

AGUA.

¿Por qué el agua hace posible la vida?

- Potencial de formar enlaces de hidrógeno.
- Estructura dipolar
- Naturaleza polar.

En nuestro organismo es variable la cantidad de H₂O entre 60% Y 70% de nuestra constitución, esta cantidad varía dependiendo de la edad, sexo y su constitución.

El feto se dice tiene 97%, el R-N 75%, mientras más pequeño más agua va a constituirlo.

La cantidad de H₂O en los tejidos es variable el H₂O del tejido adiposo es aproximadamente 20%.

El hombre tiene mayor cantidad de agua que la mujer debido a que él tiene mayor cantidad de masa muscular que de tejido adiposo y la mujer lo contrario.

Los niños se deshidratan más rápido porque su mayor constitución es agua y si la pierden esto ocurre más rápido y los ancianos también se deshidratan rápidamente porque ellos tienen poca cantidad de agua.

Edad	Hombre	Mujer
10 – 18	59%	57%
18 – 40	60%	55%
40 – 60	55%	47%
+ de 60	52%	46%

Volumen de los Compartimentos

	% del peso corporal	% del ACT	Volumen en un hombre de 70 Kg
ACT	60%	-	42 L
Líquido extracelular fisiológico	20%	33%	14 L
Plasma	5%	8%	3.5 L
Fluido Intersticial	15%	25%	10.5 L
Líquido intracelular	40%	67%	28 L

Las variaciones en el ACT deben ocurrir dentro de límites muy estrechos.

Pérdidas de agua superiores al 5% se produce deshidratación y de un 20% es incompatible con la vida, causa la muerte.

Las variaciones en el ACT deben ocurrir dentro de límites muy estrechos.

Distribución.

LIC	LEC	PLASMA	Lic.
40%	20%	5%	15%



En condiciones normales estos espacios están en equilibrio, este equilibrio se da por la osmolaridad:

- Si se ingiere poca agua aumenta el soluto aumenta la osmolaridad de esta manera aumenta la sed y la HAD (Hormona antidiurética) y se presenta la orina concentrada.
- Si se ingiere mucha agua disminuye el soluto disminuye la osmolaridad se inhibe la HAD y se presenta la orina diluida.

Líquido transcelular lo conforma el líquido pleural y bronquial, secreción gástrica, LCR entre otros.

Arteria ↑PH ↓PO Filtración	Vena ↑PO ↓PH Absorción
----------------------------------	------------------------------

Variaciones en el ACT:

Edad:

Fetos 3 - 4 m: 92 y 94% peso corporal

Al nacer: 70%

Adultos: 55% - 65%

Sexo:

En el hombre 65%

En la mujer 60%

TEJIDO ADIPOSO:

El ACT varía inversamente a la cantidad de tejido adiposo.

Regulación del equilibrio hídrico.

Mecanismos hipotalámicos:

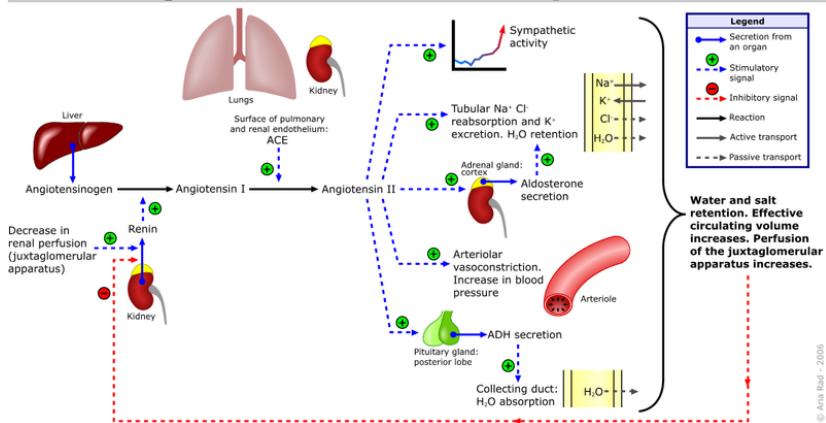
- Centros reguladores de la entrada de agua: sed.
- Centros reguladores de la salida de agua: HAD.

Factor natriurético atrial (polipéptido):

- Hormona producida en el corazón endocrino.
- Sintetizada por los cardiomiositos auriculares: regula la presión arterial y el volumen plasmático.
- Antagonista fisiológico del sistema: renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
- Efectos hipotensores: natriuréticas, diuréticas y vasodilatadores.
- Inhibe la actividad simpática.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA)

Renin-angiotensin-aldosterone system



Aumenta la velocidad de reabsorción del sodio
Eleva la presión arterial.

Regulación renal de la entrada y salida de sodio y agua:

Riñones: (homeostasis)

- Esenciales en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico.
- Excretan cantidades variables de agua, sodio, potasio, bicarbonato e hidrógeno.
- Mantienen la concentración intracelular y extracelular DLN (límites normales)

El riñón trabaja realizando 3 funciones: filtración, reabsorción y secreción.

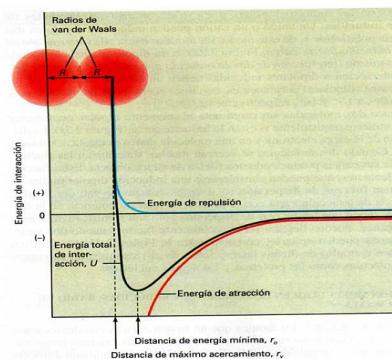
Desordenes en el balance hídrico:

Deshidratación:

- Disminución en la ingesta de agua.
- Aumento en la eliminación.

Sobre hidratación:

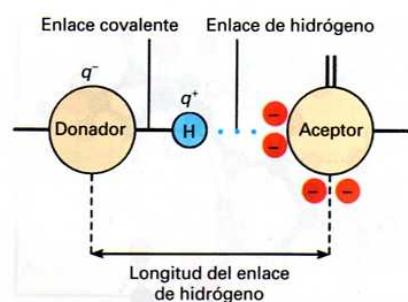
- Aumento en la ingesta de agua: polidipsia.
- Disminución en la eliminación.



Fuerzas de Van der Waals.

Moléculas o átomos sin enlaces covalentes entre ellos

Se acercan tanto que sus orbitales electrónicos más externos empiezan a solaparse
Hay una repulsión mutua y aumenta a menor distancia



Enlaces de hidrógenos.

- BQ muy importante
- No covalente
- Energía superior a la mayoría de los enlaces no covalentes
- Interacción entre un átomo de hidrógeno (grupo donador) y un par de e- libres (grupo acceptor: O, N, F)
- Efecto de cooperatividad

Balance hídrico en un adulto normal en varias condiciones: entrada (mL/día)			
	Normal	Ambiente caliente	Ejercicio intenso
Agua de bebida	1200	2200	3400
Agua de alimentos	1000	1000	1150
Agua metabólica	300	300	450
Total	2500	3500	5000

Fuentes de H₂O para el organismo.

- 1- H₂O que ingerimos en líquidos aproximadamente 1200ml exógenas
- 2- En alimentos aproximadamente 1000ml
- 3- H₂O metabólica 300ml endógena: se produce por procesos de oxidación

Egresos en un adulto normal en varias condiciones: (mL/día)			
	Normal	Ambiente caliente	Ejercicio intenso
Orina	1400	1200	500
Perdidas insensibles			
Piel	400	400	400
Pulmones	400	300	600
Sudor	100	1400	3300
Heces	200	200	200
Total	2500	3500	5000

Se elimina por:

- 1- Perdida insensible: piel, aparato respiratorio (respiración).
- 2- Orina (más importante en la regulación).
- 3- Sudor.
- 4- Heces.

Requerimientos para calcular la hidratación de un niño o un anciano.

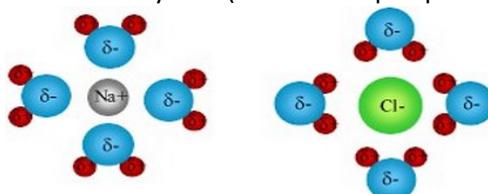
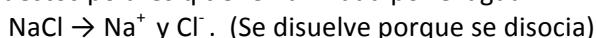
Edad (años)	ml/Kg Diario
0 – 1	150
1 – 3	125

3 – 6	100
6 – 12	75
13 o mas	50

Agua: funciones.

- Disolvente de biomoleculas.
- Medio de transporte de nutrientes y sustancias de desechos.
- Esencial en la regulación de la temperatura corporal.
- Importante en las funciones mecánicas.
- Medio donde ocurren la mayoría de las reacciones metabólicas.
- El H₂O en el organismo mantiene la presión osmótica y el volumen de líquido a nivel corporal.
- El H₂O es considerada solvente universal.
- El agua rodea partículas, si son de cargas diferentes la atracción entre ellas disminuye y sobre cargas iguales disminuye la repulsión. En los dos casos se favorece la solubilidad de estos compuestos en la solución.
- El agua puede disolver:

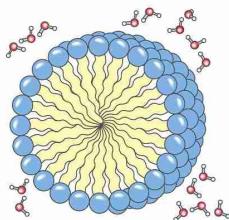
- Compuestos polares q tienen afinidad por el agua



- Compuestos apolares (hidrófobos) Las partículas apolares tienden a reunirse y formar agregados, el agua las rodea, estas se unen por interacciones hidrofobicas.
- Compuestos que tienen parte polar y apolar: antipáticos o anfifílicos. Ejemplo: fosfolípidos.



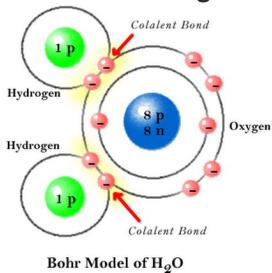
- Si colocamos un compuesto de este tipo en agua se forman micelas.
- Micelas: son partículas antipáticas que tienen hacia la parte externa la porción polar y hacia la parte interna la porción apolar. Las micelas en el organismo son muy importantes a nivel de digestión de las grasas.



Otros: NH₂, SHN OH. Estos le confieren solubilidad al compuesto, en donde este en el agua pueden comportarse como hidrofilicos y relacionarse con el agua.

- Interviene en reacciones químicas: la mayoría de las reacciones en el organismo se dan en el medio acuoso. Hay reacciones q liberan o producen agua y otras q la absorben.
- Interviene en el proceso de organización de las moléculas: es decir sin son polares o apolares. Ejemplo: proteínas, ácidos nucleicos.
- Termorregulación: el H₂O conduce le calor y va a tener la capacidad de igualar la temperatura rápidamente en el organismo.
- Ionización, regulación del equilibrio ácido- base: los componentes de la ionización se pueden separar para llevar a cabo el equilibrio ácido-base. Revisar...dibujo del tetraedro irregular.

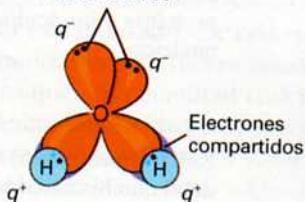
Estructura del agua.



Dipolo:

Son moléculas en donde las cargas positivas y negativas se encuentran distribuidas de manera no uniforme dentro de su estructura molecular.

Pares de electrones no enlazados

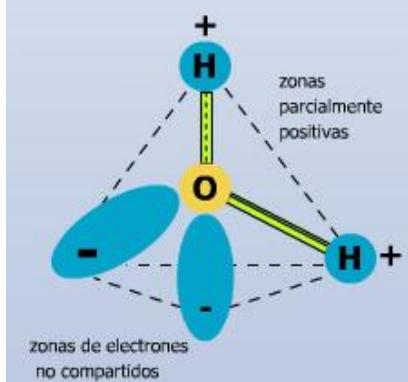


(a) Estructura electrónica de una molécula

Agua.

Los pares de e- no enlazados de los 2 orbitales actúan como aceptores de H. Cada molécula de agua es simultáneamente un donador y un acceptor del enlace de hidrógeno.

Tetraedro irregular:



Tenemos el O_2 y el H^+ , como es irregular va a haber una parte en la molécula más rica en electrones esta es la del O_2 y su carga es negativa y la parte donde hay menos cantidad de electrones quedaría cargada positivamente q es la de los H^+ . Es por ello q se dice q el agua se comporta como un dipolo. Los enlaces que unen los H^+ al O_2 son COVALENTES (enlaces muy fuertes). El agua se puede unir a otra molécula de agua y el enlace entre ellas es mucho más débil este tipo de enlace se denomina enlace o puente de hidrógeno.

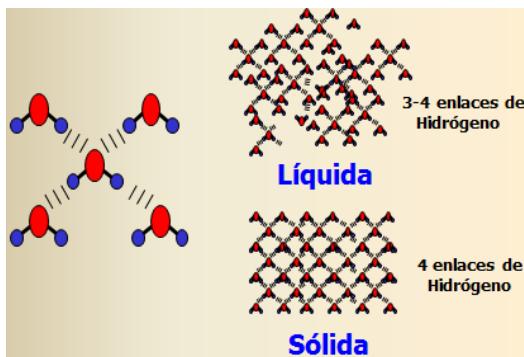
Enlace o puente de hidrógeno: es la atracción electrostática entre el H^+ de una molécula de y otra molécula de agua. Estos enlaces miden más de 0,177nm, y mantienen su individualidad mediante 0,276nm. La fortaleza de los enlaces de H^+ no está en la unión en sí, sino en el número de enlaces de H^+ .

Condiciones necesarias para q se forme un puente o enlace de hidrógeno:

- el H^+ debe estar unido a un átomo electronegativo (O_2^- , N^- , Cl^- , F^-).
- la unión entre el H^+ y el átomo electronegativo debe ser covalente.
- el átomo de H^+ se une a otro átomo electronegativo q tenga electrones no compartidos.

Los puentes de H^+ se pueden conseguir en los ácidos nucleicos, proteínas, etc. Los enlaces de H^+ los podemos conseguir dentro o entre moléculas. Los puentes de H^+ son muy importantes para mantener estructuras en el cuerpo.

Los enlaces de H^+ pueden ser: intramoleculares o extramoleculares.

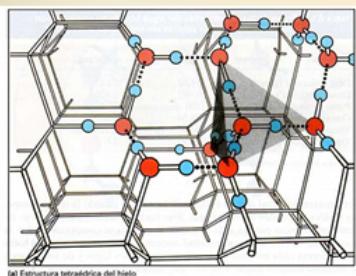


Los puentes de H^+ en los diferentes estados del H_2O :

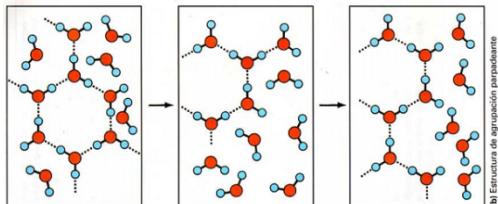
- Líquido: se consiguen moléculas libres y otras unidas con puentes de hidrógeno.

Teoría de los racimos parpadeantes se refiere a que una molécula de H_2O se une a otras moléculas de H_2O . En promedio en el organismo hay 3.5 uniones, estas uniones pueden durar 1 microseg aproximadamente, hay uniones y separaciones constantemente.

• Patrón tetraédrico
Enlaces H regulares y definidos



• Estructura abierta (longitud): Baja densidad Hexágono

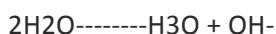


- Hielo: por debajo de 4°C la densidad disminuye, esto se debe a que los racimos parpadeantes se organizan ya no están más desordenados, forman redes tridimensionales muy organizadas con forma de hexágonos. Aquí cada O₂ se une a 4 H⁺. Tiene muchos espacios vacíos, estos son los responsables de que la densidad sea más baja que el H₂O líquido en el cual hay muchas moléculas desorganizadas. La densidad a temperatura de congelamiento disminuye.

Propiedades físico - químicas del H₂O:

- Densidad anómala (hielo-denso) (líquido+ denso).
- Calor latente de vaporización: es la cantidad de calor necesaria para que el H₂O pase de estado líquido a gaseoso. La función de termorregulación se relaciona con esta propiedad.
- Alto calor específico: es la cantidad de calor necesaria para que la temperatura aumente 1 grado. También se relaciona con el proceso de termorregulación.
- Calor latente de fusión: cantidad de calor necesaria para pasar el H₂O del estado sólido a líquido.
- Tensión superficial: (osmosis y capilaridad) es la formación de la molécula elástica, ante la diferencia de atracción las moléculas de la superficie se juntan para formar una membrana elástica. Las moléculas dentro del líquido tienen atracciones en todas las direcciones (aumenta la cohesión)
- Importancia clínica: en los alveolos pulmonares en condiciones normales sus paredes tienen tensión superficial pero no pasa nada porque el surfactante pulmonar disminuye la tensión superficial y el alveolo no colapsa. El problema con los prematuros. Es que ellos no producen o tienen muy poca cantidad de surfactante y para separar los alveolos colapsados hacen mucha fuerza y en algunos casos mueren.
- Capilaridad: se refiere a que si el H₂O está en contacto a una superficie polar (endotelio) se une a ella. Y empieza a arrastrar otras moléculas de H₂O de manera que el H₂O tiende a subir a través del capilar o tubo.
- Conductividad térmica: distribución homogénea de calor.
- Constante dielectrica: se relaciona con la capacidad del H₂O de comportarse como un disolvente universal. Se refiere a la disminución en la atracción de 2 cargas diferentes. Es una cuantificación de la tendencia que tienen 2 cargas diferentes de atraerse y por presencia de agua esta tendencia disminuye. Las múltiples aglomeraciones de moléculas en un líquido se dan por atracciones intermoleculares, que hacen que una molécula se "pegue" a la otra, lo cual determina una polaridad. Cuanto más alta es la constante dielectrica más polar es el líquido.
- Punto de ebullición del H₂O (depende de la altitud)

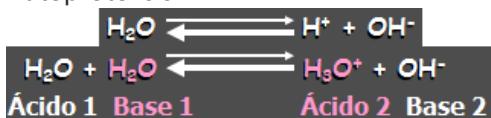
Disociación del agua:



El H₂O es una sustancia anfotera se puede comportar como ácido o base.

Dependiendo del número de moléculas de H₂O se tienen compuestos distintos.

El H₂O es un electrolito débil (autoprotolisis y pH), la mayor parte está sin disociarse. Por cada hidrogenion libre en el H₂O hay 1.8 billones de moléculas de agua sin disociar. Autoprotolisis.



La disociación del H₂O se puede expresar matemáticamente mediante la siguiente ecuación:

$$K_d = [\text{H}^+] [\text{OH}^-] \text{ expresado en moles}$$

[H₂O] sin disociar. Esta constante es mucho mayor q los de arriba (que los disociados).

$$K_d = 1,8 \times 10^{-16}$$

Constante de disociación o equilibrio del H₂O.

$$K_d [\text{H}_2\text{O}] = [\text{H}^+] [\text{OH}^-] = 1 \times 10^{-14}$$

(K_w)

K_w= Producto iónico.

$$K_w = [1 \times 10^{-7}] + [1 \times 10^{-7}]$$

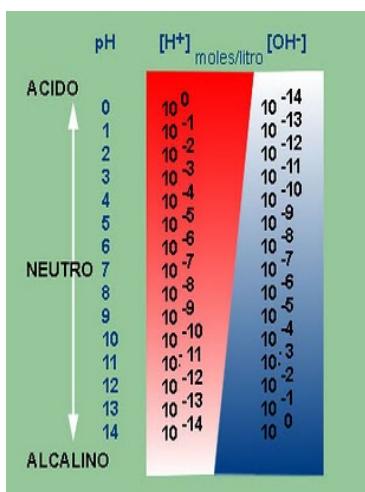
$$K_w = [1 \times 10^{-14}]$$

La cantidad de H₂O sin disociar depende del tipo de tejido. De la concentración de H⁺ de un determinado tejido dependerán muchos procesos (enzimáticos, metabólicos, transporte de O₂, etc)

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

$$\text{pOH} = -\log [\text{OH}^-]$$

pH pondus Hydrogenium.



Ejemplos para obtener pH y pOH

$$[\text{H}^+] = 10^{-2}$$

$$[\text{OH}^-] = 10^{-12}$$

$$\text{pH} + \text{pOH} = 14$$

$$\text{Solución} = 0,001 \text{ M de HCl}$$

$$[\text{OH}^-] = 1 \times 10^{-11}$$

$$[\text{H}^+] = 1 \times 10^{-3}$$

$$\text{pH} = 3$$

$$\text{pOH} = 11$$

pH < pOH } acida

pOH > pH } acida

Solución de Na(OH)= 0,00001

$$[\text{OH}^-] = 1 \times 10^{-5}$$

$$[\text{H}^+] = 1 \times 10^{-9}$$

$$\text{pH} = 9$$

$$\text{pOH} = 5$$

pH > pOH } básica

pOH < pH } básica

pOH > pH => la solución es ácida

No es lo mismo electrolito fuerte que electrolito concentrado, se puede tener una solución concentrada de un electrolito débil. Ejemplo: solución concentrada de un ácido acético.

Soluciones amortiguadoras.

Son sistemas constituidos por un ácido débil (donador de protones) y su base conjugada (aceptor de protones) que son capaces de evitar cambios bruscos del pH cuando sobre ellas se agregan pequeñas cantidades de ácidos y/o bases fuertes.

Sistema amortiguador: soluciones que evitan los cambios bruscos de pH ante la adición de pequeñas cantidades de ácidos o bases.

- Ácido carbónico, bicarbonato
 - Proteínas proteinatos
- } son los más importantes.

Hay mecanismos químicos y fisiológicos para mantener el pH en el organismo.

- Mecanismos químicos: sistemas tampon o Buffer o Amortiguador.
- Mecanismos fisiológicos: como el riñón y los pulmones.

Buffer:

- Ácido débil + sal.
 - Base débil + sal.
- En nuestro organismo el primordial es ácido débil + sal.

Ante la adición de ácido:

Aumenta [ácido débil]

Disminuye [sal] perteneciente al amortiguador.

En el organismo es mas frecuente la adición de ácidos que de bases. El organismo esta mas sometido a los ácidos.

Ante la adición de OH:

Disminuye la [ácido débil]

Aumenta la [sal]

Existe una fórmula para conocer el pH de un Buffer: la Ecuación de Henderson Hasselbach.

$$\text{pH} = \frac{\text{pKa} + \log [\text{sal}]}{[\text{Ácido}]}$$

pKa= es el pH en el cual en ácido débil esta disociado en un 50%.

Condiciones de que depende la capacidad amortiguadora del Buffer:

- Del pKa
- De la concentración del Buffer (mas concentrada mayor capacidad amortiguadora)
- De la relación sal- ácido.

Capacidad amortiguadora de un Buffer:

1-Se dice que la capacidad amortiguadora de un Buffer es máxima cuando la relación sal-ácido es igual a 1

2- Cuando la relación sal/ácido es < 1 se amortiguan mejor las bases.

3- Cuando la relación sal/ácido es > 1 se amortiguan mejor los ácidos

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log 1$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + 0$$

$$\text{pH} = \text{pKa}.$$

Si el pH del Buffer es igual al pH del ácido débil es máxima la capacidad amortiguadora.

Si la relación sal/ acido es < de 1:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$pH = pK_a - x$$

pH < pKa se amortiguan mejor las bases.

pH > pKa se amortiguan mejor los ácidos.

El organismo tampona mejor los ácidos.

En el organismo en condiciones normales puede haber diferencias de pH.

- Alcalosis= pH > de 7.40
- Acidosis=pH < de 7.40
- Acidemia=pH< de 7.36
- Alcalemia=pH > de 7.44

Es muy importante para el organismo mantener un pH óptimo. Ej. Las enzimas, la integridad celular también se puede ver afectada por cambios pH incluso si el cambio es muy grande, muerte.

Hay mecanismos para mantener el pH relativo constante: Buffer.

- Bicarbonato/ac carbonico (el más importante)
- Sistema de los fosfatos. Fosfato dibasico/ fosfato monobasico.
- Proteina/proteinato
- Hemoglobina.
- Fosfatos inorgánicos.

pH del bicarbonato/ac carbonico

$$pH = 6.1 + \log \frac{[\text{bicarbonato}]}{[\text{Ac carbonico}]}$$

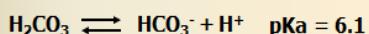
$$pH = 6.1 + \log \frac{[27 \text{mEq/l}]}{[1.35 \text{mEq/l}]} = 7.40$$

Si esta relación 20:1 se mantiene el pH no varia.

Si aumenta el bicarbonato o disminuye el acido carbonico se puede presentar una alteracion del equilibrio acido/base ejemplo: relacion 10:1 alcalosis.

Si aumenta el bicarbonato y aumenta el el ac carbonico el pH se mantiene, y si disminuye el bicarbonato y disminuye el acido carbonico el pH se mantiene. En estos dos casos tendremos una relación 40:2

Sistema amortiguador: $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$



Relación:

$$\frac{pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}}{\log \frac{[A^-]}{[AH]}} = pH \quad \text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3 = 20/1$$

$$\log \frac{[A^-]}{[AH]} = pH - pK_a$$

El bicarbonato/ acido carbonico es el principal amortiguador del organismo.

- El bicarbonato se regula en el riñón.

- El ácido carbónico se regula en el pulmón.

El ácido carbónico se relaciona con la presión parcial del CO_2 .

$\text{H}_2\text{CO}_3 = \text{alfa. } p\text{CO}_2$

Alfa (coeficiente de solubilidad del CO_2).

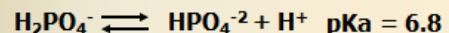
$p\text{CO}_2$ (presión parcial del CO_2 arterial).

Si hay un trastorno ácido/base primero actúa el Buffer, segundo el pulmón y tercero el riñón.

El sistema fosfatos monobasico o dibasico: actua a nivel renal, la relación normal es 4/1

Proteína/proteinato: es una sustancia anfotera, buffer, la proteína dependiendo del medio (del pH) puede liberar o tomar H^+ pero no se transforma en otro compuesto. Ejemplo: la albumina.

Sistema amortiguador: $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$



 A nivel intracelular
 Tubulos renales

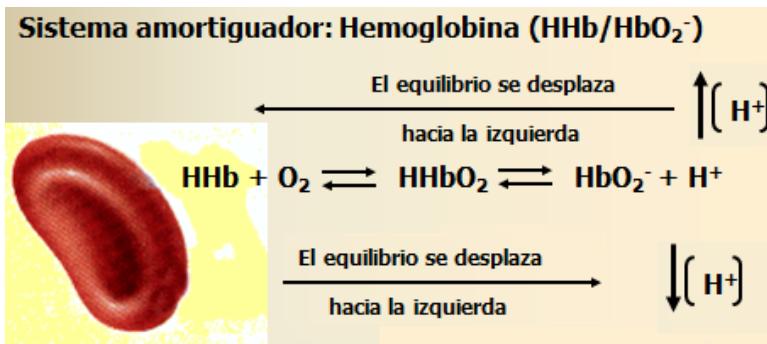
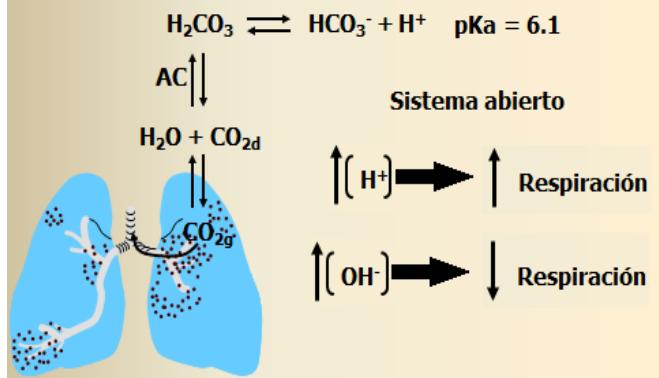
Relación:

$\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^- = 4/1$

Mecanismos fisiológicos:

- Riñón: se pueden eliminar ácidos o base o se pueden formar nuevos amortiguadores.
Es el sitio de regulación mas importante para mantener el equilibrio ácido/base.
Si hay un exceso de H⁺ el riñón puede eliminar una mínima cantidad d H⁺ libres, otra parte puede ser eliminada bajo la forma de amonio(NH₄)
Ácido titulable son buffer de H⁺ mas aniones de ácidos orgánicos.
- Pulmón: permite la eliminación de CO₂, esta relacionado con el ácido carbónico por eso mantiene el equilibrio ácido-base.

Sistema amortiguador: H₂CO₃/HCO₃⁻



Regulación del pH

REGULACIÓN DEL pH:

Factores Extrasanguíneos

Respiratorios: Control de la [CO₂]

Renales:

Control de la HCO₃⁻

Acidificación de la orina: eliminación de H₂PO₄⁻

Excreción de NH₄⁺

Acidosis:

Respiratoria ↑ CO₂

metabólica ↓ HCO₃⁻

Alcalosis:

Respiratoria ↓ CO₂

metabólica ↑ HCO₃⁻

Mecanismos biológicos:

Intercambio iónico a través de la membrana celular. La célula actúa permitiendo la entrada pero además pueden suceder 2 cosas:

- Que con la carga del H⁺ entre una carga negativa
- Que con la entrada del H⁺ salga una carga positiva.

El organismo está más sometido a descargas ácidas porque existe la llamada Producción de H⁺ metabólico (ácidos volátiles y fijos o no volátiles)

Ej: con la ingesta de proteínas, cuando ellas se degradan van a liberar H⁺. La degradación de las proteínas del cuerpo también acidifican el medio (disminuye el pH).

Metabolismo proteico: las proteínas tienen grupos sulfidrilos (SH) o la degradación de fosfolipidos favorecen la formación de ácidos y baja el pH.

En el ayuno prolongado el organismo toma la energía de las reservas y forma cuerpos cetónicos y en el ejercicio e hipoxia el organismo forma ácido láctico, ac no volátiles (ácido urónico y fosfórico) Son eliminados a través del riñón.

Los ácidos volátiles se originan de la oxidación de compuestos carbonados (compuesto orgánico) y producen CO₂ eliminado por el pulmón. Ej. La glucosa $\xrightarrow{\text{oxidación}}$ CO₂ (pulmón)

En el organismo también pueden haber sobrecargas de bases, pero esta menos importante. Ej. La dieta de los vegetarianos favorece la concentración básica en el organismo.

Trastornos del equilibrio Ac/Base

- Acidosis (disminución del pH) puede ser por:
 - o Respiratoria: cuando aumenta el ácido carbónico (PCO_2)
 - o Metabólica: cuando disminuye el bicarbonato
- Alcalosis: (aumento del pH) puede ser por:
 - o Respiratoria: cuando disminuye el ácido carbonico (PCO_2)
 - o Metabólica: cuando aumenta el bicarbonato

Tipo de trastorno.	Alteración primaria.	Respuesta secundaria.	Mecanismo de la respuesta secundaria.
Acidosis respiratoria	Aumento de la PaCO_2 (hipo ventilación)	Aumenta la reacción de HCO_3^-	- Amortiguación intracelular y extracelular - Reabsorción de HCO_3^- a nivel del riñón y excreción de ácidos
Acidosis metabólica	Reducción del HCO_3^- - Perdida gastrointestinal o renal - Gasto de HCO_3^-	Reducción de la PaCO_2	- Amortiguación por tampones - Hiperventilación
Alcalosis respiratoria	Reducción de la PaCO_2 (hiperventilación)	Disminución del HCO_3^-	- Amortiguación por tampones - Disminución en la reabsorción de HCO_3^- y en la excreción de ácidos (ocurre a nivel renal)
Alcalosis metabólica	Aumento del HCO_3^- - Por ingesta de alcalinos - Perdida de ácidos	Aumento de la PaCO_2 o ácido carbónico	- Amortiguación por tampones - Hipo ventilación.

ACIDOSIS METABÓLICA:	ÁCIDOSIS RESPIRATORIA:
$\downarrow \text{HCO}_3^-$ plasmático $\downarrow \text{pH}$ 1) Pérdida de bicarbonato: Renales: ácidosis tubular renal proximal Digestivas: diarrea 2) Insuficiente regeneración de bicarbonato: Ácidosis tubular renal distal 3) Excreción reducida de ácidos inorgánicos (PO_4^{3-}) por los riñones: Insuficiencia renal aguda o crónica 4) Producción aumentada de ácidos orgánicos: Ácidosis láctica Cetoacidosis Ingestión de etanol	Hipoventilación: $\uparrow \text{CO}_2 \downarrow \text{pH}$

ALCALOSIS METABÓLICA:	ALCALOSIS RESPIRATORIA:
Elevación primaria de la concentración plasmática de bicarbonato: Reducción del índice de filtración glomerular Pérdida de líquido gástrico	Hiperventilación alveolar aguda o crónica $\downarrow \text{pCO}_2 \downarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ Aumenta la relación bicarbonato/ácido carbónico. Causas: Estimulación del centro respiratorio: refleja, directa: catecolaminas (ansiedad, estrés), Endotoxinas (bacterias gram -) Farmacos (salicilatos) progesterona (embarazo) Ventilación mecánica excesiva

Aminoácidos.

Biomoleculas.

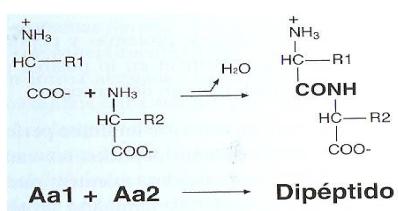
- Estructuras tridimensionales
- Parte importante de la masa de cualquier célula
- Polímeros: unión de unidades o monómeros

Proteínas.

- Moléculas extremadamente complejas: CHON
- Se forman mediante las combinaciones de 20 aa diferentes
 - o **9 esenciales**
 - o **11 no esenciales**

Aminoácidos.

Incoloros, cristalizables, variable, solubilidad en el agua, comportamiento anfótero, actividad óptica, elevado punto de fusión, sólidos.

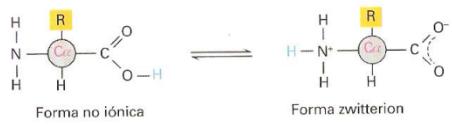


Los aminoácidos son unidad estructural de las proteínas (monómeros) que se combinan para formar polímeros: Polipéptidos

Definición Química: Compuestos de bajo peso molecular que se caracteriza por presentar al menos un grupo COOH y un grupo amino en su estructura unida a un carbono (alfa)

Definición biológica: Representan las unidades estructurales de las proteínas.

Estructura general de los aminoácidos.



En condiciones fisiológicas, los aminoácidos existen como formas zwitterion en los que el grupo carboxilo ha perdido un proton y el grupo amino ha ganado uno.

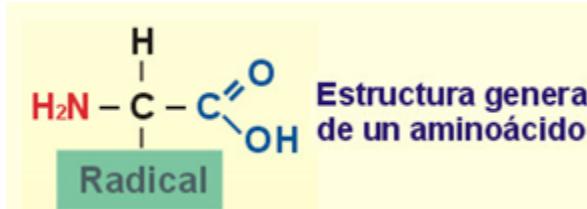
Aminoácido generalizado, que forma un zwitterion a pH neutro

Estructura química de un aa:

Los alfa aminoácidos: porque el grupo NH₂esta unido al Cα

β-aminoácidos: **grupo amino** sobre C β

Los aminoácidos se diferencian por sus cadenas laterales R (radical) que son específicos.



Estructura de los aa:

Hay 2 tipos de grupos:
Grupos comunes a todos los aa y grupos que son diferentes a todos los aa.

- Grupos comunes a todos los aa:
 - o El grupo COOH
 - o El grupo NH₂
 - o Un átomo de hidrógeno.

Carbono alfa: porque es el C q esta adyacente al grupo carboxilo.

Los aminoácidos son alfa porque su grupo NH₂ está cerca del C alfa.

- Grupos diferentes: este grupo diferencia cada aa.
 - o Grupo radical: (cadena lateral)

Los aminoácidos son moléculas constituidas por:

- un átomo central de carbono
- un grupo amino (-NH₂)
- un ácido carboxílico (-COOH)
- un átomo de hidrógeno
- una cadena lateral R.

Los aa cumplen con múltiples funciones:

- La principal función es la de ser los monomeros estructurales de las proteínas.
- Las proteínas 20L-alfa-aa (comunes y estándar) en la naturaleza hay diferentes tipos de aa (300) pero en las proteínas solo hay 20.
- Existen otros tipos de aa que son los modificados: son derivados de los aa comunes (luego de la síntesis de proteínas).

Importancia médica:

- La dieta humana debe contener L-alfa-aa esenciales (el organismo no es capaz de sintetizarlos o los hace en muy poca cantidad). Se deben consumir adecuadamente aa esenciales para mantener el crecimiento en los niños y conservar la salud.
- Los aa en las proteínas realizan muchas funciones: (estructurales, hormonales, catalíticas, etc). Defectos genéticos en el metabolismo de los aa causan patologías graves (retraso mental, muerte prematura)
- Defectos en el transporte de aa: alta concentración de aa en sangre (aminoacidemia) y en orina (aminoaciduria)
- Además cuando los aa están libres actúan en transmisión nerviosa, regulación del crecimiento celular, biosíntesis de otras moléculas, comunicación celular, péptidos (hormonas) etc.
- Los aa están presentes en los antibióticos polipéptidos elaborados por microorganismos
- Defectos genéticos que conducen a trastornos en el metabolismo que producen graves alteraciones y muerte temprana.

Importancia de los aminoacidos en la nutrición.

- Las proteínas vegetales y animales varían considerablemente en cuanto a proporciones de aa esenciales y no esenciales
- Las proteínas animales son de alta calidad porque contienen los 9 aa esenciales (- gelatina)
- Las proteínas vegetales individuales son de baja calidad porque contienen muy poco de los 9 aa esenciales o carecen de uno o más de ellos (- soya)
- La falta de un aa esencial impide la síntesis de proteínas: se disponen de todos los aa esenciales o no se usa ninguno
- El Aa limitante es el Aa esencial aportado en menor cantidad por la dieta, que limita la absorción de otros Aa (lisina^c y metionina^b)
- Las proteínas complementarias es la combinación proteica que compensa el déficit de Aa esenciales de cada proteína: Dietas mixtas de alta calidad

Numeración de los aa:



- Carbono numero 1: carbono del grupo carboxilo.
- Carbono numero 2 o carbono alfa.
- Carbono numero 3 o carbono beta.
- Carbono numero 4 o carbono gamma.

Nomenclatura para cada aa:

2 tipos de abreviatura:

- Tres letras (Gly para Glicina)
- Una sola letra (G para la Glicina)

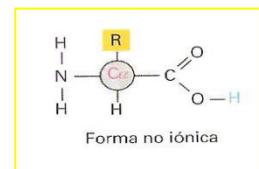
Clasificación:

- Composición química del grupo R:
 - o Alifaticos: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina. Presentan cadenas hidrocarbonadas.
 - o Aromaticos: fenilalanina, tirosina y el triptofano. Estan constituidos por anillos bencenicos. (Anillos con dobles enlaces).
 - o Azufrados: cisteina y metionina. Contienen un átomo de azufre.
 - o Hidroxilados: serina,treonina. Contiene grupos OH-
 - o Acidos: ac. Aspartico y su amida asparagina, acglutamino y su amida glutamina. Ceden protones en un pH fisiologico mas o menos de 7.4
 - o Basicos: arginina, lisina o histidina. Toman del medio protones en un medio fisiologico de 7.4.
 - o Iminos o ciclicos: prolina. Porque forma un ciclo o anillo cuando se une al grupo amino.

Sí la cadena lateral R es ramificada: valina, leucina, isoleucina

Sí el grupo R es aromático: fenilalanina, tirosina, triptófano e histidina.

- Relacionada con la polaridad del grupo de su grupo R:
 - o No polares: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptofano, prolina y metionina. Casi no interactuan con el agua. (Hidrofobicos)
 - o Polares (hidrofilicos: interactuan con el agua.
 - Sin carga: serina, cisteina, treonina, asparagina, glutamina, tirosina.
 - Con carga:
 - Positiva: (básicos) arginina, lisina, histidina.
 - Negativa: (ácidos) ac. Aspartico, ac. Glutamico.



Funcional o metabólica de los aa:

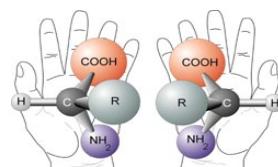
- Cetogenicos: aa que al metabolizarse produce cuerpos cetonicos. Un solo aa Leucina.
- Cetogenicos y glucogenicos: se metabolizan y producen cuerpos cetonicos y glucosa. Fenilalanina, tirosina, triptofano, lisina e isoleucina.
- Glucogenico: el resto de los aa.

Depende de los requerimientos nutricionales:

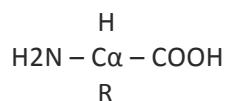
- Grupo de los aa esenciales: el organismo humano no puede sintetizarlos. Son: treonina, metionina, leucina, isoleucina, valina, triptofano, fenilalanina, lisina, arginina e histidina.
- Grupo de los aa no esenciales: el organismo puede facilmente sintetizarlos. Glicina, alanina, serina, cisteina, ac. Aspartico, asparagina, ac. Glutamico, glutamina, tirosina, prolina.
- Grupo de los aa semiesenciales: son aquellos que necesitan un aa esencial para sintetizarse en el organismo. Ej: tirosina (necesita fenilalanina)

Propiedades fisico-químicas de los aa:

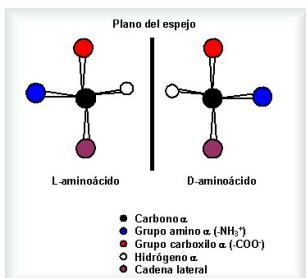
- Solubilidad: la mayoria son muy solubles en H₂O e insolubles en solventes organicos. La solubilidad de un aminoácido en agua es mínima en su punto isoeléctrico.
- Actividad óptica: propiedad de desviar la luz polarizada:
Dextrogiro o dextrorrotatorio(+): gira la luz hacia la derecha.
Levogiro o levorrotatorio(-): gira la luz hacia la izquierda.
- Absorbancia ultravioleta: Los aa con anillo aromático en su cadena lateral con dobles enlaces conjugados, absorben luz UV visible (270 - 300 nm) Fenilalanina, tirosina y triptófano
Los aa con cadenas alifáticas absorben en el UV lejano (λ más bajas)



- Reacciones de identificación: Los grupos funcionales y cadenas laterales de los Aa reaccionan con algunos agentes químicos que los colorean y permiten identificarlos:
Ninhidrina, Fluorocromos: o-ftaldehído y fluorescamina
- Estereoquímica de los Aa
Carbono quiral Es aquel átomo de C tiene sus 4 sustituyentes distintos fijados a él, formando una molécula asimétrica. El único a que no cumple con estas condiciones es la glicina porque tiene 2 grupos que son iguales: 2 átomos de H.



El carbono asimétrico tiene 2 estereoisómeros: Enantiómeros

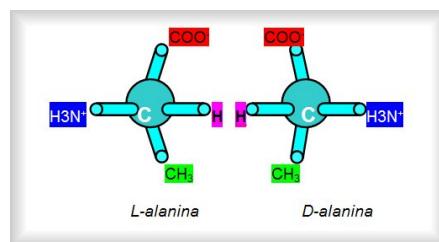


Enantiómeros

Son imágenes especulares que no pueden superponerse una a la otra

- Estereoisomeria: también surge de la presencia de carbono quiral.
Son compuestos que presentan la misma fórmula molecular pero difieren en sus propiedades fisico-químicas.
Según la ubicación en la molécula:
Isómeros L (entran en la estructura de nuestra proteína) y D.
Isómero D: grupo amino a la derecha del carbono quiral
Isómero L: están a la izquierda

Todos los Aa incorporados a las proteínas son de la forma L
Sólo existen trazas de aa D en las paredes bacterianas.



Propiedades acido-base de los aa:

- Los aa son sustancias anfóteras. Todos los aa son electrolitos débiles, porque el grupo α -amino y α -carboxilo son ionizables. Grupos ionizables que pueden actuar como ácidos (donan protones) en un medio básico, bases (aceptan protones).
- En soluciones acuosas a pH fisiológico (pH ~7) los aa: dipolos o zwitteriones:
 - Grupo amino (protonado, +)
 - Grupo carboxilo (ionizado, -) falta
 - Carga neta= cero.
- Son bifuncionales. Poseen dos grupos funcionales: amino y carboxilo (básico y ácido) que pueden unirse para formar polímeros de longitud variable

Curva de titulación:

Proceso químico donde a la muestra de aa se adicionan o eliminan protones, esto va a cambiar el pH del medio y va a afectar la ionización de la molécula.

Para determinar:

- El pKa de los grupos amino y carboxilo.
- pl (punto isoelectrico de los aa)
- Nos dice si el aa tiene carga neta, es decir si es catión, anión o ion dipolo o zwitterion.

Punto isoelectrico o pH isoelectrico: pH donde el aa se encuentra como un dipolo y su carga neta es igual a cero. Forma dipolar neutra por igual número de cargas + y -

- aa en un pH <pl se va a comportar como un catión, se mueve hacia el cátodo (polo-).
- aa en un pH >pl se comporta como anión, se mueve hacia el anodo. (Polo +)
- aa en un pH= pl ion dipolo (carga neta igual a cero) no migra en un campo eléctrico.

Punto isoeléctrico:

Depende del aa:

- Si el aa es monoamino-monocarboxilo:
 - o $pl=(pk_1+pk_2)/2$
- Si el aa es diamino-monocarboxilo
(Lisina)
 - o $pl=(pk_1+pk_2)/2$. Se usa el pK de los 2 grupos amino.
- Si el aa es monoamino- dicarboxilico
 - o $pl=(pk_1+pk_2)/2$. pK de los 2 grupos carboxilos.

Característica del aa en su pl:

- Baja solubilidad y alta precipitabilidad, su interaccion con el agua es menor.

Importancia del estudio de las propiedades acido-base:

Se pueden utilizar para separar a los aa para su estudio posterior.

- Separación (electroforesis y cromatografia)

Generalidades de las proteínas.

Proteínas.

Son macromoléculas tridimensionales de elevado PM

Formada por cadenas lineales de aa (polímeros) unidos mediante enlaces peptídicos.

- con un extremo amino, NH_3^+
- un extremo carboxilo COO^-

No hay depósito corporal de proteínas, sino pool de aa

- Constituyen ~ 50% del peso seco de los tejidos
- No existe proceso biológico alguno que no dependa de la participación de las proteínas.

El orden y disposición de los aa en una proteína depende del código genético (ADN).

En una misma proteína el nº y la secuencia de aa no cambia, es determinada genéticamente.

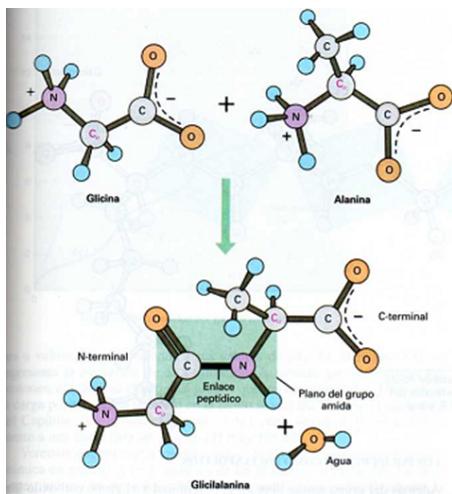
Cada proteína tiene un orden definido de residuos de aa.

Importancia de las proteínas en la nutrición.

- Son las primeras moléculas en la planificación dietética.
- Constituyen el aporte de nitrógeno al organismo.
- Son determinantes en la regulación y conservación corporal.
- Regeneración de tejidos y crecimiento.
- Una vez metabolizadas, nos proporcionan una gran cantidad de aa libres para fabricar nuestras propias proteínas.
- Deben aportar una mezcla equilibrada de aa.

Reacciones de los aa:

- Dependientes del grupo amino.
 - o Desaminacion:
 - Oxidativa.
 - No oxidativa.
 - o Transaminacion.
 - o Transdesaminacion.
- Dependientes del grupo carboxilo:
 - o Descarboxilacion.



Enlace peptídico (Ep).

- Unión covalente
- Muy resistente a la hidrólisis: estabilidad polipeptídica
- Formación de enlace amida. Grupos α -amino y α -carboxilo
- Se forman por condensación de aa en los ribosomas
- Enlace peptídico = péptido
- Es la unión entre un grupo alfa-COOH de un aa y un alfa-NH₂ de otro aa.
- Durante la formación del Ep se gasta energía (ATP) y se produce una molécula de H₂O
- Los aa se denominan residuos de aa una vez que forman parte el Ep.
- Es un enlace coplanar con carácter parcial de doble enlace, todos los enlaces están en el mismo plano. Esto lleva a que el enlace entre COOH y NH₂ sea rígido. Las únicas libertades de giro se sitúan en los enlaces del C α .
- Los e- de estos átomos se desplazan y forman una especie de doble enlace. Los e- se mueven hacia el O₂. Como el O₂ es más electronegativo los e- pertenecen al NH₂ por medio de un proceso de resonancia se mueven al O₂.

- El N₂ va a tener una carga parcial positiva.
- El O₂ va a tener una carga parcial negativa.
- La estructura rígida del enlace es lo que va a dar la función biológica de las proteínas.

Los enlaces $-C=O$ y $-N-H$ son casi paralelos y no se produce giro. El EP puede considerarse un híbrido de resonancia de dos formas.

Los e- están deslocalizados a lo largo de C—O y C—N. Su estructura es plana: la pareja de e- del N está en resonancia con los e- del enlace C—O, confiriendo carácter de doble enlace a C—N.

No hay rotación --CONH y los dos C α adyacentes son coplanaarios

La síntesis ribosómica de las cadenas peptídicas es estereoespecífica. Se favorece la configuración *trans* del enlace.



- Polar: porque el O₂ es más electronegativo que el nitrógeno, carga parcial negativa sobre el O₂ y carga parcial positiva sobre el nitrógeno.
- La rotación ocurre a nivel de los carbonos α .

Péptidos:

Son cadenas de aa unidos por enlaces peptídicos.

Clasificación de las proteínas:

- Según su origen:
 - o Animal
 - o Vegetal

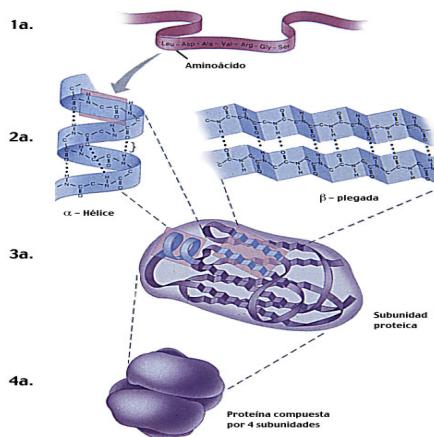
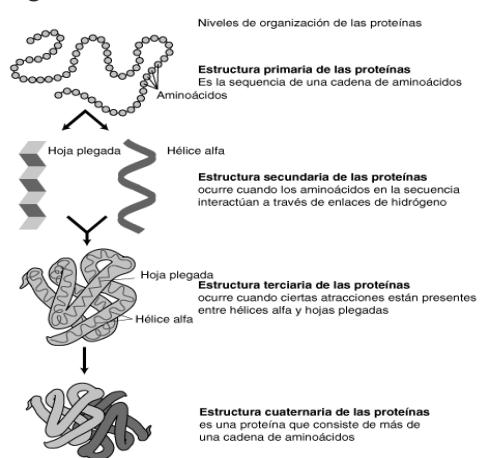
- según el número de aa:
 - De 2 a 10 aa: péptidos.
 - De 10 a 20 aa: oligopeptidos.
 - De 20 a 50 aa: polipeptidos
 - > 50 aa: proteínas.

Por convención la secuencia de un aa de un peptido comienza con el grupo alfa amino libre (N-terminal) y termina con un grupo alfa-carboxilo libre (C-terminal).

N (terminal) – aa1 – aa2 – C (terminal)

- según si tiene o no todos los aa esenciales:
 - Proteínas completas.
En cantidad suficiente y proporción adecuada
 - Proteínas incompletas.
Carecen de algunas aa esenciales
- Según su forma:
 - Fibrosas o filamentosas:
Relación axial mayor de 10 nm alargadas, insolubles queratina, colágeno
 - Globulares:
Relación axial hasta 10 nm. Citocromo. Esféricas, solubles, enzimas, anticuerpos, hormonas y proteínas de transporte.
- Según su solubilidad:
 - Solubles en agua (globulares):
 - Albúminas (animal)
 - Globulinas (animal)
 - Protaminas (líquido seminal)
 - Histonas (asociadas al ADN)
 - Insolubles en agua:
 - (fibrosas)
 - Glutelinas (vegetal)
 - Prolaminas
 - Escleroproteínas
- Según su composición química.
 - Simples
 - Albúmina
 - Globulina
 - Histonas
 - Conjugadas
 - Glicoproteínas
 - Nucleoproteínas
 - Lipoproteínas
 - Metaloproteínas
 - Hemoproteínas
 - Flavoproteínas
 - Metaloglicoproteínas, etc.
- Según su función biológica.
 - Enzimáticas

- Transportadoras
 - De reserva
 - Contráctiles
 - Estructurales
 - Cromosómicas
 - De defensa
 - Toxinas
 - Hormonales
 - Receptoras
 - Factores tróficos
 - Factores de transcripción
- Según el punto de vista funcional:
- Biocatalizadores: enzimas.
 - Estructurales: colágeno.
 - Defensa: IgG
 - Reconocimiento: Receptores
 - Señalización: hormonas
 - Transporte: Hemoglobina
 - Almacenamiento: Ferritina.
 - Balance hidroelectrolítico: albumina
 - Regulación genética: histonas
 - Contracción: miosina y actina.
- Según su estructura:



Proteínas del maíz tienen mínimas cantidades de triptófano y lisina

Nomenclatura:

Se comienza con el aa N-terminal y se reemplazan las terminaciones -ina y -ato (excepto el último) por la terminación -il.

Actividad biológica:

- Antioxidantes: (glutatión)
- Vasoactivos: (angiotensina II)
- Hormonas (vasopresina)
- Neurotransmisores (sustancia P)
- Antibióticos (Gramicidina S), etc.

Generalidades de las proteínas.

Son cadenas polipeptídicas formadas por residuos de L-alfa-aa.

El término proteína deriva del griego y significa "fundamental", "primero" o "más importante"

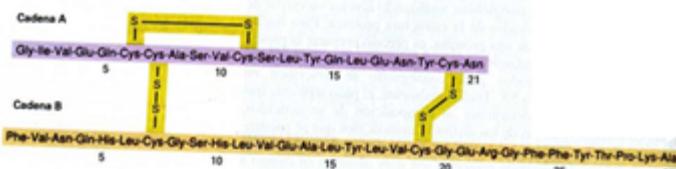
La composición de aa es muy variada (tanto en el número de aa como en el tipo de aa) pero para una misma proteína el número y la secuencia no cambia (es determinada genéticamente)

Se consideran macromoléculas, también pueden considerarse como polímeros o biopolímeros.

Niveles de organización de la estructura proteica:

- Estructura primaria.
- Estructura secundaria.
- Estructura supersecundaria.
- Dominios.
- Estructura terciaria.
- Estructura cuaternaria.

Estructura primaria:

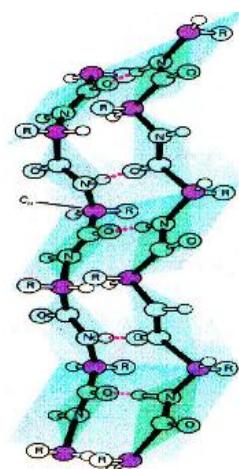
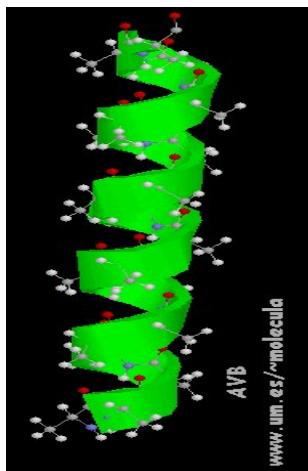


- Es la secuencia de residuos de aa de la proteína.
- Información que se obtiene de la estructura primaria:
 - o aa que conforman la proteína.
 - o El orden en que se encuentran.
 - o Tipo de aa que forman la proteína.
 - o Posición de los enlaces disulfuros.
 - o Determinación de la secuencia de aa: aparatos secuenciadores automáticos (secuencia del gen o de la proteína)

Enlaces covalentes de los aa:

- Enlaces peptídicos: aa-aa.
- Enlaces disulfuros: cys S-S cys.

Estructura Secundaria:



Es el nivel superior de organización estructural. La estructura primaria o cadenas polipeptídicas pueden organizarse y formar estructuras secundarias.

Los tipos de estructuras secundarias están limitadas por:

- El carácter parcial de doble enlace de los enlaces peptídicos.
 - o El giro de la cadena solo ocurre en el C αlfa.
- El tamaño y la forma de los grupos R de los residuos de aa.

La estructura secundaria incluye:

- Las conformaciones regulares repetitivas (alfa - helices y hoja plegada beta)
- Conformaciones irregulares (los pliegues beta, asas)

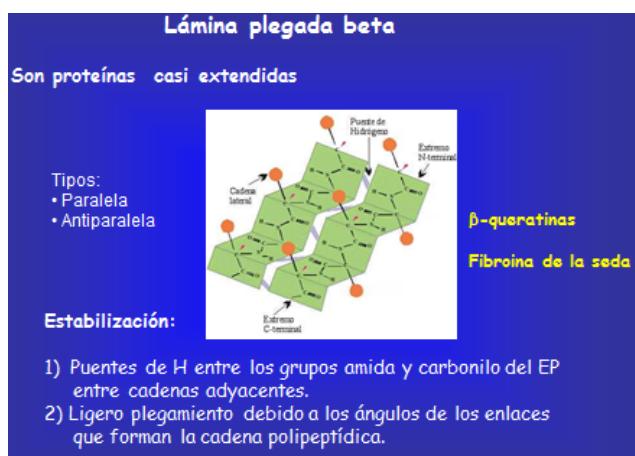


Helice alfa.

- Si la cadena polipeptídica se hace girar sobre el carbono alfa se obtiene una helice o espiral.
- la helice alfa presenta dos parametros importantes:
 - o n, numero de aa por giro ($n=3,6$ aa)
 - o p, la distancia que sube la hélice por giro ($p=0,54\text{nm}$)
- Por estar compuesta por aa asimétricos o quirales las hélice muestra quiralidad la hélice muestra quiralidad, puede girar hacia la derecha o hacia la izquierda.
- Solo la helice que gira hacia la derecha se encuentran en la naturaleza.

Los puentes de hidrógeno se establecen entre:

- Nitrógeno (donador de H⁺) y
- Oxígeno del grupo carbonilo del cuarto residuo posterior (aceptor de H⁺) (entre el aa n y el aa n+4)
- Dentro de la misma cadena (enlaces intracatenarios)
- El numero promedio de residuos de aa es 12 (4-50aa)
- Algunos residuos estabilizan la doble hélice (Ala, Glu, Leu y Met) son mas frecuentes que otros, y los residuos de Pro y Gly desestabilizan alfa hélice y causan doblamientos.
- Los grupos R se encuentran en el exterior de la helice para evitar que estos grupos R desestabilicen la alfa-hélice.

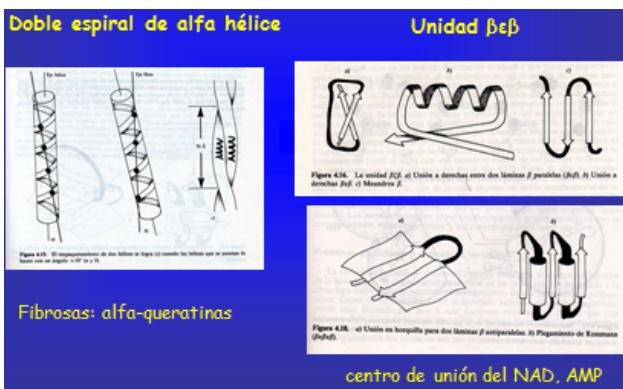


Hoja o lámina plegada B.

- Es la segunda conformación más común presente en las proteínas.
- Diferencias entre alfa hélice y hoja B:
 - La alfa hélice está formada por residuos adyacentes en una misma cadena mientras la hoja esta constituida por residuos de diferentes regiones de la proteína.
 - La cadena polipeptídica de la hoja B se presenta extendida, mientras la hélice forma un espiral compacto.
 - La hoja B es estabilizada por puentes de Hidrógeno entre cadenas polipeptídicas distintas o muy alejadas una de la otra, en la hélice los puentes de H⁺ se establecen dentro de la misma cadena polipeptídicas.

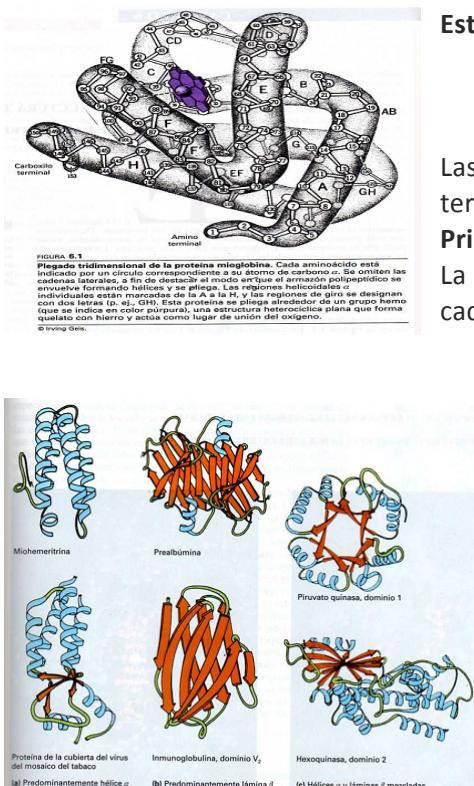
- Pueden ser paralelas o anti paralelas.

Diferencia entre alfa hélice y hoja beta	
Alfa hélice	Lámina plegada beta
Residuos adyacentes en la misma cadena	Residuos en diferentes regiones
Espiral compacto	Cadena polipeptídica extendida
Puentes de hidrógeno están en la misma cadena	Se estabiliza por puentes de hidrógenos entre cadenas distintas o muy alejadas



Estructura Supersecundaria:

- Está formada por diversas combinaciones de estructuras secundarias ejemplo: unidad alfa-beta- alfa.
 - Pueden tener una función o ser parte de una unidad estructural o funcional mayor (Dominios)



Estructura terciaria:

- Es la estructura tridimensional de la proteína.
 - Es la forma biológicamente activa (conformación nativa).

Las proteínas globulares (> 200 aa) tienen plegamiento casi infinito, favorecido termodinámicamente en condiciones fisiológicas.

Principios comunes:

La mayoría de proteínas están formadas por más de un dominio, conectados por la cadena polipeptídica.

Interacciones que estabilizan la estructura terciaria:

- Interacciones iónicas (o enlaces salinos)
 - Puentes de hidrógeno.
 - Fuerzas de Van der Waals.
 - Interacciones o efecto hidrofóbico (fundamentalmente para el plegamiento y mantenimiento de la estructura proteica)
 - o aa hidrofóbicos se ubican en el interior de la molécula.
 - o aa hidrofilicos en el exterior de la molécula.
 - Puentes o enlaces disulfuros (-s-s-) es el único enlace covalente el resto son simples.
 - o Esta compuesta de unidades globulares plegadas de manera

- compacta denominada Dominios.
 - Dominios:
 - Son combinaciones de diversas unidades supersecundarias.
 - Son unidades globulares plegadas de manera compacta.
 - Funciones de los dominios:
 - Estructurales.
 - Funcionales.
 - Convención gráfica para representar los dominios:
 - Lámina B, hélice (cinta espiralada o cilindro) y las estructuras sin organización (cuerdas)

Dominio: Es una región compacta plegada localmente, con funciones diferentes. Principales patrones de plegado:

- alrededor de un empaquetamiento de α -hélices
 - sobre un entramado de láminas plegadas β

Son combinaciones de diversas unidades supersecundarias. Comunes en proteínas globulares

Estructura cuaternaria.



Estructura Cuaternaria:

- Son las proteínas que constan de mas de una cadena polipeptídica, tambien son llamadas proteinas oligoméricas.
- Las unidades individuales se denominan: subunidades o monómeros.
- Según el numero de monómeros las proteinas oligoméricas se clasifican en:
Dimeros, trimeros, tetrameros, etc.
- Si los monómeros son iguales homo-oligomeros y si son diferentes hetero-oligomeros.
- Enlaces que estabilizan la estructura cuaternaria:
Enlaces e interacciones de la estructura terciaria.
- Significado biológico: función regulatoria.

Importancia médica de la estructura tridimensional de las proteínas.

- El plegamiento defectuoso de las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas puede causar la formación de fibras amiloides.
- Actualmente se conocen mas de veinte patologías que están asociadas con la formación de fibras amiloides:
 - Alzheimer.
 - Parkinson.
 - Encefalopatías espongiformes (enfermedades Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de las vacas locas)

Mecanismos de formación de fibras amiloides:

- En el centro, la formación parcialmente desnaturalizada de la proteína se autoensambla gracias a sus hojas B, iniciando la formación de las fibras.
- Se forma así una especie de matriz para el depósito de otras proteínas y el desarrollo de la estructura amiloide estable, formando sobre todo hojas B.
Hay peptidos que se unen a la forma semidesplegada de la hoja B evitando la formación de fibras amiloides.

Propiedades fisico-químicas de las proteínas:

- Anfoterismo: Es la capacidad que tienen las proteínas de actuar como ácido o como base dependiendo del pH del medio.
- pH isoelectrónico (pI): es el valor de pH donde la carga eléctrica es igual a cero, carga neta: 0 (no migra en un campo eléctrico)
- Precipitación isoelectrónica: pH=pI, la solubilidad disminuye y favorece la precipitación de las proteínas. Es usar el pI para separar proteínas.
- Solubilidad: depende de los grupos ionizables y del ambiente. Toda proteína tiene un atmósfera hidratante.
 - Solubilización por el efecto salino (salting-in), pequeñas cantidades de sal hay aumento de solubilidad de las proteínas, la sal disminuye la interacción entre las proteínas.
 - Precipitación por efecto salino (saltingout) cuando se usan grandes cantidades de sal para inducir la precipitación de las proteínas.
 - Precipitación con solventes no polares:
Reducen la capa de solvenciación: precipitación de la proteína.

Denaturación o desnaturalización de las proteínas:

Cuando se cambian las condiciones ambientales ($T^{\circ}C$, pH muy ácido o alcalino, solventes, alcoholos)

Es la pérdida de la conformación nativa o tridimensional de la proteína (secundaria, terciaria y cuaternaria). Se conserva la estructura primaria.

Durante la desnaturalización de la proteína ocurren cambios en las propiedades físicas, químicas y biológicas de las proteínas.

Cambios de una proteína desnaturalizada:

- Disminuye la solubilidad de la proteína, se precipita.
- Alteración de la estructura y disposición de la cadena polipeptídica.
- Aumento de la reactividad química se exponen grupos ionizables y sulfidrilos.
- Aumento de la susceptibilidad de la proteína a la hidrolisis enzimática.
- Disminución o pérdida total de la actividad biológica.

Agentes que causan desnaturalización:

Agentes desnaturalizantes: son agentes capaces de romper los enlaces débiles que mantienen la conformación nativa de las proteínas.

- Agente físico: -calor: produce agitación molecular, ruptura de las interacciones débiles.
- Agentes químicos:
 - Detergente: rompen las interacciones hidrofobicas.
 - Solventes orgánicos: similar a los detergentes.
 - Soluciones concentradas de urea o guanidina: rompen los enlaces de hidrógeno.
 - Soluciones salinas concentradas o los extremos de pH: rompen las interacciones de tipo ionico.
 - Agentes reductores de grupos -SH: rotura de los disulfuros.

Tipos de desnaturalización:

- Reversible: al eliminar el agente desnaturalizante la proteína recupera su conformación nativa.
- Irreversible: no recobra su conformación nativa.
 - Los priones se creen son proteínas.
 - Los priones se encuentran en la superficie de las células animales y habitualmente no causan ningún daño o problema.
 - El prion maligno que parece causar EEB y otras enfermedades asociadas actúa de una forma particular, cuando un agente desconocido activa a estos priones empiezan a producir modificaciones en los priones que están a su alrededor. A medida que los priones se distorsionan forman una placa indisoluble que luego parece abrir huecos en el cerebro.Ninguno de los procedimientos estándar usados en el laboratorio (vapor calor seco (600º C), químicos como los blanqueadores parecen ser completamente efectivos en la reducción de la capacidad de infectar del prion.

Plegamientos incorrectos de las proteínas.

- Se cree que son proteínas. Partículas acelulares, patógenas y transmisibles
- Se encuentran en las superficies de las células animales y habitualmente no causan ningún daño
- Al activarse produce modificaciones en los priones que están a su alrededor

Proteínas estructurales:

El tejido conectivo consta de 4 componentes principales:

- Colágeno
- Elastina
- Proteoglicanos
- Glucoproteínas

Según su configuración las proteínas pueden ser: Globulares y Fibrosas

Proteínas fibrosas:

- Estructura alargada e insolubles en agua
- > cumple funciones estructurales en células y tejidos
- Mantiene unido los distintos elementos

Comprenden las principales proteínas

- piel

- tejido conjuntivo
- fibras como pelo y seda

La secuencia de sus aa favorece un tipo concreto de estructura secundaria

Queratina:

Proteína fibrosa, estructural y elástica (+ 300 aa)

Tipos: alfa y B queratinas.

α queratina: estructura α hélice dextrógiros pares se enroscan levógiros Unidad: Protofibrilla Estabilidad: enlaces S-S y FVdW
En pelo: superhélice se vuelve a enroscar y forman protofibrilla de 4 moléculas, 8, 16, 32 Fibrilla base de la estructura del pelo.
En uñas: se endurecen por la abundancia de enlaces cruzados S-S

- Alfa queratinas:

- Son las proteínas más importantes del pelo y las uñas y forman una parte importante de la piel animal.
- Son miembro de un amplio grupo de proteínas denominadas proteínas fibrosas, que desempeñan funciones estructurales.
- Estas proteínas fibrosas tienen principalmente una estructura alfa hélice.
- Las alfa-queratinas típicas contienen largas cadenas de residuos de aa (300) en forma helicoidal o hélice.

- Un par de estas hélices se enroscan en la estructura de ovillo enrollado.
- Los ovillos enrollados vuelven a enrollarse para formar una protofibrilla de cuatro moléculas.
- Finalmente 8 de estas protofibrillas se pueden combinar en una disposición circular o cuadrada para crear la Microfibrilla (unidad estructural del pelo)
- Las alfa-queratinas forman filamentos que son elásticos y flexibles pero se pueden endurecer con la presencia de enlaces disulfuros. Por ejemplo en las uñas hay mayor cantidad de puentes disulfuros mas no así en el pelo.



- B-queratinas:

Están formadas principalmente por láminas B y se encuentran en las pumas y escamas de las aves y reptiles.

- Colágeno:
 - presenta residuos de carbohidratos.
 - Es la proteína más abundante en la mayoría de los vertebrados (1/3 de la masa total) y realiza una extensa variedad de funciones.
 - Forma parte de la estructura de huesos, tendones, piel, cartílago y cornea.
 - Sus fibras forman el cemento donde precipitan los minerales en el hueso.
 - La unidad estructural básica de la fibra de colágeno es una molécula de tropocolágeno. (Triple hélice 1000aa)
 - Las cadenas individuales son helice a izquierda, levógiros con 33aa/vuelta.
 - Tres cadenas se enrollan una alrededor de las otras a la derecha, con puentes de H+ entre ellas.
 - Cada 3aa es un residuo de glicina, la glicina es el mas pequeño de todos los aa y permite que se logre la formación de la estructura del colágeno.
 - La formación de la helices es favorecida por la presencia de prolina o hidroxiprolina, secuencia repetitiva del triplete Gly – X – Y (Gly – X – Y, Gly: glicina aa más abundantes, más pequeño, cada tercer residuo hay una glicina; X prolina; Y prolina o hidroxiprolina). Puede ser prolina u otro y la hidroxiprolina es un aa modificado porque se le agrega OH-.

- El tropocolágeno (triple hélice 3 cadenas PP con 1000 residuos de aa) se empaqueta formando una fibra de colágeno.
- Cada molécula de colágeno tiene una longitud aproximada de 300nm y se solapa con su vecina en aproximadamente 64nm, produciendo un aspecto de bandas.
- Estas bandas proporcionan a la molécula de colágeno una gran resistencia. La resistencia se debe a la formación de enlaces cruzados entre moléculas de tropocolágeno (proporcionados por las cadenas laterales de la lisina porque tiene una colita).
- En la hidroxilación de la prolina y la lisina actúa la vitamina C (ácido ascórbico). Un déficit grave de vitamina C causa el escorbuto, que consiste en el debilitamiento de las fibras de colágeno debido a que no ocurre el proceso de hidroxilación.

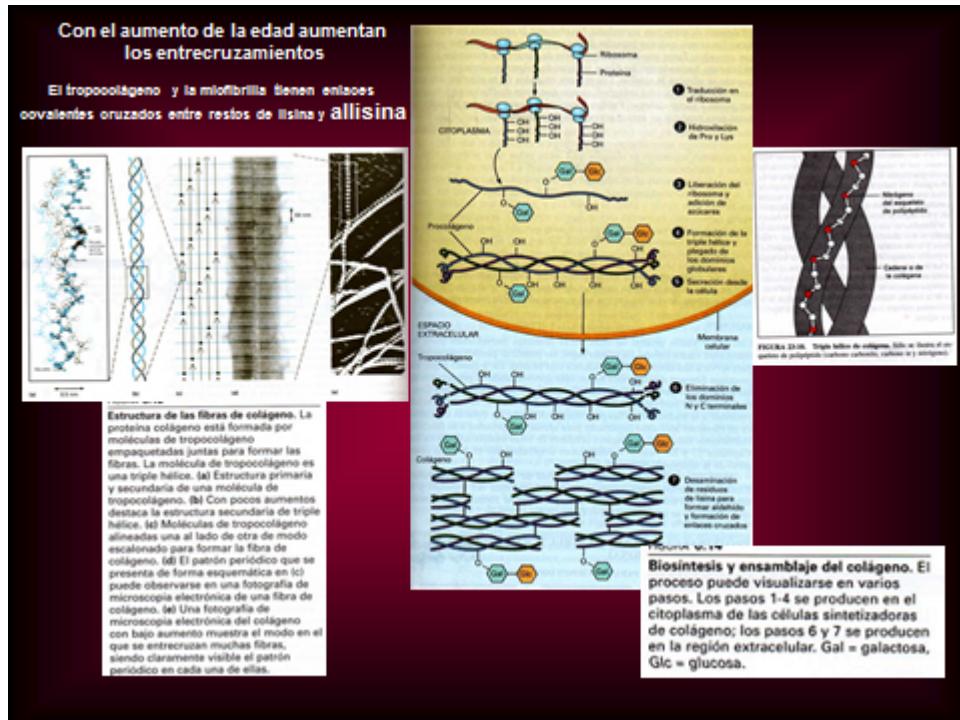
■ Hidroxilación



Consecuencias: lesiones de la piel y encías y debilidad de los vasos sanguíneos.

- Otra modificación ocurre en el residuo de lisina pero no es una hidroxilación sino una desaminación oxidativa para formar aldol.
- Son 20 familias de proteínas:
 - Tipo I (90 %), II y III en piel, hueso, cornea y cartílago. En un tejido pueden haber varios tipos. Sus diferencias se deben al ordenamiento de sus fibras
 - Tipos IV – VII forman redecillas (membranas)

- 3 cadenas de colágeno: microfibrilla



Estabilidad del colágeno. Resistente a distorsión.

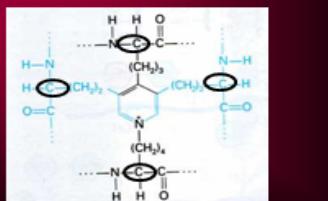
- Enlaces de hidrógeno Intracatenarios.
- Enlaces de hidrógeno Intercatenarios.
- Entre H⁺ amida (gly) y O carbonilos (pro), Grupos OH de hidroxiprolina, < hidroxilisina
- Enlaces covalentes intercatenarios (glicina)
- Fuerzas de Van der Walls

1.2. Elastina

Residuos de lisina son desaminados a aldehidos por la lisil-oxidasa
Los grupos aldehido resultantes participan en la formación de la desmosina

Los entrecruzamientos de desmosina mantienen juntas varias cadenas
Regresa a su conformación habitual al eliminar la tensión

Pocos enlaces cruzados forman red gomosa



Elastina madura:
Insoluble y muy estable

- Se sintetiza como un monomero soluble en unos 700aa llamado tropoelastina.
La tropoelastina es secretada por los fibroblastos y otras células del tejido conectivo.
- Algunos residuos de lisina son desaminados a aldehidos (enzima lisil oxidasa) y participan en la formación de desmosina y de isodesmosina (variante de la desmosina), característica de la elastina.
- Algunas prolinas son convertidas a hidroxiprolina (prolil hidroxilasa)
- La elastina madura es insoluble y extremadamente estable.
- La elastina muestra una variedad de conformaciones de resorte al azar que le permiten estirarse cuando se aplica tensión y retraerse cuando se elimina la tensión.

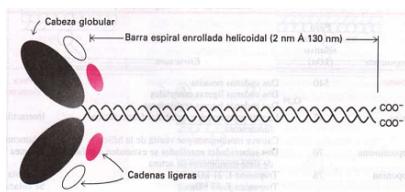
Diferencias principales entre colágeno y elastina:

Colágeno.	Elastina.
Muchos tipos genéticos diferentes.	Un solo tipo genético.
Triple hélice (esta estructura no se encuentra en otras proteínas)	No hay triple hélice. Conformación en constante que permite el estiramiento.
Estructura (Gly – x – y)	No hay estructura (Gly – x – y)
Presencia de hidroxilisina	No hay hidroxilisina
Contiene carbohidratos	No hay carbohidratos
Enlaces cruzados del aldol intramolecular (da estabilidad, es una lisina desaminada que se une a una normal)	Enlaces cruzados de desmosina intramolecular. (3 lisinas desaminadas unidas a una lisina normal y forman la desmosina)

Proteínas contráctiles.

- Responsables del movimiento voluntario o no y a nivel celular
- Los músculos para producir movimiento se basan en la interacción de 2 proteínas:
 - Actina
 - Miosina

Son filamentos que interactúan para producir la estructura contráctil



Miosina:

- Constituye el 60% de la proteína total del músculo esquelético.
- Consiste en 2 cadenas pesadas idénticas 230 KDa
 - 2 cadenas ligeras esenciales 16 - 20 KDa
 - 2 cadenas ligeras reguladoras
- Es un hexámero con una masa molecular de 460 KDa.
- La miosina tiene una cola fibrosa compuesta de 2-alfa-hélices entrecruzadas, cada hélice contiene una cabeza globular en un extremo.
- El hexámero: un par de cadenas pesadas. (200KDa c/u) y 1 par de cadenas ligeras (20KDa c/u) por cabeza.
- Las cadenas ligeras muestran diferencias entre sí, una se conoce como la cadena ligera esencial y la otra es la cadena ligera reguladora.

Elastina:

- Es la proteína del tejido conectivo responsable de la extensibilidad de los pulmones, los vasos sanguíneos arteriales mayores, de algunos ligamentos y piel secretada por fibroblasto: tropoelastina.
- Es rica en glicina, alanina y valina, es muy flexible puede extenderse fácilmente.
 - Conformación al azar, como un ovillo
 - Prácticamente carece de estructura secundaria
 - Difiere del colágeno en varias propiedades: Carece de hidroxilisina, no es glucosilada y no forma una triple hélice.

- La miosina se une a la actina para formar el complejo actina-miosina (actomiosina) en la cual se favorece su actividad intrínseca de ATPasa (sitio de traducción de energía química a mecánica) de una forma notable.
- La miosina constituye una familia de proteínas de al menos 15 miembros identificados.

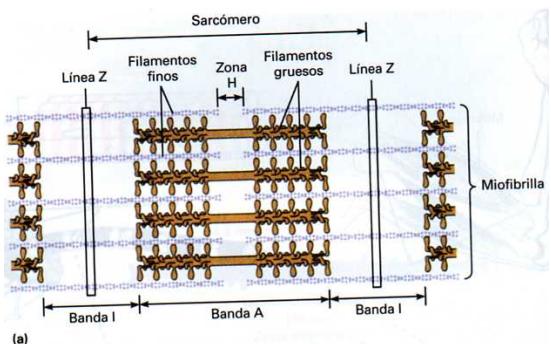
- **Actina:**

- Proteína de 42KDa es la segunda más importante en el músculo (representa el 25%)
- La actina existe como forma monomérica (G, globular)
- Varios monómeros de actina G forman filamentos helicoidales (F, actina filamentosa) y se encuentran como tales en los filamentos delgados del músculo esquelético.
- La interacción de las cabezas de miosina y los filamentos de actina es responsable de la generación de la fuerza contráctil
- Catorce moléculas de actina G forman una vuelta del filamento helicoidal.
- La interacción de las cabezas de miosina y los filamentos de actina es responsable de la generación de la Fuerza.

- **Tropomiosina (70 KDa)**

Molécula delgada de 2 unidades proteicas que bloquea la interacción de la actina y miosina en el estado relajado
La troponina son 3 subunidades:

- Troponina I: Inhibe la interacción A-M a través de la actividad de la tropomiosina
- Troponina C: se enlaza reversiblemente al calcio
- Troponina T: interacciona con la tropomiosina



Sarcómero (2.3 μm): unidad de repetición de la estructura muscular de la línea Z a la siguiente
Los filamentos finos de actina se proyectan en ambas direcciones de las líneas Z, interdigitados con los filamentos gruesos de miosina.
Donde se solapan los filamentos gruesos y filamentos finos forman las áreas oscuras de la banda A.
Las bandas I solo tienen FF que se prolongan hasta los bordes de las zonas H.

Desde los filamentos gruesos y a menudo entran en contacto con los filamentos finos pequeñas proyecciones que corresponden a las cabeceras de miosina

Estos puentes cruzados son la clave de la contracción muscular

Contracción: Modelo del filamento deslizante

Cada sarcómero se acorta hasta 1 μm desaparecen bandas I y zonas H líneas Z se desplazan contra las bandas A
Las cabeceras de miosina "caminan" a lo largo de los filamentos de actina interdigitados traccionando de ellos y acortando el sarcómero

Se gasta energía: unión e hidrólisis del ATP por la ATPasa del complejo actina-miosina

La hidrólisis del ATP produce un cambio conformacional que "carga" la cabecera

La liberación del ADP + Pi produce el golpe de fuerza que tracciona al FF hacia el centro del sarcómero

El Ca^{2+} disponible en la miofibrilla estimula y regula contracción

Tropomiosina, proteína fibrosa, situada a lo largo del surco de la hélice de actina

A la que se unen 3 proteínas pequeñas: Troponinas I, C y T

La tropomiosina y las troponinas inhiben la unión de las cabezas de miosina a la actina, a menos que halla $[\text{Ca}^{2+}] \sim 10^{-5}$ M

El Ca^{2+} se une a la troponina C

Se reordena el complejo troponina-tropomiosina

Este desplazamiento hace disponible lugares de la actina para la unión con las cabeceras de miosina, el músculo se contrae.

Proteínas plasmáticas. Generalidades, características. Métodos de estudio.

- El cuerpo humano contiene una gran numero de proteínas (5000 por células)
- Parte de estas proteínas son secretadas a los fluidos corporales (plasma).
- La concentración de las proteínas plasmáticas es afectada por estados patológicos (importancia en el diagnóstico)
- En el plasma se han detectado más de 300 proteínas plasmáticas pero solo unas pocas se evalúan en la clínica en forma rutinaria.
- Muchas de las proteínas plasmáticas son glucoproteínas (1-40% con carbohidratos)
- Contienen puentes disulfuros pero poco grupos -SH para prevenir la denaturación debida al O₂.
- Cumplen funciones de transporte de metales, drogas, hormonas, mantener la presión oncótica, amortiguar los cambios de pH, inmunidad hormonal, actividad enzimática, coagulación, y respuesta inflamatoria aguda.
- Los podemos clasificar en 2 grupos:
Simples: compuestas solo por aa.
Complejas: compuestas por aa y otro grupo por ejemplo: carbohidratos, glucoproteínas.
- Las proteínas derivan del catabolismo de las proteínas plasmáticas, ya no se consideran proteínas plasmáticas.
Ej: fibrinógeno.

Metabolismo de las proteínas plasmáticas:

- Concentración de las proteínas plasmáticas, depende de 3 factores: la velocidad de síntesis, la velocidad de catabolismo y el volumen en el cual se encuentra distribuida la proteína.
- Síntesis: la mayor parte se sintetiza en el hígado, sin embargo, algunas se producen en otros lugares (Ig-linfocitos, apolipoproteínas-enterocitos) aproximadamente 25/día, no existe un sitio de almacenamiento celular.
- Distribución, en estado normal, concentración total 70gr/l. En el compartimiento vascular se encuentran 250gr en una persona de 70kg. Las proteínas plasmáticas están también en el líquido intersticial extravascular (350gr)
- Catabolismo: Son degradadas durante su paso por el cuerpo. Los aa son usados para la síntesis de otras proteínas pero no de proteínas plasmáticas.

Proteínas Plasmáticas:

- Porción muy compleja de proteínas simples y conjugadas presentes en el plasma
- Principal porción de elementos sólidos del plasma
- Existen diferencias entre los términos plasma y suero, fracciones líquidas obtenidas a partir de la sangre.



- Plasma: está constituido por la sangre exenta de elementos formes o células. **Plasma:** fracción líquida y acelular de la sangre. Se obtiene al agregarle anticoagulante (con)
- El suero: está constituido por la sangre exenta de elementos formes o células y de las proteínas implicadas en la coagulación de la sangre (fibrinógeno, fibrina, etc). Es el remanente del plasma sanguíneo una vez consumidos los factores de coagulación de la sangre(sin)
- Concentración de proteína total en el plasma humano: 7 – 7,5 g/dL 6 a 8 g/dL

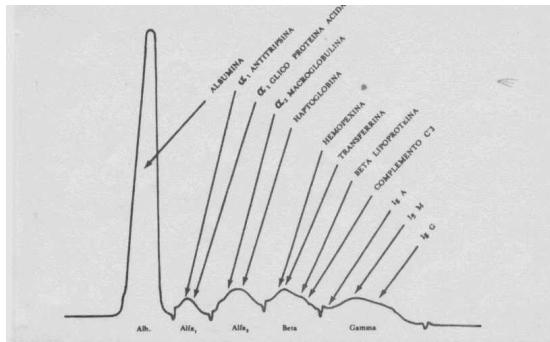
Criterios:

- Son moléculas secretadas activamente a la sangre
- Su presencia no se debe a una lesión tisular, celular o a alteración de la permeabilidad capilar

- La mayor parte de las PP se sintetizan en el retículo endoplásmico de las células hepáticas como preproteínas
RER -> REI -> AG -> vesículas secretoras -> plasma "No se almacenan"
Excepción:
- Ig en células plasmáticas, linfocitos, algunas β -globulina, PCR en macrófagos
Síntesis ~ 25 g/día
- Ejercen su función primariamente en el sistema vascular, por lo que su mayor concentración esta en el plasma
- Cada proteína plasmática tiene una vida media típica en la circulación
- No se consideran PP las que derivan de su catabolismo, ej, Fibrina producto de la proteólisis del fibrinógeno
- Incluye proteínas simples y conjugadas casi todas son glicoproteínas

Importancia del estudio de las proteínas plasmáticas.

- Numerosas enfermedades modifican los valores de las proteínas plasmáticas

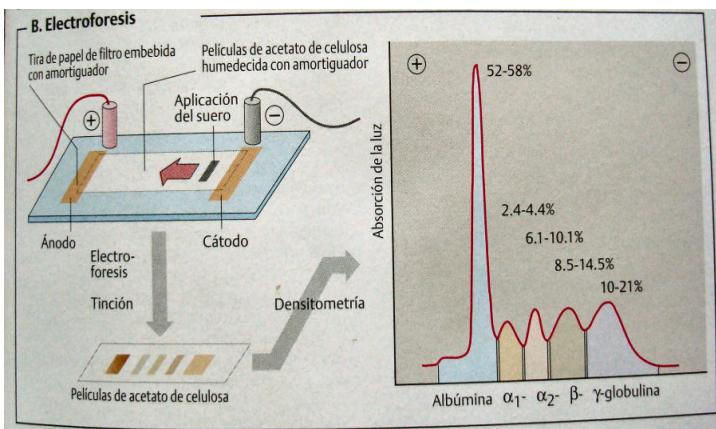


Funciones de las proteínas plasmáticas: Entre las funciones generales:

- Mantenimiento de la presión oncótica de la sangre (para evitar edema).
- Participación en el equilibrio electrolítico.
- Participación en el mantenimiento de equilibrio acido-base sanguíneo.
- Transporte de ligandos como fármacos, iones metálicos, hormonas, ácidos grasos, etc.
- Participación en los mecanismos de defensa (Ig) Dependiendo de la concentración las proteínas plasmáticas se pueden clasificar en 4 categorías:
 - Proteínas predominantes(1-5gr/100ml)
 - Proteínas abundantes (0,1-1gr/100ml)
 - Proteínas escasas (0,01-0,1gr/100ml)
 - Proteínas trazas (<0,01gr/100ml)
- Coagulación.

Cuantificación de las proteínas plasmáticas. Técnicas:

- Métodos Cuantitativos: proteínas individuales o grupos de proteínas por métodos inmunológicos. Proteína total-métodos químicos que dependen de la reacción de los enlaces peptídicos con un reactivo químico. Proteínas individuales por métodos inmunológicos.
- Proteína total: métodos que dependen de la reacción de los enlaces peptídicos con un reactivo químico
- Proteínas individuales: por métodos inmunológicos
- Métodos semicuantitativos: proporción de diferentes proteínas en el plasma o en el suero. Proporción de diferentes proteínas en el plasma o en el suero. las proteínas se separan sobre la base de su carga eléctrica (electroforesis)



Técnicas de electroforesis:

La electroforesis es una técnica para la separación de moléculas según la movilidad de estas en un campo eléctrico.

Se utiliza para determinar, la masa molecular de las proteínas o para detectar cambios de aminoácidos

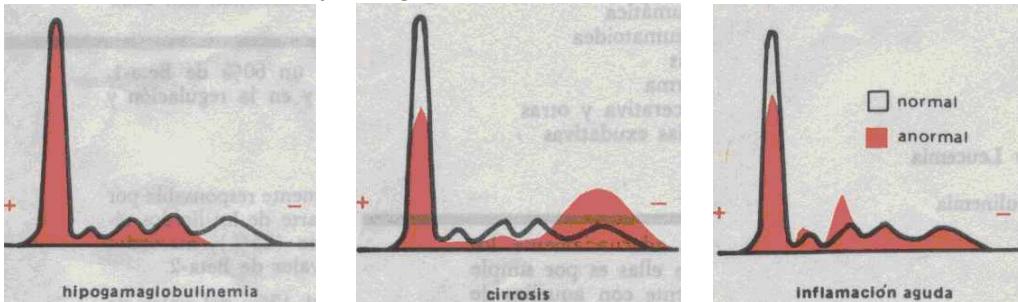
- El suero se aplica a un medio de soporte (acetato de celulosa o un gel) y se somete a un campo eléctrico.
- Despues de un periodo de tiempo determinado, el medio se tiñe con un colorante para visualizar las proteínas.

- En una persona normal se observan 5 o 6 bandas de proteínas.
 - Una alteración del patrón de estas bandas ocurre en varias enfermedades.
 - La albumina es la proteína con movimiento mas rápido y usualmente la que más se tiñe por ser la más abundante.
 - La banda alfa 1 consiste principalmente de alfa 1-antitripsina mientras las otras bandas contienen varias proteínas.
 - La mayoría de las Ig van a encontrarse en la banda gamma.
- Usando esta técnica de electroforesis podemos clasificar a las proteínas plasmáticas.
- La clasificación de las proteínas plasmáticas suele hacerse en función de su carga electroforética y por tanto de su movilidad electroforética.
 - Despues de la electroforesis las proteínas quedan agrupadas de acuerdo con un perfil característico y son cuantificadas.
 - La representación de esta separación electroforética de las proteínas plasmáticas se denomina proteinograma.

Clasificación de las proteínas plasmáticas:

- Albumina (constituye el 55% del total de pp) (3,4 a 4,7gr/100ml)
- alfa 1-globulinas: antitripsina, glicoproteína acida, fetoglobulina, transcortina. (0.3-0.6 gr%)
- alfa 2-globulinas: Haptoglobina, Ceruloplasmina, Macroglobulina. (0.6 gr%)
- B-globulinas: Transferrina, Proteína C reactiva, Glicoproteína del embarazo, Proteínas de la coagulación. (0.9%)
- Gamma-globulinas Ig G, A, M, D, E
- Fibrinógeno: (7%)

Trazados electroforéticos patológicos.



Índice Albúmina/Globulina

Enfermedades que se asocian con relaciones menores a 1:

Enteropatías con pérdida de proteínas y uropatías que presentan niveles bajos de proteínas, a pesar de una síntesis normal

Algunas enfermedades disminuyen selectivamente la albúmina, mientras las globulinas permanecen normales o aumentan. Por ejemplo, enfermedades colágeno-vasculares (lupus eritematoso). Enfermedades hepáticas crónicas

Separación

- De acuerdo a su solubilidad:

Salting – Out: “Precipitación salina” separación de las diferentes proteínas utilizando sulfato de sodio o de amonio a diferentes concentraciones (en laboratorios clínico).

- Electroforesis capilar:
Es el método más común de separación de proteínas.

Albumina:

- Carece de restos de carbohidratos
- Es la más abundante de todas las proteínas plasmáticas (más de la mitad del total 60%)
- Consta de 1 sola cadena polipeptídica de 580aa
- Contiene un grupo -SH libre y 17 puentes disulfuros que plieguen la cadena.
- Posee carga negativa.
- Se sintetiza como una proalbumina en el hígado (14gr/día), la cual pierde un hexapeptido N-terminal y se transforma en albumina, que es segregada al plasma.
- Hormonas: GH y la testosterona, estimulan su producción.
- Se encuentra en concentraciones mas altas que las otras proteínas plasmáticas (740gr/l en un adulto normal)
- Sus valores normales van de 3.4 a 4.7 g/dL
- Se ubica también en el espacio intersticial.
- Peso molecular: 66.000 Da aproximadamente.
- Se sintetiza en el hígado y tiene vida media de 20 días. Su síntesis depende del consumo de aa (aunque no es un indicador sensible del estado nutricional).
- Su velocidad de catabolismo aumenta como resultado de heridas, infecciones y cirugía.

Funciones:

- Presión oncótica: responsable por el 80% de la presión oncótica del plasma (es la presión osmótica debido a las proteínas). Es el aumento determinante de la distribución. Del fluido plasmático entre los componentes intra y extracelular (volumen del plasma)
- Amortiguador: tiene una pequeña capacidad amortiguadora del pH, por lo que no tiene un efecto importante en el equilibrio ácido-base. (La acidosis puede afectar el transporte de otras sustancias)
- Transportador inespecífico (polivalente): en la sangre muchas sustancias se transportan unidas a la albumina, particularmente sustancias liposolubles y ciertos iones (hormonas, calcio, drogas, ácidos grasos no esterificados y bilirrubina). La unión ocurre por un mecanismo no específico.
- Nutritiva: como fuente de aa para los tejidos

Problemas debido a albumina:

- Hipoalbuminemia: provoca edemas. puede ser causada por:
 - o Síntesis defectuosa (hepatopatía: cirrosis) deficiencia alimentaria, mal nutrición proteica (kwashiorkor), mala absorción de aa, obstrucción intestinal o cirugía abdominal, cirrosis hepática, tumores malignos)
 - o Por un incremento de su pérdida.
 - o Un aumento en el volumen de distribución.

Perdida elevada:

Síndrome nefrótico, neoplasias, quemaduras. **Analbuminemia**

- Hiperalbuminemia: Es menos corriente y puede ser causada por deshidratación, estasis venosa (extracción), infusiones parenterales con excesiva albúmina.

Transcortina (Tc).

- Entra en el grupo de proteínas que forman la banda alfa 1.
- Transporta hormonas esteroideas.
- También se denomina globulina fijadora de corticosteroides (CBG)
- Se une a los compuestos C21 que poseen estructura delta-3 ceto: cortisol, corticosterona, 11-desoxicortisol, progesterona y 17-hidroxiprogesterona (proporción 1:1) Aumenta en la fase final del embarazo y con el tratamiento estrogenico.

Alfa1-Glicoproteína acida (alfa1S).

- Banda alfa 1.
- Consta de 1 sola cadena de 181aa.
- Tiene un alto contenido de carbohidratos (40%; galactosa, manosa, glucosamina, fucosa y ácido sialico(caracter acido).
- No se conoce bien su función fisiológica pero por su abundancia en plaquetas se ha relacionado con la coagulación. Además que con el transporte de la progesterona y modula la respuesta celular.
- Su concentración se eleva en respuesta al stress, el embarazo y hay algunos tipos de cáncer: 55-120mg/dL
- En algunos casos se mide como un indicador de la respuesta de fase aguda.

Alfa-1 Antitripsina (alfa1-AT):

- Banda alfa 1
- Forma parte de un conjunto de 6 o 7 proteínas que inhiben las proteasas y la intensidad de la proteólisis. La alfa1-AT es la principal (90%).
- Esta formada por una cadena polipeptídica de 394 aa, sintetizada en el hígado, con 12% de carbohidratos.
- Sintetizada por el hígado y los macrófagos.
- La alfa1-AT actúa sobre la tripsina, quimiotripsina, elastasa, colagenasa y otras proteasas. Se une al sitio activo de la enzima y forma un complejo que es eliminado por vía linfática o es captado por los macrófagos. Su concentración aumenta en inflamaciones, infecciones, necrosis, artritis reumatoidea y enfermedades del tejido conectivo, cartílago y huesos (es un reactante de fase aguda).
- Su concentración disminuye en la hepatitis neonatal y el enfisema.

Deficiencia de $\alpha 1$ – Antitripsina.

Desarrollo de enfisema pulmonar por inhibición de proteasas pulmonares (elastinas) y se destruye la elastina del tejido pulmonar, hepatitis neonatal.

$\alpha 1$ – Fetoproteína.

Su concentración en el feto aumenta hasta el quinto mes; luego desciende hasta niveles traza en el nacimiento (los propios del adulto).

Posee propiedades inmunoreguladoras e influye en la proliferación celular.

Aumenta en ciertos tumores embarazos con fetos anencefálicos

Haptoglobina (Hp).

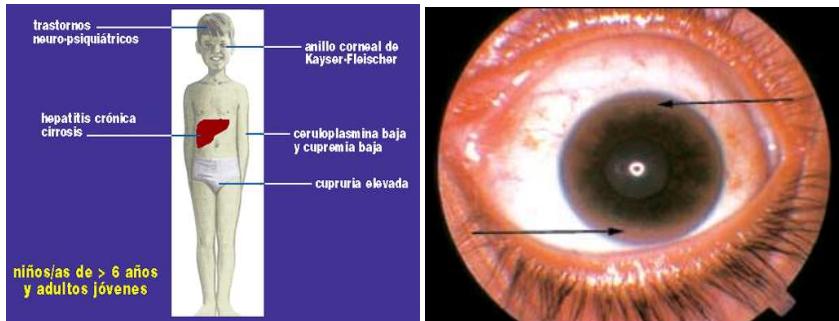
- Forma parte de la banda alfa 2.
- Su función biológica consiste en unirse irreversiblemente a la Hemoglobina extracorpórica (proporción 1:1).
- Hb + Hp: Complejo Hb-Hp
- La concentración de Hp en el plasma aumenta en ciertas infecciones e inflamaciones crónicas, procesos malignos, estrés desciende en estados de hemólisis intravascular hepatopatías crónicas, sepsis grave, metástasis
- El complejo haptoglobina-Hb se degrada en el sistema retículo endotelial de las células hepáticas.
- Su concentración en plasma aumenta en ciertas infecciones e inflamaciones crónicas, en procesos malignos y stress. Su concentración disminuye en hepatopatías crónicas, sepsis graves, metástasis y en los estados de hemólisis intravascular.

Ceruloplasmina (cp).

- Banda alfa 2.
- Proteína azul.
- Su función biológica no está bien definida.
- Capta Cu en el hígado y lo transporta en sangre, contiene alrededor del 90% del Cu plasmático. Este metal está fuertemente unido y no se intercambia fácilmente (no puede ser una proteína transportadora fisiológica).
- Cada molécula une 6 átomos de cobre
- Esta unión es fuerte y no se intercambia fácilmente

- Es una oxidorreductasa: propiedad muy importante durante la fase aguda, ya que puede inactivar a los radicales libres (especies derivadas del O₂ altamente reactivas capaces de producir daño tisular). Puede actuar como pro-oxidante (induce la producción de radicales).
- Los niveles de Cp son bajos en la enfermedad de Wilson (enfermedad genética en la cual se acumula Cu en el hígado causando cirrosis).
- Su concentración en el plasma aumenta durante el embarazo y en respuesta a los estrogenos orales.

Enfermedad de Wilson



Transferrina (Tf).

- Banda B.
- Es la principal proteína transportadora de Fe.
- Une dos átomos de Fe por molécula de proteína.
- Normalmente está saturada al 30% con hierro.
- Transporta el hierro desde el intestino a los sitios de síntesis de la HB y de otras hemoproteínas.
- Tiene una vida media más corta que la albumina: de 8 a 10 días y su síntesis es más sensible al suministro de aa.
- Su concentración disminuye en la desnutrición, enfermedad del hígado, inflamación y cáncer.
- La deficiencia del Fe induce un aumento de su síntesis.
- Su determinación como proteína específica o como la capacidad de unión del Fe que tenga en plasma.

Proteína o reactante de fase aguda:

- La concentración de varias proteínas plasmáticas aumenta en respuesta a distintos estados de estrés (infarto del miocardio, inflamación, malignidad, trauma o cirugía mayor).
- Estas proteínas se denominan reactantes de la fase aguda y su síntesis es parte de la respuesta del organismo al estrés.
- Ellas son:
 - Alfa1-antitripsina y otros inhibidores de proteasas.
 - Proteína C reactiva.
 - Haptoglobina.
 - Ceruloplasmina.
 - Fibrinógeno.
- Su concentración aumenta 24 horas después del daño (como mediadores humorales-citoquinas).
- Estos mediadores inhiben la síntesis hepática de otras proteínas plasmáticas: albumina y transferrina.
- Los inhibidores de proteasas. Inactivan las enzimas que se liberan de los lisosomas y minimizan el daño tisular que ellas puedan causar.
- La respuesta a la fase aguda induce un aumento de las bandas alfa1 y alfa2 (aunque este patrón no es específico).
- La medición de las proteínas de la fase aguda individualmente puede ser útil para detectar daño tisular o para evaluar algunas enfermedades.

Proteína C reactiva.

- Su nombre proviene del hecho de que se une fuertemente al polisacárido de la pared celular de los neumococos
- Con una secuencia similar a la de las inmunoglobulinas; debido a un origen ancestral común.

- Es probablemente sintetizada por los macrófagos. Activa el sistema complemento y promueve la fagocitosis leucocitaria.
- Es miembro de la clase de reactivo en fase aguda
- Sus concentraciones aumentan en plasma entre 100 y 1000 veces en las primeras 24-48 horas tras un daño celular
- La concentración y la duración de la elevación son un reflejo de la magnitud del proceso que la originó
- La especificidad de la elevación de la PCR en suero es escasa, pero es de gran apoyo para el diagnóstico y seguimiento de los procesos inflamatorios
- Es producida en el hígado
- Se puede utilizar para verificar exacerbaciones de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoidea, lupus o vasculitis, o establecer la efectividad de un antiinflamatorio
- Un nivel de PCR bajo no siempre significa que no se presente una inflamación
- Normalmente es menor a 1.0 mg/L y varía según el laboratorio en el cual se realice
- El examen llamado PCR de alta sensibilidad, determina el riesgo de cardiopatía. De acuerdo con la American Heart Association (*Asociación Estadounidense de Cardiología*):
 - Bajo riesgo: bajo 1.0 mg./L.
 - Riesgo promedio: 1.0 mg./L. - 3.0 mg./L.
 - Alto riesgo: niveles sobre 3.0 mg./L.
- Un nivel de PCR alto es un factor de riesgo positivo para una cardiopatía

Principales aplicaciones de la PCR:

- Diferencia entre meningitis vírica y bacteriana
- Diferencia el origen bacteriano de las infecciones neonatales
- Detecta infecciones y rechazos en transplantados e inmunosuprimidos
- Útil para el seguimiento postoperatorio
- Investigación de enfermedades intestinales inflamatorias
- Seguimiento de las enfermedades del tejido conjuntivo
- En complicaciones del embarazo por la ruptura precoz de las membranas (RPM)
- Buen marcador pronóstico de enfermedades cardiovasculares junto con los niveles de colesterol plasmático, por haber un proceso inflamatorio crónico.

Proteínas Reactivas de Fase Aguda

- La concentración de algunas PP puede incrementarse durante estados de estrés:
 - Infarto del miocardio
 - Inflamación
 - Malignidad
 - Trauma
 - Cirugía mayor

Estas proteínas se denominan:

REACTANTES DE LA FASE AGUDA y su síntesis es parte de la respuesta del organismo al estrés

- Estas proteínas son:
 - α_1 -antitripsina y otros inhibidores de proteasas
 - Proteína C reactiva
 - Haptoglobina
 - Ceruloplasmina
 - Fibrinógeno
- Aumentan dentro de 24 h. después del daño (como respuesta a mediadores humorales-citoquinas).
- Estos mediadores inhiben la síntesis hepática de otras PP: **albúmina y transferrina**.

Elementos Biogenéticos.

Del griego: bios (vida), génesis (origen)

Son aquellos elementos químicos que forman parte de la materia viviente

Clasificación de los Bioelementos según su abundancia:

1. Primarios: 99 % del peso corporal
2. Secundarios: < 1 % del peso corporal: Ca, P, K, S, Na, Cl, Mg.
3. Elementos traza u oligoelementos: Fe, Zn, Cu, I, Mn, Mo,, Co, Cr, V.

Enzima sérica.	Uso diagnostico principal.
Aminotransferasas o transaminasa.	Infarto del miocardio.
Aspartato amino transferasa (AST, SGOT)	
Alanina amino transferasa (ALT, SGPT)	Hepatitis viral
Amilasa, Lipasa	Pancreatitis aguda
Ceruloplasmina (actúa en el metabolismo del Cu)	Degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson)
Creatinfosfocinasa (CPK)	Trastornos musculares e infarto del miocardio
Fosfatasa acida	Carcinoma metastásico de la próstata
Fosfatasa alcalina (isoenzimas, misma función propiedades diferentes)	Varias enfermedades óseas, trastornos hepáticos obstructivos biliares y duodenales. (ictericia)
Gamma glutamil transpeptidasa	Varias enfermedades hepáticas
Lactato deshidrogenasa (isoenzima)	Infarto al miocardio, embolia pulmonar

Proteínas transportadoras de oxígeno.

Cromoproteínas:

Asociación de una cadena de aa con un grupo prostético (ión metálico) Ej, citocromos, catalasas, peroxidases, Hb
El color depende del metal que está en la cromoproteína. Transportan electrones.

Mioglobina (Mb):

Proteína primitiva de almacenamiento, cuyo gen se modificó, se multiplicó y dió 4 proteínas tetraméricas: la hemoglobina

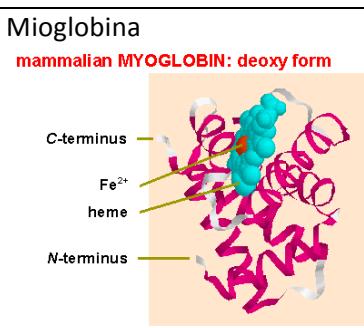
Hemoglobina (Hb):

Es el derivado evolutivo de la mioglobina.

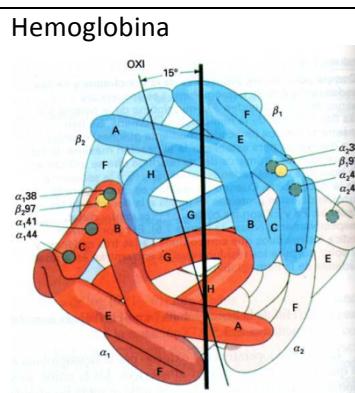
Estas están formadas sobre una estructura común.

Mioglobina } Globina
 } Grupo prostético

Hemoglobina } 4 globinas
 } 4 grupos prostéticos



Es la proteína primitiva de almacenamiento de oxígeno en la especie animal



Es la proteína de Transporte de O₂. Además, transporta CO₂ e H⁺

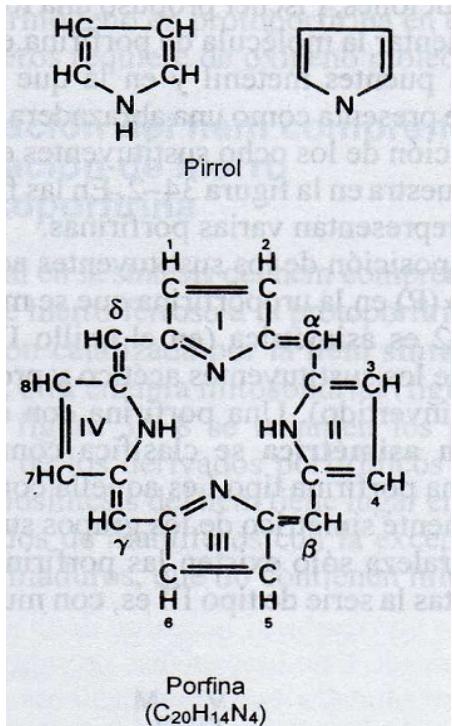
Hemoglobina.

- La Hb es la proteína transportadora de O₂, Recoge el O₂ en los pulmones y los lleva a los tejidos, En los tejidos, se debe liberar el O₂ para que sea utilizado. Algunos tejidos, como el músculo, necesitan reservas elevadas de O₂ durante los períodos en que las demandas energéticas son altas, Esta disponibilidad se garantiza con la Mb que almacena O₂
- La hemoglobina es una proteína conjugada (proteína + grupo prostético)
- Pertenece al grupo de las cromoproteínas (proteínas coloreadas)
- Posee un peso molecular de aproximadamente 68000 Da.
- Constituye cerca del 75% de los sólidos del eritrocito.
- Es una proteína oligomérica formada por 4 subunidades, monómeros o cadenas polipeptídicas.
- La hemoglobina es una proteína que pertenece al grupo de las hemoproteínas y que por tanto esta constituida por un grupo prostético (el hemo) y un componente proteico o apoproteína, la globina.
- El grupo hemo de la Hb está formado por un anillo tetrapirrolíco (protoporfirina) con un átomo de hierro unido al mismo.
- La capacidad de unión al O₂ que presenta la Hb se debe a la existencia del grupo hemo.
- El átomo de hierro del hemo puede encontrarse en estado de oxidación (ferroso Fe²⁺), en el que puede unir O₂, recibiendo la Hb el nombre de ferrohemoglobina.
- Si el átomo de Fe se encuentra en forma ferrica (estado de oxidación ferrico Fe³⁺), la Hb recibe el nombre de ferrihemoglobina o metahemoglobina y no puede unir O₂.
- Tetrámero cuyas cadenas se unen entre sí por enlaces salinos
- Cada cadena polipeptídica se une no covalentemente al Hem
- La especificidad de la Hb está dada por la secuencia y el número de aminoácidos de la globina
- El Hem siempre es idéntico

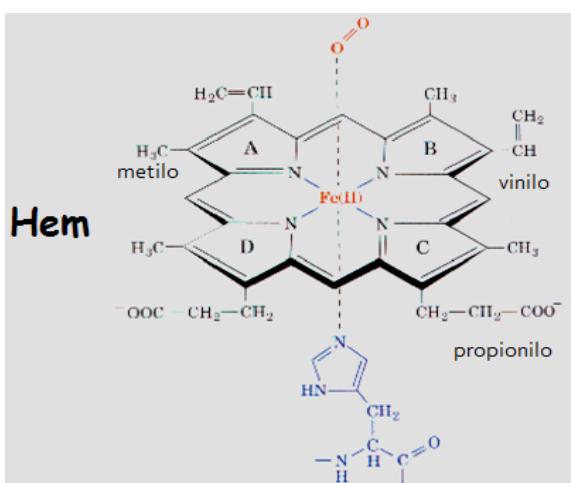
Hemoglobina (Hb), la globina:

- La estructura proteica de la Hb o globina se compone de 4 monómeros, iguales 2 a 2, unidos por enlaces salinos o electrostáticos y efecto hidrofóbico
- Cada una de ellas contiene un grupo hemo que permite la unión de una molécula de O₂ y una cadena polipeptídica.
- Existen diferentes de Hb, dependiendo del tipo de cadenas polipeptídicas que la forman.

Hem grupo prostético.



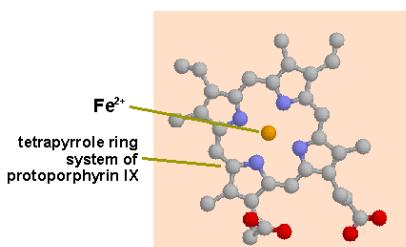
Estructura básica y cíclica de 4 anillos: Porfirina
 Cada anillo se une a otro por puentes metenilo
 Se unen 3 tipos de cadenas laterales, importantes para su actividad
 La porfirina se une a iones metálicos para formar metaloporfirina
 El Fe de la mioglobina y de la Hb se encuentra en estado de oxidación dos (Fe^{++} ión ferroso), que le permite unirse al O₂



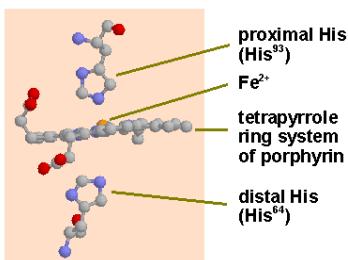
Hem.

El ión ferroso Fe^{2+} debe mantener el edo. De oxidación en un “bolsillo” hidrófobo donde no entre el agua, para no pasar del edo. de oxidación ferroso a férrico.

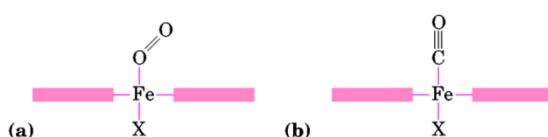
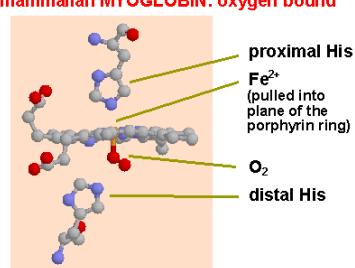
mammalian MYOGLOBIN: heme component



mammalian MYOGLOBIN: orientation of heme

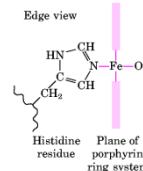
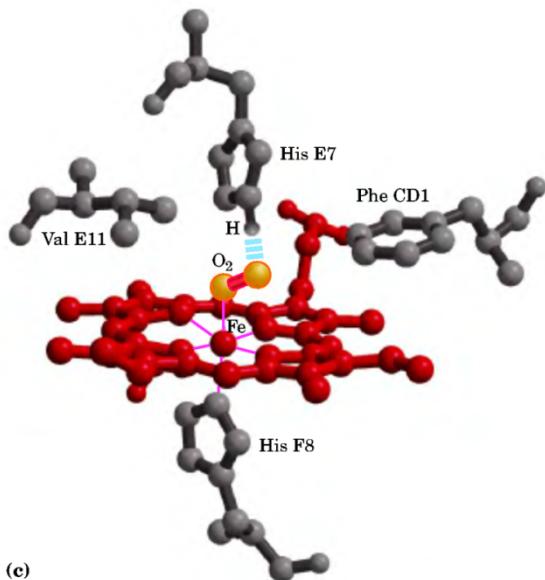


mammalian MYOGLOBIN: oxygen bound

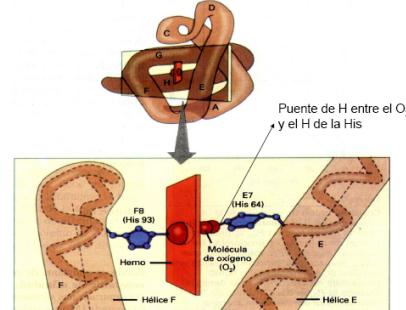


El O_2 se une al Hem con un ángulo(a) una conformación acomodada por la mioglobina (Mb). (b) El CO se une al Hem libre con el eje CO perpendicular al plano del anillo de porfirina, pero si se une al Hem dentro de la Mb es forzado a adoptar un ángulo suave.

Moléculas pequeñas como CO y NO coordinan con mucha mayor afinidad con el Fe^{2+} de lo que lo hace el O_2 .



Vista lateral del plano del anillo de la porfirina



Tipos de hemoglobinas:

- Hb A1: es la mas abundante en el adulto (mas del 90%), consta de 2 cadenas alfa y 2 cadenas B (alfa2 beta2)
- Hb A2: representa el 5 a 10% de la Hb del adulto, tiene 2 cadenas alfa y 2 cadenas delta (alfa 2 delta2) El hecho de que presente cadenas distintas les permite que la unión al O_2 cambie.
- Hb A1C: resulta de una modificación no enzimática de la Hb A1 por la glucosa (sirve para vigilar el control de la diabetes mellitus 5%)

Hemoglobina fetal (HbF): tras la concepción (Hb embrionaria) el embrión sintetiza cadenas 2 alfa y 2 epsilon, que paulatinamente son reemplazadas por alfa, beta, gamma y delta durante la vida fetal. Luego la Hb mayoritaria del feto es la hemoglobina F, que esta constituida por 2 cadenas alfa y 2 gamma (alfa 2 gamma 2)

Hemoglobina Hb.

Las cadebas alfa y zeta contienen 141aa, mientras que las B, gamma y epsilon contienen 146.

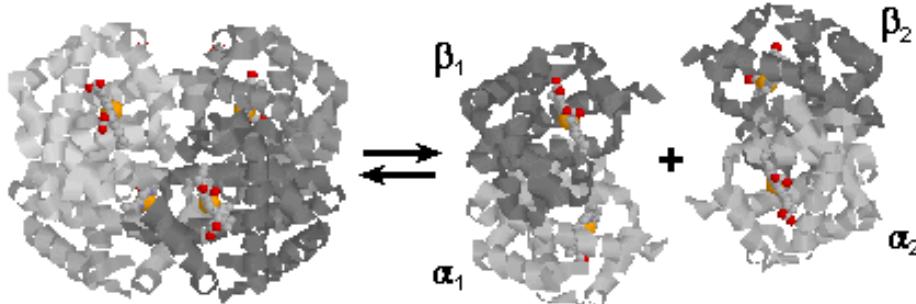
El grupo hemo se halla situado en una cavidad apolar de la cadena polipeptídica.

El atomo de Fe se encuentra unido a los 4 nitrógenos de la protoporfirina, por otra parte se encuentra unido en forma covalente a un residuo de histidina de la cadena polipeptídica, quedando una sexta posición de enlace "libre" para la unión de la molécula de O_2 .

Hemoglobina humana Hb A1.

Changes in quaternary structure of HEMOGLOBIN

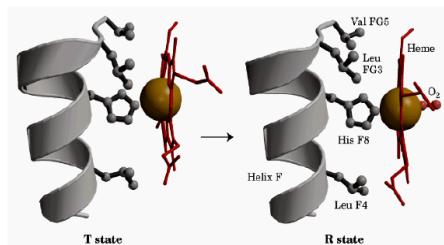
(1) Tetramer-heterodimer equilibrium



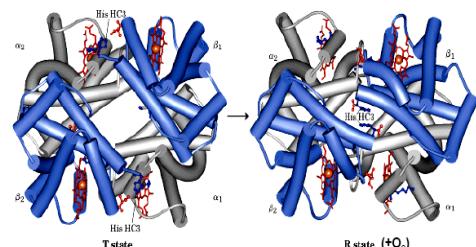
adapted from
2hhd.pdb and
1hho.pdb

- All subunit contacts are stabilized by ionic interactions and hydrogen bonds.
- The $\alpha\beta$ interactions are relatively strong; $\alpha\alpha$ and $\beta\beta$ interactions are weaker.

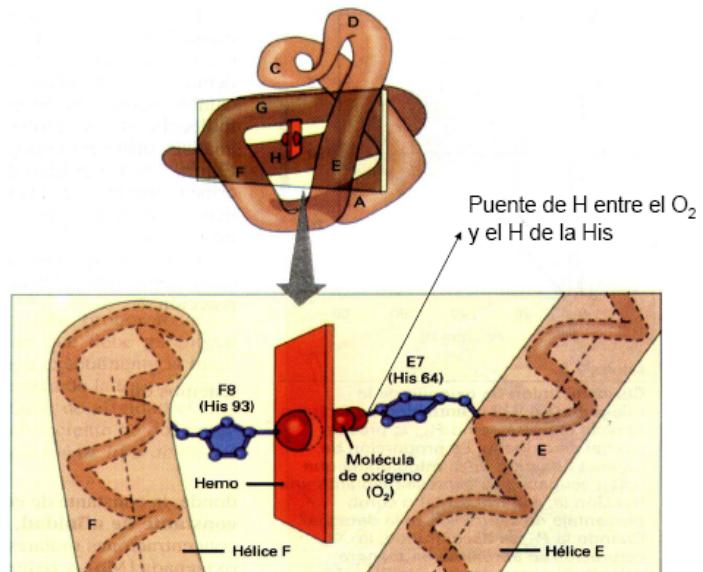
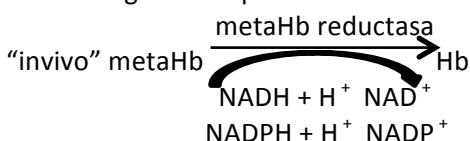
La unión del oxígeno provoca un cambio conformacional en aminoácidos cercanos al grupo hemo



... Que se transmite a toda la cadena y a las cuatro cadenas



- La coordinación del Fe^{2+} en el grupo hem dentro de un bolsillo de la globina hidrófoba, permite la unión del O_2 sin que se produzca la oxidación del hierro.
- Normalmente, una molécula de oxígeno con un contacto tan estrecho con un ión ferroso, y en solución lo oxidaría a ión férrico.
- El grupo Hem y el entorno hidrófobo de la globina protegen al hierro de la oxidación.
- El oxígeno unido produce un reordenamiento electrónico temporal. Cuando se libera el oxígeno en hierro permanece en estado ferroso.
- Cuando el Fe^{2+} de la Hb es oxidado a Fe^{3+} sin daño en la estructura de la cadena polipeptídica, se forma la Metahemoglobina, no liga al O_2 y el lugar lo ocupa H_2O .



Funciones de la hemoglobina.

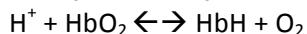
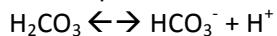
- Transporte de gases:
 - Oxígeno (O_2): unión reversible
 $HbH + O_2 \longrightarrow HbO_2$ oxihemoglobina
 $HbO_2 \longrightarrow HbH + O_2$ Hb desoxigenada Cianosis
 - Monóxido de carbono (CO): unión irreversible
Carboxihemoglobina(Fe^{2+} -CO muy estable)
 - Dióxido de carbono (CO_2): unión reversible
Carbohemoglobina 5 – 10%

CarbaminoHb en NH₂ libres de la globina

- Regulación del pH

La globina tampona los cambios de pH a través del grupo imidazol (NH) que capta o cede H⁺ dependiendo del grado de saturación de la Hb con el O₂

Su tamponamiento más importante



Síntesis de globina:

- La síntesis de la HbA tiene lugar en los polisomas eritroblásticos de la médula ósea.
- Las cadenas alfa, una vez formadas migran hacia los polisomas donde se sintetizan las cadenas B, constituyéndose el dímero (alfa, B)
- Los dos dímeros (alfa, B) se unen para formar un tetrámero (alfa₂ B₂)
- El tetrámero, introduce 4 moléculas de hemo, completándose así la estructura de la hemoglobina A (HbA)

El hemo

- Está formado por la protoporfirina IX (o isómero IIY y un átomo de Fe ferroso (Fe²⁺ o Fe(II))
- La protoporfirina IX está representada por un núcleo de porfirina, el cual consta 4 anillos pirrolícos (I, IIN III y IV)unidos por puentes metenilos (-CH=)
- La protoporfirina IX presenta los siguientes grupos:
 - Cuatro grupos metilos (-CH₃) en posición 1,2,3,5 y 8
 - Dos grupos vinilo (-CH=CH₂) 2 y 4
 - Dos grupos propionilo (-CH₂-CH₂-COOH) 6 y 7
- Para formar el hemo es necesario que se incorpore un ion ferroso al centro de la protoporfirina IX.
- El Fe ferroso esta unido por dos enlaces covalentes y dos iónicos a los cuatro nitrógenos de los anillos pirrolícos.
- El quinto orbital enlazante del hierro esta unido a un nitrógeno del grupo imidazol de la histidina F8 (histidina proximal) de la cadena polipeptídica
- El sexto orbital enlazante fija una molécula de O₂.
- El hemo es una molécula plana e. Hidrofóbica, la cual ocupa una cavidad hidrofóbica en el interior de la cadena polipeptídica globular.

Alteraciones Patológicas. Hemoglobinopatías.

- Se encuentran entre las enfermedades genéticas más comunes en todo el mundo
- Hay dos grupos de hemoglobinopatías genéticas:
Las primeras se deben a mutaciones que alteran la estructura de las cadenas polipeptídicas de la globina.
Ejemplo: anemia de células falciformes.
El segundo grupo se relaciona con la síntesis disminuida de las cadenas polipeptídicas de la globina (talasemias)
- En la actualidad se han detectado unos 350 tipos diferentes y más de la mitad producen enfermedades.

Hemoglobinopatías congénitas con alteraciones de la secuencia de aa:

- Las hemoglobinopatías estructurales se deben a mutaciones que alteran la secuencia de aa y combinan las propiedades funcionales de la molécula de hemoglobina:
Mutaciones que causan anomalías de la polimerización (Hb S,Hb c)
Mutaciones que alteran la solubilidad de la hemoglobina dentro de los eritrocitos circulantes (hemoglobinas inestables)
Mutaciones que modifican la afinidad de la molécula de Hb por el O₂ metahemoglobinas, (Hb M)

Hemoglobina S (Hb S, (alfa A2 BSe) corregir.

- La mutación consiste en el reemplazo de Glu por un residuo de valina. Este residuo está localizado en la superficie de la Hb, expuesto al H₂O.
- Esta sustitución reemplaza el residuo polar Glutamato por uno apolar y da lugar a una "zona adherente" en la superficie de la cadena B.

- En la superficie de la Hb S desoxigenada hay un sitio de unión para la zona adherente, pero en la Hb S oxigenada este sitio esta enmascarado.
- Cuando la Hb S esta desoxigenada estos sitios se unen y hacen que la Hb S se polimerice, formando precipitados fibrosos largos que se extienden a través de los eritrocitos, los distorsiona de tal manera que toma forma de hoz (células falciformes)

Anemia de células falciformes:

- Esta patología conduce a una deformación reducida del eritrocito y a su dificultad para pasar a través de la microcirculación. El resultado es la oclusión vascular.
- Estas alteraciones estructurales causan hemólisis y anemia crónica.

Hemoglobina M (mutada) (Hb M)

- La tirosina reemplaza a la Histidina F8 afectando el transporte de O₂.
- El hierro ferroso se oxida al estado férrico ya que forma un complejo iónico firme con el anión fenolato de la tirosina.
- La metahemoglobina puede ser adquirida (ejemplo con las sulfonamidas), hereditaria, (debido a la presencia de la Hb M) o causada por la disminución de la actividad de la metahemoglobina globina-reductasa, enzima que reduce el Fe³⁺ de la Hb M a Fe²⁺.

Talasemias:

- Son un grupo heterogéneo de hemoglobinopatías en las cuales la mutación reduce el nivel de síntesis de las cadenas alfa y beta.
- Los dos grupos principales son:
- Las alfa talasemias, en las cuales la síntesis de las cadenas alfa esta afectada.
- Las beta talasemias, en las cuales la síntesis de las cadenas beta esta afectada.
- La consecuencia de estos trastornos es una anemia que puede ser muy grave.

Biosíntesis del Hemo.

- Los sitios principales en el organismo donde se sintetiza el hemo son:
- Células eritroides de la médula ósea, donde el hemo se usa para sintetizar la hemoglobina.
- Células del hígado, donde el hemo es utilizado para la síntesis de las hemoproteínas.
- En los humanos se sintetizan 40-50mg diarios de Hemo, cerca del 80-85% se usa para la síntesis de Hb. Los eritrocitos maduras carecen de mitocondrias por lo cual no pueden sintetizar Hb.
- Sitio de síntesis en la célula: la síntesis esta dividida entre la mitocondria y el citoplasma.

Características generales de la biosíntesis del hemo.

- Son 8 reacciones donde la 1era y las 3 ultimas ocurren en la mitocondria, el resto en el citosol.
- La protoporfirina IX deriva totalmente de la glicina y el succinil Co A.
- Ocho moles de glicina y succinil- Co A son necesarios para formar 8 moles de ácido delta-aminolevulinico (ALA), el cual se condensa para formar cuatro moles de porfobilinógeno. Estos a su vez se unen para formar 1mol de Uroporfirinógeno I
- El resto de las reacciones modifican las cadenas laterales e incorporan el hierro.

Regulación de la síntesis de Hemo.

- Inhibición alosterica: el producto de la síntesis (Hemo) se une a la enzima, inhibe a la 1era enzima Ala sintasa. No es tan efectiva porque requiere aumentar la concentración de Hemos para inhibir.
- Una vez que el Hem sale de la mitocondria puede inhibir al transportador de la Ala sintasa para que no ingrese a la mitocondria.
- A nivel del núcleo: inhibir la transcripción de ARNm que sintetiza a la enzima. Esta es mas eficiente porque se requiere menor concentración de un Hem. Ocurre en la médula osea o hígado (las 3 inhibiciones)

Porfirias:

- Son un grupo de trastornos heredados y adquiridos en los cuales las actividades de las enzimas de la biosíntesis del hemo son parcialmente deficientes.

- Inducen la acumulación y excreción aumentada de porfiria y de sus precursores en la orina y/o en las heces.
- Estos trastornos se clasifican como hepáticos o eritroides, dependiendo del sitio principal de expresión de la enfermedad,
- Se ha informado de deficiencias en 7 de 8 de las enzimas biosintéticas (con excepción de la delta-aminolevulínico sintasa)

Transporte de oxígeno: Hb

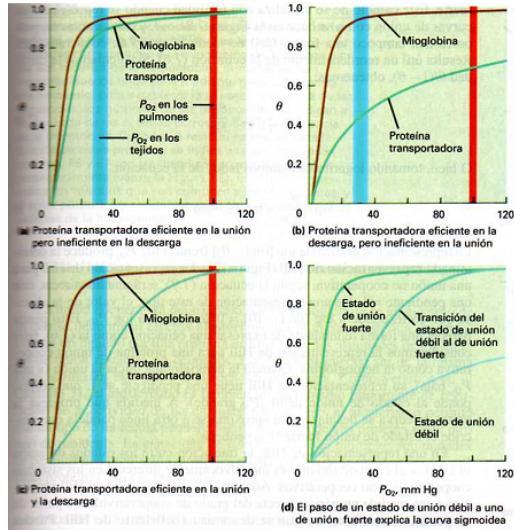


FIGURA 7.8
Curva de unión requerida para una proteína transportadora.
Estos gráficos muestran por qué una proteína transportadora de oxígeno, como la hemoglobina, debe tener una curva de unión sigmoidal.

(c) Una proteína transportadora que une de manera eficiente en los pulmones y descarga de manera eficiente en los tejidos requiere una curva de unión sigmoidal. (d) La curva de unión sigmoidal representa el cambio de la proteína transportadora de un estado de unión débil a presiones de oxígeno bajas, a un estado de unión fuerte a presiones de oxígeno elevadas.

Se consigue la eficiencia del transporte de O₂ mediante la unión cooperativa en las proteínas con múltiples lugares, descrita por una curva de unión sigmoidal

La Hb debe recibir el O₂ en los pulmones de manera eficiente a una alta PO₂ (~ 100 mmHg) y luego cederlo a una PO₂ en una fracción apreciable en los tejidos (~ 30 mmHg)

Cooperatividad en la unión del O₂ a la Hb.

La presencia de algunas subunidades portadoras de oxígeno favorece el estado de unión fuerte de las subunidades adyacentes, cuyos lugares no están ocupados aún (y viceversa, la pérdida de algunos oxígenos de la Hb facilita que se pierda más).

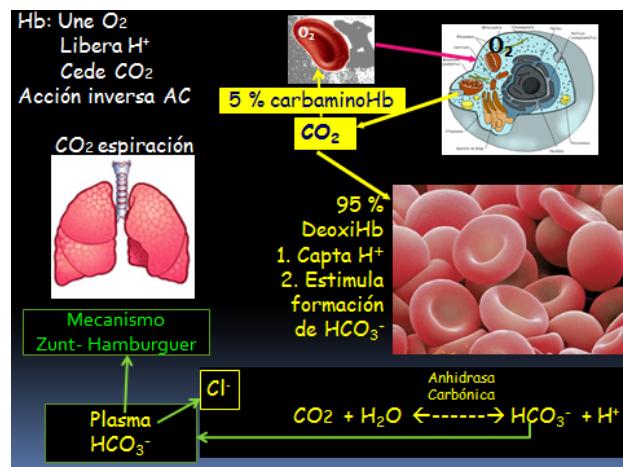
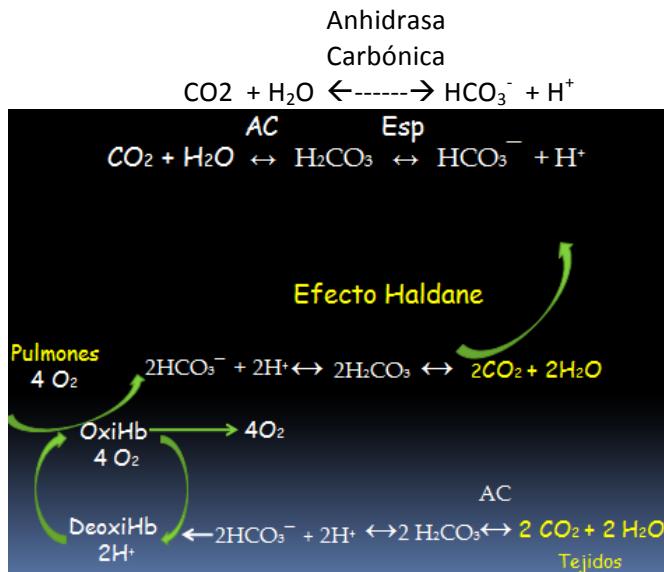
Cuando hay como mínimo 1 oxígeno en la Hb es más fácil para ella oxigenarse nuevamente

Alosterismo: Permite que un tipo de molécula pequeña regule la acción de una proteína sobre otro tipo de molécula. Cuando una enzima reacciona con los efectores, produce cambios conformacionales que aumentan o disminuyen su actividad: Comportamiento alóstérico.

La Hb tiene un comportamiento alóstérico:

- Unión cooperativa
- Transporte de oxígeno
- Efectos alóstéricos de otros ligandos sobre este comportamiento: O₂, CO₂, H⁺, 2,3-Bifosfoglicerato (BFG)

CO₂ en tejidos pasa al eritrocito



- La Hb es una proteína alosterica de la que cada molécula puede unir 4moleculas de O₂.
- La unión de la primera de las moléculas de O₂ facilita la unión de las siguientes a la misma molécula de Hb.
- En ello consiste el fenómeno conocido como cooperatividad.
- Esta unión de O₂ es totalmente reversible, depende de la concentración o presión parcial de O₂ existente en el entorno de la molécula de Hb.
- A mayor presión parcial, mayor será el grado de saturación por O₂ (ejemplo: en los alveolos pulmonares), cuando la presión disminuye (ej: en los tejidos perifericos), el O₂ se libra de la Hb.
- Al igual que ocurre con la unión de las moléculas de O₂, la liberación del mismo también presenta cooperatividad, es decir la liberación de una de las moléculas de O₂ facilita la liberación del resto de las moléculas
- La curva de saturación de la Hb adopta una forma sigmoidea, que refleja el fenomeno de cooperatividad. La mioglobina no presenta cooperatividad.
- La unión y liberación cooperativa de O₂ hace de la Hb un transportador de O₂ bastante eficaz.
- En el perfil sigmoideo se puede apreciar que en los alveolos pulmonares (una presio parcial de 100torr o mmHg) existe un nivel de saturacion del 98% mientras que en el musculo activo (presión parcial de 20torr) la saturación es del 32%. Ello permite una descarga O₂ del 66%.
- La razón de que se produzca este efecto de cooperatividad radica en la interacción entre los monomeros de la molécula, lo que se denomina Interacción hemo-hemo.
- La entrada de una molécula de O₂ conlleva un cambio de conformación de la cadena polipeptidica que se transmite a las otras subunidades.
- La estructura cuaternaria de la desoxihemoglobina recibe el nombre de forma T o forma tensa mientras que la de la oxihemoglobina se denomina forma R o forma relajada.

Características de la forma "oxi" y "desoxi" de la Hb.

- La estructura cuaternaria de la Hb presenta 2 formas distintas según la molécula este unida o no al grupo hemo.
- Cuando la Hb se carga de O₂ en los pulmones, adopta la forma "Oxi" R y cuando este O₂ se fesprende en los tejidos la molécula adopta la forma "desoxi" T.

Diferencias entre la forma Oxi y desoxi de la Hb.

- La desoxiHb es mas tensa y mas rígida qie la oxihemoglobina porque la forma T contiene 8 puentes salinos mas entre las cadenas que la forma R. (Cambia la distancia entre las cadenas B)
- Durante la transición de la forma T a la R de Hb se produce una rotación de 15 de un par de cadenas (alfa 2 beta 2) en relación con el otro par de cadenas (alfa 1 beta 1)

Curva de unión de O₂ de la hemoglobina y la mioglobina.

Requisitos fisiológicos de la unión del O₂ por la Mb

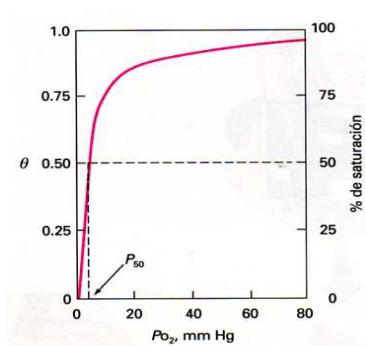


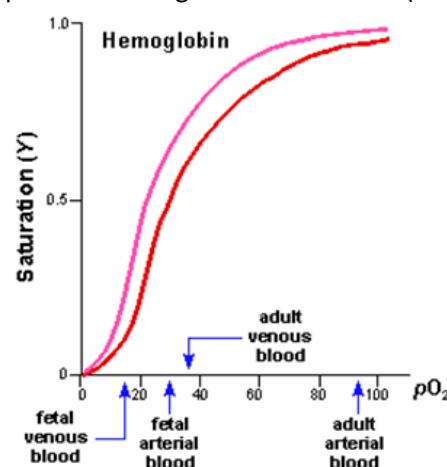
FIGURA 7.6

Curva de unión de oxígeno de la mioglobina. La concentración de oxígeno libre se expresa como P_{O_2} , la presión parcial del oxígeno. La proporción de lugares de unión de la mioglobina que están ocupados se expresa mediante una fracción (θ , a la izquierda) o como porcentaje de saturación (a la derecha). Cuando la P_{O_2} se hace grande, la saturación se approxima de manera asintótica, como describe la ecuación (7.6). El valor de P_{50} , la presión parcial de oxígeno a una saturación del 50 %, se indica en el gráfico.

Un ligando (O₂) depende de su concentración en los alrededores por lo que se debe medir la [O₂] disuelto

Ley de Henry:

La concentración de cualquier gas disuelto en un fluido es proporcional a la presión parcial de ese gas sobre el fluido (PO₂)



Esta curva de unión (hiperbólica) describe la forma en que la fracción de lugares de la Mb que tienen oxígeno unido a ellos (θ) depende de la concentración (presión parcial) de oxígeno libre.

Cuando la PO₂ interna de las células disminuye, la Mb descarga su oxígeno

La curva de la hemoglobina es sigmoidea

Eficiencia de la curva sigmoidal:

- A bajas PO₂ la Hb liga muy débilmente al oxígeno
- A medida que se une más oxígeno, la afinidad por este se hace mayor

p50=presión parcial de O₂ donde la Hb está saturada en un 50%

Regulación del transporte de oxígeno

Los efectores alostéricos H⁺, CO₂ y BFG inclinan el equilibrio conformacional de la Hb a la forma deoxiHb

- O₂
 - H⁺
 - CO₂
 - 2,3-bifosfoglicerato (BFG)
- } ↓ afinidad de Hb por O₂

Factores que modifican el p50 sobre curva de saturación. (Efecto Bohr)

- O₂
- ↓ pH reduce afinidad de Hb por el O₂
 $\text{Hb} \cdot 4\text{O}_2 + n\text{H} \leftrightarrow \text{Hb} \cdot n\text{H} + 4\text{O}_2$

Consecuencias:

- En capilares los protones fomentan la liberación del O₂:

Llevan reacción a la derecha.

- En pulmones se desplaza el equilibrio hacia la izquierda

El Efecto Bohr Unión cooperativa del oxígeno

En la Hb hay ciertos lugares de unión de protones que tienen mayor afinidad por la forma desoxi

Cadena β: C-terminal de la histidina 146 forma un puente salino con Asp 94 de la misma cadena, sólo si His 146 está protonada.

Le da estabilidad.

La protonación favorece la forma desoxi

Cadena α: también otros residuos y grupos amino N-terminal

El mecanismo es el mismo.

Los protones asociados con residuos son efectores alostéricos que favorecen la conformación desoxi

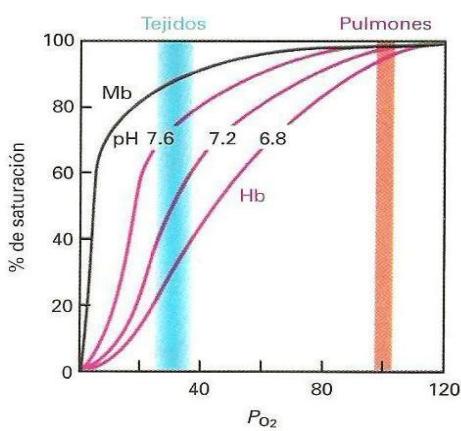
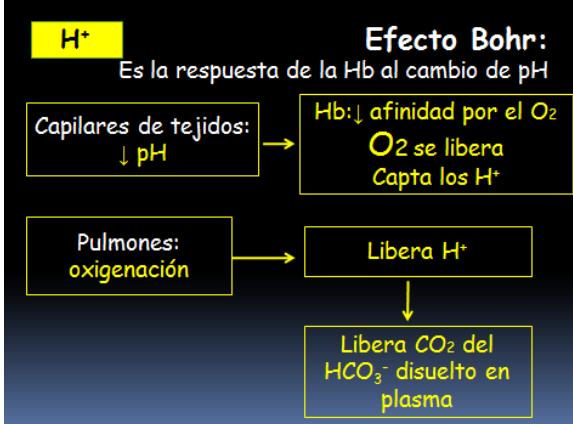


FIGURA 7.16

Efecto Bohr en la hemoglobina. Se muestran las curvas de unión del oxígeno para la hemoglobina (Hb) a pH 7.6, 7.2 y 6.8. Obsérvese que la eficiencia de la descarga del oxígeno, medida por las diferencias en las curvas a $P_{\text{O}_2} = 30$ mm Hg, aumenta en gran medida a medida que cae el pH.

tejidos.

Si hay una Curva hacia la izquierda la afinidad es mayor (en un medio alcalino) y por eso liberan el oxígeno



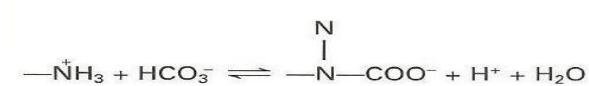
- pH: esta curva se desplaza hacia la derecha mientras más ácido el pH se desplaza más hacia la derecha. Mientras más ácido el medio, la afinidad de la Hb es menor. Esto favorece la liberación de O₂ de los tejidos.

- CO₂: efecto similar es decir cuando se aumenta la concentración [PCO₂] de 0 a 60 también se desplaza hacia la derecha y pierde su afinidad por el O₂ y se libera en los tejidos más fácilmente.

La liberación del CO₂ por los tejidos reduce la afinidad de la Hb por el oxígeno:

Parte del CO₂ se convierte en bicarbonato Por efecto de la anhidrasa carbónica se produce HCO₃⁻ + H⁺· HCO₃⁻

Una parte va en el plasma disuelto en el tampón



Una parte forma carbamatos al unirse a los grupos aminos N-terminales de las cadenas de Hb:

Libera protones

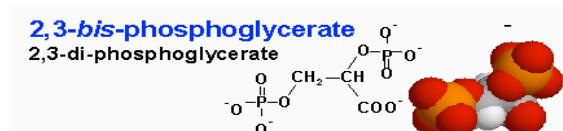
Se introduce un grupo con carga negativa que estabiliza la formación de puentes salinos entre cadena α y β

Reacción contraria ocurre en los pulmones:

La concentración elevada de O₂ a nivel pulmonar favorece la oxigenación y el paso a la forma oxiHb, que estimula la liberación del CO₂. Se reduce la estabilización de los N-terminales carbamados de las cadenas de Hb:



H⁺] Son efectores que actúan rápidamente para facilitar el intercambio de O₂ y CO₂ en el ciclo respiratorio
CO₂

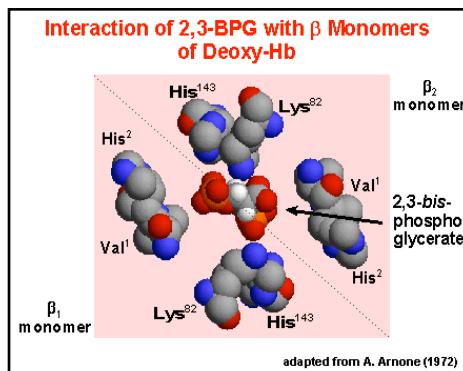
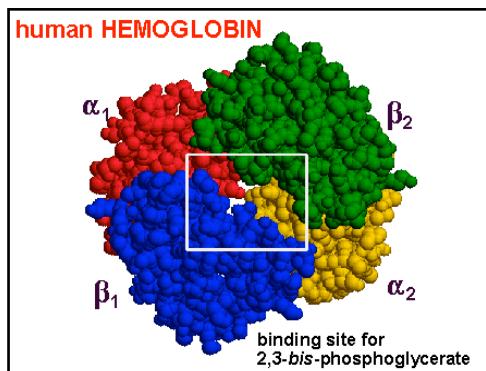


- One molecule of BPG binds to each hemoglobin tetramer; its concentration in the erythrocyte is nearly identical to that of Hb.
- A rise in BPG stabilizes the T-state (deoxygenated form) of hemoglobin by "cross-linking" the two β-globin subunits through multiple salt bridges.
- A rise in BPG promotes the release of oxygen.
- BPG levels increase in response to tissue hypoxia, e.g., anemia, pulmonary dysfunction, cigarette smoking, or high altitude.

Factores alostéricos 2-3- bis-fosfoglicerato. Desplaza la curva hacia la derecha disminuye la afinidad y favorece liberación del O₂.

Proviene del ciclo de Krebs, se une al centro de la Hb en una cavidad del tetrámero y la estabiliza en su forma T (tensa) con esta forma la Hb no interactúa con el O₂ por tal razón disminuye su afinidad.

Ambiente: en zonas altas (montañas) la PO₂ disminuye, hay más Hb y bis- fosfoglicerato esto hace que se libere el O₂ previamente unido y aumenta el p50



Efecto que actúa en períodos de tiempo más largos

Permite adaptarse a cambios graduales de la disponibilidad de oxígeno: aclimatación ↑ síntesis Hb
Cambios en la cantidad de 2,3-bifosfoglicerato.

Desplazamientos en sitios a gran altitud donde hay menor presión de oxígeno.

- La eficiencia pulmonar disminuye
- Descarga eficiente de O₂ en tejidos
- Sólo puede acomodarse en la forma deoxiHb (cavidad central del tetrámero)
- Cuanto más BFG hay, más estable es esta forma, que conduce a menor afinidad por el oxígeno

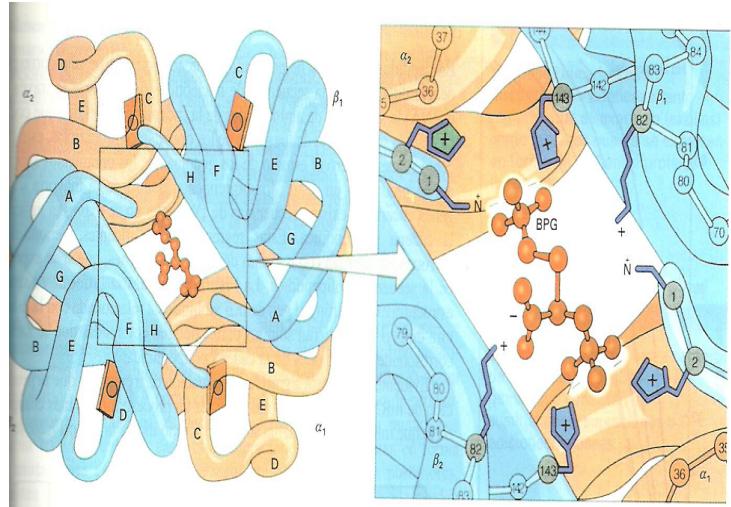
↑ En sangre de fumadores

En el feto, la HbF tiene una afinidad por el BFG muy inferior a la que tiene la Hb A

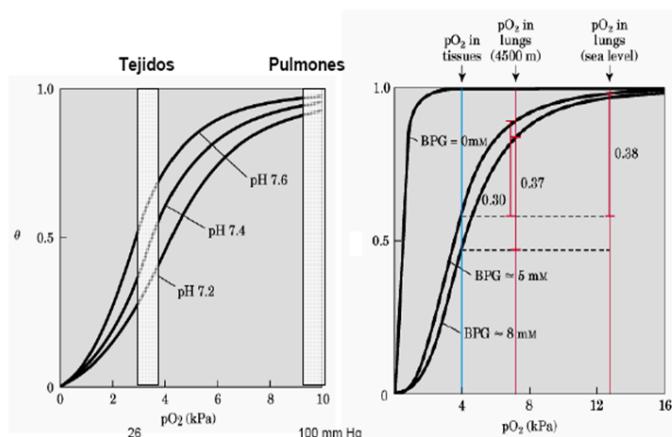
Sustitución

HbA: His 143 β (carga + une BFG -) por serina en cadena γ de HbF

La HbF tiene poco BFG unido

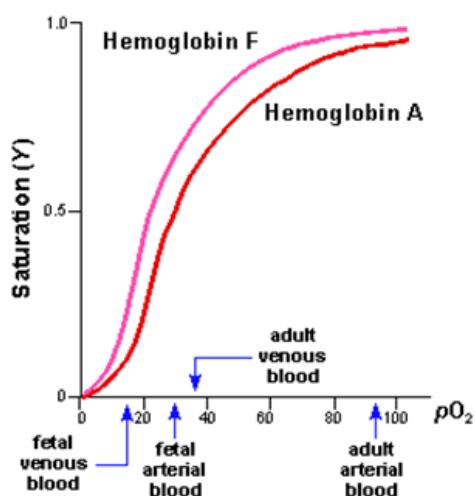


Efecto Bohr y efecto del BPG

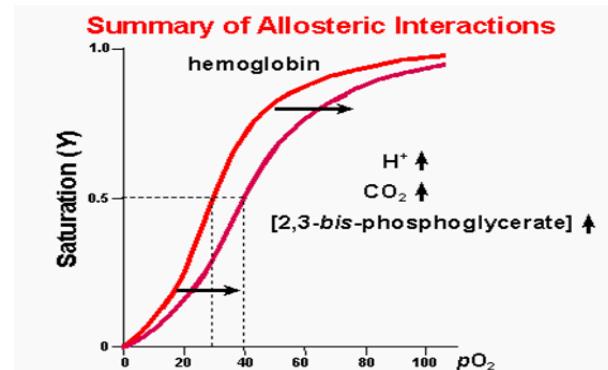


Comparación de la curva de saturación de la hemoglobina fetal y la hemoglobina del adulto.

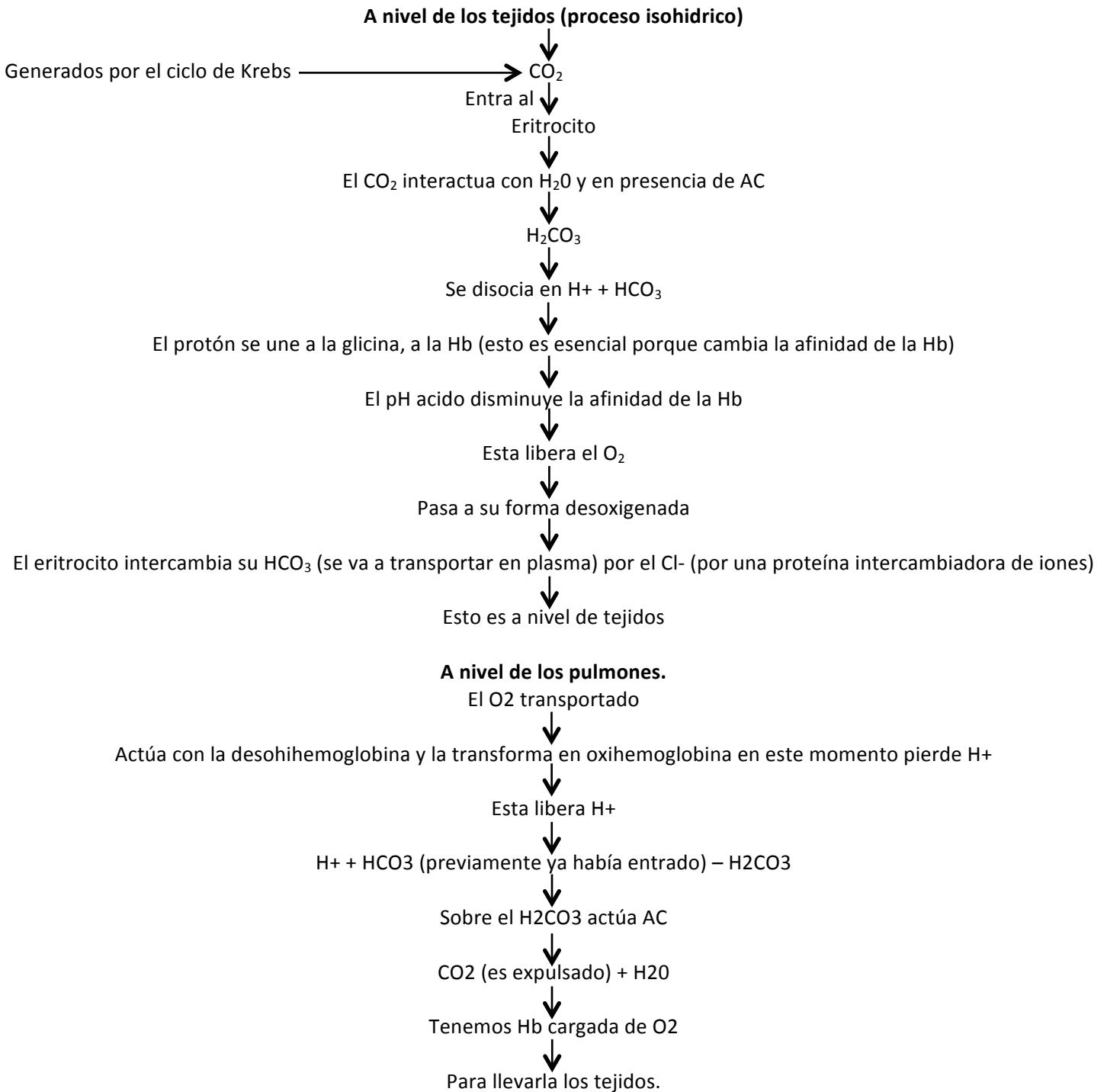
Comparison of Fetal and Adult Hemoglobins



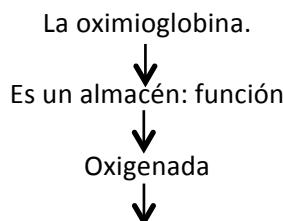
En la curva de hemoglobina fetal hay desplazamiento de la curva hacia la izquierda esto importancia fisiológica al tener mayor afinidad, la hemoglobina del feto puede tomar el O₂ de la madre



Sistema de transporte de CO₂



Mioglobina: (no se da cooperativismo). Formada por 1 sola cadena polipeptídica. 1 grupo hem, presenta 153 aa, es muy similar a la cadena beta de la Hb. Alrededor de un 75% de la estructura es alfa hélice (presenta 8 helices. La cadena beta de la hemoglobina tiene 7 helices). Presenta Fe⁺² (forma desoxigenada) en una cavidad está el hem. Sirve para almacenar O₂ a nivel del Mg



Cede el O₂ – pasa a la mitocondria donde ocurre la respiración celular – CO₂ – sangre.

↓
Desoximiglobina.

La curva de saturación de la mioglobina es una hipérbola porque no ocurre el efecto de cooperativismo debido a que es una sola cadena polipeptídica.

Óxido nítrico.

Además de transportar O₂ y CO₂, la Hb fija al óxido nítrico (**NO**) y lo libera en la pared de los capilares sanguíneos de los tejidos.

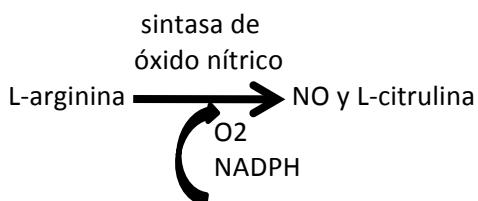
El equilibrio conformacional entre **T** y **R** de la molécula de Hb controla la liberación de O₂, CO₂ y NO por la Hb en sus sitios de descarga adecuados.

NO

Óxido de nitrógeno (II). Monóxido de nitrógeno. Óxido nítrico

‘70: Potente vasodilatador que induce una relajación de la capa muscular en los endotelios

1987: Se descubrió que el cuerpo humano produce pequeñas cantidades de NO a partir del arginina. Producido por células epiteliales, nerviosas, endoteliales e inflamatorias



Transporta un electrón no apareado comportándose como un radical libre que reacciona ávidamente con otras moléculas

Tiene gran liposolubilidad

Vida media en sangre: cerca de 3 segundos

Solo se detecta por sus metabolitos: los nitritos y los nitratos

Funciones fisiológicas:

- Relajación del músculo liso endotelial
- Inhibición plaquetaria
- Neurotransmisión
- Regulación inmune
- Erección peneana

Hb

La Hb fija reversiblemente el NO: HbNO

Al fijar al NO, lo secuestra e impide su destrucción rápida

La Hb descarga NO en la pared de los capilares de los tejidos en los que promueve la descarga de oxígeno. Proceso que se cumple en 2 ciclos

Hb: Primer ciclo

El NO se une directamente al hierro de un αHem de la forma R, oxiHB, a nivel arteriolar (este αHem descarga a su O₂).

La forma R queda con 1 NO y 3 O₂, estos últimos los liberan en los capilares de los tejidos, pasando a la forma T con un NO en el αHem.

A nivel venoso en el regreso a los pulmones, la Hb T transfiere el NO desde el αHem hasta a un βHem.

Hb: Segundo ciclo

En el siguiente ciclo pulmonar, se oxigena nuevamente la Hb y el NO se transfiere al SH de la cadena lateral de βCys⁹³

Al separarse el HbNO, lo transfiere a un tiol molecular pequeño (grupos sulfhidrilo X-SH), el transportador X-S-NO glutatión, que transporta el NO unido al sulfhidrilo de la cadena lateral de la cisteína.

En los tejidos, el NO favorece la liberación del O₂ y se libera junto a la molécula de glutatión

La Hb pasa a la forma T en este segundo ciclo.

Se hace ~ 1 en 1000 moléculas de Hb, por la baja concentración molar del NO

También el equilibrio entre T y R está regulado por la concentración del ión hidrógeno, que liga la descarga de O₂ y de NO en los tejidos y el transporte de CO₂ lejos de los tejidos por la Hb

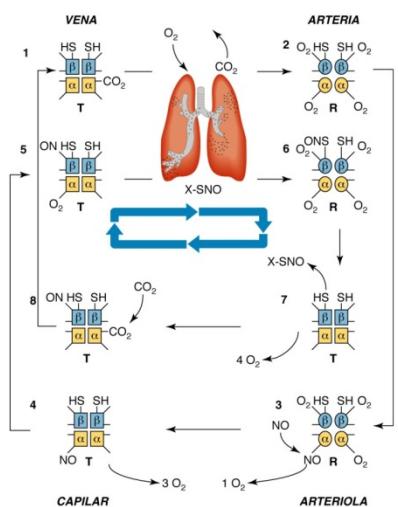


FIGURA 9.49
© John Wiley / Reverté. Thomas M. Devlin
Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas 4^a Ed.

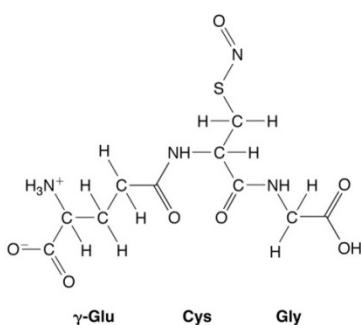


FIGURA 9.48
© John Wiley / Reverté. Thomas M. Devlin
Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas 4^a Ed.

Transporte de NO por la Hb:

Se impide su rápida destrucción

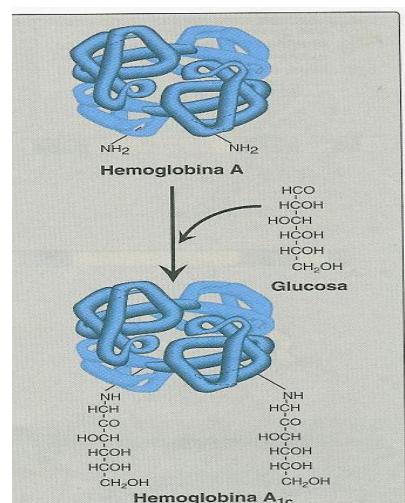
Lo transfiere a moléculas con grupos sulfidrilo

Transporte de NO por la Hb:

Sitios de unión: Fe del grupo Hem preferiblemente en el Estado T, luego es transferido a los grupos X-SH de los residuos de cisteína 93 de las cadenas β (β Cys⁹³)

al pasar la Hb al estado R

Cuando la Hb se desoxigena y pasa al estado T, el NO es transferido a una molécula de GLUTATION



Hemoglobina Glicosilada

- La Hb se une a la glucosa circulante en sangre en forma covalente a través del grupo amino terminal de la cadena beta
- El porcentaje de Hb unida a glucosa es lo que se denomina hemoglobina glicosilada (Hb A_{1c})
- Cuanto mayor es la cantidad de glucosa en sangre, más se une a la Hb
- Su porcentaje de unión indica cual ha sido la cantidad media de glucosa circulante durante el tiempo de vida del glóbulo rojo.
- Hb A_{1c} corresponde al 5 % de la Hb y es proporcional a la glucosa sanguínea
- Refleja el nivel de glicemia en las 6 a 8 semanas anteriores
- Valiosa en el seguimiento de la diabetes mellitus en últimos 3-4 meses

Tabla para la hemoglobina HbA1

Media de glucemias

80 mg/dL - 120 mg/dL	5% - 6%
120 mg/dL - 150 mg/dL	6% - 7%
150 mg/dL - 180 mg/dL	7% - 8%
180 mg/dL - 210 mg/dL	8% - 9%
210 mg/dL - 240 mg/dL	9% - 10%
240 mg/dL - 270 mg/dL	10% - 11%
270 mg/dL - 300 mg/dL	11% - 12%
300 mg/dL - 330 mg/dL	12% - 13%

Hemoglobina glucosilada

Cálculo aproximado entre hemoglobina glucosilada y promedio de glucemias en ayunas

Anemia falciforme: Hb S Drepanocitosis:

Enfermedad autosómica recesiva

Sustitución de Glu 6 β por Val

- Zona adherente

Superficie HbS forma T

- Zona complementaria

Polimerización fibrosa: distorsión y lisis

Anemia falciforme: Hb S

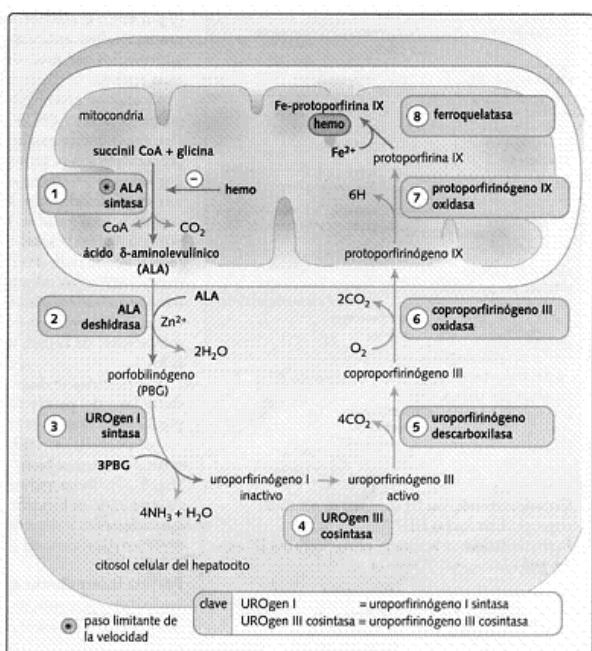
Drepanocitosis:

Sustitución de Glu 6 por Val en las Cadenas β

↓ PO₂ se deforma el GR: Hoz

Problemas obstructivos

Degradación de la hemoglobina.



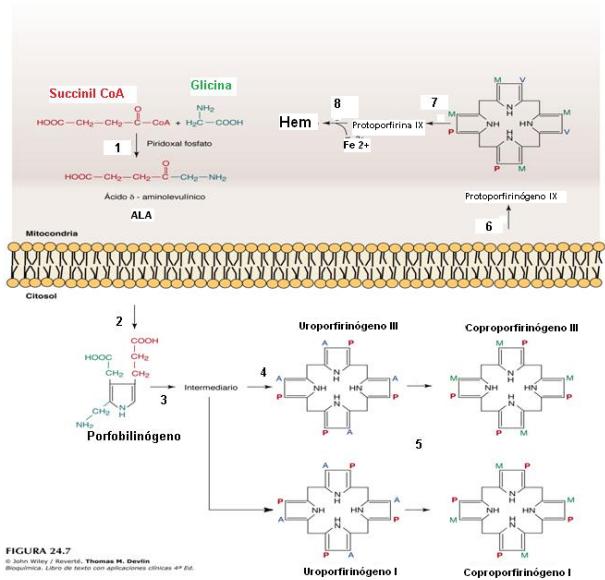
Síntesis del Hem

Eritroblastos MO: HB

Células hepáticas

Células esplénicas

Células hepáticas: Citocromos



Síntesis del Hem.

1. ALA sintasa
2. Ala deshidratasa
3. Porfobilinógeno

Desaminasa

4. Uroporfirinógeno

III Cosintasa

5. Uroporfirinógeno

Descarboxilasa

6. Coproporfirinógeno

III oxidasa

7. Protoporfirinógeno

IX oxidasa

8. Ferroquelatasa

Alteraciones del metabolismo de las porfirinas

Primarias (heredadas):

Neurológicas (ataques agudos): dolor, parestesias, debilidad general, náuseas, depresión, confusión, estados psicóticos, estreñimiento o diarrea, convulsiones y hasta parálisis respiratoria.

- Porfiria Intermitente aguda (\downarrow Porfobilinógeno desaminasa)
- Deficiencia de ALA deshidratasa

Cutáneas (photosensibles): Diversos grados de sintomatología: Pigmentación rojiza de orina, huesos y dientes por los depósitos importantes de Porfirinas.

- Porfiria eritropoyética congénita (\downarrow de Uroporfirinógeno III cosintasa)
- Porfiria cutánea tardía (\downarrow de Uroporfirinógeno descarboxilasa)
- Protoporfiria eritropoyética (deficiencia de ferroquelatasa)

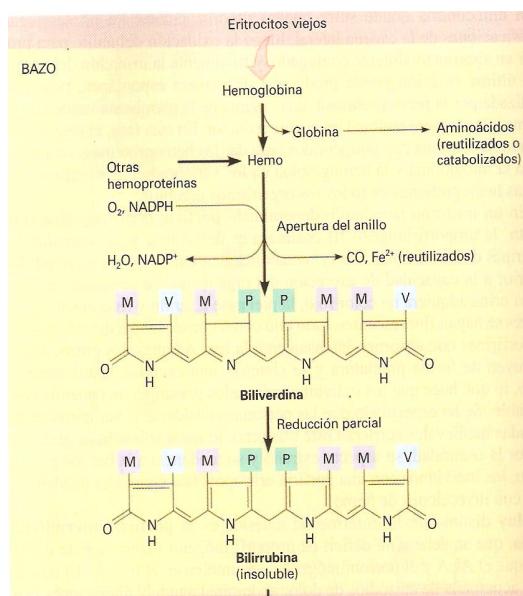
Mixtas (neurológicas y cutáneas):

- Coproporfiria hereditaria (\downarrow de coproporfirinógeno oxidasa)

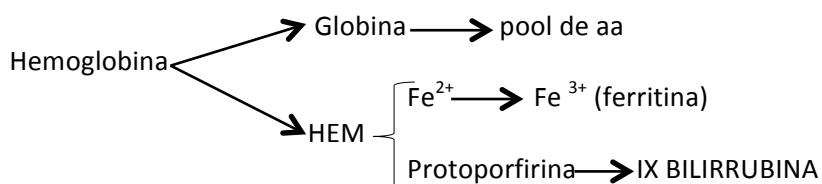
Secundarias (adquiridas):

- Coproporfiruria (tirosinemia, envenenamiento por Pb, alcoholismo)
- Protoporfirinemia (quelatos de Zn, deficiencia de Fe, envenenamiento por Pb, inflamación)

Catabolismo del Hem.



Fracción microsomal.



Eritrocitos.

- Vida media: 120 días.
- Hemólisis intravascular
- Fagocitosis en sistema retículo endotelial
- 90 mg de Hb /kilo

Hemólisis Intravascular

- Hb libre → filtra el glomérulo renal
- Formación del complejo Hb- Hp → Hígado

Bilirrubina no conjugada.

- Pigmento de color amarillo
- Insoluble en agua y soluble en solventes orgánicos
- Tóxica para el SNC
- Reacción de Van Den Bergh:
Acelerador + reactivo diazóico de Ehrlich
- La bilirrubina es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina.
- La bilirrubina que viaja unida a la albúmina sérica (proteína transportadora) por el torrente sanguíneo al hígado, donde se separan, y la bilirrubina se secreta por la bilis (por eso el color amarillo-verdoso de la bilis)

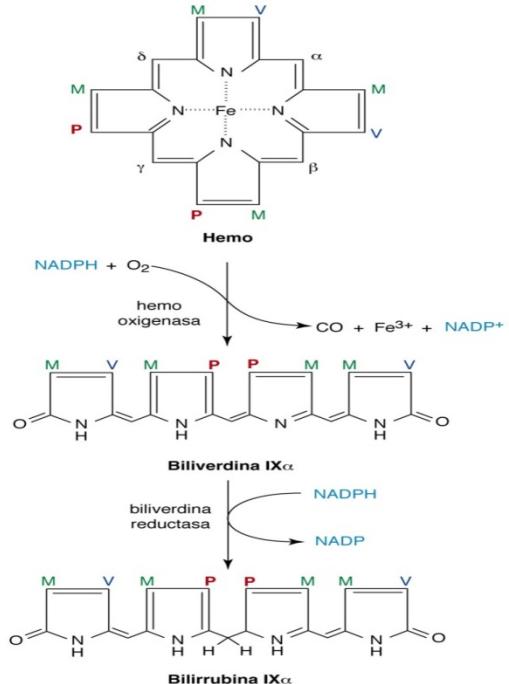
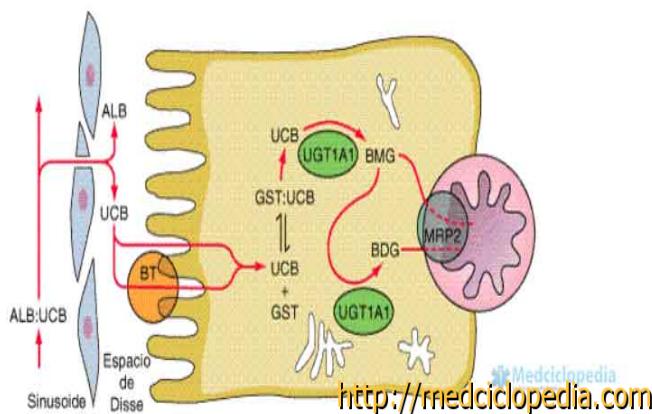


FIGURA 24.12

© John Wiley / Reverté. Thomas M. Devlin
Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas 4^a Ed.

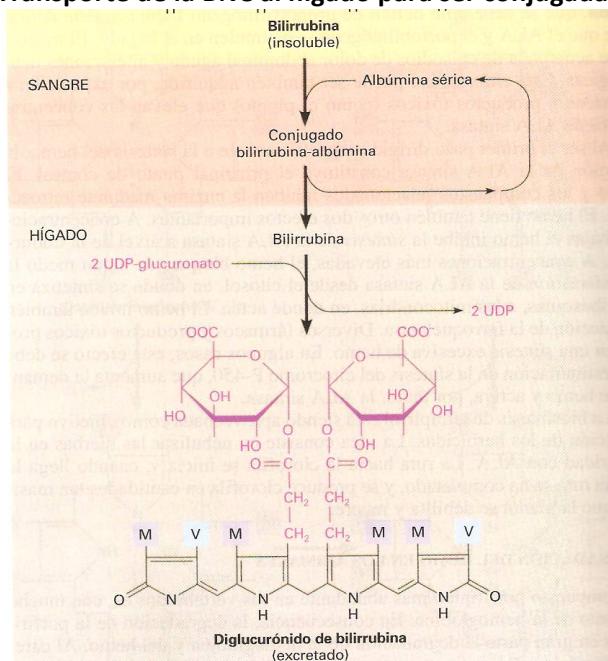
Captación de la Hb por el hígado.

- La bilirrubina unida a albúmina en la sangre alcanza la superficie del hepatocito.
- Entra a la célula por procesos de difusión facilitada y simple.
- Dentro de la célula es conjugada por la UDP-glucuroniltransferasa de bilirrubina (UGT1A1) a monoglucurónidos y diglucurónidos, que son transportados activamente a través de la membrana canalicular hacia la bilis.



- ALB, albúmina; UCB, bilirrubina no conjugada
- UGT1A1, UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina
- BMG, monoglucurónido de bilirrubina
- GST, glutatión-S-transferasa
- MRP2, proteína asociada a multirresistencia a fármacos 2
- BDG, diglucurónido de bilirrubina
- BT, transportador de bilirrubina propuesto.

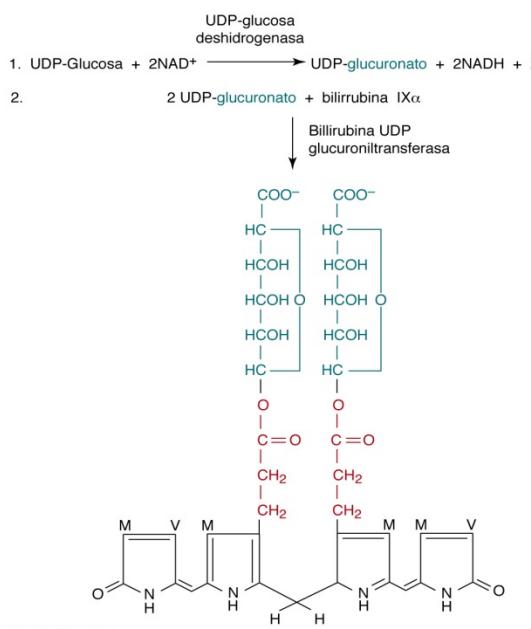
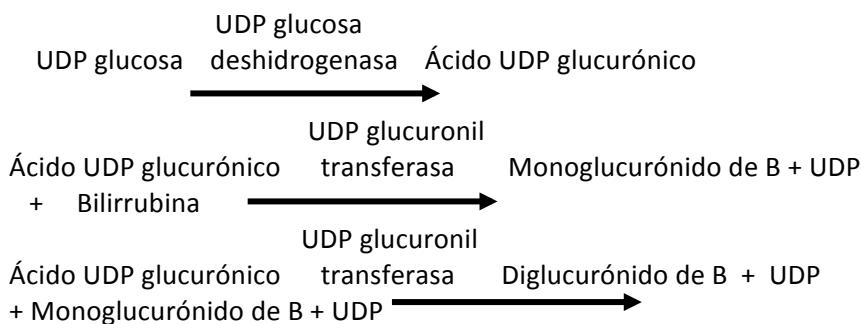
Transporte de la BNC al hígado para ser conjugada



- la bilirrubina insoluble se une con la albumina sérica para ser transportada en sangre hasta llegar a la celula hepática donde la bilirrubina libera la albumina sérica. La bilirrubina una vez que pasa al enterocito se convierte en diglucuronido de bilirrubina el cual es excretado; y la albumina sérica continua en sangre esperando mas bilirrubina para formar bilirrubina – albumina.

Conjugación hepática de la BNC

- La bilirrubina libre requiere ser modificada para facilitar su eliminación del organismo.
 - La bilirrubina es conjugada por los hepatocitos con dos moléculas de ácido glucurónico.
 - La enzima es la UDP-glucuronil transferasa que utiliza como donador UDP-glucuronato.
 - Este se origina por oxidación de la UDP-G.
 - La bilirrubina conjugada es muy soluble (bilirrubina directa)



Bilirrubina Conjugada o directa

- Mayor peso molecular
 - Cargado eléctricamente
 - Hidrosoluble

Secreción de la BC a los canalículos Biliares

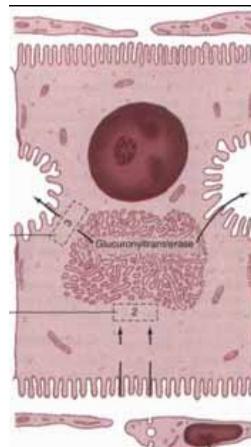
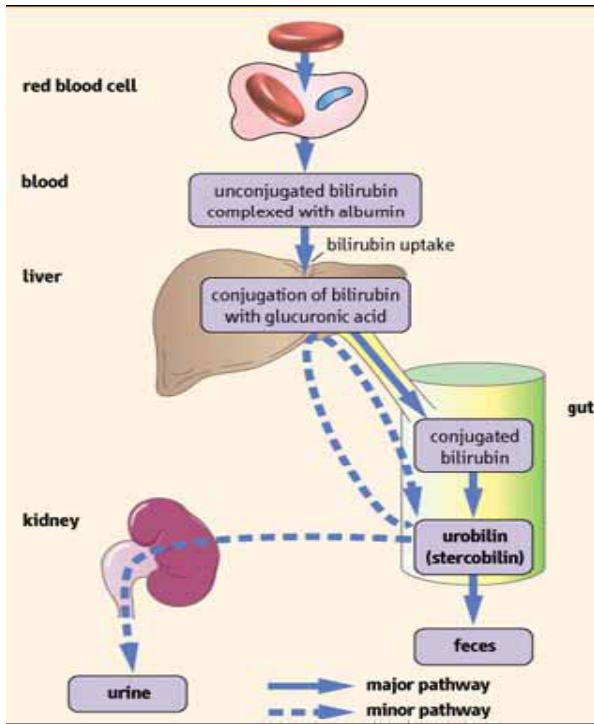


FIGURA 24.13

© John Wiley / Reverté. **Thomas M. Devlin**
Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas 4^a Ed.



Excreción de la Bilirrubina conjugada.

La bilirrubina conjugada se elimina por bilis y pasa al intestino en donde es degradada por las bacterias intestinales a urobilinógeno, que en parte se oxida a urobilina.

El urobilinógeno parcialmente se absorbe, y pasa a la circulación para ser eliminado por vía renal

Trastornos en el metabolismo de los pigmentos biliares

- Hiperbilirrubinemia
- Ictericia

Hiperbilirrubinemia.

Causas:

- Defectos en la conjugación de bilirrubina (ictericia hepática):
 - o Deficiencia enzimática
 - o Defecto en la captación hepática de
 - o Bilirrubina
- Defectos en la excreción hepática de bilirrubina (ictericia posthepática):
 - o Obstrucción de las vías biliares extrahepáticas

Manifestaciones clínicas de la hiperbilirrubinemia.

La elevación de la bilirrubina se manifiesta como ictericia. El umbral para la detección clínica de ictericia está entre 2 y 3 mg/dL. Cuando la hiperbilirrubinemia es directa (conjugada), se produce eliminación de la bilirrubina por orina, lo que produce un color oscuro característico, llamado coluria. Durante el período de recuperación de un episodio de ictericia prolongada puede desaparecer la coluria pero mantenerse la ictericia, lo que se explica por la bilirrubina delta.

Si hay una obstrucción completa de la vía biliar o una falla de la excreción hepática muy marcada de la bilirrubina, ésta no llega al intestino y no produce la pigmentación color café de las deposiciones normales. Esto explica la acolia, que describe la presencia de deposiciones blanquecinas.

Hiperbilirrubinemia indirecta

- La causa de hiperbilirrubinemia indirecta es una producción aumentada de bilirrubina, habitualmente por aumento del catabolismo de hemoglobina, por ejemplo en anemias hemolíticas. En estas enfermedades se encuentran signos de hemólisis en otros exámenes de sangre, como anemia, VCM elevada, LDH elevada y haptoglobina disminuida. La hemólisis raramente produce elevaciones de bilirrubina mayores de 6 mg/dL. Otra causa muy frecuente de hiperbilirrubinemia indirecta es el síndrome de Gilbert, que se caracteriza por una disminución de la capacidad hepática de conjugación de la bilirrubina. Las otras pruebas hepáticas son normales en el síndrome de Gilbert.

- Una causa muy infrecuente de elevación de bilirrubina no conjugada es el síndrome de Crigler-Najjar, que habitualmente se diagnostica al momento de nacer por hiperbilirrubinemia marcada (>20 mg/dL en Crigler-Najjar tipo I).

Hiperbilirubinemia directa

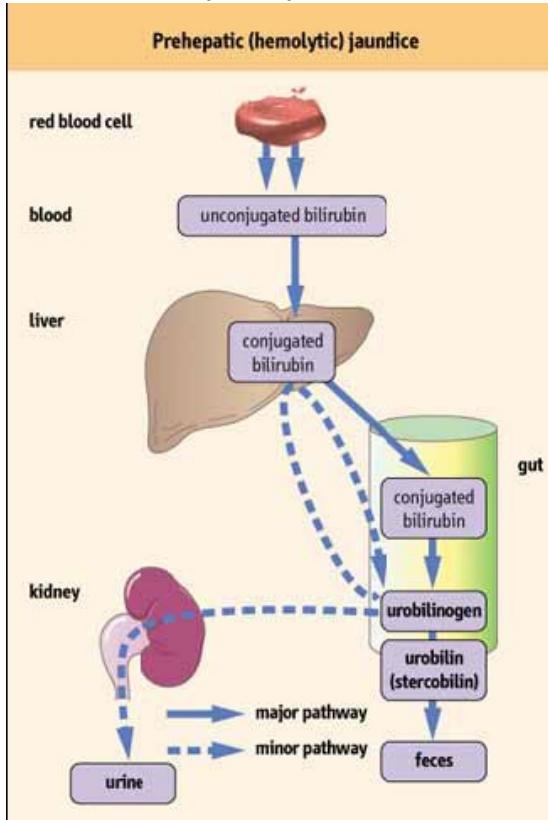
- La hiperbilirrubinemia directa se asocia a enfermedades hepáticas debido a una insuficiente capacidad de excreción. La elevación de bilirrubina conjugada en sangre es uno de los hallazgos característicos de los cuadros colestásicos y se acompaña de elevación de fosfatases alcalinas y GGT. Su aumento puede estar dado por varias causas:
- **Obstrucción de la vía biliar:** Ya sea por cálculos, tumores de la vía biliar o páncreas.
- **Enfermedades hepáticas colestásicas:** Cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o secundaria, toxicidad por medicamentos y tóxicos, etc.
- **Hepatitis agudas:** Una inflamación aguda del hígado puede producir elevaciones importantes de la bilirrubina por falla de la excreción a nivel de la célula hepática. En estos casos la elevación de bilirrubina es de predominio directo y se acompaña de elevaciones importantes de aminotransferasas (transaminasas, SGPT y SGOT). Las hepatitis virales (virus hepatitis A, hepatitis B), hepatitis por toxicidad de medicamentos (toxicidad por paracetamol) o tóxicos (p. ej. toxicidad por hongos) pueden producir daño hepático e ictericia.
- **Cirrosis:** La cirrosis hepática puede acompañarse de elevaciones progresivas de la bilirrubina. Es importante destacar que la elevación de bilirrubina es un fenómeno relativamente tardío en las enfermedades hepáticas crónicas y refleja un daño importante de la función hepática.
- **Elevaciones aisladas de bilirrubina directa:** Algunas enfermedades genéticas poco frecuentes se caracterizan por elevaciones aisladas de bilirrubina directa, con el resto de las pruebas hepáticas normales. Estos cuadros incluyen el síndrome de Rotor y Dubin-Johnson.



Ictericia

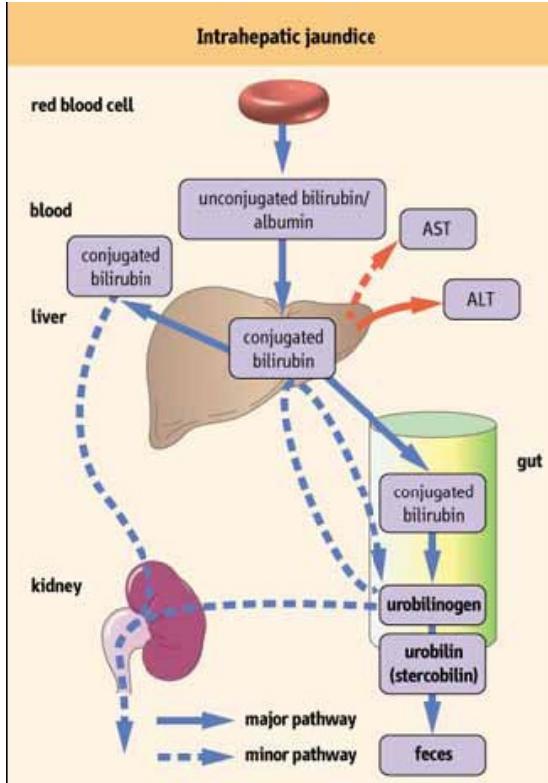
- Ictericia
- 1. Es una coloración amarillenta de la piel y de las membranas mucosas
- 2. Perceptible en la esclerótica del ojo
- 3. Consecuencia de una acumulación de bilirrubina en el suero
- 4. Tres tipos: ictericia extrahepática, intrahepática y posthepática

1- Ictericia pre-hepática



1. Aumento de la bilirrubina no conjugada en suero
2. Niveles muy bajos de bilirrubina conjugada en suero
3. Aumento eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino
4. Mayor formación de urobilinógeno y absorción intestinal
5. Elevación del urobilinógeno en orina
6. Ausencia de bilirrubina conjugada en orina
7. No hay elevación de marcadores hepáticos

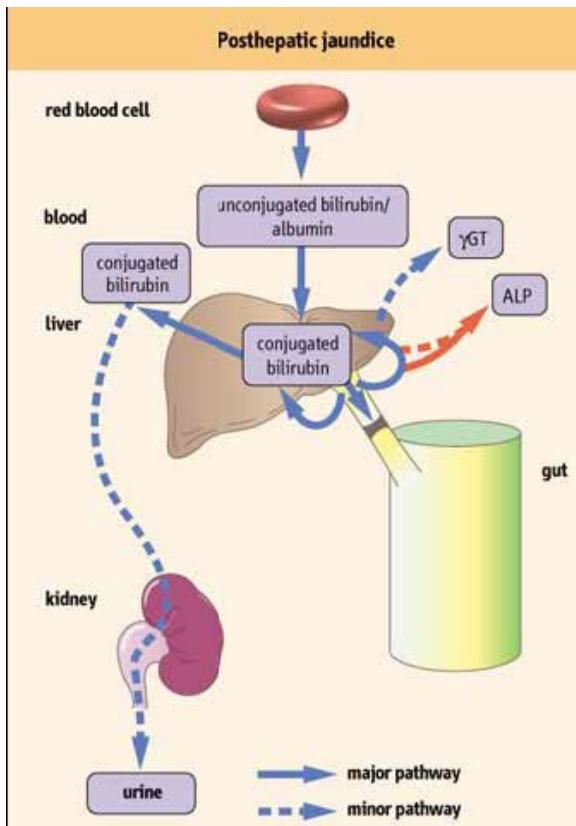
2- Ictericia intrahepática.



(metabólica, obstructiva)

1. Nivel alto de la bilirrubina no conjugada en suero (A)
2. Aumento de la bilirrubina conjugada en suero (A,C)
3. Menor eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino (A,B,C)
4. Menor formación de urobilinógeno y absorción intestinal (A,B,C)
5. Menos urobilinógeno en orina (A,B,C)
6. Aumento de bilirrubina conjugada en orina (B,C)
7. Aumento marcadores hepáticos (B,C)
 - A. Incapacidad genética de metabolizar o transportar la bilirrubina
 - B. Disfunción hepática (hepatitis)
 - C. Obstrucción intrahepática

3- Ictericia posthepatica u obstructiva.



1. Niveles normales (bajos) de bilirrubina no conjugada en suero
2. Niveles elevados de bilirrubina conjugada en suero
3. Poca eliminación de bilirrubina conjugada por bilis al intestino
4. Escasa formación de urobilinógeno y absorción intestinal
5. Bilirrubina conjugada en orina elevada
6. Disminución del urobilinógeno en orina
7. Aumento de γ-GT y ALP

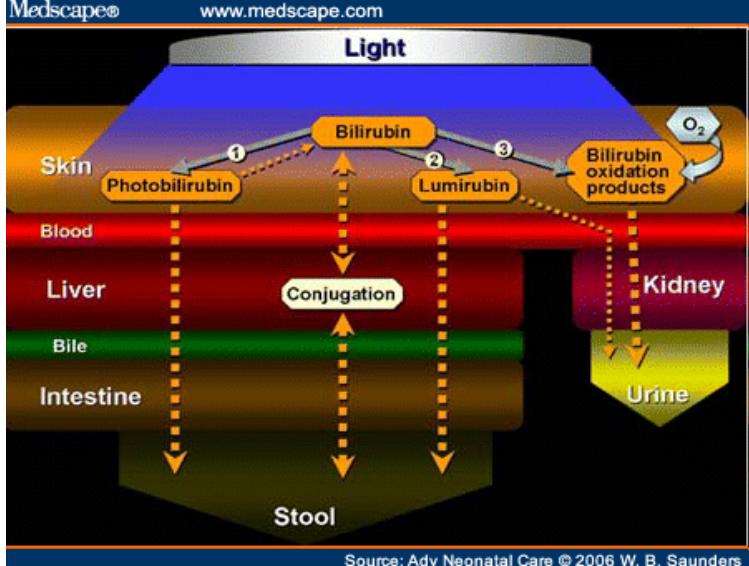
Alteraciones en los niveles de bilirrubina en sangre

- Un aumento de la bilirrubina le confiere al suero un intenso color amarillo, que también es visible en el individuo (esclerótica del ojo y piel): ictericia
- Dicho aumento puede ser debido a una obstrucción que impide el normal flujo biliar de naturaleza intra o extrahepática
- La ictericia obstructiva extrahepática es generalmente debida a la formación de cálculos biliares que obstruyen el colédoco. También puede aparecer por una compresión del conducto (cáncer de cabeza de páncreas). Se caracteriza por una elevación de la bilirrubina conjugada en suero.
- Una colestasis intrahepática puede tener su origen en cualquiera de las etapas de captación, conjugación o excreción de la bilirrubina conjugada por el hepatocito, así como a una obstrucción del árbol biliar. Dependiendo de cual de las etapas se ve afectada puede aumentar la bilirrubina no conjugada, la conjugada o ambas
- Una anemia hemolítica (ruptura masiva de hematíes) es causa también de ictericia. En estos casos, es característico el aumento de la hemoglobina no conjugada

Ictericia del recién nacido.

Medscape®

www.medscape.com



El mecanismo de fototerapia. Cuando las moléculas de bilirrubina absorben la luz, 2 reacciones fotoquímicas principales ocurren: el natural 4Z, 15Z-bilirubin se convierte a 4Z, 15E bilirubin (también conocido como photobilirrubina) y a lumirrubina. A diferencia de 4Z, 15Z la bilirrubina, photobilirrubina puede ser excretado vía hepática sin la conjugación, pero su clearance es muy lento, y su conversión es reversible. En el intestino (lejos de la luz), photobilirrubina es convertida atrás a bilirubin natal.

La lumirrubina no es reversible. Aunque mucho menos lumirrubina que photobilirrubina es formado, lumirrubina es eliminado del suero mucho más rápidamente, y es probable que la formación de lumirrubin es principalmente responsable de la disminución en el suero de la bilirrubina. Las pequeñas cantidades de bilirrubina natal también son oxidadas a monopyrroles y dipyrroles que pueden ser excretados en la orina. Esto es un proceso lento y sólo un contribuidor menor a la eliminación de bilirrubin durante la fototerapia. Cortesía de diagrama de María Puchalski. Con autorización.