



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO.

ESCUELA DE QUÍMICOFARMACOBIOLOGÍA.



TESIS

“EFECTO DE LA FIBRA SOLUBLE DE LAS SEMILLAS DE *Amaranthus hypochondriacus* Y *Linum usitatissimum* SOBRE LA REACTIVIDAD VASCULAR DE *Rattus norvegicus*. “

PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGO.

PRESENTADO POR:

CLAUDIA CITLALLI LÓPEZ ARIAS.

DIRECTOR DE TESIS:

M.C. JUAN CARLOS CORTÉS GARCÍA.

CO-DIRECTOR DE TESIS:

M.F.B. LETICIA PÉREZ ORDAZ.

MORELIA, MICH. MARZO 2011

El presente trabajo se desarrolló en los laboratorios de Toxicología y de Farmacología I de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, bajo la dirección del M. en C Juan Carlos Cortes García y la codirección de M. en F.B. Leticia Pérez Ordaz.

Agradezco al programa PRONABES el apoyo recibido mediante la beca número 20090046278 para la realización de la presente tesis.

Agradezco a la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana el apoyo recibido mediante el proyecto.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradezco a Dios por la vida y la salud que me ha concedido a lo largo de todos estos años.

Agradezco a mis padres por el enorme esfuerzo que han realizado durante todos estos años para darme una buena educación así como también por su apoyo incondicional, por tenerme tanta paciencia, por confiar tanto en mi y por ser como son, simplemente los mejores padres que cualquiera desearía .

Agradezco a mi asesor el M.C. Juan Carlos Cortés García por la oportunidad y el apoyo. De igual manera agradezco a mi co-asesor de tesis la M.F.B. Leticia Pérez Ordaz por todas sus enseñanzas, por su paciencia para explicar las cosas y hacer que las mismas resulten menos complicadas, por su gran apoyo a lo largo de todo este proceso y por ser más que una excelente maestra, una amiga. A la Q.F.B. Gricelda Pérez Ordaz que me mostró una lucecita en el camino cuando creí haber errado el rumbo. A mis revisores por sus valiosos comentarios y sugerencias para la mejora del presente trabajo.

Finalmente, pero no por ello menos importante a mis amigos de la facultad Juan, Liliana, Blanca, Diana y demás que se me olvide mencionar en estos momentos así como también a mis compañeros de laboratorio por su ayuda y consejos.

DEDICATORIAS

El presente documento va dedicado a mis padres, esos ángeles terrestres que han cuidado de mi siempre con enorme e incondicional apoyo. En realidad no tengo palabras para expresar lo orgullosa y agradecida que estoy con ustedes.

A mis hermanos, que a pesar de ser los más jóvenes me han dado verdaderas lecciones de vida. A mis tios, tias y primos por sus risas, por sus enseñanzas, por sus consejos y su cariño.

De una manera muy especial quiero dedicar este trabajo a mis queridísimos abuelitos Juan, un angelote que aunque Diosito se llevó pronto, siempre va a vivir entre nosotros, gracias por siempre estar ahí y querernos más que como un abuelo, como un verdadero padre y a mi abuelita Paz ese ángel terrenal que gracias a Dios aún sigue aquí con nosotros al pie del cañón, gracias por tu apoyo, consejos y amor.

A todas las personas que de una u otra manera me han ido guiando y aconsejando hasta el punto en el que ahora me encuentro.

LISTA DE TABLAS

	Página
1. Análisis químico de diferentes granos de cereales.....	5
2. Resultados de la cuantificación de fibra soluble de los extractos de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> y <i>Linum usitatissimum</i> así como el volumen consumido por los animales	24
3. Contracción máxima (Emax) expresada en gramos de las arterias de ratas hembras aorta torácica (AAT), aorta abdominal (AAA) y mesentérica (AM) con y sin endotelio tratadas con extracto de fibra soluble de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> (A.h), <i>Linum usitatissimum</i> (L.u), buffer (CR) y agua (CA).	31

LISTA DE FIGURAS

	Página
Fig.1. Mecanismo de contracción del músculo liso vascular.....	10
Fig.2. Estructura química de la fenilefrina	13
Fig.3. Estructura química de la indometacina.....	15
Fig.4. Mecanismo de liberación del óxido nítrico	18
Fig.5. Curvas concentración-respuesta a fenilefrina en arterias aortas torácicas con endotelio de ratas hembras tratadas con los extractos de fibra soluble de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> y <i>Linum usitatissimum</i>	25
Fig.6. Curvas concentración-respuesta a fenilefrina en arterias aortas torácicas sin endotelio de ratas hembras tratadas con los extractos de fibra soluble de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> y <i>Linum usitatissimum</i>	26

Fig.7. Curvas concentración-respuesta a fenilefrina en arterias aortas abdominales con endotelio de ratas hembras tratadas con los extractos de fibra soluble de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> y <i>Linum usitatissimum</i>	27
Fig.8. Curvas concentración-respuesta a fenilefrina en arterias aortas abdominales sin endotelio de ratas hembras tratadas con los extractos de fibra soluble de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> y <i>Linum usitatissimum</i>	28
Fig.9. Curvas concentración-respuesta a fenilefrina en arterias mesentéricas con endotelio de ratas hembras tratadas con los extractos de fibra soluble de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> y <i>Linum usitatissimum</i>	29
Fig.10. Curvas concentración-respuesta a fenilefrina en arterias mesentéricas sin endotelio de ratas hembras tratadas con los extractos de fibra soluble de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> y <i>Linum usitatissimum</i>	30

LISTA DE ABREVIATURAS

aa	Aminoácido
AAA	Arterias aórticas abdominales
AAT	Arterias aórticas torácicas
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
<i>A.h.</i>	<i>Amaranthus hypochondriacus</i>
AM	Arteria mesentérica
CaM	Calmodulina
FD	Fibra dietética
Fen	Fenilefrina
g	Gramos
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico
HTA	Hipertensión arterial
IP ₃	Inositol-1,4,5-trifosfato
LDL	Lipoproteína de baja Densidad (Low Density Lipoprotein)
<i>L.u.</i>	<i>Linum usitatissimum</i>
µL	Microlitros
mL	Mililitros
µM	Micromolar
MLV	Músculo Liso Vascular

mmol	Milimol
nm	Nanómetros
NO	Óxido nítrico
NOS	Sintasa de óxido nítrico
S _D	Desviación estándar

ÍNDICE

	Página.
AGRADECIMIENTOS	ii
DEDICATORIAS	iii
LISTA DE TABLAS	iv
LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
GLOSARIO DE TÉRMINOS	xii
RESUMEN	xiii
ABSTRACT	xiv
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. GENERALIDADES DE NUTRACÉUTICOS	1
1.2. FIBRA	1
1.2.1. Definición	1
1.2.2. Clasificación	2
1.2.3. Importancia de la fibra dietética para la salud humana	2
1.2.4. Ingesta recomendada de fibra	3
1.3. AMARANTO (<i>Amaranthus hypochondriacus</i>)	4
1.3.1. Descripción botánica de la planta	4
1.3.2. Clasificación científica	4
1.3.3. Especies cultivadas para producción de grano	5
1.3.4. Usos tradicionales del amaranto	6
1.4. LINAZA (<i>Linum usitatissimum</i>)	7

1.4.1. Descripción botánica de la planta	7
1.4.2. Usos nutraceuticos de la semilla de lino	7
1.5. CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO VASCULAR	9
1. 6. MODULADORES DE LA VASOCONSTRICCIÓN	11
1.6.1. Localización y funciones	11
1.6.2. Mecanismo de acción	12
1. 7. FENILEFRINA	13
1.8. MODULADORES DE LA VASODILATACIÓN	14
1.8.1. Localización y funciones	14
1.8.2. Mecanismo de acción	14
1. 9. INDOMETACINA	15
1. 10. ÓXIDO NÍTRICO	17
1.11. Nutraceuticos y salud	19
II. HIPÓTESIS	19
III. OBJETIVOS	19
3.1. General	19
3.2. Especificos	19
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
4.1. Extracción de fibra soluble de las semillas de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> y <i>Linum usitatissimum</i>	20
4.2. Cuantificación de fibra soluble de las semillas de <i>Amaranthus hypochondriacus</i> y <i>Linum usitatissimum</i>	20
4.3. Determinación del efecto de nutraceuticos sobre la reactividad vascular de <i>Rattus norvegicus</i>	21

V. RESULTADOS	23
VI. DISCUSIÓN	34
VII. CONCLUSIONES	37
VIII. PERSPECTIVAS	38
IX. BIBLIOGRAFÍA	39
X. APÉNDICE	44

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Alicamento: Contracción de alimento y medicamento. Se refiere específicamente a alimentos que generan efectos sobre la salud o que contienen un suplemento beneficioso para el organismo.

Calmodulina: Proteína ácida intracelular, localizada principalmente en cerebro y corazón, aunque se expresa en todas las células eucariotas. Es uno de los reguladores en la transducción dependiente de calcio en la célula. Sus funciones comprenden mediar procesos inflamatorios, metabólicos, contracción del músculo liso, etc.

Fitofármacos: Productos medicinales acabados y etiquetados que aportan las partes aérea o subterránea de la planta, combinaciones de vegetales en estado bruto o en preparados, que contiene los ingredientes activos.

Fitoquímicos: Incluyen una gama amplia de sustancias de origen vegetal, tales como los polifenoles, carotenoides, flavonoides, antocianinas y taninos. Actualmente se sabe que algunas de estas sustancias facilitan la eliminación y la desintoxicación de cancerígenos presentes en el organismo.

Lignina: Sustancia orgánica muy abundante en las plantas, se encuentra en la pared celular de varios tipos de tejidos de soporte y de transporte.

Nutracéutico: Es un alimento que tiene propiedades nutricionales (nutra) y farmacológicas (céutico).

Prebióticos: Productos que promueven el crecimiento de las bacterias probióticas y también pueden ser la combinación en un mismo alimento de prebióticos y probióticos que dan lugar a los denominados grupos simbióticos.

Probióticos: Alimentos fermentados por bifidobacterias y lactobacilos. Las bacterias probióticas modifican favorablemente el balance de la microflora intestinal, inhiben el crecimiento de bacterias nocivas, favorecen la digestión, potencian la función inmunológica y aumenta la resistencia a las infecciones.

RESUMEN

Las semillas de *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum*, debido a que ejercen efectos benéficos en el humano, pueden considerarse como nutracéuticos, entre los efectos que producen está disminuir el riesgo de padecer problemas cardiovasculares y de cáncer de colon, resultados presentados por estudios epidemiológicos. A pesar de estas observaciones no existe un análisis del efecto de la fibra sobre el músculo liso vascular; por lo cual en el presente trabajo se planteo caracterizar el efecto de la fibra soluble de amaranto y linaza sobre la reactividad de las arterias aorta torácica (AAT), aorta abdominal (AAA) y mesentérica (AM) con endotelio provenientes de ratas hembras Wistar tratadas con extracto de fibra soluble de *Amaranthus hypochondriacus* (*A. h*) y *Linum usitatissimum* (*L. u*). Los resultados mostraron que las arterias AAT, AAA Y AM de ratas tratadas con fibra soluble de *A. h* exhibieron un discreto descenso en la respuesta contráctil inducida por fenilefrina, mientras que, en ausencia de endotelio este efecto se revierte.

Por otro lado, las AAT, AAA y AM de ratas hembras Wistar tratadas por 15 días con extracto de fibra soluble de *Linum usitatissimum* (*L. u*) presentaron disminución en la respuesta contráctil inducida por fenilefrina, efecto que parece ser independiente de la presencia de endotelio.

La fibra soluble de los extractos de las semillas de *A. h* y *L. u* modifica la respuesta contráctil del músculo liso vascular de *Rattus norvegicus*.

ABSTRACT

The beneficial effect of both *Amaranthus hypochondriacus* and *Linum usitatissimum* on human, suggest that both cereal may considered as nutraceutics. Between their effects we can find, decreased cardiovascular and colon cancer risk, those findings were supported by epidemiological studies. Furthermore there aren't enough studies that explain the relationship between vascular smooth muscle and dietetic fiber, for that reason in this document the purpose was the characterization of soluble fiber effect from *Amaranthus hypochondriacus* and *Linum usitatisimum* on vascular smooth muscle from *Rattus norvegicus*.

Arteries thoracic aorta (AAT), abdominal aorta (AAA) and mesenteric (AM) with from endothelium of rats female strain Wistar treated with extract of soluble fiber from *Amaranthus hypochondriacus* (*A. h*) there is a discreet decrease in contractile; response While in the absence of endothelium in the same vascular beds the opposite effect, also discreet increased in this response.

The AAT, AAA and AM rats female strain Wistar treated with extract of soluble fiber from *Linum usitatissimum* (*L. u*) there is a decrease in contractile response, which appears to be independent of the presence or absence of endothelium.

Soluble fiber from extracts of seeds of *A. h.* and *L. u.* modifies the contractile response of vascular smooth muscle of *Rattus norvegicus*.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES DE NUTRACÉUTICOS

La palabra nutraceutico deriva de los vocablos “nutrición” que significa “aumentar la sustancia por medio del alimento” y “farmacéutico”. Se considera un nutraceutico a cualquier alimento natural que además de los nutrientes tradicionales que contiene también tiene componentes que favorecen la salud, la capacidad física y el estado mental de la persona (22). También se les conoce con el nombre de “alimento funcional”, término propuesto por primera vez en Japón en la década de los 80’s (1, 10).

Actualmente el término alimento funcional engloba a los prebióticos, probióticos, fitoquímicos, fitofármacos y alicamentos.

Algunos componentes de los nutraceuticos son los siguientes:

- Nutrientes: En este grupo se incluye a los azúcares, las grasas, los aminoácidos, las vitaminas y los minerales (1).
- Compuestos químicos: Como la fibra, isoflavinas, antioxidantes, carotenos, luteína, ácidos grasos omega 3 y ácido docosahexaenoico (DHA), antioxidantes fenólicos, fosfolípidos y fitoesteroles (1).
- Probióticos: microorganismos benéficos (3).

1.2. FIBRA

1.2.1. Definición

La fibra, también conocida como fibra dietética, es un componente de una dieta saludable que contribuye al mantenimiento de la salud y prevención de la aparición de diferentes enfermedades. Está constituida por diversos carbohidratos y la lignina, que resisten la hidrólisis de las enzimas digestivas humanas, pero pueden ser fermentadas por la microflora del colon produciendo hidrógeno molecular (H₂), metano (CH₄), dióxido de carbono (CO₂), agua (H₂O) y ácidos grasos de cadena corta (16, 45).

En la última década del siglo XX estudios epidemiológicos mostraron que una dieta deficiente en fibra está relacionada con un mayor riesgo de padecer enfermedades como el cáncer de colon, enfermedad cardiovascular, alteraciones en el ritmo y tránsito intestinal, etc (16).

1.2.2. Clasificación

En base a su grado de fermentación en el colon la fibra se divide en dos tipos:

Fibra totalmente fermentable, también conocida como fibra soluble, se caracteriza por ser viscosa, Ésta forma un gel suave que permite el paso del alimento por las vías intestinales y retrasa la absorción de nutrimentos como la glucosa y el colesterol, se encuentra principalmente en frutas y verduras (manzana, naranja y zanahoria, especialmente), así como en el salvado de avena, cebada y leguminosas (5).

Como resultado de esta fermentación colónica se producen ácidos grasos de cadena corta con funciones importantes a nivel sistémico y en el colon, como ejemplo de esas funciones se encuentra el mantenimiento y desarrollo de la flora bacteriana (efecto prebiótico), así como un efecto benéfico en las células epiteliales colónicas (16, 45).

Fibra parcialmente fermentable o también llamada fibra insoluble, se caracteriza por no ser viscosa. Ésta absorbe agua y en el intestino hace que las heces sean blandas y voluminosas. Su principal fuente está en cereales integrales, tortilla de nixtamal, frijol, verduras y frutas, entre otros alimentos (5, 16, 45).

En el colon la fermentación de la fibra produce entre 1-2.5 Kcal/g de energía, siendo las fibras con mayor capacidad de fermentación las que originen más energía (16).

1.2.3. Importancia de la fibra dietética para la salud humana

Fibra dietética e hipertensión arterial (HTA): Se ha reportado que el aumento en fibra dietética (contenida en la avena) se relacionó con una disminución significativa de la presión sanguínea sistólica y diastólica, en adultos mayores de 40 años y en hipertensos (5).

Fibra, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares: Estudios epidemiológicos muestran un efecto protector de la fibra dietética contenida en frutas, vegetales, granos integrales y cereales contra las enfermedades cardiovasculares, dicho efecto se ha observado independientemente de la raza o edad de las personas en estudio, porque la fibra dietética soluble disminuye la concentración de colesterol sanguíneo (5).

1.2.4. Ingesta recomendada de fibra

Las recomendaciones actuales de fibra oscilan entre 20 a 30 g/día, o alrededor de 14 g/1.000 kcal/día; este valor está recomendado para personas mayores de un año de edad (16).

El consumo actual de fibra en Europa es de alrededor de 20 g por persona al día, más concretamente, en España se tiene una ingesta media de 22 g/día (sin cuantificar los 6 g de almidón resistente). En los países en vías de desarrollo, el consumo de fibra se sitúa alrededor de 60 g/día (16).

La relación fibra insoluble/soluble 3:1 está presente cuando la dieta es variada y contiene cereales integrales, fruta y otros vegetales. Una dieta equilibrada en la proporción de fibra, contempla la obtención de fibra a partir de los cereales y las frutas que exhiben una composición más equilibrada de fibra, con mayor cantidad de fibra fermentable (16).

Existen infinidad de productos naturales que son fuente de fibra como el amaranto y la linaza. Las semillas del amaranto son utilizadas en la elaboración de dulces típicos conocidos como alegrías, así como también productos como sopas, salsas y recientemente, se encuentra en desarrollo la leche de amaranto, una buena opción para personas intolerantes a la lactosa (13). En tanto que las semillas de linaza se utilizan en la elaboración de aceites, panes, cereales y barras de fruta como también para la fabricación de jabones y tintas (30, 31).

1.3. AMARANTO (*Amaranthus hypochondriacus*)

1.3.1. Descripción botánica de la planta

Amaranthus hypochondriacus (*A. h.*) es una planta herbácea que mide de 1-1.5 m, con hojas largamente pecioladas, oblongo-elípticas u ovals que se encuentran angostadas en ambas extremidades y son de color rojo morado. Las flores son pequeñas, color carmesí y se presentan en espigas muy apretadas o panículas, también son escariosas (sin corola), presentan cinco estambres y toda la inflorescencia aparece en colores rojizos (14).

Sus semillas son lenticulares o globosas, negras y brillantes, con mucho endospermo (14).

Es una planta tropical (algunos de sus miembros tienen espinas), en los tallos y peciolo se aprecia una coloración rojiza, debida a la presencia de betalainas (14).

1.3.2. Clasificación científica

-Reino: Plantae.

-Subreino: Embriofitas.

-División: *Magnoleopsida*.

-Clase: *Magnoleopsida*.

-Subclase: *Caryophyllidae*.

-Orden: *Caryophyllales*.

-Familia: *Amaranthaceae*.

-Género: *Amaranthus*.

-Especies: *hypochondriacus*, *caudatus*, *cruentus*, *edulis*, *tricolor*, *paniculatus*, *sanguineus*, *blitoides*, *hybridus*, *leucocarpus*, *gangeticus* (14).

El amaranto se ha cultivado durante siglos por los indígenas de México quienes han utilizado su grano como comida (14).

1.3.3. Especies cultivadas para la producción de grano

Amaranthus hypochondriacus L.: Herbácea anual que llega a alcanzar hasta 3 m de altura, la inflorescencia es de gran tamaño, muy densa, erecta y espinosa; las semillas son color blanco, dorado, café y negro, las de color claro son las más utilizadas para grano.

Amaranthus cruentus L.: Crece de manera erecta hasta los 2 m de altura, cuando está completamente desarrollada presenta en la parte inferior espigas suaves y laxas, y en la parte superior panículas.

Amaranthus caudatus L.: Herbácea anual que llega a medir 2 m de altura. Presenta amplia variedad de colores y formas.

Amaranthus edulis.: La inflorescencia presenta ramificaciones que terminan en una flor estaminada muy peculiar, tiene un crecimiento determinado (14).

Recientemente, el amaranto ha recibido atención especial, ya que se ha observado que en áreas de África y América latina donde se aprovecha, no hay desnutrición; puede ser utilizado para ayudar a complementar requerimientos proteicos y de calcio (especialmente benéfico para mujeres embarazadas o lactantes, niños o personas que realizan trabajos físicos pesados. (14).

La semilla del amaranto (que mide 0.9-1.7 mm de diámetro) es producida en cantidades masivas, con un contenido proteico cercano al 16%, y es superior al contenido proteico del trigo (12-14%), arroz (7-10%) o el maíz (9-10%). Los números de la siguiente tabla son resultado del análisis proximal entre el grano de amaranto (*A. h.*) y los cereales más comunes (14).

Tabla 1.- Análisis químico de diferentes granos de cereales.

Análisis	Amaranto (%)	Maíz (%)	Arroz (%)	Trigo (%)
Humedad	11.1	13.8	11.7	12.5
Proteína cruda*	17.9	10.3	8.5	14.0
Carbohidratos	57.0	67.7	75.4	66.9
Aceites/grasas	7.7	4.5	2.1	2.1
Fibra	2.2	2.3	0.9	2.6
Cenizas	4.1	1.4	1.4	1.9

*=amaranto (Nx5.85), maíz y arroz (Nx6.25) y trigo (Nx5.7). Tomado de Galindo, 2009.

El amaranto es un producto vegetal muy completo ya que contiene todos los aminoácidos (aa) esenciales (isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano y valina), con un contenido rico en lisina, un aminoácido que se encuentra en cantidades bajas en la mayoría de los granos (14, 38). De igual manera contiene calcio, hierro, fósforo, ácido fólico, niacina, fibra, escualeno, tocoferol, lectina, omegas 3 y 6 y vitaminas A, B, B1, B2, B3 y C (6, 38).

1.3.4. Usos tradicionales del amaranto

El amaranto fue uno de los principales productos para la alimentación de las culturas precolombinas de América. Era utilizado por los aztecas, mayas e incas como fuente principal de proteínas, para sus ceremonias religiosas y como cultivo medicinal (las hojas se utilizaron para infusión contra la diarrea) (36, 38).

No existen estudios formales de las propiedades del amaranto, sin embargo tradicionalmente se ha utilizado como fuente de proteínas por su contenido alto de estas biomoléculas (15-18%) (36, 38). Con la llegada de los españoles a América, el amaranto fue eliminado de la dieta indígena por razones religiosas y políticas (38).

En la actualidad se sabe que contiene compuestos benéficos para la salud (proteínas, vitaminas, minerales, aminoácidos, fibra y grasas), es recomendado para prevenir y ayudar a curar afecciones como la osteoporosis, en diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, estreñimiento, entre otras, y por ello se ha comenzado a utilizar como nutraceutico (6, 38).

1.4. LINAZA (*Linum usitatissimum*)

1.4.1. Descripción botánica de la planta

Linum usitatissimum (L.u.) es una planta herbácea de la familia de las lináceas. Su tallo se utiliza para confeccionar telas y su semilla llamada linaza se utiliza para extraer harina y aceite. Su fruto seco se conoce con el nombre de gárgola (26, 33).

Su tallo hueco y cilíndrico crece hasta 7-12 m, tiene hojas angostas y puntiagudas, de 2-4 cmx3mm, dispuestas alternativamente en toda su longitud, las flores colocadas en el extremo de las ramas presentan cinco pétalos de color azul claro, el fruto es una cápsula casi redonda terminada en punta en la parte superior. Interiormente se divide en diez cavidades en cada una de las cuales hay una semilla de color oscuro, brillante y de forma aplastada y larga (11, 28).

Las semillas de linaza ya sean completas, fraccionadas y molidas se han usado tradicionalmente para tratar enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, menopausia, enfermedades autoinmunes, estreñimiento, gastritis, hemorroides, reducción del colesterol de baja densidad (LDL). En un ensayo clínico el uso de 50 g de semilla de linaza durante tres semanas, redujo el colesterol LDL y Lipoproteína a (3).

1.4.2. Usos nutracéuticos de la semilla de lino

Los efectos nutracéuticos de linaza se han probado asociados al consumo regular de jugo de frutas, yogurt o avena en el tratamiento del cáncer de mama, próstata, colon y pulmón. La linaza tiene 27 componentes anticancerígenos y uno de estos agentes es la lignina. Contribuye a disminuir el colesterol por su alto contenido de fibra y contenido de aceites omega 3, 6 y 9. Los efectos de la linaza en los niveles de glucosa en la sangre no son claros, aunque efectos hiperglicémicos se han reportado en una serie de casos (44).

Desde el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York se han identificado dos componentes bioactivos en las semillas: la fibra soluble (pectinas y mucílagos) y el aceite rico en ácidos grasos insaturados (en ácido alfa-linolénico, un tipo de ácido graso omega 3), (50).

El ácido alfa-linolénico es precursor directo de los ácidos grasos omega 3, EPA y DHA. Los omega-3 tienen un papel en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y un efecto antiinflamatorio (50).

Las dietas con alto contenido de linaza han tenido resultados mixtos sobre la presión arterial en animales. Un estudio llevado a cabo en humanos indica que la linaza podría reducir la presión arterial; aunque la evidencia en esta área no es clara (42). El uso de semillas de lino puede ser una estrategia útil para controlar el colesterol, particularmente, entre los individuos con antecedentes familiares de dislipidemias o enfermedades cardiovasculares. Se dispone de referencias recientes acerca de los efectos positivos de las semillas de lino en el control de la glucosa en sangre y del colesterol, sobre todo colesterol LDL (50).

La fibra soluble de la semilla de lino ayuda a controlar el colesterol disminuyendo los niveles de colesterol LDL ya que contribuye a evitar la absorción de las grasas mientras éstas transitan el sistema gastrointestinal, provocando así la reducción de grasa disponible utilizada por el hígado para sintetizar el colesterol. También se recomienda su consumo a diabéticos ya que su contenido de fibra soluble colabora para disminuir la glucemia (35, 38).

La semilla de linaza es un producto natural con posibilidades de uso como nutracéutico y sólo se requiere investigar más acerca de sus propiedades.

1.5. CONTRACCIÓN DEL MÚSCULO LISO VASCULAR

El músculo liso se localiza en paredes de órganos huecos como el tubo digestivo, vejiga, útero, vasos sanguíneos, uréteres, bronquiolos y en los músculos oculares. Sus funciones básicas incluyen motilidad y mantener tensión (18).

El músculo liso vascular está compuesto por filamentos de actina y de miosina (proteínas encargadas de la contracción). La miosina posee actividad de ATPasa, el monómero de miosina está formado por una porción globular o cabeza (S1), unida por un cuello (S2), a una porción lineal larga o cola (LMM), la miosina tipo II es un dímero de miosina que forman una hélice superenrollada (4).

La actina pertenece a la familia de proteínas globulares en monómero o actina G y en polímeros filamentosos o actina F dan lugar a los microfilamentos, y representan el 20% de la proteína total en las fibras musculares, la isoforma actina α se encuentra en las estructuras contráctiles. Tanto la actina G como F tiene dominios de unión para ATP y Mg^{2+} (4).

La estructura de la actina G se organiza en dos lóbulos (dominio mayor y dominio menor) separados por una hendidura y el pliegue ATPasa centro catalítico que une ATP y Mg^{2+} , el dominio mayor contiene el subdominio “punta de flecha” y el dominio menor contiene el subdominio “extremo barbado”. La actina F es una estructura filamentosa con una hélice levógira, o también puede ser una hélice dextrógira bicatenaria (49).

El polímero de actina presenta polaridad en su estructura y el extremo negativo del polímero presenta una actina con el dominio por el cual se une ATP y mientras el extremo positivo presenta el dominio tipo hendidura dirigido a otro monómero adyacente (49).

El proceso de contracción se describe de la siguiente manera.

El inicio de la contracción ocurre por un aumento del Ca^{2+} intracelular ya sea por estimulación nerviosa de la fibra, estimulación hormonal, distensión de la fibra o cambios en el entorno químico de la misma (18).

Los iones calcio se unen a la calmodulina CaM (proteína reguladora) formando el complejo Ca-CaM que se une a la proteína cinasa de la cadena ligera de miosina y la activa. Una vez activada la cinasa fosforila la cadena ligera de

miosina, esta última proteína fosforilada se encuentra en estado activo y permite el inicio de la contracción (Fig.1) (18).

La energía necesaria para la contracción muscular se obtiene de la liberación de fosfato que transfiere su energía a la miosina, proteína que una vez enlazada al filamento de actina, realiza un movimiento tipo pivote y da lugar a la contracción muscular. Posteriormente el sitio activo de miosina, liberado de Adenosín difosfato (ADP) y fosfato, es ocupado por el Adenosín trifosfato (ATP) y es la indicación para que se rompa el enlace entre el sitio activo de actina y la cabeza de miosina. La reactivación de la miosina se logra luego de hidrolizar al ATP en ADP y fosfato (15). Los ciclos de enlace-separación de la cabeza de miosina con el filamento de actina, producen la contracción del músculo liso vascular (18).

La interrupción de la contracción se presenta por disminución de la concentración del Ca^{2+} , y la activación de la fosfatasa de miosina (18).

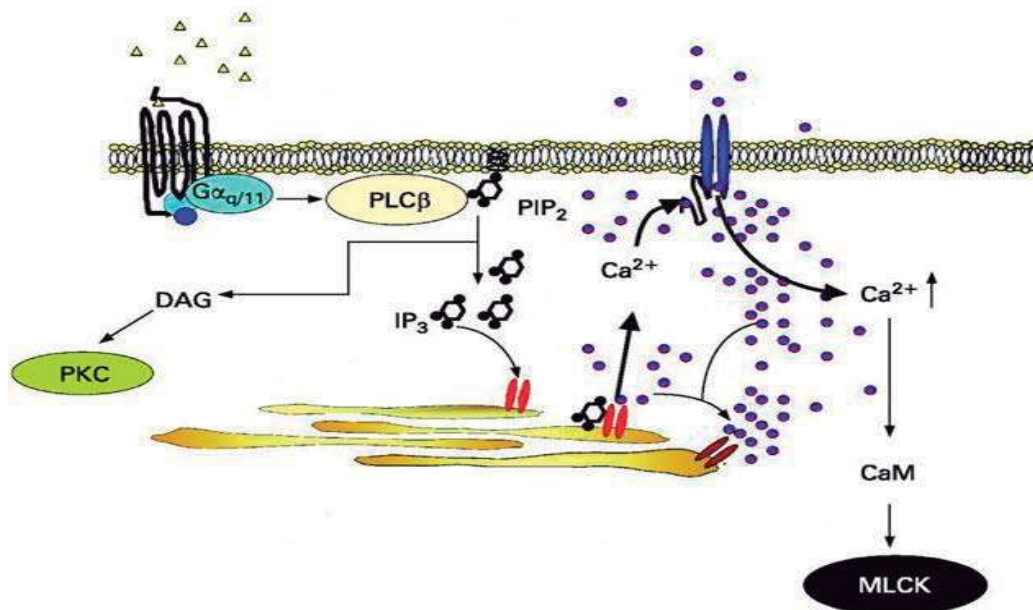
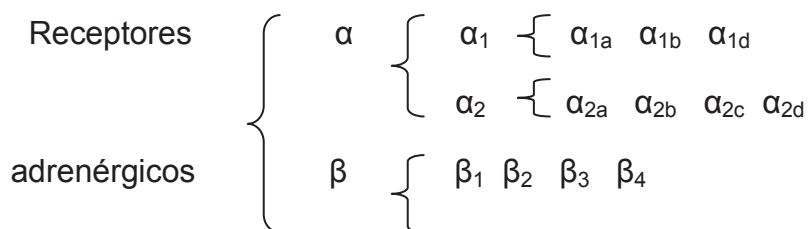


Figura 1.- Mecanismo de contracción del músculo liso vascular. Tomado de <http://gut.bmj.com/>

La contracción arterial está modulada por neurotransmisores que se liberan en el microambiente celular, los neurotransmisores tiene que reconocer un sitio receptor para su funcionamiento, los receptores se pueden clasificar de acuerdo a su ubicación en la célula en: Intracelulares y membranales.

1.6. MODULADORES DE LA VASOCONSTRICCIÓN

Los receptores adrenérgicos se encuentran en la membrana celular y por ello entran dentro de la clasificación de receptores membranales, están involucrados en la contracción (α), median acciones centrales y periféricas y se activan por los agonistas adrenalina y noradrenalina produciendo una respuesta celular. Son la diana de muchos fármacos de importancia terapéutica utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, asma, obesidad y dolor. Se dividen en dos grandes categorías. (19, 45).



1.6.1. Localización y funciones

Los receptores alfa están localizados en el músculo liso vascular, terminales presinápticas nerviosas, plaquetas sanguíneas, en células de grasa (lipocitos) y en el cerebro (23). En el músculo liso vascular la localización del receptor α_1 es intrasináptica y funcionan en respuesta a la liberación de neurotransmisores (26, 45). El receptor α_2 se encuentra tanto en sistema nervioso central como sistema nervioso periférico y en ambos su localización es presináptica; este subtipo está involucrado en funciones inhibitoras (45).

Los receptores beta se localizan en los músculos liso y el cardiaco, en los bronquios, en algunas terminales presinápticas nerviosas, en lipocitos y en el cerebro (26). El receptor β_1 es de tipo postsináptico, se localiza principalmente en el corazón, su activación provoca un incremento de la fuerza y velocidad de contracción del mismo. El subtipo β_2 es de igual manera postsináptico, se localiza en diversos tejidos como vasos, bronquios, hígado, aparato gastrointestinal, músculo esquelético, entre otros y su activación provoca vasodilatación, broncodilatación, relajación del tubo digestivo, etc (45).

1.6.2. Mecanismo de acción

Receptor α_1 en músculo liso: El receptor una vez que interacciona con su ligando, noradrenalina (NA) o adrenalina (A), activa a la proteína G, esta proteína en reposo se encuentra asociada a guanósín difosfato (GDP), la activación de la proteína G requiere del intercambio de GDP por guanósín trifosfato (GTP), dicha proteína sufre cambios conformacionales en donde su subunidad α se disocia y es la encargada de activar vías de señalización mediadas por la acción de la fosfolipasa C. Esta enzima libera inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG), mediadores que amplifican la señal, el DAG activa a la proteincinasa C (PKC) y el IP_3 libera Ca^{2+} de los depósitos intracelulares, aumentando la concentración de este ion en el interior de la célula y esto induce la contracción muscular (7, 12, 45).

Activación del receptor α_2 : La interacción de los ligandos NA y A con este receptor activa a la proteína G_i (inhibidoras), en este caso la subunidad α disminuye la actividad de adenilato ciclasa, activa canales de K^+ que disminuye el contenido de Ca^{2+} intracelular, esto evita la activación de PKC y otras enzimas e interrumpe la vía de señalización (7, 12).

La activación de los β receptores (β_1) produce estimulación del sistema adenilil ciclasa mediada por proteínas G_s (estimuladoras) o por inhibición de las proteínas G_i produciendo un aumento en la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) intracelular que a su vez activa proteincinasas responsables de la fosforilación de diversas proteínas enzimáticas y estructurales que modulan numerosas funciones.

La activación de los receptores β_2 produce un aumento en la liberación de neurotransmisores desde la terminación nerviosa. Los receptores β_3 principalmente se expresan en tejido adiposo, su activación está relacionada con los cambios en el metabolismo energético inducidos por la NA, vía lipólisis y termogénesis y los receptores β_4 localizados en el tejido cardíaco, su activación determina un incremento en la fuerza y velocidad de contracción del corazón (45).

1.7. FENILEFRINA

La fenilefrina (feni) es un simpaticomimético cuyo efecto más evidente es la activación de los receptores α -adrenérgicos del músculo liso vascular (agonista α_1 -selectivo), dentro de su estructura química posee un grupo fenolaminas, un radical hidroxibenceno e hidroxilo fenólico en posición meta (19, 43).

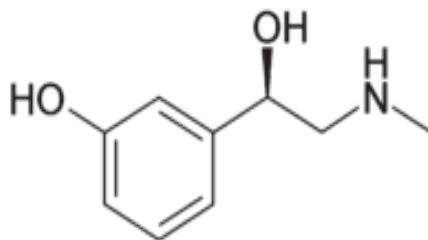


Figura 2.-Estructura química de la fenilefrina. Tomado de <http://upload.wikimedia.org/>

Su efecto farmacológico a nivel cardiovascular es el incremento de la presión arterial y el aumento de las resistencias periféricas (19, 43).

Dentro de sus usos está su administración por vía nasal como descongestivo nasal y en formulaciones oftálmicas como midriático (43).

1.8. MODULADORES DE LA VASODILATACIÓN

Uno de los mediadores biológicos más importantes derivados de los fosfolípidos de membrana son los eicosanoides, que son producidos por la mayoría de los tejidos. Influyen en muchas de las funciones del organismo, entre ellas, el control y regulación de importantes funciones biológicas como la presión arterial, el equilibrio electrolítico, entre otras (44).

1.8.1. Localización y funciones

La prostaciclina (PGI_2 , epoprostenol) es uno de los miembros de los eicosanoides, sintetizada principalmente por las células del endotelio vascular y mastocitos a partir de la prostaglandina H_2 (PGH_2) por acción de la enzima prostaciclina sintasa (CYP8), es un inhibidor de la agregación plaquetaria y vasodilatador potente (24, 25).

1.8.2. Mecanismo de acción

Las prostaglandinas y tromboxanos tienen efectos importantes sobre cuatro tipos de músculos lisos en vías respiratorias, aparato gastrointestinal, aparato reproductor y sistema vascular. En el músculo liso vascular las prostaglandinas vasodilatadoras PGI_2 y $PGFE_2$ promueven la vasodilatación al incrementar las concentraciones de cAMP y disminuyendo las concentraciones intracelulares de calcio, a través de receptores IP y EP_4 (45). La PGI_2 se metaboliza en pocos segundos a productos más estables e inactivos. La PGE_2 es otro producto vasodilatador endotelial importante porque se encuentra en la microcirculación (24).

La unión de PGI_2 , PGE_1 y PGD_2 a sus receptores plaquetario inhibe la agregación plaquetaria vía la activación de la adenililciclase, y esto permite aumentar la concentración de cAMP intracelular, que activa proteincinasas específicas para fosforilar proteínas de la bomba interna de calcio, para transportar el calcio a su sitio de reserva acción que disminuye las concentraciones intracelulares de este ion (24).

1.9. INDOMETACINA

La indometacina (indo) es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del indol metilado cuya función es inhibir la producción de prostaglandina; la indometacina se absorbe de manera rápida y casi completa por vía oral y se une en un 90% a las proteínas del plasma sanguíneo. Entre el 10-20% del fármaco se excreta sin modificaciones en orina debido en parte a la secreción tubular; su tiempo de vida media en el plasma es en promedio de unas 3 horas pero, puede variar debido quizá a la recirculación enterohepática (19).

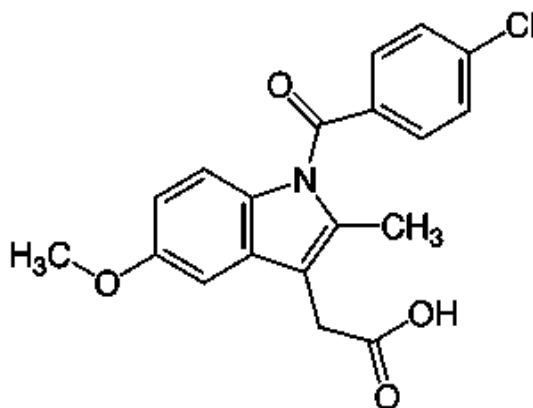


Figura 3.- Estructura química de la indometacina. Tomada <http://upload.wikimedia.org/>

Posee una potencia antiinflamatoria moderada. Actúa sobre la cascada del ácido araquidónico, bloqueando la producción de prostaglandinas y sus intermediarios.

Su actividad se logra por la capacidad que tiene para inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX), que se encarga de la síntesis de prostaglandinas; es un inhibidor no selectivo de la COX-1 y la COX-2 (24, 44).

Al inhibir la síntesis de prostaglandinas ocurre la disminución de los efectos que éstas ejercen en el organismo (por un lado se inhibe la respuesta inflamatoria del organismo, y por otra parte, dicha inhibición logra un efecto analgésico añadido al antiinflamatorio) (24).

Tiene acciones antiinflamatorias, antitérmicas, analgésicas y antiagregantes. Es utilizada en la inflamación postoperatoria y edema macular quístico, sus usos fundamentales son como antiinflamatorio y no como analgésico o antipirético (con excepción de fiebres rebeldes), debido a la frecuencia de efectos adversos (44).

Se metaboliza por O-desmetilación (50%), conjugación con ácido glucorónico (10%) y N-desacilación produciendo metabolitos inactivos; sufre circulación enterohepática y del 10 al 20 % se excreta por orina como tal (19).

1.10. ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa compuesta por un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno; de naturaleza lipofílica, por lo cual puede difundir libremente a través de las membranas celulares. Es un radical muy inestable en condiciones aeróbicas. Se oxida rápidamente a NO_2^- y NO_3^- por lo que su vida media y acción biológica son muy cortas (9, 17, 33, 36).

Estímulos mecánicos como la tensión de rozamiento que provoca el flujo pulsátil, unido a un rígido control de los niveles de ion calcio en el líquido extracelular, constituyen los patrones reguladores de la síntesis y liberación de NO en el endotelio (36).

Es el primer gas descrito como neurotransmisor. Su precursor es L-arginina que por acción de la sintasa de óxido nítrico (NOS) da lugar a los productos finales L-citrulina y el NO (Fig.4). La NOS existe en tres isoformas: la isoforma constitutiva que se encuentra en endotelio vascular (eNOS) y la neuronal (nNOS) y la isoforma inducible (iNOS) presente en muchas células (macrófagos) y tejidos. El mecanismo de acción de la NOS no se conoce bien, pero participan varios cofactores como dinucleótido de flavina y adenina (FAD), mononucleótido de flavina y adenina (FMN), dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADPH) y tetrahidrobiopterina (BH4) (6, 8, 17).

La reacción catalizada por NOS se puede inhibir por homólogos estructurales de la arginina como la N-monometil L-arginina (NMMA), el N-nitro L-arginina metil-éster (L-Name), entre otras sustancias (9).

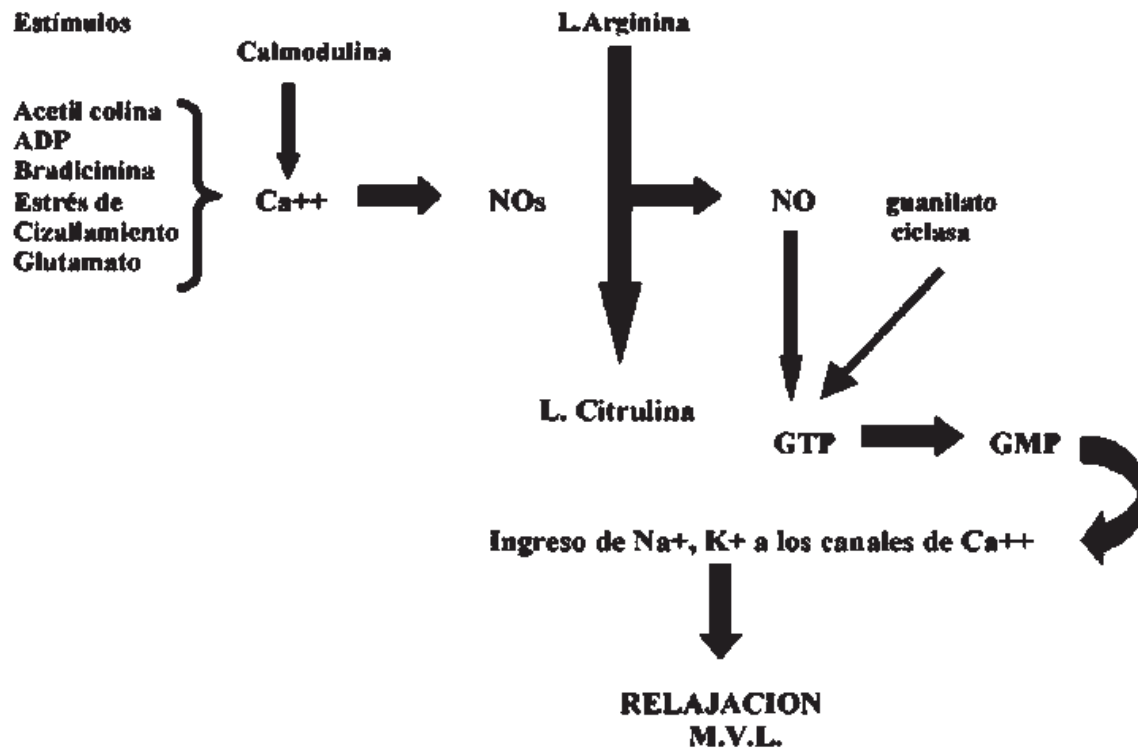


Figura 4.- Mecanismo de liberación del óxido nítrico. Tomado de Dubravcic, 1999.

Su acción principal es la vasodilatación, derivada de la relajación del músculo liso de la pared vascular. El NO es un modulador local de la presión arterial, del flujo sanguíneo, de la hemostasis. Dentro de las acciones paracrinas se encuentra un efecto antitrombótico y la remodelación tisular positiva (33). El efecto de NO sobre la presión arterial se debe a la activación de la guanilato ciclasa soluble, que aumenta la concentración de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) (Fig.4), esta sustancia logra un efecto hiperpolarizante sobre la célula de músculo liso, se ha propuesto que la hiperpolarización se desarrolla de dos maneras, inhibiendo los canales de Ca²⁺ o activando los canales de K⁺, en ambos casos se presenta una vasodilatación (8).

1.11. Nutraceuticos y salud

El consumo de nutraceuticos favorece la salud humana, vegetales como *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum* poseen características que los hacen elegibles como nutraceuticos. Ambos vegetales aportan cuando menos un 2.0% de fibra, y este componente aporta parte de las características nutraceuticas.

La fibra disminuye el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en estudios clinicos. Sin embargo en estos ensayos no se explora el mecanismo a través del cual la fibra ejerce su efecto sobre el tejido vascular.

II. HIPÓTESIS

La fibra soluble de las semillas de *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum* tienen efectos sobre el músculo liso vascular de *Rattus norvegicus*.

III. OBJETIVOS

3.1. General

- Evaluar el efecto de los extractos de fibra soluble de las semillas de *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum* sobre la reactividad vascular de *Rattus norvegicus*.

3.2. Especificos:

1. Obtener fibra soluble de las semillas de *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum*.
2. Cuantificar la fibra soluble obtenida de *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum*.
3. Determinar el efecto de la fibra soluble sobre la contracción de las arterias aorta segmentos torácico, abdominal y mesentérico de *Rattus norvegicus*.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Extracción de fibra soluble de las semillas *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum*

1. Pesar 20 g de la semilla en cuestión y verter en un vaso de precipitados.
2. Agregar buffer de fosfatos pH 7.4.
3. Calentar a 90°C con agitación ocasional durante una hora y media.
4. Separar las fases y conservar la fracción líquida (extracto).
5. Aforar el extracto.
6. Tomar una alícuota de extracto y cuantificar la fibra soluble del mismo.
7. Conservar el extracto en refrigeración.

4.2. Cuantificación de fibra soluble de las semillas de *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum*

El procedimiento se realiza por cuadruplicado para cada alícuota de extracto preparado.

A. En primer lugar se procede a eliminar enzimáticamente el almidón de los extractos de fibra soluble de Amarantho y Linaza de la siguiente manera:

1. Tomar 800 μ L de la alícuota de extracto de fibra soluble en un tubo de ensaye.
2. Agregar 200 μ L de enzima pancreatina al 10%.
3. Incubar en baño María a 37°C durante 20 minutos.

B. En segundo lugar se precipitan los polisacáridos no amiláceos como se indica a continuación:

1. Agregar 4 mL de etanol puro al tubo de ensaye y agitar durante 1 minuto.
2. Filtrar el contenido del tubo de ensaye en un algodón (puesto a peso constante previamente) y lavar el residuo con 2 mL de etanol al 80%.
3. Desechar el residuo junto con el sistema de filtrado.
4. Por diferencia de pesos obtener la masa del residuo.

4.3. Determinación del efecto de nutraceuticos sobre la reactividad vascular de *Rattus norvegicus*

Todos los procedimientos se realizaron conforme la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, vigente.

Para la evaluación funcional del efecto de nutraceuticos se utilizaron 20 ratas hembras, cepa Wistar (*Rattus norvegicus*) de 300 g de peso, en cualquier tiempo del ciclo estral. Se dividieron en cuatro grupos, cada uno de los cuales estuvo conformado por cinco animales mismos que fueron alojados en cajas de policarbonato con un área de piso de 187 cm² por animal (caja jumbo de 43 x 33 cm).

Los animales se mantuvieron dentro de un ciclo de luz oscuridad 12:12 h, a una temperatura de 22-26°C, con humedad relativa entre 45 y 60 %, alimentadas con dieta estándar para roedores marca Harlan. A cada grupo se le asignó un tratamiento: Un primer grupo consumió agua, un segundo grupo buffer de fosfatos pH 7.4, un tercer grupo extracto de fibra soluble de *Amaranthus hypochondriacus* y un cuarto grupo extracto de fibra soluble de *Linum usitatissimum*, todos ellos en condiciones *ad libitum* de comida y bebida y durante un periodo de 49 a 50 días de tratamiento.

- **Ensayo funcional**

Para realizar este procedimiento se utilizó un equipo para órgano aislado acoplado a un sistema de captura y digitalización de señales.

1. Preparar la solución fisiológica de Krebs (Apéndice 2).
2. Calibrar los transductores de tensión isométrica utilizando pesas de 2 y 3 g.
3. Sacrificar los animales bajo atmósfera de dióxido de carbono.
4. Extraer las arterias aorta (segmentos torácico y abdominal) y mesentérica, liberarlas de tejido graso y conectivo y obtener anillos de 3-5 mm de longitud. Con la finalidad de evaluar la participación endotelial remover el endotelio a algunos anillos frotando la capa íntima contra un manguillo rugoso. Posteriormente sujetar los anillos por un extremo a la base de la cámara a través de ganchos de acero inoxidable y del otro extremo a un transductor de tensión isométrica, mantener bañados con solución Krebs y a 37°C con burbujeo constante de carbógeno (95% oxígeno-5% dióxido de carbono), aplicar una tensión basal de $3 \text{ g} \pm 0.2 \text{ g}$.
5. Realizar una prueba de sensibilización utilizando una concentración submáxima de fenilefrina (feni) ($1 \times 10^{-7} \text{ M}$) durante 5 minutos, seguida de un lavado con Krebs y un periodo de recuperación de 20 minutos (repetir dicho procedimiento por 3 ocasiones). Después de la tercera estimulación con feni y una vez alcanzada la meseta aplicar carbacol ($1 \times 10^{-6} \text{ M}$) durante 5 minutos. Finalmente, lavar el tejido tres veces cada 20 minutos y durante una hora.
6. Correr curvas concentración-respuesta acumuladas a fenilefrina (1×10^{-9} - $1 \times 10^{-5} \text{ M}$). Acto seguido, lavar el tejido en tres ocasiones y permitir su recuperación por espacio de una hora lavando cada 20 minutos.
7. Adicionar a cada cámara y de manera pareada (con y sin endotelio) cualquiera de los inhibidores enzimáticos Indo ($1 \times 10^{-5} \text{ M}$) ó L-Name ($1 \times 10^{-6} \text{ M}$), permitir un periodo de 30 minutos para establecer el equilibrio y posteriormente correr nuevamente curvas concentración respuesta acumulada a fenilefrina en esta ocasión en presencia de un inhibidor enzimático.
8. Evaluar las magnitudes de las respuestas y a partir de ellas construir los gráficos respectivos.

9. Analizar los datos a través de un análisis de varianza seguido de una prueba de contraste (Holm-Sidak).

V. RESULTADOS

5.1. Cuantificación de fibra soluble del extracto de *Amaranthus hypochondriacus* utilizada para la evaluación funcional de las arterias torácica, abdominal y mesentérica de ratas hembras cepa Wistar

Se administró el extracto de fibra soluble de *A. h* durante 50 días a un total de cinco ratas hembras cepa Wistar, las cuales consumieron un total de 9.4 litros de dicho extracto (Tabla 2).

Consumo promedio de extracto por día = $9.4 \text{ L} / 50 \text{ días} = 0.188 \text{ L/día} = 188 \text{ mL/día}$

Concentración promedio de fibra soluble de *A. h* ($\bar{X} \pm \text{SD}$) = $0.0319 \text{ g/mL} \pm 0.00607$

Consumo promedio de fibra soluble por día = $(390.59 \text{ g de fibra soluble} / 50 \text{ días}) = 7.812 \text{ g de fibra soluble} / \text{ día}$

Consumo promedio de fibra soluble por día por rata = $(7.812 \text{ g de fibra soluble} / \text{ día}) / 5 \text{ ratas} = 1.562 \text{ g de fibra soluble} / \text{ día/rata}$.

5.2. Cuantificación de fibra soluble del extracto de *Linum usitatissimum* utilizada para la evaluación funcional de las arterias torácica, abdominal y mesentérica de ratas hembras cepa Wistar

Se administró el extracto de fibra soluble de *L. u* durante 49 días a cinco ratas hembras cepa Wistar, las cuales consumieron un total de 7.2 litros de dicho extracto (Tabla 2).

Consumo promedio de extracto por día = 7.2 L/49 días = 0.147 L/día = 147 mL/día

Concentración promedio de fibra soluble de *L. u* ($X \pm SD$) = 0.01055 g/mL \pm 0.001895

Consumo promedio de fibra soluble por día = (149.03 g de fibra soluble /49 días) = 3.041 g de fibra soluble / día

Consumo promedio de fibra soluble por día por rata= (3.041 g de fibra soluble / día) / 5 ratas = 0.6082 g de fibra soluble / día/rata.

Tabla 2.- Resultados de la cuantificación de la fibra soluble de los extractos de *A. h* y *L. u*, así como el volumen consumido por los animales.

Extracto	Días en tratamiento	Volumen total (ml)	Rendimiento de fibra soluble (g)
<i>Amaranthus hypochondriacus</i>	50	9400	390.59
<i>Linum usitatissimum</i>	49	7200	149.03

5.3. Análisis funcional de arterias de ratas hembras tratadas con los extractos de fibra soluble de *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum*

Se realizaron curvas concentración-respuesta a fenilefrina, donde se graficó en el eje de las ordenadas el logaritmo de las concentraciones de fenilefrina y en el eje de las abscisas la tensión en porcentaje del efecto máximo.

Nomenclatura ● Curva control, ○ Curva en presencia de indometacina, ▼ Curva en presencia de L-name.

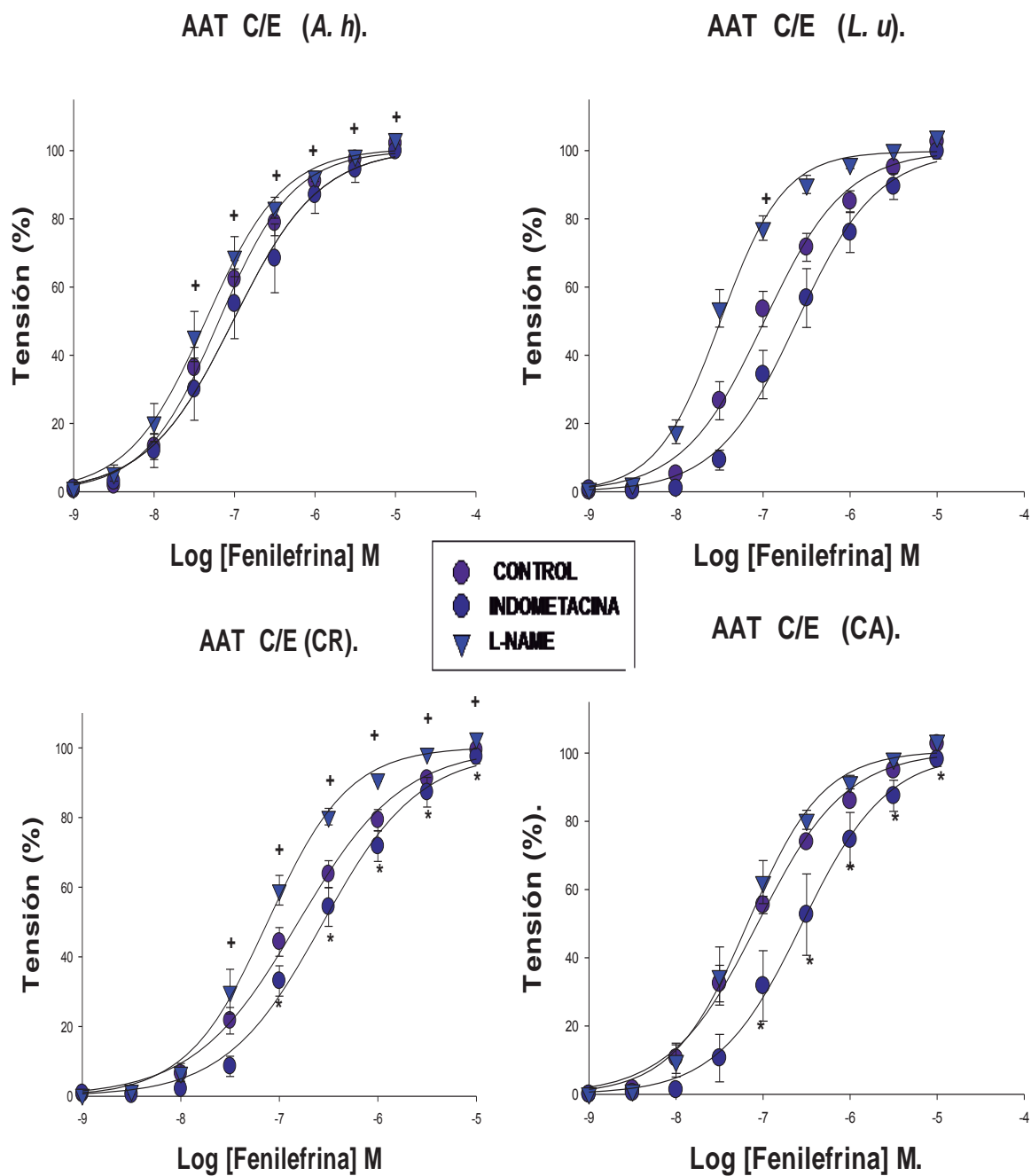


Figura 5: Curvas concentración- respuesta a feni en AAT con endotelio de ratas hembras. Cada punto representa el promedio \pm EE de cinco experimentos. **(A)** tratamiento con extracto de *A. h*; **(B)** tratamiento con extracto de *L. u*; **(C)** buffer de fosfatos y **(D)** agua. * $P \leq 0.05$ Control vs Ido metacina, + $P \leq 0.05$ Control vs L-NAME.

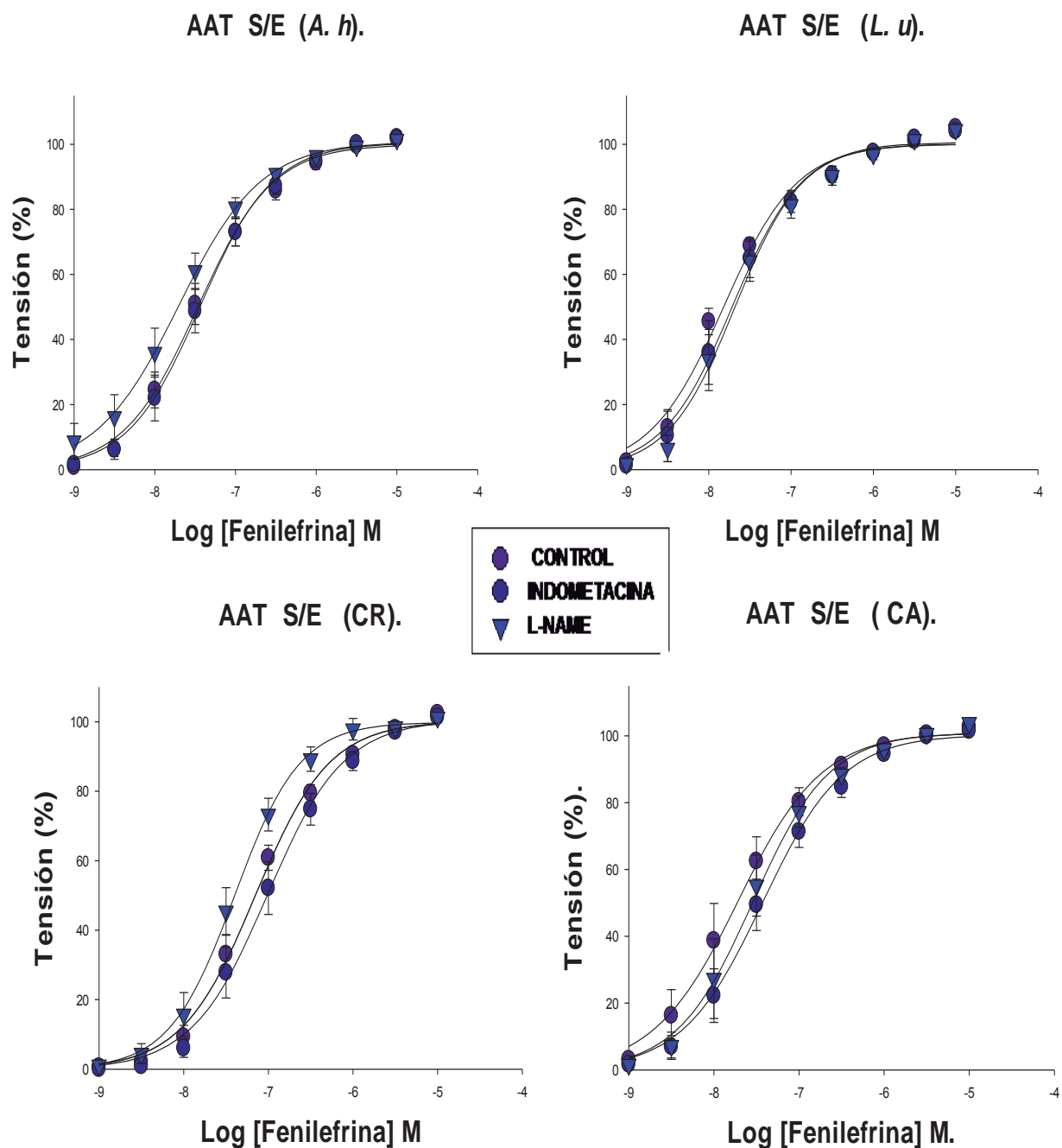


Figura 6: Curvas concentración- respuesta a feni en AAT sin endotelio de ratas hembras. Cada punto representa el promedio \pm EE de cinco experimentos. **(A)** tratamiento con extracto de *A. h.*; **(B)** tratamiento con extracto de *L. u.*; **(C)** buffer de fosfatos y **(D)** agua. $^*P \leq 0.05$ Control vs Indometacina. $^*P \leq 0.05$ Control vs L-NAME.

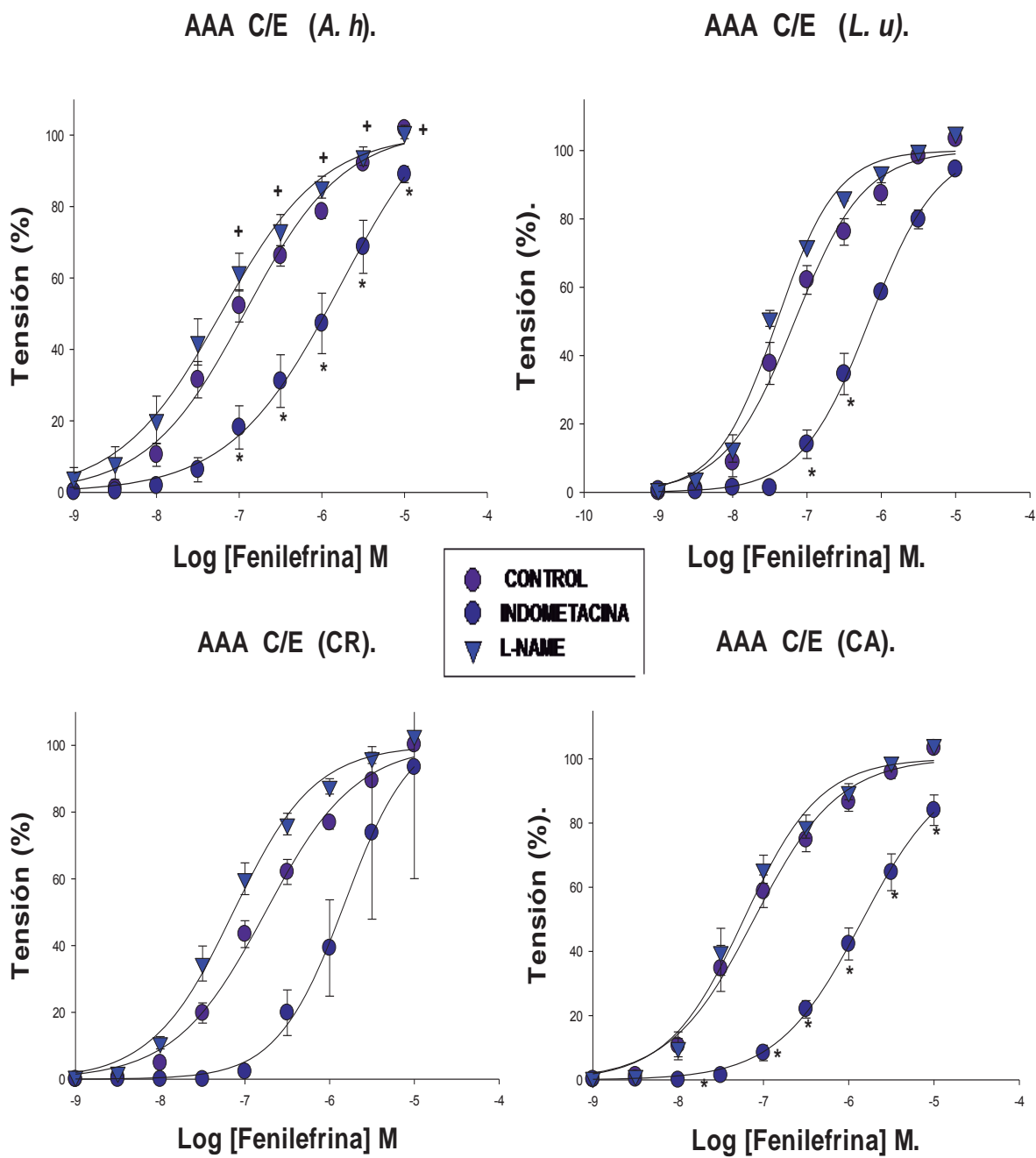


Figura 7: Curvas concentración- respuesta a feni en AAA con endotelio de ratas hembras. Cada punto representa el promedio \pm EE de cinco experimentos. **(A)** tratamiento con extracto de *A. h*; **(B)** tratamiento con extracto de *L. u*; **(C)** buffer de fosfatos y **(D)** agua. * $P \leq 0.05$ Control vs Indometacina. + $P \leq 0.05$ Control vs L-NAME.

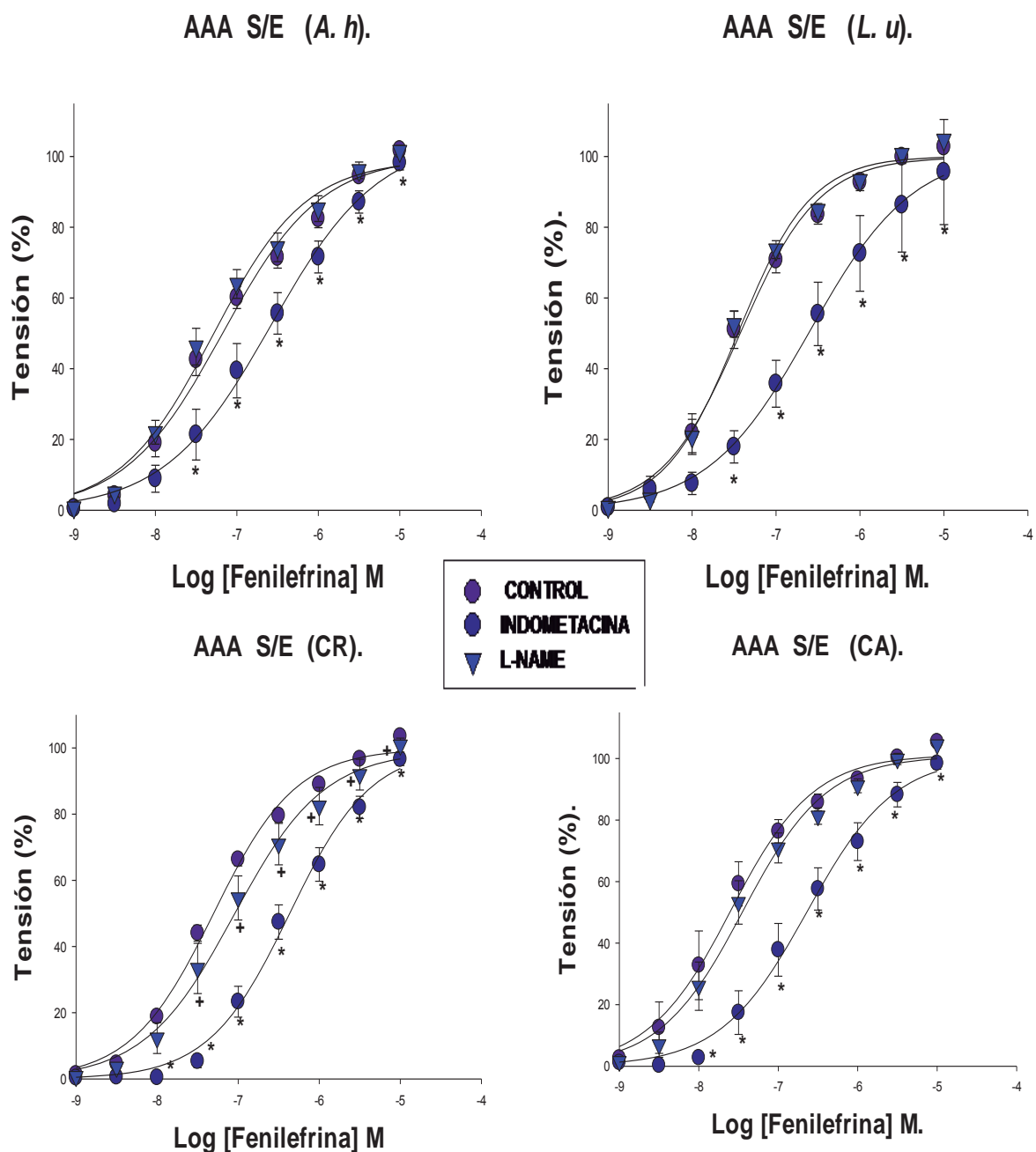


Figura 8: Curvas concentración- respuesta a feni en AAA sin endotelio de ratas hembras. Cada punto representa el promedio \pm EE de cinco experimentos. **(A)** tratamiento con extracto de *A. h.*; **(B)** tratamiento con extracto de *L. u.*; **(C)** buffer de fosfatos y **(D)** agua. * $P \leq 0.05$ Control vs Indometacina. $\dagger P \leq 0.05$ Control vs L-NAME.

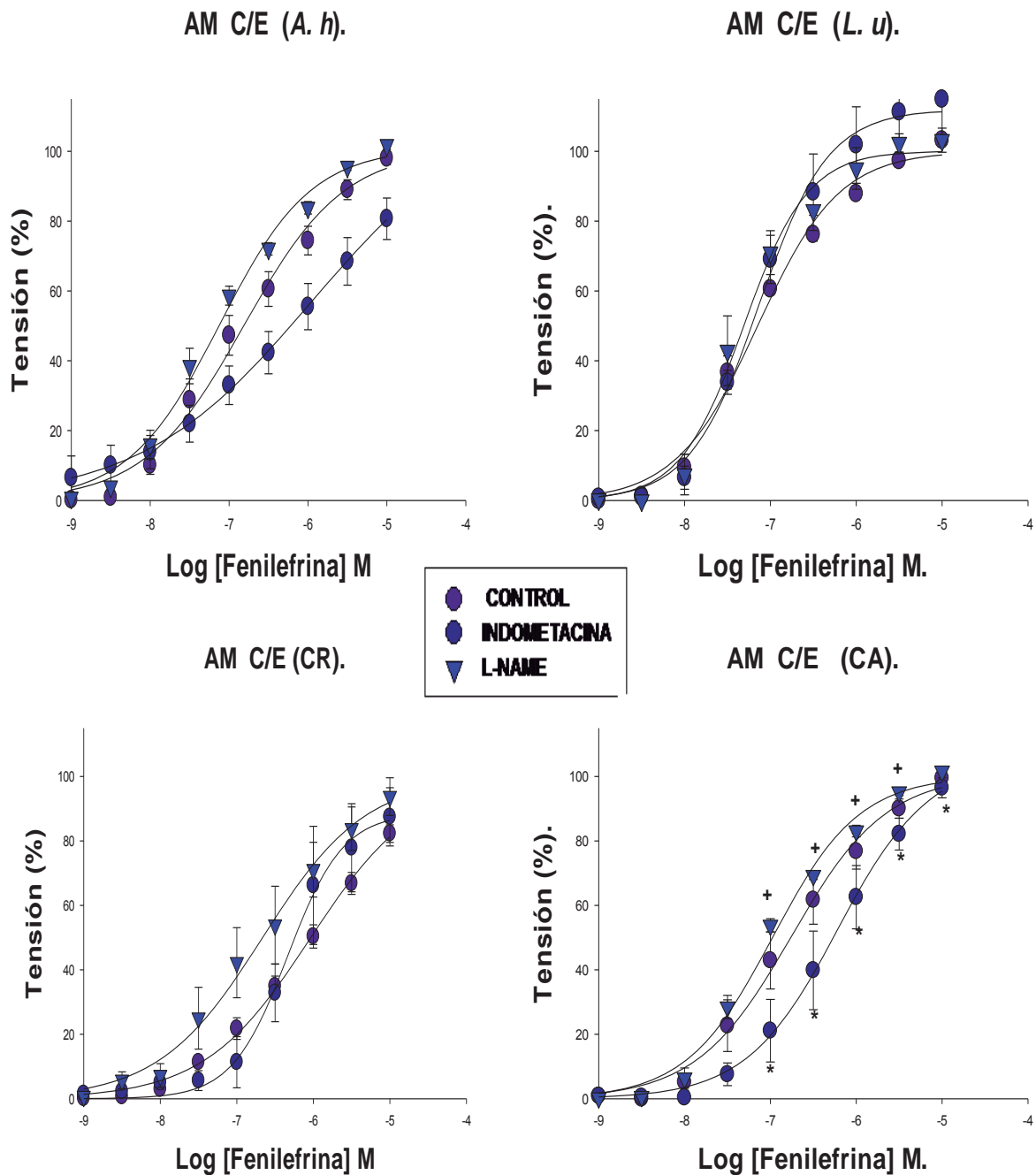


Figura 9: Curvas concentración- respuesta a feñi en AM con endotelio de ratas hembras. Cada punto representa el promedio \pm EE de cinco experimentos. **(A)** tratamiento con extracto de *A. h.*; **(B)** tratamiento con extracto de *L. u.*; **(C)** buffer de fosfatos y **(D)** agua. * $P \leq 0.05$ Control vs Indometacina. + $P \leq 0.05$ Control vs L-NAME.

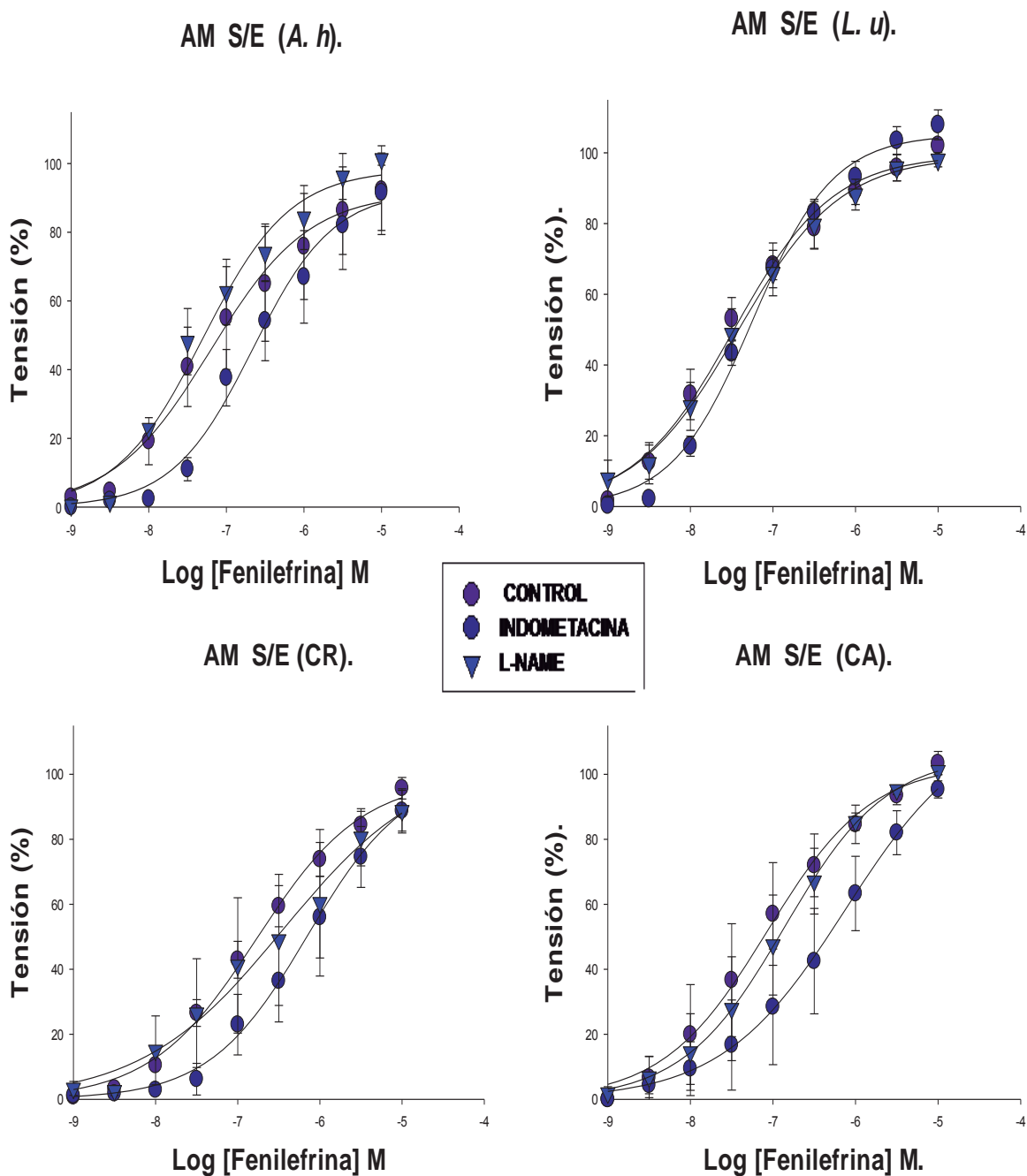


Figura 10: Curvas concentración- respuesta a feeni en AM sin endotelio de ratas hembras. Cada punto representa el promedio \pm EE de cinco experimentos. (A) tratamiento con extracto de *A. h*; (B) tratamiento con extracto de *L. u*; (C) buffer de fosfatos y (D) agua. * $P \leq 0.05$ Control vs Indometacina. * $P \leq 0.05$ Control vs L-NAME.

Tabla 3. Contracción máxima (E_{max}) expresada en gramos de las arterias de ratas hembras aorta torácica (AAT), aorta abdominal (AAA) y mesentérica (AM) con y sin endotelio tratadas con extracto de fibra soluble de *Amaranthus hypochondriacus* (A.h), *Linum usitatissimum* (L.u), buffer (CR) y agua (CA).

TRATAMIENTO	TEJIDO					
	AORTA TORÁCICA (AAT)		AORTA ABDOMINAL (AAA)		MESENTÉRICA (AM)	
	E_{max} (g)		E_{max} (g)		E_{max} (g)	
	Con endotelio	Sin endotelio	Con endotelio	Sin endotelio	Con endotelio	Sin endotelio
A.h	2.07±0.31	3.04±0.27	2.99±0.25	3.50±0.32	1.51±0.18	1.64±0.25
L. u	2.16±0.33	1.67±0.35	2.38±0.62	1.87±0.12	1.38±0.09	1.03±0.23
CR	2.17±0.24	3.66±0.42	2.43±0.22	3.28±0.22	1.65±0.48	1.16±0.26
CA	2.18±0.25	2.68±0.26	3.41±0.30	3.13±0.30	1.85±0.28	1.00±0.22

En la fig. 5A existe diferencia significativa entre la curva control (feni) y la curva con L-Name. En la fig. 5B se observa en la curva de indometacina un ligero desplazamiento hacia la derecha respecto a la curva control pero no es significativo; por lo que respecta a la curva con L-Name puede apreciarse un desplazamiento hacia la izquierda sin alcanzar niveles de significancia. En la fig. 5C el desplazamiento hacia la izquierda en la curva con L-Name es muy discreto y estadísticamente no importante. Mientras que, con indo hay un desplazamiento hacia la derecha y de mayor magnitud, siendo éste estadísticamente significativo con respecto al control. En la fig. 5D el comportamiento arterial tanto con indo como con L-Name es significativo respecto al control, siendo más evidente en la curva con L-Name.

En la fig. 6 incisos A, B, C y D en ninguna de las curvas de los diferentes tratamientos hay diferencia significativa y visiblemente el comportamiento entre las curvas también es similar.

En la fig.7A tanto en la curva con indo como en la curva con L-Name hay diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, el desplazamiento es más notorio con indo (hacia la derecha). En la fig. 7B visiblemente existe un desplazamiento hacia la derecha de la curva con indo de magnitud considerable, aunque estadísticamente significativo solo en dos puntos. En la fig. 5C en la curva con indometacina se observa un claro desplazamiento hacia la derecha el cual es estadísticamente importante. En la fig. 7D el desplazamiento entre las curvas es evidente, sin embargo, estadísticamente no son importantes.

En la fig.8 incisos A, B y C el efecto del L-Name es similar al control y sin diferencia significativa, mientras que en el inciso D hay un desplazamiento hacia la derecha que estadísticamente es significativo, de igual manera en la fig.8 incisos A y D se observa un evidente desplazamiento de la curva con indo hacia la derecha y que es importante estadísticamente.

En la fig.9A con L-Name se observa un ligero desplazamiento hacia la izquierda, mientras que con indo hay un desplazamiento más marcado hacia la derecha, aunque estadísticamente ninguno de los dos es significativo. En la fig.9B No se observan modificaciones cuando el tejido arterial es tratado con L-name y/o indometacina. En la fig.9C existen desplazamientos estadísticamente significativos tanto a la derecha como a la izquierda en las curvas con indo y con L-Name.

En la fig.9D los desplazamientos observados en las curvas tanto con indo como con L-Name no son significativos, cabe destacar que el desplazamiento observado con indometacina es hacia la izquierda de la curva control.

En la fig.10 incisos A, B, C y D el comportamiento de las curvas tanto con indo como con L-Name son similares al control y estadísticamente no son significativos.

Los Emax observados (tabla 3) al comparar los controles con el grupo tratado con extracto de *A.h* independientemente de la región anatómica siguen el mismo patrón puesto que, en presencia de endotelio hay una disminución del Emax en el grupo tratado con respecto a los controles, mientras que, en ausencia de endotelio este efecto se revierte.

Al comparar los controles con respecto al grupo tratado con extracto de *Lu* se observa un descenso en el Emax, independientemente de la región anatómica y de la presencia de endotelio.

VI. DISCUSIÓN

La fibra es un residuo orgánico insoluble se encuentra formando la pared celular vegetal, compuesta de celulosa, hemicelulosa, pectina, ceras y algunas proteínas, la fibra puede ser de carácter soluble o insoluble. Este componente es resistente a la degradación por las enzimas del intestino y puede ser degradado por las bacterias intestinales. En el presente trabajo, se extrajo la fibra soluble de las semillas *Amaranthus hypochondriacus* y de *Linum usitatissimum* obteniéndose un rendimiento de fibra soluble diferencial de 3.9 % y 1.5 % respectivamente. Se ha reportado para *Amaranthus hypochondriacus* hasta un 14.3% de fibra cruda (2), sin embargo, no se tienen referencias respecto a fibra soluble. Asimismo, se sabe que el contenido de fibra para *Linum usitatissimum* es: fibra cruda 30% y fibra soluble 10% (37). Cabe destacar que el consumo del extracto por los animales en experimentación fue también diferente, presentando mayor ingesta los animales tratados con extracto de *Amaranthus hypochondriacus* respecto a los que recibieron extracto de *Linum usitatissimum*, lo que podría estar asociado al aumento en la viscosidad de este último, mientras que, el extracto de *Amaranthus hypochondriacus* es completamente líquido. El contenido de fibra podría explicar porque la viscosidad de ambos extractos difiere, dado que las condiciones de extracción no son un factor que interfiera en el rendimiento de fibra soluble de ambas semillas.

Para descartar la posibilidad de que el buffer de extracción influya en el efecto biológico, se introdujo un grupo control “relativo” (CR) el cual fue tratado con buffer y contrastado con un control (consumió solo agua) “absoluto” (CA), donde no se obtuvieron diferencias significativas, aduciendo con ello que, el contenido de esta sal no influye en la reactividad vascular. Por lo cual, el o los efectos observados son atribuibles al tratamiento.

Las curvas concentración-respuesta a fenilefrina inducidas en los lechos vasculares aórtico torácico, aórtico abdominal y mesentérico mostraron que el efecto máximo de contracción (Emax) en los grupos tratados con extracto de fibra soluble de *Amaranthus hypochondriacus* presentaron un discreto descenso, mientras que, en el grupo tratado con el mismo extracto pero en ausencia de endotelio hay un ligero aumento en el valor de Emax. En tanto que, el extracto de fibra soluble de *Linum usitatissimum* presentó un efecto vasocontráctil manera independiente del endotelio, exhibiendo un discreto descenso tanto en ausencia

como en presencia de endotelio con respecto al control. Lo anterior sugiere que el extracto de amaranto tiene efecto relajante sobre el músculo liso vascular de manera dependiente del endotelio, donde dos sistemas podrían estar implicados, por un lado el óxido nítrico y por el otro, los prostanoideos. Por lo que respecta al extracto de linaza, exhibió efecto relajante de manera independiente de endotelio, sugiriendo que eventos relacionados con canales iónicos podrían estar participando.

A nivel endotelial dos sistemas importantes coadyuvan al mantenimiento de la homeostasis vascular, por un lado la síntesis de óxido nítrico (NO) que activa un mecanismo modulado por guanilciclase produciendo relajación, por lo que, un déficit en la síntesis de NO favorece la vasoconstricción. Por otro lado, las enzimas ciclooxigenasas (COX) que sintetizan prostanoideos, prostaciclina (vasorelajante) y tromboxano (vasopresor). Ambos sistemas pueden ser inhibidos específicamente, por un lado la ruta del NO con L-name y por otro, fármacos del tipo analgésicos antipiréticos no esteroideos como la indometacina pueden inhibir de las ciclooxigenasa y disminuir la síntesis de los derivados prostanoideos y favorecer la vasoconstricción (43). Ambos inhibidores constituyen herramientas de utilidad farmacológica.

Los tratamientos con los extractos fibra soluble de amaranto y de linaza aumentan el efecto contráctil de las arterias aorta (torácica y abdominal) y mesentérica en presencia de L-Name. En este mismo sentido, las fibras solubles de los extractos la vasoconstricción en presencia de indometacina.

En el análisis de las curvas contracción-respuesta de las arterias aorta (segmentos torácicos, abdominal) y mesentérica provenientes de animales tratados con extracto de amaranto y/o linaza en presencia y ausencia de L-Name, se mostró un desplazamiento a la izquierda de la curva control, este no fue estadísticamente importante al compararlo con el control por lo que se sugiere que el efecto inducido tanto por el extracto de fibra solubles de amaranto o el extracto de fibra soluble de linaza no están asociadas al sistema NO. Sin embargo, NO es sólo uno de los agentes vasodilatadores, parte de la función vasodilatadora está explicada por los derivados prostanoideos, en este caso en particular, la respuesta de los vasos sanguíneos expuestos a indometacina mostró un desplazamiento a la derecha de la curva control cuando los diferentes lechos vasculares de animales tratados con extracto de fibra soluble de amaranto fueron examinados, sugiriendo con ello que la vía de las ciclooxigenasas está participando, sin poder hasta ahora

discernir si un prostanoide y/o la prostaciclina son responsables de inducir este efecto bajo el tratamiento con extracto de fibra soluble de amaranto.

Los efectos descritos anteriormente precisan de la absorción de la fibra soluble y/o un componente producto de su metabolismo y sin embargo es claro la fibra soluble no se puede absorber a nivel intestinal, pero es sustrato para que las bacterias del intestino induzcan el proceso de fermentación cuyos principalmente productos son los ácidos grasos de cadena corta acetato , propionato y butirato, estos además son fermentables y pueden ser absorbidos desde los enterocitos, para lo cual se han propuesto dos mecanismos de transporte, por difusión de los ácidos grasos de cadena corta protonados o por intercambio de aniones. Los productos absorbidos son metabolizados por las células del epitelio colónico (butirato) mientras que en el hígado se metaboliza acetato, propionato y butirato (42). Estos productos de la fermentación de los carbohidratos pueden ser los responsables de los resultados encontrados sobre el músculo liso vascular, y hasta la fecha no se han encontrado reportes del efecto de acetato, propionato y butirato sobre la reactividad vascular.

VII. CONCLUSIONES

Los extractos de fibra soluble de *Amaranthus hypochondriacus* y *Linum usitatissimum* disminuyen la respuesta contráctil de músculo liso vascular.

En el grupo de animales de experimentación tratados con extracto de fibra soluble de *Amaranthus hypochondriacus* hay una disminución en la respuesta contráctil inducida por fenilefrina, este efecto parece ser dependiente del endotelio e independiente de la vía del óxido nítrico, y donde la ruta de las ciclooxygenasas podría estar participando.

En el grupo de animales de experimentación tratados con extracto de fibra soluble de *Linum usitatissimum* hay una disminución en la respuesta contráctil inducida por fenilefrina, efecto al parecer independiente del endotelio.

VIII. PERSPECTIVAS

Explorar la vía bioquímica de las ciclooxigenasas ya sea bloqueando selectivamente cada una de las sustancias vasodilatadoras o cada una de las sustancias vasoconstráctiles para saber cuáles son las que están interviniendo de manera predominante a la hora de que se bloquea dicha vía con el inhibidor enzimático indometacina.

Cambiar el vehículo de administración, así como también cambiar el tiempo y cantidad de administración.

Probar con alguna(s) otra(s) sustancia(s) presente(s) en las semillas de Amaranto y Linaza.

Cambiar el modelo experimental.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Alvírez, A.M. González, B.E. y Jiménez, Z.S. 2002. Tendencias en la producción de alimentos: Alimentos funcionales. <http://www.medigraphic.com/>
- 2.-Arellano, M. Albarracín, G. y Fernández, S. 2004. Estudio comparativo agronómico y nutricional de dos especies de amarantos. *ØYTON*; 199- 203
- 3.- Arias, I. 2009. Linaza. <http://es.shvoong.com/>
- 4.-Buss F., Spudich G. y Kendrick-Jones J. 2004. Myosin VI: cellular functions and motor properties. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 20: 649–676
- 5.-Cabrera, J.L. y Cárdenas F.M. 2006. Importancia de la fibra dietética para la nutrición humana. <http://bvs.sld.cu/>
- 6.-Centelles, J.J. Esteban, C. e Imperial, S. 2004. Óxido nítrico: un gas tóxico que actúa como regulador de la presión sanguínea. *Offarm: Farmacia y Sociedad.* 23 (11): 96-102.
- 7.-Chaturvedi, K., y Sarkar, D.K. 2008. Alteration in G proteins and prolactin levels in pituitary after ethanol and estrogen treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 32 (5): 806-813.
- 8.-Dubravcic, L.A. 2008. Óxido nítrico... ¿noble o villano? <http://www.indexmedico.com/>
- 9.-Durazo, F.D. 2007. El óxido nítrico en medicina. *Gac Méd Méx.* 143 (5):401-405.
- 10.-Escaff, M.G. Saavedra, G.D. y Blanco, C.M. 2006. La demanda por alimentos funcionales fuentes de nutraceuticos. <http://www.inia>
- 11.-Fonnegra, R.G. y Jiménez, S.C. 2007. Plantas medicinales aprobadas en Colombia. 2ª edición. Editorial Universidad de Antioquía. Colombia p.161. <http://books.google.com.mx/>

- 12.-Foskett, J.K., White, C. y Cheung, K.H. 2007. Inositol triphosphate receptor Ca²⁺ release channels. *Physiol Rev.* 87 (2): 593-658.
- 13.-Freitas, L. 2010. La Sagrada Semilla. *Revista* 2010. # 41. <http://www.revista2010.com.ar/>
- 14.- Galindo, A.E. "El amaranto. Una opción viable de alimento y cultivo". <http://www.cucba.udg.mx/>
- 15.-Gao, Y.,Ye, L.H. y Kishi, H. 2001. Myosin light chain Kinase as a multifunctional regulatory protein of smooth muscle contraction. *IUBMB Life* 51 (6): 337-344.
16. - García, P. P. y Velasco G.C. 2007. Evolución en el conocimiento de la fibra. *Nutr. Hosp.* 22 (2): 20-25.
- 17.-Gorocica, P. Chávez, R. Lascurain, R. Espinosa, B. y Zenteno, E.1999. Óxido nítrico, una molécula multifuncional. p. 300-4. <http://www.medigraphic.com/>
- 18.-Guyton, A.C. Hall, J.E. 2000. *Tratado de Fisiología Médica. Contracción y excitación del músculo liso.* 10ma edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, D.F. p.103-112.
- 19.-Hardman, J.G. Limbird, L.E. y Molinoff, P.B. 1996. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Catecolaminas, fármacos simpaticomiméticos y antagonistas de los receptores adrenérgicos.* Vol.I. 9na edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, D.F.. p.229-30, 247.
- 20.- <http://gut.bmj.com/>
- 21.- <http://upload.wikimedia.org/>
- 22.- Judge, D.E. Lo que usted debe saber sobre los nutracéuticos. www.femalepatient.com/
- 23.-Katzung, B. y Trevor, A.J. 1993. *Pharmacology. Adrenoreceptor Stimulants.* 3ra edición. A LANGE medical book. United States of America. p. 51-57.
- 24.-Katzung, B. 2005. *Farmacología Básica y Clínica. Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos relacionados.* 9na edición. Editorial Manual Moderno. México, D.F. p. 123-6, 300-4.

- 25.- Linum usitatissimum. 2010. <http://es.wikipedia.org/>
- 26.-Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P.Kaiser, C.A. Krieger, M. Scott, M.P.Zipursky, S. y Darnell, J. 2005. Biología Celular y Molecular. 5a. Edición. Editorial Médica Panamericana .Buenos Aires. p .972.
- 27.-López, G.G. 2006. Los árboles y arbustos de la Península Ibérica e Islas Baleares. Vol. II. 2ª. Edición. Editorial Mundi prensa . México, D.F. p. 1108. <http://books.google.com.mx/>
- 28.-Nesbitt, P.D. y Thompson, U.L. 1997. Los lignanos de fabricación casera y productos comerciales que contienen semillas de lino. Routledge. 29 (3). <http://translate.google.com.mx/>
- 29.-Pamplona, J.D. 1995. Plantas que curan. Editorial SAFELIZ . Madrid, España. p. 76. <http://books.google.com.mx/>
- 30.-Pamplona, J.D. 2006. Salud por las plantas medicinales. 1ª edición. Madrid, España. p.250. <http://books.google.com.mx/>
- 31.-Paredes, O. y Valverde, M. E. 2006. Los recursos nutraceuticos y medicinales que Mesoamérica le ha dado al mundo.CINVESTAV V25 N3: 65-73.
- 32.-Pastelín, G.H. Del Valle, L.M. Tenorio, F.A. y Torres, J.C. 2007. II. Participación del óxido nítrico en la fisiopatología cardiovascular. Gac Méd Méx. 143 (5): 406-408
- 33.-Pitchford, P. 2007. Sanando con alimentos integrales. Tradiciones asiáticas y nutrición”. <http://books.google.com.mx/>
- 34.-Roberts, A.J. O'Brien, M.E. y Subak, G.S. 2003. Enciclopedia de la Medicina Ortomolecular. Nutraceuticos. Editorial Robin Book . Barcelona, España. p. 163 <http://books.google.com.mx/books>
- 35.-Sánchez, H.B. 2003. Mecanismo de acción del óxido nítrico en el organismo y su acción como agente terapéutico. p.72-6. México, D.F. <http://www.medigraphic.com/>
- 36.-Saraví, F. 2007. El músculo liso vascular. <http://fcm.uncu.edu.ar/>
- 37.-Serna, S.O. 2010. Alimentos nutraceuticos “futuro de nuestra alimentación”. <http://fruitlifesa.com/>

- 38.-Shinji. 2008. Amaranto medicina natural contra males cardiovasculares. <http://ciudadania-express.com/>
- 39.-Solano, M. y Acosta, P. 2007. Botánica general, Ed. Universidad Técnica Particular de la Loja. p. 97 – 98
- 40.-Taltavull, M. 2006. Comer bien y vivir mejor. 1ª edición. Editorial LEA . Buenos Aires, Argentina. p. 79. <http://books.google.com.mx/>
- 41.- Toso, M. Semilla de lino: un fármaco natural de múltiples aplicaciones. <http://es.shvoong.com/>
- 42.-Valenzuela, A.B. y Maiz, A.G. 2006. El rol de la fibra dietética en la nutrición enteral. Rev Chil Nutr. 33 (2): 342-351 <http://www.scielo.cl/>
- 43.- Lorenzo, P. Moreno, A. Lizasoain, I. Ieza, J.C. Moro, M.A. y Portolés, A. 2009. Farmacología Básica y Clínica. 18ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid. p.140, 151, 157, 525, 527.
- 44.- Lorenzo, P. Moreno, A. Lizasoain, I. Ieza, J.C. Moro, M.A. y Portolés, A. 2009. Farmacología Básica y Clínica. Farmacología de los eicosanoides. 18ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid. p.501-6.
- 45.-Lorenzo, P. Moreno, A. Lizasoain, I. Ieza, J.C. Moro, M.A. y Portolés, A. 2009. Farmacología Básica y Clínica. Neurotransmisión adrenérgica. Sistema Nervioso Simpático: Fármacos simpaticomiméticos. 18ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid. p.148-150.
- 46.-Wong, J.M. y Jenkins, D.J. 2007. Carbohydrate digestibility and metabolic effects. J.Nutr. 137;2539S – 2546S
- 47.-Zhang, H.L. Zhao, M. y Jiang, H.K. 2010. Alterations in aortic vasomotor function in rats with chronic heart failure and its mechanism. Sheng Li Xue Bao. 25; 62(4):317-324
- 48.-Zhang, Z., Austin, S.C. y Smyth, E. M. 2001. Glycosylation of the human prostacyclin receptor: role in ligand binding and signal transduction. Mol. Pharmacol. 60 (3): 480-487.

49.-Zheng B., Han M., Bernier M., y Wen J.K. 2009. Nuclear actin and actin-binding proteins in the regulation of transcription and gene expression. FEBS J. 276; 10: 2669–2685.

50.-Zudaire, M. 2009. Semillas de lino: un remedio casero contra el colesterol. <http://www.consumer.es/>

X. APÉNDICE

APÉNDICE 1

Procedimiento para la preparación del buffer de fosfatos pH 7.4

Nombre del compuesto	Fórmula química	Concentración (mol/L)
Cloruro de sodio (Productos Químicos Monterrey)	NaCl	0.137
Cloruro de potasio (Productos Químicos Monterrey)	KCl	0.00268
Fosfato de sodio monobásico, monohidratado, cristal. (J.T.Baker)	NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	0.010
Fosfato de potasio monobásico, cristal. (J.T.Baker)	KH ₂ PO ₄	0.00176

- 1.- Pesar las sales y disolver en agua destilada.
- 2.- Ajustar pH hasta 7.4 con NaOH 10 N.
- 3.- Aforar y conservar a 4-8°C.

APÉNDICE 2.

Procedimiento para la preparación de la solución fisiológica de Krebs.

Nombre del compuesto.	Fórmula química.	Concentración (mol/L).
Cloruro de sodio, cristal. (J.T.Baker)	NaCl	0.118
Dextrosa. (Química Meyer)	C ₆ H ₁₂ O ₆	0.012
Bicarbonato de sodio. (J.T.Baker)	NaHCO ₃	0.025
Cloruro de potasio, cristal. (J.T.Baker)	KCl	0.0047
Sulfato de magnesio, cristal. (Mallinckrodt AR)	MgSO ₄ · 7 H ₂ O	0.00118
Fosfato de potasio monobásico, cristal. (J.T.Baker)	KH ₂ PO ₄	0.0018
EDTA . (Mallinckrodt AR)	C ₁₀ H ₁₄ O ₈ N ₂ Na ₂ · 2 H ₂ O	0.0000269
Cloruro de calcio, dihidrato. (Mallinckrodt AR)	CaCl ₂ · 2H ₂ O	0.00252

Preparar la solución fisiológica de Krebs de acuerdo a la cantidad requerida para cada experimento.

APÉNDICE 3.

Procedimiento para la preparación de pancreatina al 10%.

La pancreatina es una combinación de tres enzimas digestivas: la lipasa (que contribuye a la digestión de las grasas), la proteasa (que ayuda a digerir las proteínas) y la amilasa (que degrada los azúcares); sin embargo para que pueda llevar a cabo estas funciones debe encontrarse a un pH de 6.8-8.5.

La pancreatina es muy utilizada para curar la indigestión, pérdida del apetito, disfunción del sistema digestivo por la enfermedad de de glándula pancreática e indigestión causada por diabetes.

Se pesan 10 g de pancreatina (SIGMA) por cada 100 mL de buffer de fosfatos.

APÉNDICE 4.

Procedimiento para la preparación de los antagonistas e inhibidores enzimáticos

Un antagonista es una molécula, la mayoría de las veces sintética, que tiene por objetivo bloquear la función biológica de una molécula natural al evitar la unión de una hormona normal (mensaje) con su receptor, modificando así la respuesta a dicha hormona.

La rauwolscina ($C_{21}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$, SIGMA) es un antagonista α adrenérgico, que presenta mayor afinidad por los receptores α_2 que α_1 . Se prepara a una concentración 1×10^{-3} M.

El propranolol ($C_{16}H_{21}NO_2 \cdot ClH$, ALDRICH) es un antagonista β adrenérgico, que posee igual afinidad tanto por los receptores β_1 y β_2 . Se prepara a una concentración 1×10^{-3} M.

La indometacina ($C_{19}H_{16}ClNO_4$, SIGMA) se prepara a una concentración 1×10^{-3} M, pero como no es soluble en agua, se debe preparar primero una solución de bicarbonato de sodio 0.1 M ($NaHCO_3$, J.T. Baker).

El L-Name (N-Nitro-L-Arginina) es un derivado estructural del aminoácido L-Arginina, cuya función es inhibir a la NOS lo que trae como consecuencia la disminución en la síntesis de NO. Se prepara a una concentración 1×10^{-2} M.

APÉNDICE 5.

Procedimiento para la preparación de la fenilefrina (SIGMA-ALDRICH).

La solución madre de fenilefrina ($C_9H_{13}NO_2ClH$) se prepara a una concentración de 1×10^{-2} M. De esa solución madre se realizan diluciones de medio logaritmo hasta feni 1×10^{-7} M.