Autores:
Dr. Juan Pablo Coulleri

Eje: Ambiente Año: 2019

Objetivos:

- Comprender los límites celulares brindados principalmente por la membrana celular.
- - Identificar los mecanismos a partir de los cuales las células internalizan sustancias y componentes del medio hacia su interior.

Interacción con el Medio

Para comprender los límites celulares y como las células interaccionan con el medio es necesario comprender los conceptos de la membrana plasmática y los procesos de transporte a través de ella. Todo ello, se encuentra explicado en la bibliografía anexa a esta clase.

Respecto a la interacción entre la célula con el medio, trataremos de manera detallada algunas intoxicaciones o afecciones que tienen correlato en el interior celular.

Intoxicación por alcohol

El alcohol o etanol (Fig.1) es consumido, de forma prácticamente exclusiva, por vía oral. Por tanto, la descripción que a continuación se presenta de la absorción del mismo se hace considerando esta vía de administración.



Fig. 1. Bebidas alcohólicas

La absorción del etanol, tras un consumo oral se produce fundamentalmente en el tracto digestivo. En este sentido, y ya que el etanol es una molécula que no puede ser ionizada, el pH de ninguno de los compartimentos del tracto digestivo parece presentar influencia alguna en este proceso.

El etanol posee un coeficiente de partición de 0,5 (es decir, que es una molécula anfipática, por lo tanto es tanto soluble en agua como en solventes organicos), aunque en el organismo se distribuye con mayor facilidad en los medios acuosos que en los lipídicos y puede acceder al torrente sanguíneo desde la cavidad oral, el esófago, el estómago, y los intestinos. En cualquier caso, a nivel cuantitativo parece que el etanol se absorbe fundamentalmente en el intestino delgado, debido a que en este órgano la presencia de microvellosidades aumenta de forma notable la superficie que posibilita dicha absorción.

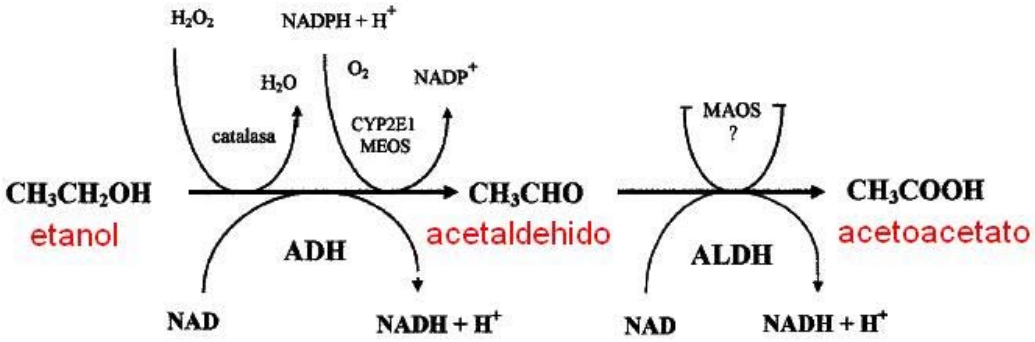
Contenidos

- Intoxicación por alcohol
- Cólera

El alcohol a diferencia de los alimentos atraviesa la membrana plasmática sin precisar del proceso digestivo, y lo hace a través de difusión simple, aumentando su concentración dentro de la célula de manera muy rápida.

El etanol se metaboliza fundamentalmente por oxidación, transformándose en acetaldehido. En las situaciones de consumo oral, las más habituales, este proceso acontece principalmente en el hígado y se halla fundamentalmente mediado por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) (alcohol: NAD-oxidorreductasa, EC 1.1.1.1) (Petersen *et al.*, 1983). Esta enzima cataliza la conversión reversible de los

alcoholes a sus correspondientes aldehídos y cetonas utilizando NAD (Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido) como cofactor:



Existen también otros dos sistemas enzimáticos hepáticos que posibilitan esta misma reacción y que adquieren relevancia ante niveles muy elevados de alcohol o alguna deficiencia en el sistema principal. Estos dos sistemas son el llamado sistema microsomal oxidativo del etanol (MEOS) y el mediado por el complejo catalasa-peróxido de hidrógeno (Compuesto I).

En un segundo paso el acetaldehido producido es metabolizado a acetato principalmente por la aldehido deshidrogenasa hepática (ALDH).

Asimismo, existen indicios claros de la existencia de un metabolismo oxidativo extrahepático del etanol en diferentes órganos corporales tales como el corazón, el estómago (Salmela *et al.* 1996), los riñones (DeMaster *et al.* 1986) y el cerebro (Cohen *et al.* 1980). Este metabolismo está mediado por uno o más de los sistemas enzimáticos localizados en el hígado, aunque la predominancia entre ellos en cada tejido está aún en fase de estudio, así como lo está también, la significación funcional de dicho metabolismo.

No obstante, el acetaldehido no es el único metabolito que puede formarse después del consumo de etanol. Además del metabolismo oxidativo del etanol se ha descrito un metabolismo no oxidativo que da lugar a la formación de esteres etílicos de los ácidos grasos (Goodman & Deyking, 1963; Mogelson & Lange 1984).

El consumo de bebidas alcohólicas es una conducta habitual en la mayoría de las personas. Todos los que hayan abusado en su consumo han experimentado malestares que comúnmente llamamos “resaca”, pero ¿qué es y por qué sucede esto? Simplemente tu organismo está reaccionando a la presencia de alcohol.

El término médico para designar a la resaca es veisalgia, la cual se caracteriza, entre otros síntomas, por presentar sed excesiva, dolor de cabeza, vómito y mareos, dolores gástricos y fatiga; la mayoría de los cuales están asociados a un estado de deshidratación generalizado del organismo.

Uno pensaría **“¿Cómo es posible que esté deshidratado si lo que consumí es un líquido?”** Trataremos de explicarlo de una manera que resulte sencilla: En condiciones normales, en nuestro hipotálamo hay una producción regular de una hormona llamada arginina vasopresina (AVP), o argipresina, a esta hormona se le conoce coloquialmente como la hormona antidiurética (HAD), debido a que, entre otras funciones, es la responsable de mantener el equilibrio de los líquidos corporales.

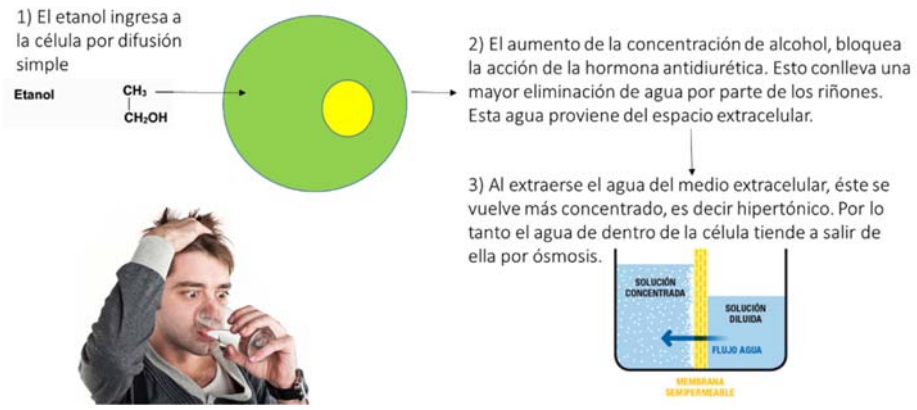
Cuando se libera en el organismo la HAD, el riñón funciona reabsorbiendo agua de la orina, sin embargo, cuando se ingiere alcohol, éste bloquea la producción de la HAD y el riñón comienza a eliminar más agua de la necesaria.

En otras palabras, el alcohol es una sustancia diurética, ya que incrementa la producción de orina. Se estima que por cada 50 gramos de alcohol en 250 mililitros de agua, el cuerpo elimina el doble o hasta el triple de agua en forma de orina, es decir, eliminamos más líquido que el que estamos ingiriendo.

Aunado a lo anterior, la ingesta de bebidas alcohólicas estimula la síntesis de jugo gástrico, provocando inflamación (gastritis). Adicionalmente, la secreción pancreática y la actividad intestinal aumentan, lo que provoca dolor abdominal, náuseas y vómitos, agravando la pérdida de líquidos.

El organismo necesita agua para funcionar adecuadamente, por lo que la buscará en cualquier sitio, incluyendo la que está presente en los órganos y tejidos del propio cuerpo, causando un estado generalizado de deshidratación. Si las meninges -membranas que recubren el cerebro- pierden agua, se origina el característico dolor de cabeza que nos acompaña durante la resaca.

En resumen:



Además, el consumo inmoderado de bebidas alcohólicas está asociado a diversos efectos fisiológicos, entre los que se pueden destacar:

- **Hipoglucemia y acidosis:** El metabolismo del alcohol consume grandes cantidades de ciertas sustancias utilizadas por varias enzimas; su ausencia provoca acumulación de ácido láctico y disminución de la producción de glucosa, causando debilidad muscular.
- **Síntesis de ácidos grasos:** El metabolismo del alcohol produce incremento en los niveles de glicerofosfatos y de otras sustancias, lo cual conlleva a la síntesis de más ácidos grasos. A la larga, las personas alcohólicas desarrollan hígado graso.
- **Efectos tóxicos del acetaldehído:** Durante el metabolismo del alcohol, se genera acetaldehído, el cual provoca la degradación de la vitamina B6, causando temblores en extremidades. El acetaldehído puede dañar el ADN, además de generar sustancias oxidantes, que podrían aumentar el riesgo de padecer cáncer.

- **Alteraciones del sueño y del ritmo circadiano:** La alteración de la glándula pituitaria también provoca la alteración del ritmo circadiano, provocando que la resaca a veces parezca un jet lag.
- **Efectos cognitivos:** La evidencia indica que la resaca provoca cambios en los parámetros del sistema inmune, generando un incremento de las citoquinas IL-10, IL-12 y el interferón gamma (IFN-γ). Estas sustancias podrían ser responsables de los efectos cognitivos del consumo de alcohol, como las lagunas en la memoria y los cambios de humor.

Ahora bien, si no pudiste evitar la resaca, ten en mente los siguientes consejos:

- Se ha recomendado el consumo de ciertos alimentos, como jugos de fruta o miel, sin embargo, no hay evidencia científica que demuestre que sirvan de paliativo. Por lo general, la recuperación de una resaca simplemente es cuestión de tiempo.
- Las soluciones electrolíticas y un caldo de pollo son buenos para reponer las sales y el potasio que se pierden por el consumo de alcohol.
- Descansa lo suficiente, incluso si te sientes bien a la mañana siguiente. Después del consumo de alcohol, los efectos duraderos de éste disminuirán tu capacidad para desempeñarte óptimamente.
- Evita tomar cualquier medicamento que contenga paracetamol, ya que puede causar daño hepático cuando se combina con alcohol.

RECOMENDACIONES

Existen algunas medidas para disminuir los efectos perniciosos de la resaca:

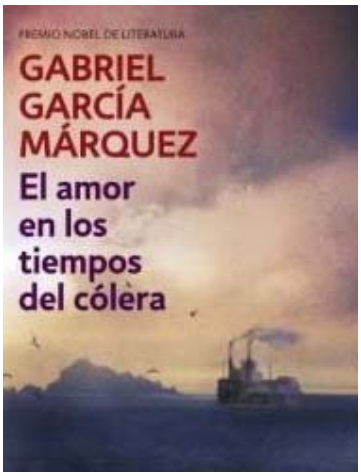
Bebe con moderación. En general, la recomendación es no beber más de uno o dos tragos a la semana.

Procura beber lentamente y con el estómago lleno. Algunos alimentos, principalmente los grasos, interfieren con la capacidad del organismo de asimilar el alcohol.

Toma un vaso de agua entre los tragos que contengan alcohol.

Esto ayudará a consumir menos alcohol y disminuirá la deshidratación a raíz de su consumo.

Cólera



El mecanismo de acción de la toxina colérica requiere el previo conocimiento acerca de los receptores acoplados a Proteína G (GPRC). Estas constituyen la mayor familia de receptores de superficie celular y median la mayoría de las respuestas celulares a señales del mundo exterior así como a señales procedentes de otras células incluyendo hormonas, neurotransmisores y mediadores locales.

Las moléculas señal que actúan sobre GPCR son de estructura tan variada corno lo es su función, e incluyen: proteínas y pequeños

péptidos así como derivados de aminoácidos y de ácidos grasos, para no mencionar los fotones de la luz y todas las moléculas que podemos oler y degustar.

A pesar de la diversidad química y funcional de las moléculas señal que los activan, todos los GPCR tienen una estructura similar. Están formados por una sola cadena polipeptídica que atraviesa siete veces, arriba y abajo, la bicapa lipídica (Fig. 2). Además de su orientación característica en la membrana plasmática, todos ellos utilizan las proteínas G para transmitir la señal hacia el interior de la célula.

Cuando una molécula señalizadora extracelular se une a un GPCR, el receptor sufre un cambio conformacional que le permite activar una proteína trimérica de unión a GTP (**proteína G**). La proteína G está unida a la cara citoplasmática de la membrana plasmática, donde acopla funcionalmente el receptor a enzimas o a canales iónicos de esta membrana.

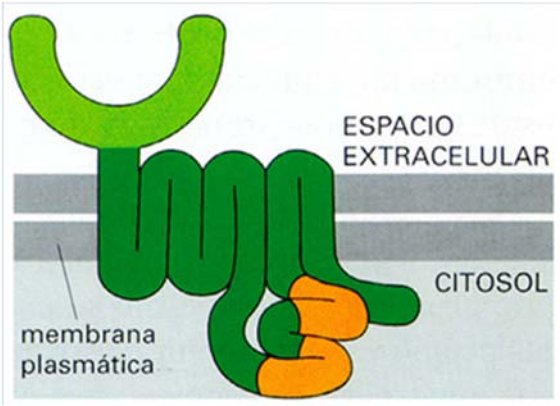
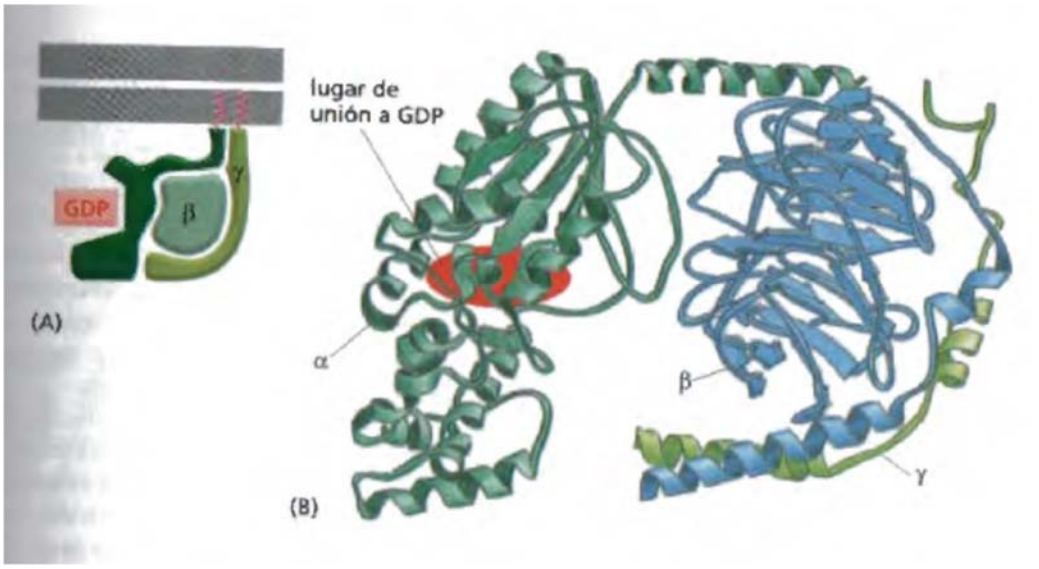


Fig. 2. Dibujo esquemático de un receptor acoplado a una proteína G (GPCR: *G protein-coupled receprors).* Los que unen ligandos proteicos tienen un gran dominio extracelular de unión formado por la parte de la cadena polipeptídica que se muestra en *verde claro.* Este dominio junto con algunos de los segmentos transmembrana une al ligando proteico.

Los receptores para ligandos pequeño como es la adrenalina, tienen dominios extracelulares pequeños *y* por lo general el lugar de unión se halla incrustado en el plano de la membrana, formado por varios aminoácidos de varios de los segmentos transmembrana

Las proteínas G están compuestas por tres subunidades proteicas diferentes: α, β y γ. En el estado no estimulado, la subunidad α une GDP y la proteína G en cambio está inactiva.

Cuando un GPCR es activado, actúa como un factor intercambiador de nucleótidos de guanina (GEF: guanine nucloocide exchange factor) e induce a la subunidad α a que libere el GDP al que está unido permitiendo que en su lugar se una un GTP. Este intercambio provoca un gran cambio conformacional en la protema G, que se activa. Al principio se creyó que la activación siempre producía que el trímero se disociara en dos componentes activados: una subunidad α y un complejo βγ. Sin embargo, hoy tenemos evidencias de que, al menos en algunos casos, el cambio de conformación expone superficies que antes estaban escondidas entre la subunidad α y el complejo βγ de forma que ahora tanto la subunidad α y el complejo βγ pueden interactuar con sus dianas sin que sea necesario que las subunidades se disocien (Fig. 3). Estas dianas pueden ser enzimas o canales iónicos de la membrana plasmática, que transmiten la señal siguiendo la vía de señalización.



Estructura de una proteína G inactiva. (A) Nótese que tanto la subunidad α como la *y* están unidas covalentemente a moléculas lipídicas (en *rojo)* que contribuyen a unirlas a la membrana plasmática y que la subunidad α une GDP. (B) Estructura tridimensional de una proteína G inactiva, basada en la transducina, la proteína G Implicada en la transducción visual. La subunidad α contiene el dominio GTPasa, y se une a un extremo de la subunidad β, la cual fija el dominio GTPasa en una conformación inactiva que une GDP.La subunidad *y* se une al lado opuesto de la subunidad β, *y* las subunldades β y *y* forman una unidad funcional.

Como puede apreciarse, la subunidad α es una GTPasa.

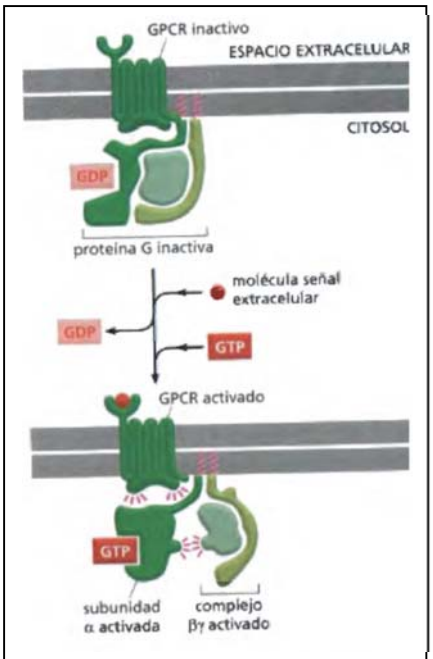


Fig. 3. Activación de una proteína G mediante

Algunas proteínas G regulan la producción de AMP cíclico

El AMP cíclico (cAMP: cyclic AMP) es un pequeño mediador intracelular de todas las células procariotas y de todos los animales en los que se ha estudiado. La concentración intracelular normal de AMP cíclico es de alrededor de 10^{-7} M, pero una señal extracelular puede incrementarla más de veinte veces en cuestión de segundos. El AMP ciclico se sintetiza a partir de ATP mediante una enzima unida a la membrana plasmática, la **adenilato ciclasa**, el AMPc es rápidamente sintetizado aunque también es continuamente es destruido mediante varias fosfodiesterasas de AMP cíclico, que hidrolizan el AMP cíclico a adenosina 5´-monofosfato (5'-AMP) (Fig.4).

Muchas moléculas señalizadoras extracelulares actúan controlando la concentración de AMP cíclico mediante el aumento de la actividad de la adenilato ciclasa sin variar la actividad de la fosfodiesterasa. La adenilato ciclasa es una gran proteína transmembrana multipaso con el dominio catalítico en la cara citosólica de la membrana plasmática.

Los GPCR que actúan aumentando el AMP cíclico están acoplados a una proteína G estimuladora (Gs: stimulatory G proteín), que activa la adenilato ciclasa con lo que aumenta la concentración de AMP cíclico. Otra proteína G, denominada **proteína G inhibidora** (Gi: inhibitor G protein), inhibe la adenilato ciclasa, pero actúa sobre todo regulando de forma directamente canales iónicos.

Una vez comprendido el papel de los GPCR, las Proteínas G y las adenilato ciclasas y fosfodiesterasa estamos en condiciones de hablar del cólera.

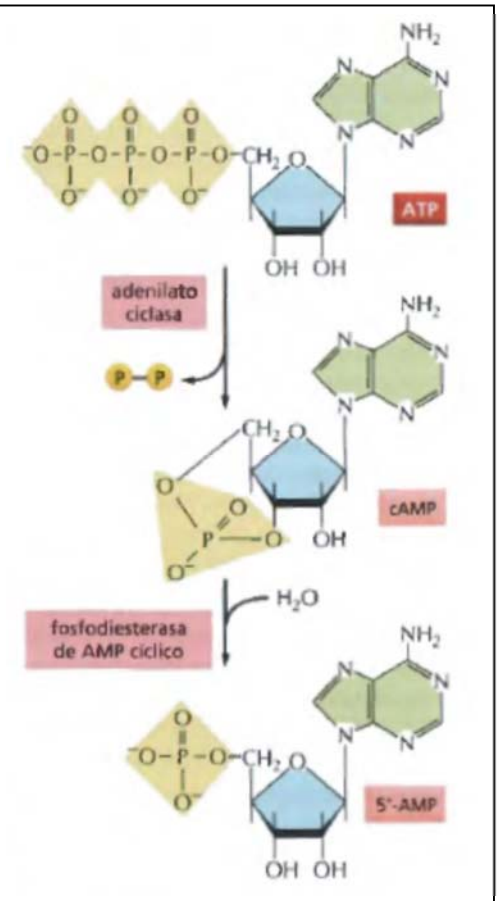


Fig. 4. Síntesis y degradación del AMP ciclico. En la reacción catalizada por la adenilato ciclasa, el AMP dclico (AMPc) se sintetiza a partir de ATP mediante una reacción de ciclación que elimina dos grupos fosfato en forma de pirofosfato P-P.

Una pirofosfatasa hidroliza el pirofosfato que se libera en esta reacción (no se muestra) haciendo que la síntesis de AMP ciclico sea un proceso irreversible. Como se indica en la figura, el AMPc es una molécula de vida corta (inestable) en la célula porque es hidrolizado por fosfodiesterasas específicas formando 5´ -AMP

El cólera es una enfermedad infecciosa producida por la bacteria *Vibrio cholerae* que al ingresar al organismo de una persona provoca diarrea muy abundante. En los casos más graves de diarrea severa, si la pérdida rápida de líquidos corporales no es tratada a tiempo puede llevar a la deshidratación, a la postración y al riesgo de muerte.

Esta bacteria vive en el agua, en mariscos y en el plancton. Es resistente al frío y al calor, pero sensible a la falta de agua y a la luz del sol. Es una amenaza mundial para la salud pública y un indicador clave de la falta de desarrollo social.

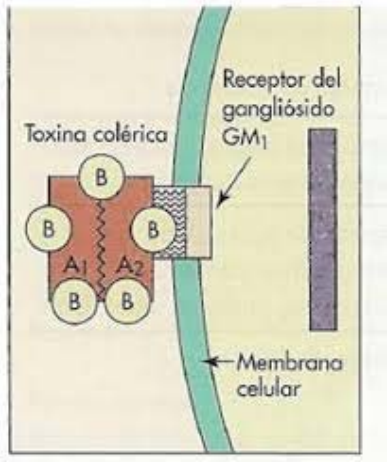

TOMANDO AGUA CONTAMINADA
COMIENDO ALIMENTOS CON LAS MANOS SUCIAS
¿CÓMO SE CONTAGIA?
USANDO UTENSILIOS SUCIOS
COMIDA
COMIENDO ALIMENTOS CONTAMINADOS O GUARDADOS
COMIENDO ALIMENTOS CRUDOS O MAL LAVADOS



Mecanismo de acción de la Toxina colérica

Cuando el *V. cholerae* ingresa al organismo se adhiere a la pared del intestino y segrega la toxina colérica. Esta toxina es parte de un complejo de toxinas muy comunes en las bacterias denominadas toxinas AB, por que presenta dos subunidades. Una subunidad B que cumple la función de ser ligando para los gangliosidos GM1 de la membrana plasmática de los enterocitos y la subunidad A que presenta la actividad tóxica propiamente dicha. A su vez la subunidad A esta compuesta por dos subunidades, la A1 y la A2 unidas entre sí por un puente disulfuro que es hidrolizado por una proteasa citoplasmática.

Una vez que la subunidad B se une al receptor de ligando GM1 las subunidades A1 y A2 son endocitadas a la célula y se dirigen hacia el retículo endoplásmico de la misma. En el retículo endoplásmico es hidrolizada y la subunidad A1 se dirige al citoplasma.



La subunidad A1 se une a una Proteína Gs, es decir que estimula a la adenilato ciclasa. Esta unión impide que la subunidad α de la protína G hidrolice el GTP unido a ella, permaneciendo constantemente activada, activando constantemente de esta manera a la adenilato ciclasa provocando el concomitante aumento de AMPc dentro de la célula.

La elevada concentración de AMPc activa a la Protein Kinasa A, que es a su vez activadora de canales iónicos en la membrana plasmática, incluyendo el regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) que abre canales de cloro, promoviendo la salida de este ion de la célula. Al salir el cloro de la célula el lumen del intestino se vuelve hipertónico, por lo tanto por osmosis saldrá agua desde la célula hacia el lumen y tras el agua otros electrolitos tales como potasio y bicarbonato, produciendo la deshidratación del paciente.

Bibliografía

- Alberts, B. et al. (2008) Biología molecular de la célula. Quinta edición. Ediciones Omega, Barcelona, España.**Traducción:** Dr. Juan Pablo Coulleri.
- Cohen, G., Sinet, P.M., Heikkila, R. (1980) Ethanol oxidation by rat brain in vivo. Alcohol *Clin Exp Res* 4: 366-370.
- Cooper, G. & Hausman, R. (2011) La célula. Quinta edición. Marbán Libros, Madrid, España
- DeMaster, E.G., Redfern, B., Shirota, F.N., Nagasawa, H.T. (1986) Differential inhibition of rat tissue catalase by cyanamide. *Biochem Pharmacol* 35: 2081-2085.
- Goodman, D.W., Deyking, D. (1963) Fatty acid ethyl ester formation during ethanol metabolism in vivo. *Proc Soc Exp Biol* 113: 65-67.
- Mogelson, S., Lange, L.G. (1984) Nonoxidative ethanol metabolism in rabbit myocardium purification to homogeneity of fatty acid ethyl ester synthase. *Biochemistry* 23: 4075-4081.
- Petersen, D.R., Erwin, V.G. & Deitrich, R.A. (1983) Brain acetaldehyde metabolism during ethanol consumption. *Res. Monographics* 9: 93-99.
- Salmela, K.S., Kaihovaara, P., Salaspuro, M., Roine, R.P. (1996) Role of catalase in rat gastric mucosal ethanol metabolism in vitro. Alcohol. *Clin Exp Res* 20:1011-1015.

FACULTAD DE MEDICINA
Universidad Nacional del Nordeste

http://cv.med.unne.edu.ar/

http://cvm.med.unne.edu.ar/

MHS
TITULAR: Prof. Bqco Gerardo G. Andino

Eje: Ambiente
Dr. Juan Pablo Coulleri