) 2600
- c) 0,01
- d) 104
- e) 96



5) En un epitelio se mide una I_{ccc} de $120 \mu\text{A/cm}^2$. Eso equivaldría a un flujo neto de iones monovalentes, expresado en $\text{nmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, de:

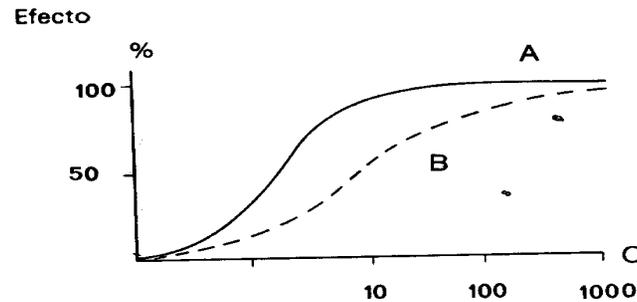
- a) 8,04
- b) 80
- c) 1,24
- d) 12,4
- e) 1240

6) En la pregunta anterior, el investigador, acostumbrado a la nomenclatura clásica, quiere expresar el resultado en $\mu\text{Eq. h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ (microequivalentes por hora y por centímetro cuadrado). El resultado correcto será:

- a) 2,24
- b) 4,46
- c) 4464
- d) 2240
- e) 224

7) La siguiente figura muestra dos curvas dosis-respuesta, una con la droga A y otra con la droga B, actuando sobre el mismo órgano. De allí se puede calcular que la afinidad de A es, con respecto a la de B:

- a) 2 veces mayor
- b) 10 veces menor
- c) igual
- d) 10 veces mayor
- e) 100 veces menor



8) El AMPc actúa como segundo mensajero, como parte del siguiente ciclo (señale la secuencia correcta)

- a) $A \rightarrow R \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{ATP} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa
- b) $A \rightarrow R \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow \text{ATP} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa
- c) $A \rightarrow R \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{ATP} \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa
- d) $A \rightarrow R \rightarrow \text{ATP} \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa
- e) $A \rightarrow R \rightarrow \text{AMPc} \rightarrow \text{adenilciclase} \rightarrow \text{ATP} \rightarrow 5'\text{AMP}$
↑
fosfodiesterasa

21

9) La inyección de TEOFILINA (un inhibidor de la fosfodiesterasa) puede ser beneficiosa en un asmático ya que (señale la explicación correcta)

- a) disminuye la concentración intracelular de AMPc, como lo hace la adrenalina, dilatando los bronquios.
- b) aumenta la concentración intracelular de ATP, que aumenta el transporte de Na⁺
- c) activa la adenilciclasa, como lo hace la adrenalina, aumentando la concentración de AMPc, que dilata los bronquios
- d) inhibe la adenilciclasa, por lo que disminuye la concentración intracelular de AMPc, que dilata los bronquios
- e) aumenta la concentración intracelular de AMPc, como lo hace la adrenalina, dilatando los bronquios.

10) Aunque hay excepciones, la mayoría de hormonas polipeptídicas (P) y esteroides (E) se distinguen por tener modos y sitios de acción diferentes. En el cuadro siguiente, seleccione la línea que contiene todas las opciones correctas.

	Permeabilidad en la membrana	Receptor	Efecto mediado por	Tiempo de latencia
a)	P alta E baja	Intracelular superficie	síntesis Pr AMPc	sí no
b)	P baja E alta	intracelular superficie	AMPc síntesis Pr	no sí
c)	P baja E alta	superficie intracelular	síntesis Pr AMPc	sí no
d)	P baja P alta	superficie intracelular	AMPc síntesis Pr	no sí
e)	P alta P baja	superficie intracelular	AMPc síntesis Pr	no sí

LAS RANAS EN EL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA

Los estudiantes de Medicina de esta época están muy acostumbrados recibir su enseñanza a través de modelos anatómicos de plástico, información por cintas de video e Internet o a estudiar, en el papel, complejos sistemas moleculares y están poco habituados a realizar o, simplemente analizar, experimentos en los que hay un "animal de experimentación" de por medio. Quizás por eso a muchos les sorprenda que los estudios sobre epitelios se hagan con piel de rana, vejiga de sapo, intestino de conejo, túbulos de rata, etcétera y no llegan a comprender que los fisiólogos que trabajan en este campo no están en realidad, interesados en la rata, el sapo o el conejo, sino en obtener de los preparados una información que permita construir un modelo. Si este modelo puede o no extenderse a otros animales, incluido el hombre, será un paso posterior. Dentro de esta idea, las ranas y los sapos han tenido un papel fundamental, ya que es un animal fácil de obtener, se reproduce en cantidad, no necesita de cuidados especiales, no come en cautiverio y los experimentos se pueden hacer temperatura ambiente, pues son poiquilotermos.



Quizás el experimento más popular, usando ranas, sea el de Galvani, en 1791, en el que estimuló los nervios de las patas con corriente eléctrica. Desde entonces, nervios, músculos, estómagos, pieles, vejigas, intestinos, ovarios y muchas otras partes de ranas y sapos han ido a parar a las manos de los investigadores. sin olvidar el más reciente uso de sus oocitos para injertarles canales iónicos o de agua. De ellos se ha obtenido, sin duda una información valiosa y por eso nuestro reconocimiento.

PORQUE LA ADH AUMENTA LA PERMEABILIDAD AL AGUA

El descubrimiento del AMPc como segundo mensajero permitió saber algo más sobre qué pasa dentro de las células blanco de las hormonas polipeptídicas pero, para el caso de la ADH, de ningún modo se podía decir que la ADH aumenta **directamente** la permeabilidad al agua. Independientemente de los pasos intermedios, conocidos por estudios bioquímicos, la gran pregunta fue: ¿dónde y cómo cambia la permeabilidad del epitelio? Primero se supo que el cambio ocurría en la membrana apical, pero sólo en 1974 se pudo pasar de la descripción de un fenómeno a una hipótesis. J. Chevallier, J. Bourget y J. S. Hugon (Cell Tiss. Res. 152: 129-140) encontraron que, por acción de la ADH, dentro de la membrana apical aparecían lo que se llamaron "*agregados de partículas intramembrana*" ¿Cómo es eso que dentro de la membrana? La técnica de criofractura permite separar las dos hojas de la bicapa que conforman la membrana celular. Vistas al microscopio electrónico, en ausencia de hormona hay partículas, granitos, distribuidas por toda la superficie. En presencia de ADH, las partículas se agrupan, formando agregados. Lo decisivo es que, retirando la hormona, los agregados desaparecen. Hay una buena correlación entre la superficie ocupada por los agregados y el cambio de permeabilidad al agua. Más tarde se identificó a los agregados como proteínas - canales de agua. Así se los llamó WCH-DC (water channel-collecting duct), para formar parte más tarde de la familia de las **aquoporinas** (ver Cap. 6). Ya no son "granitos" sino verdaderas proteínas-canales de agua sensibles a la ADH. ¿Dónde estaban los canales antes de la ADH? La idea es que las proteínas-canales estarían ya preformados en el citoplasma de las células sensibles a la ADH, y que el ADH, el AMPc y otras sustancias determinarían que los canales viajen hacia la membrana apical y se coloquen en ella, usando como sistema de guía a los microtúbulos y microfilamentos. Este sistema permitiría poner y sacar los canales rápida y repetidamente de la membrana, por lo que J. B. Wade propuso designar a este sistema como de "*shuttle*" o transbordador, por su similitud con la nave espacial.

RESULTADOS

PROBLEMA 1 B) Antes: 1,29; Después: 0,062

PRUEBA DE AUTOEVALUACION

- | | |
|------|-------|
| 1) b | 6) b |
| 2) d | 7) d |
| 3) b | 8) c |
| 4) e | 9) e |
| 5) c | 10) d |

LECTURAS RECOMENDADAS

- Fisiología Humana
P. Meyer
Salvat Editores, S.A., Barcelona, 1985
- Bioquímica
A. H. Lehninger
- Endocrinología Molecular
Coord.: R. S. Calandra y A. F. de Nicola
El Ateneo, Buenos Aires, 1980

FIN DEL CAPITULO 4