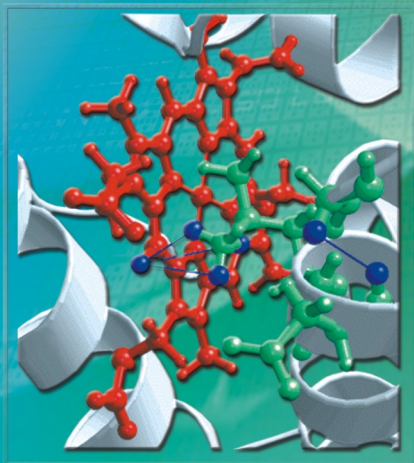


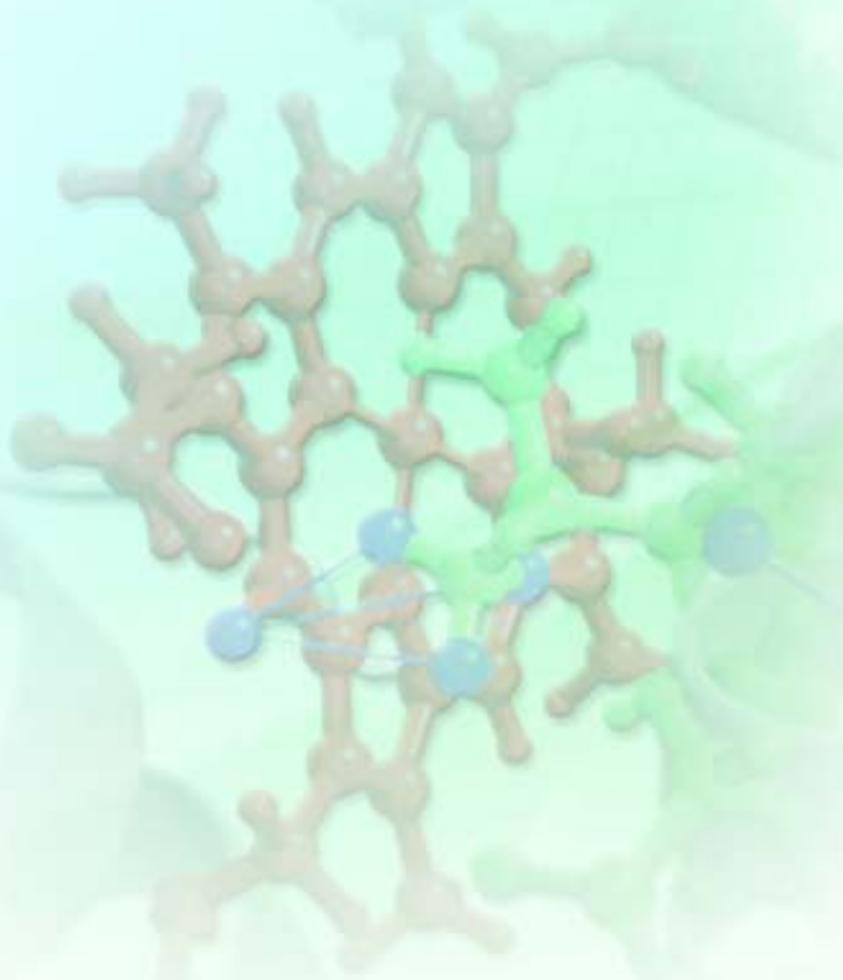
BIOQUÍMICA HUMANA



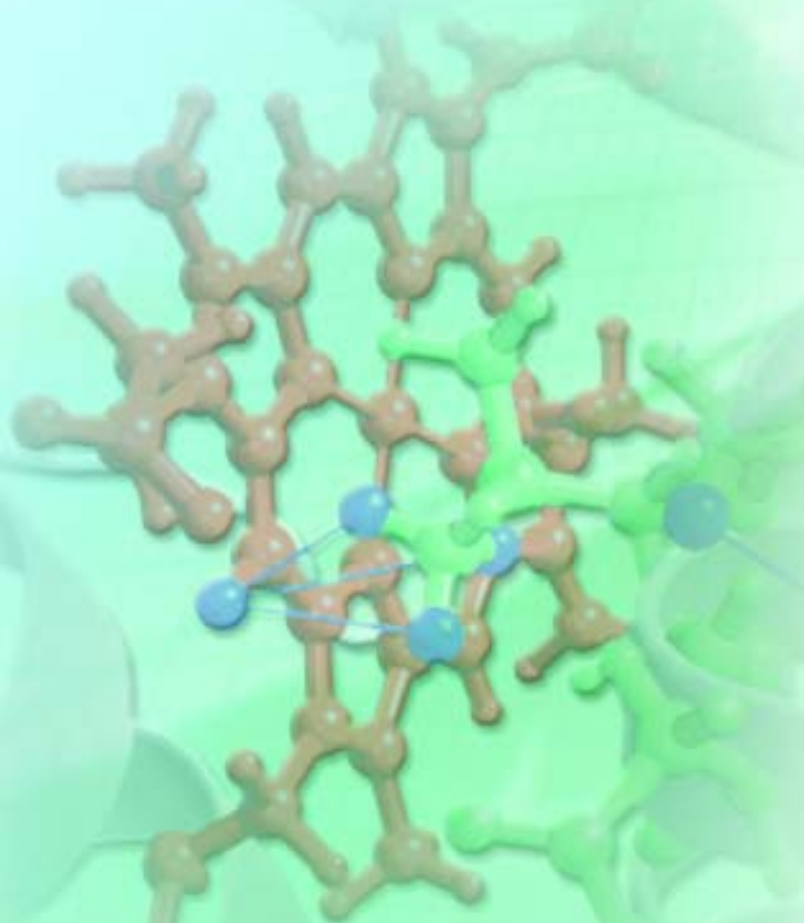
Cardellá - Hernández

Editorial Ciencias Médicas

BIOQUÍMICA HUMANA



BIOQUÍMICA HUMANA



La Habana, 2007

Cardellá Rosales, Lidia.

Bioquímica humana/Lidia Cardellá
Rosales y colaboradores. La Habana:
Editorial Ciencias Médicas, 2007.

xiv., 332 p.: il., tab.

Bibliografía al final del libro.

ISBN 959-212-238-3

QU 4

1. BIOQUIMICA/educación

Edición: Lic. Daisy Bello Álvarez

Diseño interior y cubierta, emplante e ilustración: D.I. José Manuel Oubiña González

© Lidia Cardellá Rosales, 2007

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2007

Editorial Ciencias Médicas

Calle I No 202 esquina a Línea, El Vedado

Ciudad de La Habana

10400, Cuba

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Teléfonos: 832 5338, 838 3375

Autores

Dra. Lidia Cardellá Rosales

Doctora en Ciencias Biológicas. Profesora de Mérito.
Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Titular
Consultante del Departamento de Bioquímica de la Escuela
Latinoamericana de Medicina de La Habana (ELAM).

Dr. Rolando Hernández Fernández

Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Titular
del departamento de Bioquímica del Instituto de Ciencias Básicas
“Victoria de Girón”, ISCM-H.

Dra. Celia Upmann Ponce de León

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Bioquímica
Clínica. Profesora Titular Consultante del departamento de Bioquímica
del Instituto de Ciencias Básicas “Victoria de Girón”, ISCM-H.

Dr. Agustín Vicedo Tomey

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Bioquímica
Clínica. Profesor Titular del departamento de Bioquímica del Instituto de
Ciencias Básicas “Victoria de Girón”, ISCM-H.

Dr. Simón Sierra Figueredo

MSc. Educación Médica Superior. Especialista de II Grado en
Bioquímica Clínica. Profesor Titular de la Vicerrectoría de desarrollo del
ISCM-H.

Dra. Estrella Rubio Bernal

Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Auxiliar del
departamento de Bioquímica de la Escuela Latinoamericana
de Medicina de La Habana (ELAM).

Dr. Raúl Fernández Regalado

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Bioquímica
Clínica. Profesor Titular del Instituto de Ciencias Básicas “Victoria de Girón”.

. . . yo sé que la palabra Bioquímica produce determinados reflejos condicionados en nuestros estudiantes. Y cuando los vemos traumatizados por la Bioquímica, horrorizados por la Bioquímica, decimos: ¿Cómo es posible, siendo tan interesante, tan maravillosa y tan útil la Bioquímica?”

Fidel Castro Ruz

Índice



Capítulo 1

La ciencia bioquímica y la disciplina Bioquímica/ 1

- Objeto de estudio de la bioquímica/ 1**
- La disciplina Bioquímica en el plan de estudio del licenciado en enfermería/ 2**
- Categorías, principios y conceptos generales/ 2**
 - Categorías/ 2
 - Principios/ 3
 - Conceptos generales/ 4
- Habilidades intelectuales/ 4**
- Método de estudio de la bioquímica/ 6**
- Resumen/ 7**
- Ejercicios/ 7**



Capítulo 2

Introducción al estudio de las biomoléculas/ 9

- Características generales de las biomoléculas / 9**
- Enlaces químicos/ 10**
 - Enlace iónico/ 10
 - Enlace covalente/ 10
- Interacciones débiles/ 10**
 - Puente de hidrógeno/ 11
 - Interacciones hidrofóbicas/ 11
 - Interacciones electrostáticas/ 11
 - Fuerzas de Van der Waals/ 11
 - Grupos funcionales presentes en las biomoléculas/ 11
 - Grupo hidroxilo / 12
 - Grupo carbonilo/ 12
 - Grupo carboxilo/ 12
 - Grupo sulfhidrilo/ 13
 - Grupo amino/ 13
 - Amidas/ 13

Agrupaciones derivadas/ 13

- Hemiacetales/ 13
- Acetales/ 14
- Ésteres/ 14
- Éter/ 15
- Tioéster/ 15
- Amida/ 15
- Anhídrido de ácido/15
- Isomería/ 16
- Isomería estructural/ 16
- Isomería espacial/ 17
- Series estéricas D y L/ 19
- Conformaciones distintas de las moléculas/ 20
- Agua como disolvente en los organismos vivos/ 21
- Ácidos y bases/ 21
- Resumen/ 24
- Ejercicios/ 24



Capítulo 3

Estructura y función de los precursores de macromoléculas/ 27

Aminoácidos/ 27

- Funciones de los aminoácidos/ 30
- Clasificación de los aminoácidos/ 30
- Propiedades eléctricas de los aminoácidos/ 31
- Interacciones entre grupos de las cadenas laterales(R) de los aminoácidos/ 32
- Enlace peptídico/ 32

Monosacáridos/ 33

- Funciones de los monosacáridos/ 36
- Formación del enlace glicosídico/ 36

Nucleótidos/ 37

- Clasificación de los nucleótidos/ 38
- Función de los nucleótidos/ 38
- Nomenclatura de los nucleótidos/ 39
- Formación del enlace fosfodiéster/ 39

Resumen/ 40

Ejercicios/ 41



Capítulo 4

Estructura y función de los lípidos/ 43

Clasificación de los lípidos/ 43

Ácidos grasos/ 44

Ceras/ 46

Acilgliceroles/ 46

Fosfátidos de glicerina/ 47

Esfingolípidos/ 48

Terpenos/ 49

Esteroides/ 49

Funciones de los lípidos/ 50

Membranas biológicas/ 51

Componentes de las membranas biológicas/ 51

Mecanismos de transporte/ 52

Resumen/ 54

Ejercicios/ 55



Capítulo 5

Proteínas/ 57

Péptidos y proteínas/ 57

Estructura de los péptidos/ 58

Importancia biomédica/ 58

Estructura de las proteínas/ 59

Nivel primario/ 59

Nivel secundario/ 59

Nivel terciario/ 61

Nivel cuaternario / 63

Relación estructura-función/ 63

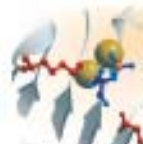
Propiedades de las proteínas/ 67

Desnaturalización/ 67

Propiedades físico-químicas/ 68

Resumen/ 69

Ejercicios/ 70



Capítulo 6

Biocatalizadores/ 71

Reacciones químicas y catalizadores/ 71

Sistemas biocatalíticos/ 75

Mecanismo básico de acción de las enzimas/ 75

Centro activo/ 76

Clasificación y nomenclatura de las enzimas/ 78

Clasificación/ 78

Nomenclatura/ 79

Cinética de las reacciones enzimáticas/ 81

Efecto de la concentración de la enzima/ 82

Efecto de la concentración de sustrato/ 82

Efecto de la concentración de cofactores/ 84

Efecto del pH/ 85

Efecto de la temperatura/ 85

Inhibición enzimática/ 85

Efecto de los inhibidores/ 85

Regulación enzimática/ 87

Regulación alostérica/ 88

Modificación covalente/ 89

Isoenzimas/ 90

Organización de las enzimas/ 91

Cofactores enzimáticos/ 92

Coenzimas y vitaminas/ 92

Resumen/ 97

Ejercicios/ 98



Capítulo 7

Respiración celular/ 99

Las necesidades energéticas del organismo/ 99

Fuentes de energía/ 100

Reacciones de oxidación-reducción/ 101

Energía asociada a las reacciones redox/ 102

La hidrólisis de las macromoléculas/ 103

Formación de los metabolitos comunes/ 103

Vía degradativa final común: la respiración celular/ 104

Introducción al metabolismo celular/ 104

Vertientes del metabolismo/ 104

Vías metabólicas/ 105

Aspectos generales de la regulación del metabolismo: Regulación de una vía metabólica/ 107

La mitocondria/ 108

Estudio de los procesos metabólicos/ 108

Ciclo de Krebs/ 109

La cadena respiratoria/ 116

Cadena transportadora de electrones/ 116

Complejos de la cadena transportadora de electrones/ 119

Aspectos generales de la regulación de la velocidad del transporte de electrones/ 121

La fosforilación oxidativa/ 123

La estructura del complejo de la ATP sintetasa/ 124

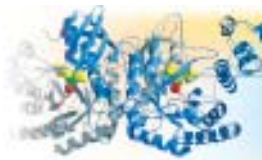
La teoría quimioosmótica/ 125

Mecanismo de la fosforilación oxidativa/ 125

Factores que controlan la respiración celular/ 126

Resumen/ 127

Ejercicios/ 131



Capítulo 8

Metabolismo de los glúcidos/ 133

Homeostasis de la glucemia/ 133

Digestión y absorción de los glúcidos de la dieta/ 133

Entrada de la glucosa a los tejidos y su fosforilación inicial/ 136

- Glucogénesis/ 137
- Glucogenólisis/ 141
- Glucólisis/ 143
- Gluconeogénesis/ 149

Incorporación de otras hexosas a la vía glucolítica/ 153

- Incorporación de la manosa a la vía glucolítica/ 154
- Incorporación de la galactosa a la vía glucolítica/ 154
- Incorporación de la fructosa a la vía glucolítica/ 155
- Ciclo de las pentosas/ 156
- Especificidades hísticas en el metabolismo de los glúcidos/ 157

Alteraciones del metabolismo de los glúcidos/ 158

- Glucogenosis/ 158

Resumen/ 161

Ejercicios/ 163



Capítulo 9

Metabolismo de los lípidos/ 165

Digestión y absorción de los lípidos de la dieta.

Papel de las sales biliares en la digestión de los lípidos/ 165

- Digestión/ 165
- Absorción/ 168
- Lipólisis/ 169
- Oxidación de los ácidos grasos/ 169
- Transporte de ácidos grasos a la mitocondria/ 170

Cuerpos cetónicos/ 174

- Cetogénesis/ 175
- Cetólisis/ 177

Lipogénesis/ 178

- Biosíntesis de los ácidos grasos/ 178
- Regulación de la síntesis de ácidos grasos en mamíferos/ 182

Formación de los triacilglicerolos/ 184

El colesterol. Su importancia y fuentes para el organismo humano/ 185

- Biosíntesis del colesterol/ 185
- Regulación de la síntesis de colesterol/ 187

Las lipoproteínas/ 188

- Clasificación de las lipoproteínas/ 188
- Receptores de las lipoproteínas/ 189
- Sistemas enzimáticos que participan en el metabolismo de las lipoproteínas/ 189
- Metabolismo de las lipoproteínas/ 189
- Metabolismo de las lipoproteínas y aterosclerosis/ 191

La obesidad. Tipos de obesidad y sus consecuencias/ 192

- Causas de obesidad/ 193
- Prevención y tratamiento/ 194

Resumen/ 195

Ejercicios / 197



Capítulo 10

Metabolismo de compuestos nitrogenados de bajo peso molecular/ 199

Proteínas de la dieta común/ 200

- Necesidades cuantitativas y cualitativas de proteínas/ 200
- Digestión de las proteínas/ 200
- Digestibilidad de las proteínas/ 203
- Absorción intestinal de los aminoácidos/ 203
- Reacciones metabólicas generales de los aminoácidos/ 208

Encefalopatía hepática/ 216

Síndrome icterico/ 217

- Formación y metabolismo de la bilirrubina/ 217
- Causas de la ictericia/ 219
- Clasificación de las ictericias/ 220
- Metabolismo de la ictericia / 220

Resumen/ 221

Ejercicios/ 222



Capítulo 11

Integración y regulación del metabolismo/ 223

La regulación del metabolismo/ 223

La integración del metabolismo/ 224

- La integración y regulación metabólica en el organismo/ 227

Tipos de comunicación intercelular/ 228

- Hormonas/ 228

Resumen/ 237

Ejercicios/ 237



Capítulo 12

El metabolismo en situaciones específicas/ 239

Cerebro/ 240

Músculo esquelético/ 240

Corazón/ 242

Tejido adiposo/ 242

Hígado/ 243

Riñón/ 244

- Adaptaciones metabólicas en el ayuno/ 244
- Adaptaciones metabólicas en el ejercicio físico/ 247
- Adaptaciones metabólicas en la diabetes mellitus/ 251

Resumen/ 256

Ejercicios/ 257



Capítulo 13

Ácidos nucleicos/ 259

Ácidos ribonucleicos/ 259

Ácidos ribonucleicos de transferencia (ARNt)/ 260

Ácidos desoxiribonucleicos (ADN)/ 261

Genes eucariontes/ 263

Expresión de la información genética/ 268

Regulación de la expresión de la información genética/ 273

Conservación de la información genética/ 275

Las mutaciones/ 275

Las enfermedades moleculares/ 276

Resumen/ 279

Ejercicios/ 280



Capítulo 14

Control del pH sanguíneo/ 281

Mecanismos reguladores del pH sanguíneo/ 281

Sistemas amortiguadores/ 281

Mecanismos respiratorios/ 283

Mecanismos renales/ 283

Alteraciones del equilibrio ácido-básico/ 284

Clasificación/ 284

Medidas terapéuticas básicas/ 285



Capítulo 15

Resumen/ 285

Ejercicios/ 286

Nutrición/ 287

Dieta, alimentos nutrientes. Funciones de los nutrientes/ 287

Requerimientos energéticos en el ser humano/ 288

Valor calórico de los nutrientes. Factores Atwater/ 292

Las proteínas en la dieta humana/ 292

Los glúcidos en la dieta humana/ 297

Los lípidos en la dieta humana/ 298

Vitaminas en la dieta humana/ 298

Los minerales en la dieta humana/ 301

Recomendaciones dietéticas/ 305

Alteraciones nutricionales/ 306

Kwashiorkor/ 306

Marasmo nutricional/ 307

Resumen/ 307

Ejercicios/ 308

Bibliografía/ 309

Prólogo

La Enfermería, que fuera calificada por nuestro apóstol José Martí, como la más noble de las ocupaciones, es además una de las profesiones más antiguas del mundo. La preparación organizada de este personal se inicia en Cuba en los finales del siglo XIX con el propósito de mejorar la calificación de los enfermeros.

En 1976 comenzó en Ciudad de La Habana el primer curso de Licenciatura en Enfermería, que permitió elevar el nivel científico técnico de estos profesionales al poner al alcance de los mismos el nivel universitario de enseñanza. Actualmente esta carrera se cursa en todas las facultades de Ciencias Médicas del país.

Cuando la Enfermería pasó a convertirse en profesión universitaria, se incluyó la disciplina Bioquímica como parte del plan de estudio de esta especialidad, aunque en esos momentos los cursantes no disponían de un texto especialmente preparado para este perfil y debían emplear los que fueron elaborados para otras carreras, con los inconvenientes de su falta de especificidad.

El presente libro ha sido elaborado teniendo en cuenta las necesidades particulares de la especialidad de Licenciatura en Enfermería, tomando como base el programa vigente de la disciplina Bioquímica para esta carrera universitaria y con el propósito explícito de brindar al estudiante la posibilidad de apropiarse de los conocimientos de esta disciplina de una forma orientada y aplicada, en correspondencia con los objetivos declarados en el programa. Si estos propósitos se logran nos sentiremos plenamente satisfechos.

Los autores

La ciencia bioquímica y la disciplina Bioquímica

La bioquímica es la ciencia que estudia las bases moleculares de la vida; por lo que se ocupa de la composición química de la materia viva, la relación estructura-función de las moléculas características de los seres vivos (biomoléculas), así como de las transformaciones químicas que se llevan a cabo en dichos organismos (metabolismo) y los mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de tales transformaciones.

La bioquímica es una ciencia relativamente nueva, ya que se reconoce como tal a inicios del siglo xx y de hecho el término bioquímica se empleó por vez primera en el año 1903. La bioquímica ha contribuido al desarrollo de otras especialidades biológicas, particularmente las biomédicas.

Numerosos aportes de la bioquímica han desempeñado un papel destacado en los logros experimentados en las ciencias médicas, entre estos la cabal comprensión de las causas moleculares de numerosas enfermedades, el desarrollo de variadas técnicas para el diagnóstico, así como el fundamento para la elaboración de ciertos medicamentos en el tratamiento de determinadas afecciones son ejemplos de la aplicación directa de la bioquímica a la medicina. De ahí la importancia de su estudio para los profesionales de las ciencias médicas.

Objeto de estudio de la bioquímica

La bioquímica y en especial la bioquímica humana se ocupa del estudio de:

1. La relación estructura-función de las biomoléculas.
2. Las organizaciones supramacromoleculares que constituyen la base de las estructuras celulares, los tejidos y el organismo.
3. Los mecanismos de acción de los biocatalizadores.
4. Las bases moleculares de la conservación, transferencia y expresión de la información genética.
5. Los procesos metabólicos celulares, su especificidad histórica y los mecanismos reguladores de los mismos.
6. Las alteraciones bioquímicas que son causas, complicaciones o acompañan diversas enfermedades.

La disciplina Bioquímica en el plan de estudio del licenciado en enfermería

La ciencia bioquímica es muy amplia, la disciplina Bioquímica constituye la parte de la ciencia bioquímica que se imparte en una especialidad o carrera específica. La disciplina Bioquímica, para la Licenciatura en Enfermería, tiene el propósito de proveer a los alumnos de los contenidos básicos generales de esta ciencia aplicables al ser humano, y en lo posible debe estar dirigida hacia los intereses de su perfil profesional, así como contribuir a la concepción científica del mundo, a la consolidación de los valores éticos y morales de la sociedad, con un profundo sentido humanista y acorde con el desarrollo de un pensamiento científico. Para elaborar los planes y programas de esta disciplina se tiene en cuenta:

- a) Prestar atención preferencial a los aspectos más generales de esta especialidad, con el propósito de brindar al estudiante en el menor contenido posible, una visión actualizada y lograr que se apropien de los métodos y procedimientos que lo faculten para el análisis y la interpretación de los fenómenos bioquímicos.
- b) Promover un aprendizaje activo, aplicando métodos que contribuyan a formar un pensamiento creador en los alumnos, que los prepare para incorporar nuevos conocimientos de forma independiente.
- c) Abordar de forma integral el estudio de los procesos celulares, concibiendo a la célula como unidad funcional de los seres vivos.
- d) Hacer un énfasis especial en la importancia biológica de los fenómenos bioquímicos, dedicando especial atención a su relación con los aspectos clínicos, preventivos y de promoción de salud.
- e) Utilizar las posibilidades que brinda esta ciencia, para contribuir a la concepción materialista del mundo y a la formación de valores morales en los estudiantes en consonancia con los intereses de nuestra sociedad.

Categorías, principios y conceptos generales

La disciplina Bioquímica, como toda ciencia, implica un sistema de conocimientos. Este sistema incluye conceptos y leyes de variados grados de generalización, desde los más particulares que se aplican solamente a aspectos específicos de la especialidad, hasta los más generales que son de aplicación a una gran parte o a toda la disciplina. En los conocimientos de mayor grado de generalización que se aplican a toda la disciplina se incluyen las categorías, los conceptos generales y los principios.

Categorías

Son conceptos centrales que abarcan a toda la ciencia. Las categorías en la disciplina Bioquímica son:

Las biomoléculas: Son formas de organización de las diversas moléculas específicas de la materia viva. Reflejan el carácter material de los constituyentes de los seres vivos.

La biocatálisis: Refleja las características de todas y cada una de las transformaciones catalizadas por enzimas que ocurren en los organismos vivos: Incluye su fundamento energético, la eficiencia y especificidad, así como su regulación.

La biotransducción: Refleja los múltiples procesos biológicos que implican la conversión de un tipo de energía en otra, así como los mecanismos íntimos mediante los cuales se producen.

La bioinformación: Refleja la propiedad de los seres vivos de mantener, reproducir y expresar, mediante mecanismos diversos, las características propias de su especie, fundamento de un atributo esencial de los organismos vivos, la autoperpetuación.

Las biotransformaciones: Incluyen el conjunto de reacciones químicas biocatalizadas mediante las cuales se realiza el intercambio de sustancia, energía e información de los seres vivos con el medio, es decir, el metabolismo, atributo esencial de la vida.

Principios

Los principios son leyes de carácter universal que se cumplen para toda la bioquímica:

Del recambio continuo: El intercambio continuo de sustancia, energía e información con el medio circundante es una condición indispensable para la existencia de la vida.

De la organización de las macromoléculas: Conforman este principio todas las características que son comunes a las macromoléculas, como su condición de polímeros de precursores sencillos, la unión estable de tipo covalente entre estas, la relación estructura-función, el carácter informacional, entre otras.

De la multiplicidad de utilización: Se refiere a que cada biomolécula desempeña, como regla, diversas funciones. Esta diversidad de funciones disminuye a medida que aumenta la complejidad de dichas biomoléculas.

De la máxima eficiencia: Los procesos que se llevan a cabo en los organismos vivos son reacciones catalizadas por enzimas las cuales son muy específicas y eficientes, ello condiciona que se formen el mayor número posible de moléculas del producto sin que se formen otros productos colaterales.

De la máxima economía: Se refiere a la existencia de eficientes mecanismos de regulación los cuales garantizan que los distintos procesos se lleven a cabo en la medida en que los productos que se forman son requeridos y, utilizando su óptimo aprovechamiento por el organismo.

De los cambios graduales: Los procesos bioquímicos que se llevan a cabo en los organismos vivos se producen por pequeños cambios estructurales de los sustratos iniciadores y variaciones energéticas discretas en cada etapa, aunque al final del proceso el producto puede ser marcadamente diferente del sustrato inicial.

De la interrelación: Cada uno de los componentes del organismo, cada reacción o proceso metabólico que ocurre en el organismo se encuentra estrechamente vinculado con el resto de forma directa o indirecta, de modo que todos los procesos metabólicos están relacionados entre sí.

Del acoplamiento: Los productos formados en una determinada reacción o ruta metabólica y la energía liberada suelen ser utilizados para el funcionamiento de otra que depende de este suministro para lo cual pueda llevarse a cabo.

De la reciprocidad de las transformaciones: En las transformaciones bioquímicas se constata como una regularidad, que si a partir de un sustrato determinado se forma un cierto producto, la reacción inversa, generalmente, es también posible. Ocurre por reversibilidad de una reacción y a veces por la participación de reacciones diferentes catalizadas por otras enzimas.

De la transferencia de información: La transmisión de las características estructurales y funcionales de las biomoléculas, necesaria para el mantenimiento de la especie, se produce por la capacidad de ciertas macromoléculas de presentar carácter informacional capaz de garantizar la copia exacta de dichas biomoléculas mediante complejos procesos genéticos.

Conceptos generales

Son elementos de conocimientos o nociones generales que se aplican a gran parte o a la totalidad de la disciplina, aunque no alcanzan el nivel de categorías. Los conceptos generales de la bioquímica constituyen pares dialécticos los cuales resultan inseparables para su interpretación y comprensión; estos son:

Estructura-función: Este concepto refleja la relación entre dos aspectos esenciales de los componentes constituyentes de los seres vivos, es decir, que a la organización estructural de cada componente corresponde una función, lo cual es válido desde el nivel molecular hasta el de organismo.

Conformación-transconformación: Refleja la propiedad que tienen ciertas biomoléculas de presentar varios estados conformacionales interconvertibles, relacionados con actividades diferentes y que ocurren en respuesta a ciertas condiciones del entorno.

Sustrato-producto: Las transformaciones que ocurren en los organismos vivos consisten, en esencia, en la conversión catalítica de sustancias conocidas como sustratos en productos; en una vía metabólica formada por varias reacciones ordenadas, ocurre que el producto de una reacción deviene en sustrato de la siguiente.

Inhibición-activación: Las transformaciones bioquímicas que ocurren en los organismos se pueden encontrar activadas o inhibidas, ello responde a condiciones específicas del medio. Como regla, la activación o inhibición se provoca por el efecto de mecanismos de regulación sobre, al menos, alguna enzima que interviene en la vía metabólica.

Anabolismo-catabolismo: Constituyen las dos grandes vertientes del metabolismo. El anabolismo representa los procesos biosintéticos responsabilizados con la formación de los componentes del organismo y requieren energía. El catabolismo, por el contrario, representa los procesos degradativos de los cuales se obtiene energía metabólicamente útil. Aunque son procesos contrarios ambos funcionan coordinada y armónicamente así; los productos formados en el catabolismo son frecuentemente precursores de vías anabólicas y la energía liberada en el primero son utilizadas para suplir los requerimientos del segundo.

Medio-bioelemento: El término *bioelemento* se refiere a todo ente biológico, desde una biomolécula a un organismo completo y el de *medio*, a todo lo que, no siendo el bioelemento en cuestión, se relaciona directa o indirectamente con este.

A medida que se avance en el estudio de la disciplina bioquímica, el lector puede comprender mejor tanto las categorías como los principios y conceptos generales, ya que se aplica y van poniendo de manifiesto.

Habilidades intelectuales

En el proceso enseñanza-aprendizaje resulta esencial el dominio de las habilidades lógico-intelectuales. El sistema de operaciones lógicas para el logro de las habilidades necesarias para el estudio de la bioquímica se presenta de forma resumida a continuación:

Definir:

- a) Precisar las características necesarias y suficientes del objeto o fenómeno.
- b) Considerar las relaciones de subordinación.
- c) Distinguir lo específico de la clase o subclase.

Identificar:

- a) Analizar las características del objeto o fenómeno.
- b) Determinar lo esencial.
- c) Verificar si el objeto o fenómeno posee todas las características necesarias y suficientes.

Describir:

- a) Identificar.
- b) Relacionar los rasgos identificados con los conocimientos que se tienen.
- c) Destacar las características fundamentales.

Comparar:

- a) Definir e identificar.
- b) Seleccionar los elementos que tipifican al objeto, fenómeno o proceso.
- c) Establecer sus nexos o relaciones.
- d) Destacar lo común y lo diferente en los objetos, fenómenos o procesos a comparar.

Clasificar:

- a) Definir e identificar los objetos, fenómenos o procesos.
- b) Seleccionar los elementos que los tipifican.
- c) Seleccionar los criterios de clasificación.
- d) Agrupar los elementos según el criterio de selección.

Explicar:

- a) Identificar, clasificar, determinar las características esenciales y relacionarlas entre sí con la situación analizada.
- b) Debe responder a las preguntas: para qué?, cuándo?, cómo?, dónde? por qué? y debe destacarse la relación causa-efecto.

Fundamentar:

- a) Dar razones que apoyen un planteamiento (en sentido positivo, lo contrario sería refutar).
- b) Defender un punto de vista con argumentos que lo justifiquen.
- c) Incluye las habilidades: definir, comparar, identificar.

Analizar:

- a) Definir el objeto, fenómeno o proceso que se ha de analizar.
- b) Identificar los componentes estructurales del sistema (objeto, fenómeno o proceso).
- c) Identificar las propiedades y funciones correspondientes a cada uno de los componentes estructurales.
- d) Establecer las relaciones entre la estructura, propiedades y funciones de cada uno de los componentes.
- e) Describir la forma en que se relacionan los diferentes componentes del sistema.
- f) Determinar la manera en que la estructura, la función y la forma de relación de los componentes contribuyen a la estructura y función del sistema (objeto, fenómeno o proceso).

Interpretar:

- a) Descomponer el todo en sus partes.
- b) Determinar nexos o relaciones esenciales atribuyéndoles significados.
- c) Determinar las relaciones entre objeto-fenómeno y/o proceso

Método de estudio de la bioquímica

En toda disciplina existen distintos niveles para la adquisición de un conocimiento: el de reconocimiento, el reproductivo, el aplicativo y el creador. En la disciplina Bioquímica para estudiantes universitarios se deben alcanzar al menos los tres primeros niveles, es decir, el reconocimiento, el reproductivo y el aplicativo.

Es conveniente aclarar que el término reproductivo no se refiere a una reproducción mecánica y memorística sino a la capacidad del estudiante de exponer, como resultado del análisis individual y de la síntesis, los aspectos esenciales de un fenómeno estudiado. Para lograr alcanzar las etapas reproductiva y aplicativa en los distintos contenidos de la bioquímica debe emplearse el método de estudio apropiado de esta disciplina.

Algunas reglas generales de este método son:

- a) El primer requisito para apropiarse de un conocimiento, es tener la certeza de que se ha logrado su cabal comprensión, para ello debe realizarse el análisis de todos los factores involucrados y tener en cuenta el orden y jerarquización de estos; cuando corresponda, se establece la relación con otros conocimientos ya adquiridos y si fuera posible se intenta realizar una comparación entre todos, destacando lo que presenten en común y lo que los diferencia. Seguidamente se procede a representar con fórmulas químicas o con el auxilio de esquemas, modelos, tablas o gráficos, de acuerdo con el caso, las nociones fundamentales de cada aspecto estudiado. Ello le permite apropiarse del conocimiento sin necesidad de realizar un esfuerzo memorístico y el conocimiento así adquirido tiene una mayor calidad y durabilidad.
- b) A continuación se intenta definir cada uno de los conceptos involucrados en el asunto estudiado, reproduciendo de forma independiente: esquemas, modelos, fórmulas, etc., de acuerdo a la temática de la cual se trate.
- c) Al estudiar estructuras químicas debe lograr distinguir las características comunes a todas y las que son privativas de cada una, realizando una comparación siempre que sea pertinente.
- d) Cuando se trate de un proceso bioquímico, debe precisarse su función, su importancia biológica y analizar la transformación que se lleva a cabo en cada reacción, lo que le permite apropiarse del conocimiento íntegro a partir de los compuestos iniciales. En cada proceso estudiado, se debe ser capaz de explicar su: significación biológica según el tejido, localización celular y, en el organismo, interrelación con otros procesos, así como sus enzimas reguladoras principales y sus mecanismos de regulación.
- e) Deben conocerse los objetivos de cada actividad docente, sea evaluativa o no, lo que indica la habilidad que debe alcanzar.
- f) Ha de seguirse atentamente las orientaciones para el estudio independiente que hace el profesor y realizar los ejercicios del texto relacionados con el tema estudiado.
- g) Conviene efectuar una autoevaluación o una confrontación entre distintos estudiantes de los contenidos estudiados, para determinar lo realmente aprendido y dejar claro lo que aún no se domina suficientemente, así como puntualizar los aspectos que necesitan ser aclarados con su profesor en la consulta docente.
- h) En Bioquímica, para la comprensión y asimilación de un tema se requiere, el dominio de los precedentes ya que guardan una relación más o menos directa. De lo que se infiere la necesidad del estudio diario de esta disciplina.

Resumen

La disciplina Bioquímica en los planes y programas de estudio de los profesionales de las ciencias médicas debe plantear el estudio de los aspectos básicos de esta ciencia, aplicados al ser humano y vinculados a los aspectos médicos.

Los niveles de reconocimiento, reproductivos y aplicativos deben ser alcanzados para los contenidos de la disciplina Bioquímica de pregrado. En los elementos de conocimientos más generales de la bioquímica se incluyen las categorías, los principios y conceptos generales que abarcan a toda la disciplina.

El dominio de las habilidades intelectuales es un requisito fundamental para el correcto aprendizaje de la disciplina Bioquímica.

La asimilación de la Bioquímica requiere de un método apropiado en el que la cabal comprensión del asunto que se ha de estudiar, el análisis, la comparación, la generalización y la integración desempeñan un papel determinante. Por la estrecha vinculación existente entre los distintos temas de cada asignatura, el estudio sistemático es una necesidad insoslayable.

Ejercicios

1. Explique la diferencia existente entre la ciencia y la disciplina Bioquímica.
2. Fundamente la necesidad de la inclusión de la disciplina Bioquímica en los planes de estudio de la Licenciatura en Enfermería.
3. Enuncie el concepto de categoría y principio para la disciplina Bioquímica y mencione, al menos, 3 categorías y 3 principios de dicha disciplina.
4. Enuncie 4 reglas necesarias que se han de tener en cuenta para el correcto estudio y aprendizaje en la disciplina Bioquímica.
5. Fundamente por qué es imprescindible el estudio sistemático de esta disciplina.
6. Cite los distintos niveles para la adquisición de un conocimiento y mencione los que se exigen en el aprendizaje de la bioquímica en pregrado.



Introducción al estudio de las biomoléculas

Las biomoléculas son las moléculas específicas de los seres vivos. Aunque formando parte de los seres vivos se encuentran, también, sustancias de naturaleza inorgánica.

A pesar de estar constituidas fundamentalmente por un grupo pequeño de átomos: carbono (C), nitrógeno (N), oxígeno (O), hidrógeno (H), y en menor cantidad, fósforo (P) y azufre (S) las biomoléculas presentan una gran diversidad estructural la cual está relacionada con su función.

En el presente capítulo se revisan, someramente, algunos aspectos relacionados con los principales grupos funcionales, enlaces e interacciones presentes en las biomoléculas ya que su conocimiento previo resulta fundamental para la cabal comprensión de la estructura y propiedades de las biomoléculas. También se tratan las propiedades del agua, que le confieren su capacidad de solvente universal en los organismos vivos, así como las características de ácidos y bases, y de las soluciones tampones o amortiguadoras del pH.

Características generales de las biomoléculas

Las biomoléculas están formadas principalmente por: carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno unidos por enlaces covalentes. Además, algunas contienen azufre y fósforo, entre otros elementos y existen en un grado variable de complejidad.

Las biomoléculas se pueden agrupar de acuerdo con su tamaño y complejidad en: moléculas sencillas, de relativo bajo peso molecular, como los aminoácidos, los monosacáridos, los ácidos grasos, los nucleótidos, y en moléculas de alto peso molecular, macromoléculas, formadas por la polimerización de algún tipo de molécula sencilla: de este modo las proteínas son polímeros de aminoácidos; los polisacáridos, lo son de monosacáridos y los ácidos nucleicos, de nucleótidos. La mayoría de los lípidos, aunque no constituyen macromoléculas, presentan estructuras complejas integradas por la asociación de moléculas sencillas diversas. Para realizar el estudio de las biomoléculas es necesario comprender previamente los enlaces principales que mantienen unidos a los átomos que la forman, los principales grupos funcionales y las agrupaciones moleculares presentes.

Enlaces químicos

Los enlaces químicos que constituyen las fuerzas interatómicas que permiten la formación de moléculas pueden ser iónicos o covalentes.

Enlace iónico

Es un enlace de tipo electrostático, que se forma por la transferencia de un electrón desde un átomo de baja energía de ionización hasta uno de alta afinidad electrostática. Los iones así formados son atraídos electrostáticamente y de esta forma se establece el enlace en la molécula. Las moléculas que presentan este tipo de enlace forman cristales iónicos, son sólidos, buenos conductores de la electricidad, solubles en agua o solventes polares y poseen elevados puntos de fusión y ebullición.

Por ejemplo: El átomo de sodio (Na) posee baja energía de ionización, su tendencia es a perder un electrón de su última capa y forma el ion Na^+ . Por el contrario el cloro (Cl) posee alta afinidad electrostática y su tendencia es a captar un electrón y completar 8 electrones en su última capa (regla del octeto), y forma el ion Cl^- , el Na^+ y el Cl^- , se atraen electrostáticamente formando el cloruro de sodio Na^+Cl^- , liberándose gran cantidad de energía.

Enlace covalente

El enlace covalente se produce por el compartimiento de electrones entre átomos. Los electrones compartidos forman el orbital molecular y se produce cuando interactúan electrones no apareados con *spin* opuestos. El enlace covalente puede ser apolar si los electrones comparten igualmente entre sí los electrones: pero si uno de los átomos posee mayor electroafinidad y atrae con más fuerza hacia sí los electrones compartidos, el enlace es covalente polar.

Ejemplo: Es apolar en el caso del átomo de hidrógeno (H_2), pues cada H atrae con igual intensidad los electrones y es apolar en la molécula de agua (H_2O) donde el oxígeno atrae más hacia sí los electrones, ello explica que la molécula de agua constituya un dipolo (Fig. 2.1).

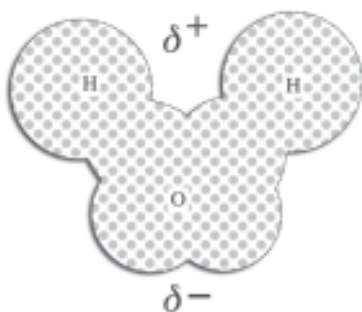
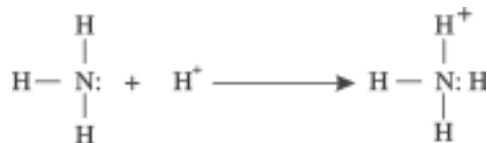


Fig. 2.1. Representación del modelo de la molécula de H_2O como dipolo.

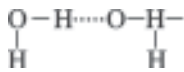


Interacciones débiles

Además de los enlaces iónicos o covalentes, entre los átomos pueden establecerse otras fuerzas intermoleculares débiles que tienen importancia en el mantenimiento de las estructuras espaciales de las macromoléculas. Entre las interacciones débiles de importancia en las biomoléculas están los puentes de hidrógeno, las uniones salinas, las interacciones hidrofóbicas y las fuerzas de Van der Waals.

Puente de hidrógeno

Los puentes de hidrógeno se establecen entre un átomo de hidrógeno que está unido a un elemento muy electronegativo y con radio iónico pequeño (como el oxígeno y el nitrógeno) y que es atraído por un segundo elemento con características similares, de manera que el hidrógeno queda compartido entre los dos átomos electronegativos. En estas condiciones el átomo de H se encuentra casi desposeído de su electrón y se comporta como un H^+ . El puente de hidrógeno puede formarse entre moléculas diferentes y entre moléculas iguales. Entre las interacciones débiles el puente de hidrógeno es una de las más fuertes. Estas interacciones son fundamentales en el mantenimiento de los niveles estructurales superiores de proteínas y ácidos nucleicos. Un ejemplo se puede apreciar en el H_2O y también entre grupos OH y NH_2 en algunas moléculas.



Interacciones hidrofóbicas

Las interacciones hidrofóbicas se producen cuando grupos químicos o moléculas apolares se encuentran en un medio acuoso; en esas condiciones estos grupos tienden a asociarse entre sí para ofrecer la menor superficie de contacto posible al medio polar. Esta atracción de las cadenas apolares, como las hidrocarbonadas de los aminoácidos apolares son de gran importancia en el mantenimiento de la estructura espacial de las proteínas.

Interacciones electrostáticas

Conocidas como uniones salinas, se establece entre iones cuando estos se encuentran en disolución. De este modo, si dos iones poseen carga opuesta, se atraen y tienden a acercarse, mientras que si poseen carga igual se repelen y, por tanto, tienden a alejarse. Entre grupos básicos con carga positiva y grupos ácidos con carga negativa se presenta



una fuerza de atracción electrostática. Este tipo de interacción contribuye al mantenimiento de la estructura espacial de las proteínas.

Fuerzas de Van der Waals

Son fuerzas electrostáticas transitorias que se establecen entre los electrones de la envoltura de unos átomos y los núcleos de otros, lo que provoca deformación momentánea de las nubes electrónicas y la aparición de un dipolo de carácter transitorio. Estos dipolos originan fuerzas de atracción entre los grupos o moléculas vecinas.

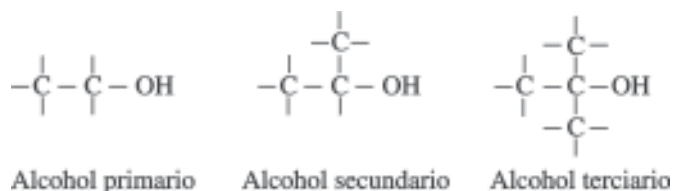
Las fuerzas de Van der Waals son importantes en el mantenimiento de la estructura tridimensional de las proteínas y los ácidos nucleicos.

Grupos funcionales presentes en las biomoléculas

En las biomoléculas se encuentran diversos grupos funcionales entre los que se pueden citar: el hidroxilo (OH), el carbonilo (CO), el carboxilo (COOH), el amino (NH_2), el sulfidril (SH), entre otros.

Grupo hidroxilo

Los compuestos que poseen este grupo se conocen como alcoholes. Estos se clasifican en primarios, secundarios o terciarios en dependencia del tipo de átomo de carbono al que se encuentran unidos. En forma abreviada se representan R-OH. Se nombran al añadir el sufijo *ol* al nombre del hidrocarburo correspondiente. Un ejemplo de alcohol es el etanol.



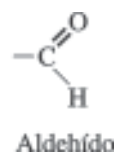
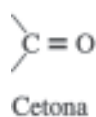
El grupo hidroxilo puede reaccionar con diferentes compuestos y formar diversas agrupaciones derivadas. El grupo hidroxilo (OH) se encuentra en varios tipos de biomoléculas, como en azúcares y algunos aminoácidos, entre otras.

Grupo carbonilo

La función carbonilo (CO) puede existir en dos formas: aldehído si esta función se encuentra en un carbono primario, y cetona, si está en un carbono secundario

Los aldehídos se nombran por la adición del sufijo *al* al nombre del hidrocarburo correspondiente y si se trata de una cetona se le adiciona el sufijo *ona*.

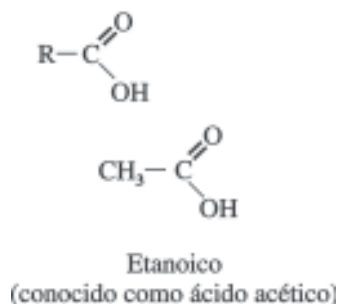
Los monosacáridos y sus derivados son biomoléculas que poseen en su estructura un grupo aldehído o cetona.



Grupo carboxilo

El grupo carboxilo caracteriza a los ácidos orgánicos. Su estructura se representa de manera abreviada como COOH. Su nomenclatura sistémica se obtiene por la adición del sufijo *oico* al nombre del hidrocarburo correspondiente, aunque frecuentemente al compuesto que posee este grupo se les conoce por su nombre trivial.

El grupo carboxilo está compuesto por un grupo carbonilo y un hidroxilo



El grupo carboxilo se encuentra en los aminoácidos y en los ácidos grasos, entre otras biomoléculas y les confiere carácter ácido a compuestos que lo poseen. Interviene en numerosas reacciones y en la formación de diversos enlaces e interacciones .

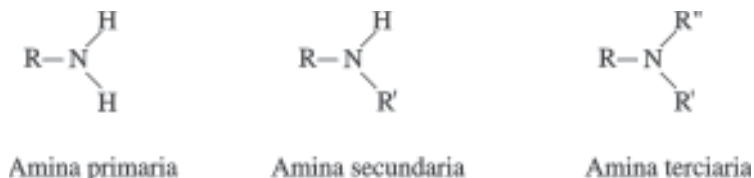
Grupo sulfidrilo

El grupo sulfidrilo (SH), conocido también como mercaptán o tiol se encuentra en varias biomoléculas como aminoácidos y vitaminas, entre otras.

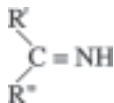
Grupo amino

El grupo amino se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza formando parte de diversas biomoléculas, como en los aminoácidos, ácidos nucleicos, aminoazúcares, entre otras.

En dependencia del número de sustituciones de los H del grupo amino, se está en presencia de una amina primaria, secundaria o terciaria:

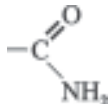


El grupo amino se comporta como una base debido a que el átomo de nitrógeno posee un orbital bielectrónico no compartido por el que puede coordinarse con un H⁺ y formar un amonio cuaternario; este último grupo en disolución se comporta como un ácido débil. Por deshidrogenación de las aminas primarias se forman las iminas, las que poseen un doble enlace entre el C y el N.



Amidas

Cuando el grupo OH de los ácidos carboxílicos es reemplazado por un grupo amino se origina una amida



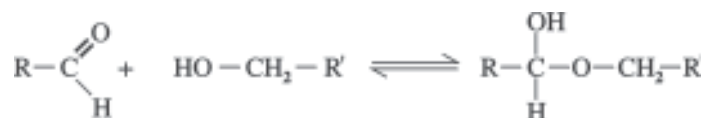
Agrupaciones derivadas

Los grupos funcionales presentes en las biomoléculas son capaces de reaccionar entre sí y originar nuevas agrupaciones moleculares, las cuales poseen mayor complejidad y presentan características propias.

Hemiacetales

Los hemiacetales se forman al reaccionar un grupo carbonilo (aldehído o cetona) con un alcohol. En la formación de este enlace no se pierde ningún átomo, solo se produce una

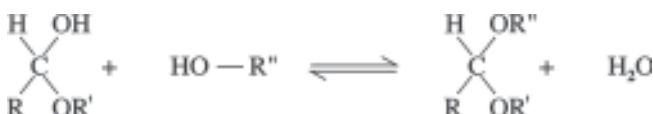
reorganización de estos ; como aspecto a resaltar está el cambio de un doble enlace C=O a un enlace simple C-O. Esta agrupación es muy importante en los monosacáridos en los que al formarse un hemiacetal interno las moléculas forman un ciclo.



Acetales

Los acetales se forman al reaccionar un hemiacetal con un grupo OH. En la formación de este enlace se pierde una molécula de agua.

El enlace acetal es el que se encuentra en ciertos azúcares derivados y es también el tipo de enlace que une los monosacáridos para originar oligosacáridos y polisacáridos; en estos últimos casos se le conoce como enlace glicosídico.

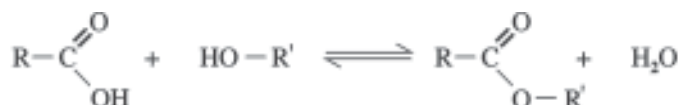


Ésteres

Los enlaces de tipo ésteres se forman al reaccionar un ácido con un alcohol con pérdida de una molécula de agua. Estos enlaces se pueden formar entre ácidos y alcoholes distintos, dando lugar a la formación de ésteres con algunas características diferentes. Por su importancia en la constitución de las biomoléculas se analizan dos tipos de ésteres: los carboxílicos y los fosfóricos.

Ésteres carboxílicos

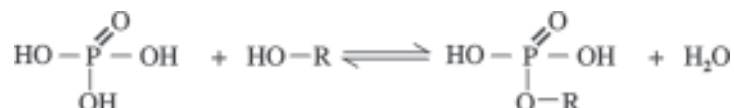
Se forman entre un grupo COOH y un alcohol. Los ésteres carboxílicos pueden encontrarse en distintos tipos de biomoléculas como los acilgliceroles y otros tipos de lípidos.



Ésteres fosfóricos

Se forman al reaccionar un ácido fosfórico y un alcohol con pérdida de una molécula de agua.

Los monosacáridos reaccionan con el ácido fosfórico formando diversos ésteres fosfóricos, que tienen gran importancia en el destino metabólico de este tipo de biomolécula.



Es posible que un éster fosfórico ya formado reaccione con otro grupo OH y forme un enlace fosfodiéster o diéster fosfórico, enlace que es el que une a los nucleótidos para formar los ácidos nucleicos.



Éter

Este enlace se forma al reaccionar dos grupos alcoholes con pérdida de una molécula de agua. Se encuentra en un tipo de lípidos: los plasmalógenos.



Tioéster

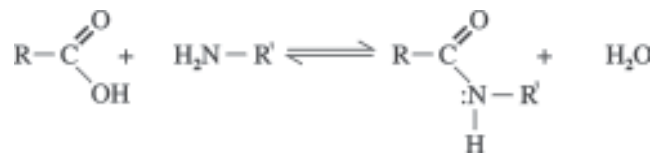
Los enlaces tioésteres, enlaces de alto contenido energético (liberan gran cantidad de energía libre al ser hidrolizados) se forman cuando reacciona un grupo carboxilo con un grupo SH, con pérdida de una molécula de agua.

Los derivados tioésteres de los ácidos orgánicos y particularmente de los ácidos grasos son compuestos fundamentales de diversas vías metabólicas.



Amida

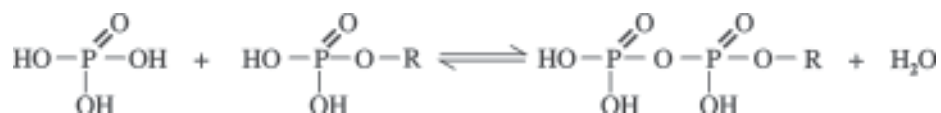
Las amidas se forman al reaccionar un grupo carboxilo con uno amino con pérdida de una molécula de agua. El enlace de tipo amida sustituida es el que une a los aminoácidos para formar los péptidos y las proteínas, en ese caso se le conoce como enlace peptídico y sus características y propiedades son objeto de estudio con mayor detalle en el capítulo de precursores de macromoléculas.



Anhídrido de ácido

El anhídrido de ácido se forma cuando reaccionan dos ácidos, que pueden ser iguales o diferentes, con pérdida de una molécula de agua, como ejemplo, el caso de la reacción de dos ácidos fosfóricos.

Estos enlaces son enlaces de alto contenido energético, se encuentran en los nucleótidos y su hidrólisis está ligada a la liberación de energía útil para la célula. En otras ocasiones se forman anhídridos mixtos, en los que intervienen dos grupos ácidos diferentes; también los anhídridos mixtos constituyen enlaces de alto contenido energético.



No debe confundirse el enlace anhídrido de ácido fosfórico con el enlace éster fosfórico ni con el fosodiéster.

Es frecuente que en las mismas biomoléculas se encuentren más de un grupo funcional, tal es el caso de los monosacáridos que contienen un grupo carbonilo y varios hidroxilos o de los aminoácidos en los que existen, al menos, un grupo amino y un carboxilo. Por otra parte también es frecuente encontrar diversas agrupaciones derivadas en una misma biomolécula, un ejemplo de ello son algunos tipos de lípidos (fosfátidos de glicerina) en los que se encuentran enlaces de tipo éster carboxílico y éster fosfórico; o un nucleótido con enlaces N-glicosídicos, enlace éster fosfórico y del tipo de anhídrido de ácido. Todo ello contribuye a la inmensa diversidad de las biomoléculas.

La diversidad de estas moléculas también se incrementa por el hecho de pueden existir en distintas formas isoméricas.

Isomería

Son isómeros los compuestos que poseen la misma fórmula global, pero presentan propiedades distintas. La isomería se debe a que la distribución de los átomos y el tipo de enlace que se establece determina las propiedades de las moléculas y estas no pueden inferirse de su fórmula global; los isómeros se diferencian en su estructura o en su configuración, o en ambas características, es por ello que la isomería se clasifica en estructural o plana y la espacial o estereoisomería. A continuación se revisan las principales características de cada tipo.

Isomería estructural

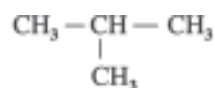
Se debe a diferencias en la estructura de los distintos isómeros y puede ser de 3 tipos: de cadena, de posición y de función.

Isomería de cadena

Este tipo de isomería estructural se debe a la disposición distinta que pueden adoptar los átomos de carbono en las cadenas carbonadas.



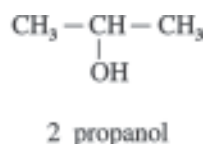
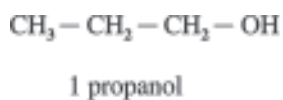
Butano



Isobutano (2 metilpropano)

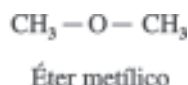
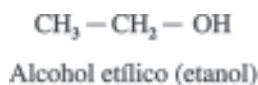
Isomería de posición

Esta variante de isomería estructural se debe a la existencia de compuestos cuya única diferencia consiste en la posición que ocupa un determinado grupo funcional en la cadena.



Isomería de función

Son isómeros de función los que poseen grupos funcionales diferentes a pesar de presentar una misma fórmula química. Un ejemplo lo constituyen el alcohol etílico y el éter metílico, ambos con $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ como fórmula.

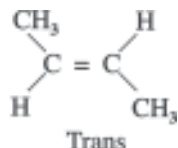
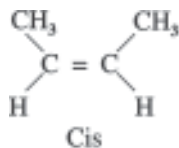


Isomería espacial

Este tipo de isomería la presentan aquellos compuestos que se diferencian en su configuración espacial. Esta isomería comprende dos grupos principales: isomería geométrica e isomería óptica.

Isomería geométrica

Ocurre cuando en una molécula están presentes dobles enlaces o anillos, los átomos involucrados en estas estructuras tienen ciertas restricciones en los giros, la rotación de los átomos de carbono está limitada y debido a esto la posición de los grupos sustituyentes unidos a ellos queda fijada en el espacio, a uno u otro lado del anillo o doble enlace. De esta manera el buteno-2 puede existir en dos configuraciones geométricas.



Como puede apreciarse la disposición de los grupos sustituyentes unidos a los átomos de carbono en el isómero cis se disponen hacia el mismo lado del doble enlace y hacia lados distintos en el isómero trans. Ambos tipos de isómeros se pueden encontrar en las biomoléculas.

Isomería óptica

La isomería óptica se presenta en los compuestos que poseen algún centro de asimetría y se manifiesta por la capacidad que tienen estos isómeros de desviar el plano de vibración

de la luz polarizada, hacia la derecha o hacia la izquierda. La actividad óptica se determina experimentalmente por medio de un equipo conocido como polarímetro (Fig. 2.2).

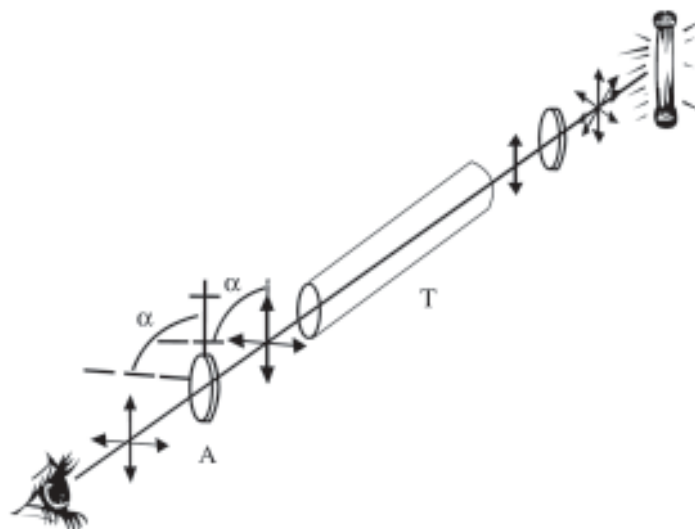


Fig. 2.2. Esquema de las partes de un polarímetro.: prismas polarizadores, prismas analizadores, ocular, escala angular, fuente de luz monocromática y tubo para colocar la muestra a analizar.

El centro de asimetría que es causa de la actividad óptica se explica debido a que las moléculas carecen de planos o centros de simetría y su configuración es tal que no pueden superponerse.

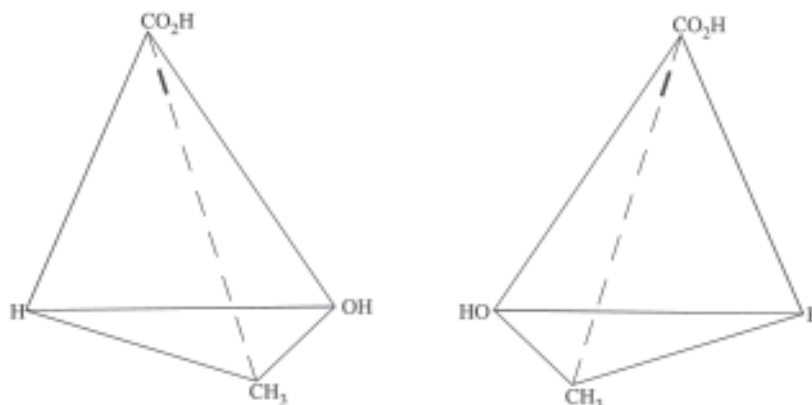
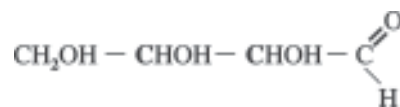


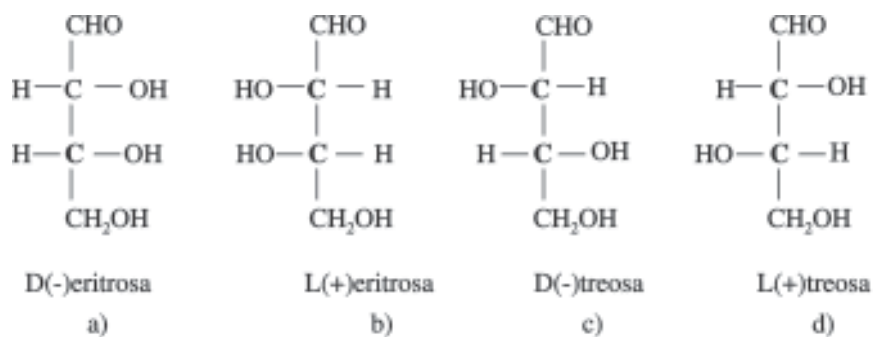
Fig. 2.3. Fórmulas espaciales de D y L ácido láctico, donde se evidencia que ambas estructuras carecen de plano de simetría y no pueden superponerse.

La causa más frecuente de asimetría en las biomoléculas es la presencia de los carbonos quirales o carbonos asimétricos, es decir, los carbonos cuyas cuatro valencias están sustituidas por grupos diferentes. La cantidad de isómeros ópticos de una molécula se puede calcular según 2^n , donde n es igual al número de carbonos asimétricos presentes.

Como ejemplo se tiene el caso del monosacárido de 4 átomos de carbono cuya estructura es la siguiente:



Esta molécula posee 2 carbonos asimétricos que son los marcados en negrita, aplicando la fórmula, se puede deducir que existiran $2^2 = 4$ isómeros ópticos y son los siguientes:



Las 4 especies (a, b, c y d), son todos isómeros ópticos, es decir, son estereoisómeros entre sí; además, la a) con respecto a la b) y la c) con respecto a la d) son enantiómeros (o antípodos ópticos), por ser una la imagen ante el espejo de la otra; la (a en relación con la c) y la d) y en general cada especie en relación con las que no son sus enantiómeros, son diastereoisómeros. Los isómeros ópticos que solo se diferencian en la disposición de un grupo y son idénticas con respecto a todos los otros, se conocen como epímeros. Para el caso que se analiza, las formas a) y b) son epímeros con respecto a la c) y a la d); y la c) y d) lo son con respecto a la a) y b).

Los enantiómeros no difieren en sus propiedades físicas ni químicas, con excepción de su actividad óptica; pero sus propiedades biológicas pueden variar grandemente. Los diastereoisómeros se diferencian, además de su actividad óptica, en la mayoría de sus propiedades físicas y biológicas y en determinadas propiedades químicas.

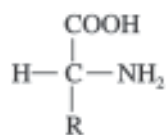
La mezcla equimolecular de los enantiómeros se denomina mezcla racémica y no presenta actividad óptica.

Series estéricas D y L

Utilizando al gliceraldehído como molécula de referencia se han establecido las series estéricas D y L. Para ello se representa al gliceraldehído con el grupo aldehído hacia arriba y el OH del gliceraldehído dextrógiro hacia la derecha y se le asigna la serie D y el OH del gliceraldehído levógiro hacia la izquierda y se le asigna la serie L.

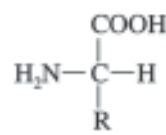


Al comparar la disposición de determinados grupos funcionales unidos a carbonos asimétricos de los isómeros ópticos de diversos compuestos, con la del OH de cada gliceraldehído, se establece la serie L o D de dicho compuesto. Así para el caso de los aminoácidos el grupo a comparar es el α amino, cuando el aminoácido se representa con su grupo α carboxilo hacia arriba, coincidiendo con el grupo aldehído del gliceraldehído. El aminoácido representado en a) es un D aminoácido ya que su grupo α amino se dispone hacia el mismo lado del OH del D gliceraldehído, en tanto que el aminoácido representado en b) es un L aminoácido pues su grupo α amino está ubicado hacia el mismo lado que el OH en el L gliceraldehído.



D aminoácido

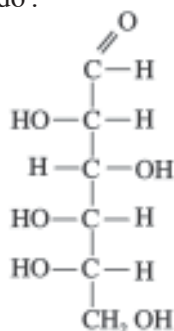
a)



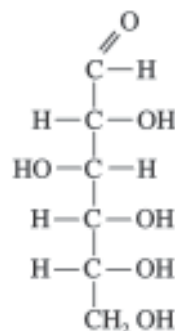
L aminoácido

b)

En el caso de los monosacáridos, las series se establecen por la comparación de la disposición del OH unido al carbono quiral más alejado del grupo carbonilo con la del OH del D y L gliceraldehído .



L-glucosa



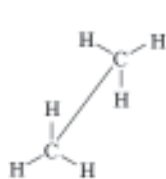
D-glucosa

El poder rotatorio real de un compuesto determinado por el polarímetro no tiene que corresponder con la serie D o L a que pertenezca. De esta forma el aminoácido L glutámico es dextrógiro, mientras que la L leucina es levógira; la D glucosa es dextrógira y la D fructosa es levógira. Recuérdese que la rotación específica se determina experimentalmente en un polarímetro en tanto que la serie se determina por la comparación del compuesto en cuestión con una molécula de referencia, el gliceraldehído.

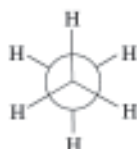
Conformaciones distintas de las moléculas

A las distintas disposiciones que pueden adoptar los átomos en una molécula como consecuencia de rotaciones de uno o más enlaces simples, se conoce como conformaciones y no debe confundirse con los isómeros.

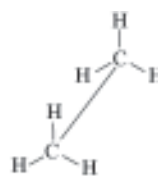
Las rotaciones que pueden efectuarse en un enlace simple están restringidas por el tamaño y carga eléctrica de los átomos unidos al carbono. Un ejemplo de las distintas conformaciones se aprecian en el caso del etano, molécula que puede existir en dos conformaciones (escalonada o eclipsada), aunque la primera es la más estable. Las diferentes conformaciones de una molécula representan simplemente posiciones que adoptan los átomos al rotar sobre un enlace simple y debido a que las barreras energéticas son muy bajas, no constituyen sustancias diferentes que puedan ser aislables.



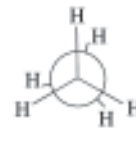
a)



b)



c)



d)

Conformación escalonada

Conformación eclipsada

Agua como disolvente en los organismos vivos

El agua es la sustancia más abundante en los organismos vivos, tanto en el interior de las células como en los líquidos extracelulares y en general en todos los fluidos biológicos, ya que constituye el disolvente principal de las biomoléculas. Las propiedades físicas y químicas del agua posibilitan esta importante función: su elevado punto de ebullición, su bajo punto de fusión, su alta constante dieléctrica y su gran capacidad calórica.

El agua es una molécula dipolar y puede establecer numerosos puentes de hidrógeno entre sí; cada molécula de agua puede asociarse a otras tres o cuatro por medio de los puentes de hidrógeno lo que le confiere propiedades características.

La ionización del agua cumple la siguiente ecuación:



o simplificada:



La constante de disociación del H_2O es igual a:

$$K_a = [\text{OH}^-] [\text{H}^+] / [\text{H}_2\text{O}] \quad 1)$$

De donde se puede despejar:

$$K_a [\text{H}_2\text{O}] = [\text{OH}^-] [\text{H}^+] \quad 2)$$

$K_a[\text{H}_2\text{O}]$ es el producto iónico del agua y su valor es de 1×10^{-14}

La aplicación del logaritmo negativo a la ecuación 2) daría:

$$-\log (1 \times 10^{-14}) = -\log [\text{H}^+] + (-\log [\text{OH}^-])$$

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

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

efectuando, y sustituyendo, se tiene:

$$\text{pH} + \text{pOH} = 14 \quad 3)$$

El pH mide el índice de acidez de una disolución y el pOH el índice de basicidad.

El agua pura tiene un pH de 7 (neutro), condición en que la concentración de H^+ y de OH^- es igual, es decir, $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$; si en una disolución existe un predominio de $[\text{H}^+]$ con relación a la de $[\text{OH}^-]$ el valor de pH es menor que 7 (ácido); por el contrario, si la concentración mayor es la de OH^- , el valor del pH es superior a 7 y el medio es alcalino o básico. El pH del agua se modifica, si se le adiciona una sustancia ácida o alcalina.

Ácidos y bases

Bronsted y *Lowry* definieron a los ácidos como las sustancias que ceden protones, y bases a las que los captan; la especie ácida forma un par con su base conjugada, como puede apreciarse seguidamente:



Para esta reacción se puede definir su constante de disociación (K_a), que consiste en la reacción de disociación ácida que es K_a , por tanto:

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]} \quad 1)$$

Como es fácil inferir de esta relación: a mayor valor de la $[K_a]$ mayor es $[H^+]$ y significa que la especie es un ácido más fuerte; por el contrario, valores bajos de K_a corresponden a $[AH]$ mayores, en ese caso la especie es un ácido más débil o una base más fuerte. A un ácido más fuerte le corresponde una base conjugada débil y viceversa.

Despejando $[H^+]$ en la ecuación 1) y reordenando, se tiene:

$$[H^+] = K_a \cdot \frac{[AH]}{[A^-]}$$

y aplicando logaritmo a ambos miembros de la ecuación:

$$\log [H^+] = \log K_a + \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

Cambiando el signo a ambos lados de la ecuación:

$$-\log [H^+] = -\log K_a - \log \frac{[AH]}{[A^-]} \quad 2)$$

Pero :

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

Por definición:

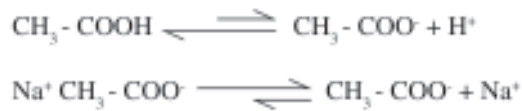
$-\log K_a = pK_a$ y $-\log [H^+] = pH$, sustituyendo en 2):

$$pH = pK + \log \frac{[A^-]}{[AH]} \quad 3)$$

donde A^- corresponde a la forma disociada del grupo, y AH a la no disociada. Es obvio que dada la definición de pK , a menor pK más fuerte será el ácido y viceversa.

La ecuación 3) conocida como de *Henderson Hasselbach*, constituye también la ecuación de las soluciones buffer o tampón, la función de estas soluciones es la preservación del pH del medio y por su trascendencia se tratan someramente aquí.

Un buffer (o tampón o amortiguador del pH) está constituido por una mezcla de un electrólito fuerte con uno débil, por ejemplo un ácido débil con su sal, como en el caso del buffer acetato, entonces:



La mezcla así formada del ácido y su sal y donde el ion común es $\text{CH}_3\text{-COO}^-$, es decir, el ion acetato, constituye el buffer acetato. En este caso el electrólito débil es el ácido, que se disocia poco y, por tanto, predomina en la forma no disociada ($\text{CH}_3\text{-COOH}$); en tanto que su sal, el acetato de sodio es el electrólito fuerte y está prácticamente toda en su forma disociada, es decir, en forma de ion acetato: $\text{CH}_3\text{-COO}^-$. Por ello, el $\text{CH}_3\text{-COOH}$ será la reserva ácida y protegerá el pH contra la adición de bases, mientras que el $\text{CH}_3\text{-COO}^-$ es la reserva alcalina y protege al pH contra la adición de ácidos. La ecuación de *Henderson Hasselbach* se conoce también como la ecuación de los buffers y para estos casos suele escribirse así:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{Sal}]}{[\text{Ácido}]}$$

donde el pK corresponde al pK del ácido y el pH del buffer depende de la relación de las concentraciones de la sal y el ácido. Un buffer es más eficiente, si las concentraciones de la reserva ácida y la alcalina son similares, y ello se cumple con valores de pH cercanos al valor del pK del ácido. Para fines prácticos se acepta que un buffer es eficiente con valores de

$$\text{pH} = \text{pK del ácido} \pm 1$$

Utilizando el buffer acetato como ejemplo, se analiza la respuesta ante adiciones de un ácido como el HCl. La reserva alcalina reacciona:



con lo que el pH del medio no cambia

Si por el contrario se añade un álcali como el hidróxido de sodio, NaOH, reacciona la reserva ácida:



y de esta forma el pH tampoco cambia.

Un solo grupo disociable puede actuar como un buffer, para lo cual intervienen su forma disociada y no disociada, es decir, el ácido y su base conjugada. De hecho es así como funcionan los grupos disociables de las proteínas en su función amortiguadora del pH.

En la sangre y en otros fluidos biológicos y en general en todas las células vivas es fundamental el mantenimiento del pH dentro de ciertos límites, que permitan el normal desarrollo de las reacciones del metabolismo y ello se garantiza por la existencia de diversos sistemas buffers.

Resumen

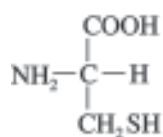
Las biomoléculas son las moléculas específicas de los seres vivos; en su estructura predominan los átomos de C, H, O y N, y en menor medida el P y el S, entre otros. Los grupos funcionales más frecuentes en las biomoléculas son el hidroxilo (OH), primario, secundario o terciario; el carbonilo (CO), que puede ser aldehído o cetona; el carboxilo (COOH), grupo que confiere carácter ácido a las biomoléculas que lo poseen; el grupo amino (NH₂), básico, que puede formar aminas primarias, secundarias o terciarias; y el grupo sulfidrilo (SH). Estos grupos al reaccionar entre sí forman agrupaciones derivadas las cuales son también de gran importancia en las biomoléculas. De este modo al reaccionar los ácidos con los alcoholes originan los ésteres; los carbonilos con los alcoholes pueden originar hemiacetales o acetales. Los carboxilos con los aminos forman el enlace amida; un grupo sulfidrilo y un ácido carboxílico dan lugar a los tioésteres y, si los que reaccionan son dos grupos ácidos se forman los anhídridos de ácido. Es frecuente encontrar en una misma biomolécula varios grupos funcionales distintos, así como diferentes agrupaciones derivadas.

A la gran diversidad que presentan las biomoléculas contribuye también la existencia de isómeros diferentes. Los isómeros son compuestos que presentan la misma fórmula química global, pero poseen propiedades diferentes, ya que pueden presentar estructura distinta (isomería estructural) o diferente configuración espacial (estereoisomería). La isomería estructural, a su vez, puede ser de cadena, de posición o de función, y la estereoisomería puede ser geométrica u óptica. La isomería óptica se debe a la presencia de carbonos quirales o asimétricos y las moléculas pueden ser dextrógiras o levógiras en dependencia de que desvíen el plano de luz polarizada a la derecha o a la izquierda. Los isómeros ópticos pueden pertenecer a la series estéricas D o L, para ello se compara, la disposición de determinado grupo funcional con el OH del D gliceraldehído y del L gliceraldehído; y en consecuencia se determina su serie D o L

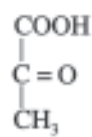
El agua es el disolvente universal en la materia viva y ello se debe a las propiedades de esta molécula que por constituir un dipolo, resulta un magnífico disolvente para la mayoría de las biomoléculas. El agua pura tiene un pH neutro y en estas condiciones las concentraciones del ion H⁺ es igual a la del ion OH⁻; si predomina la [H⁺] el pH es ácido y si la que predomina es la [OH⁻] el pH es alcalino. Un ácido es una sustancia capaz de ceder protones y una base es la que los capta; aunque frecuentemente el comportamiento ácido o básico de una sustancia depende del pH del medio en que se encuentre. Las mezclas de un ácido o una base con su sal originan los buffer o tampones, cuya función es preservar el pH del medio; la reserva alcalina defiende al medio contra la adición de ácidos, en tanto que la reserva ácida lo hace contra la de álcalis. Un mismo grupo puede funcionar como buffer, el ácido y su base conjugada. La ecuación de *Henderson-Hasselbach* es la ecuación de los buffers y de esta se desprende que un buffer es eficiente con valores de pH iguales al pK del ácido ± 1 .

Ejercicios

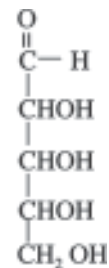
1. Mencione los principales átomos presentes en las biomoléculas.
2. Identifique los diferentes grupos funcionales presentes en las biomoléculas siguientes:



Cisteína

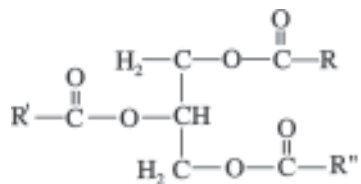


Ácido
pirúvico

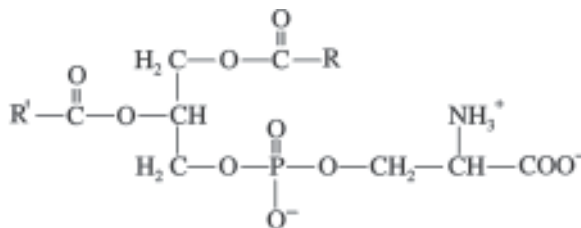


Ribosa

3. Identifique las agrupaciones atómicas presentes en las biomoléculas siguientes:

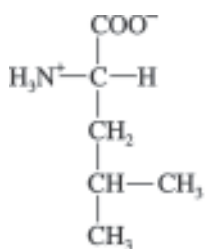


Triacilglicerol

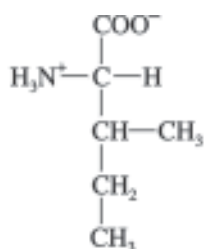


Fosfátido de glicerina
(fosfatidil serina)

4. Identifique el tipo de isomería que presentan los pares de biomoléculas siguientes:

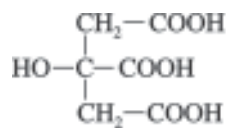


Leucina

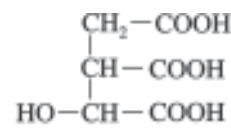


Isoleucina

a)

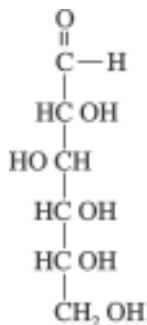


Ácido cítrico

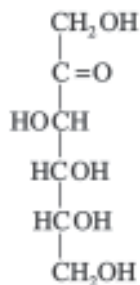


Ácido isocítrico

b)

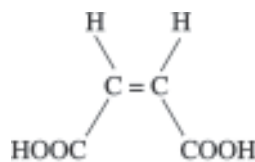


D glucosa

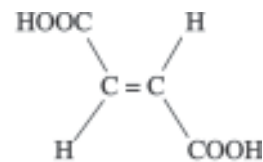


D fructuosa

c)

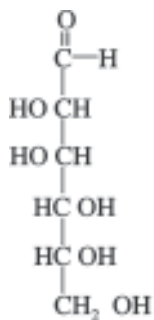


Ácido maleico

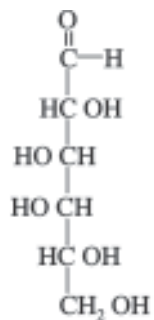


Ácido fumárico

d)



D manosa



D galactosa

e)

5. La ribosa es un monosacárido que presenta una función carbonilo en carbono primario y 4 grupos OH y cuya estructura se presenta a continuación, al respecto responda:



Ribosa

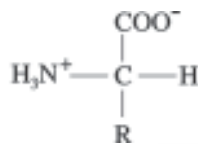
- Identifique los C quirales en la molécula
 - Calcule el número de isómeros ópticos
 - Represente la estructura de los diferentes isómeros ópticos.
 - Identifique cuáles son enantiómeros entre sí.
6. Mencione los componentes de una disolución buffer o amortiguadora del pH y refiérase a la función de cada componente.

Estructura y función de los precursores de macromoléculas

Las macromoléculas son estructuras de elevado peso molecular formadas por la unión de moléculas relativamente pequeñas que constituyen monómeros o precursores que al unirse entre sí forman la estructura polimérica característica de las macromoléculas. De este modo las proteínas son polímeros de aminoácidos, los polisacáridos de monosacáridos y los ácidos nucleicos de los nucleótidos. Este capítulo se dedica a los aspectos estructurales y funcionales de los precursores de macromoléculas ya que su cabal conocimiento resulta esencial para el estudio de sus respectivos polímeros.

Aminoácidos

Los aminoácidos que forman las proteínas son ácidos orgánicos que presentan al menos un grupo carboxilo y un amino unidos a su carbono alfa. Por tanto su estructura general es la siguiente.

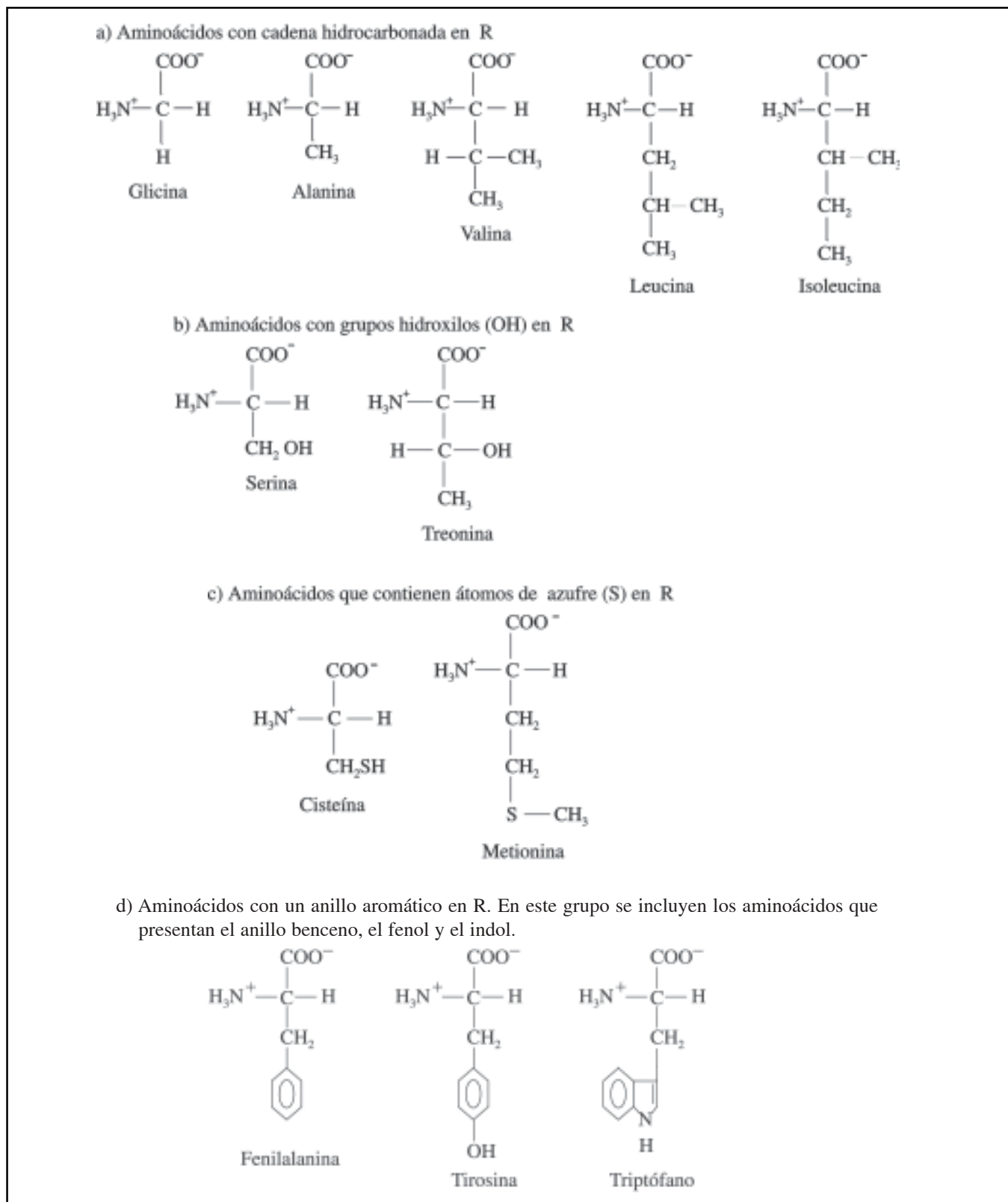


Como puede apreciarse en la estructura se observan dos partes: una donde aparece lo común a todos los aminoácidos, es decir, el grupo carboxilo y amino unidos al carbono α y el resto de la estructura representado por la letra R que corresponde a la cadena lateral del aminoácido, que es la parte que diferencia a un aminoácido de otro por tanto es la porción variable de la molécula.

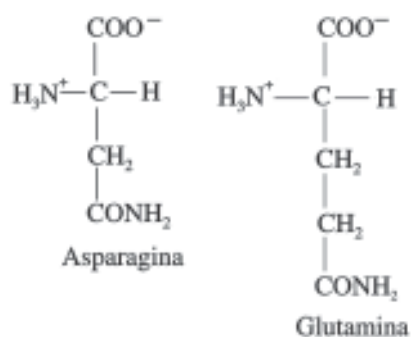
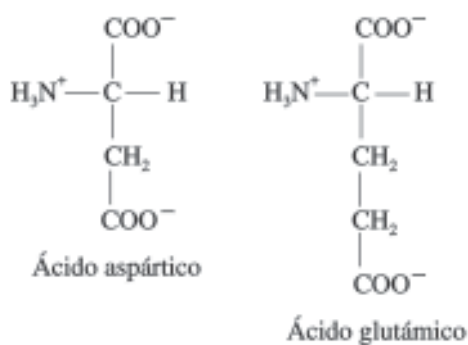
En las cadenas laterales R pueden aparecer cadenas hidrocarbonadas, anillos aromáticos, grupos hidroxilos, sulfidrilos, grupos carboxilos, aminos y otros que confieren propiedades diferentes a estas biomoléculas y que permiten su clasificación en base a diferentes criterios.

En el cuadro 3.1, se puede observar la estructura de los 20 aminoácidos que forman parte de las proteínas.

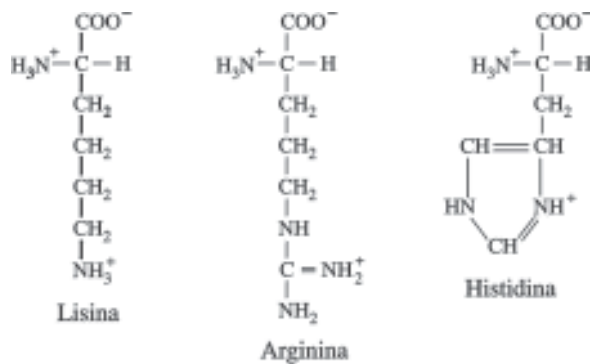
Cuadro 3.1. Estructura de los aminoácidos que forman parte de las proteínas.



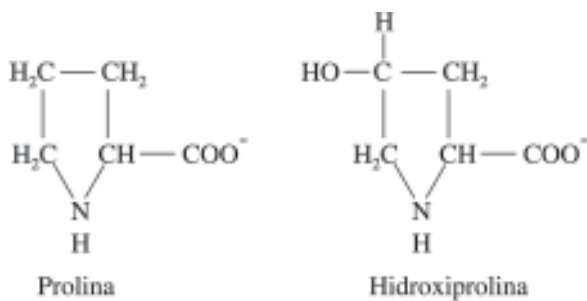
e) Aminoácidos con un grupo carboxilo (COOH) o amida (CONH₂) en R:



f) Aminoácidos con grupos básicos:(NH₂), guanidino o anillo imidazol en R:



g) Aminoácidos cíclicos. En este grupo se incluyen al aminoácido prolina y su derivado la hidroxiprolina:



Funciones de los aminoácidos

Los aminoácidos cumplen con el principio de múltiple utilización, ya que desempeñan diferentes funciones, como son:

1. Constituyen precursores de importantes neurotransmisores,
2. Algunos son metabolitos intermediarios de vías metabólicas
3. Forman parte de otras biomoléculas como algunas coenzimas
4. Por descarboxilación forman aminas biógenas, moléculas con acción fisiológica importante
5. Son precursores de algunas hormonas (hormonas tiroideas y adrenalina)
6. Constituyen los precursores de los péptidos y las proteínas. Es la función más importante de los aminoácidos .

Clasificación de los aminoácidos

Pueden clasificarse en base a diferentes criterios. Si se clasifican de acuerdo al número de grupos carboxilos o aminos presentes en la molécula, lo que determina el carácter ácido-básico de sus disoluciones, y se establecen 3 categorías:

- a) Neutros: Si poseen un único grupo carboxilo y uno amino
- b) Ácidos: Si poseen un único grupo amino y dos carboxilos
- c) Básicos: Si poseen un grupo carboxilo y dos grupos básicos.

Si se observa cuidadosamente el cuadro 3.1, se puede comprobar que los aminoácidos ácidos son solamente dos: el ácido aspártico y el ácido glutámico. Los aminoácidos básicos, tres : la lisina (con un ϵ amino), la arginina (con el grupo básico guanidínico) y la histidina (que posee el anillo imidazol). El resto de los aminoácidos se clasifican como neutros.

Otro criterio importante de clasificación para los aminoácidos se basa en la polaridad de su cadena lateral R. De este modo los aminoácidos que carecen de algún grupo polar en R se clasifican como apolares y los que presentan algún grupo polar en su cadena lateral son polares. Estos últimos, a su vez, se subdividen en polares iónicos si a pH fisiológico adquieren carga eléctrica neta y en caso contrario se clasifican como polares poco iónicos.

Los grupos químicos que se disocian y presentan carga eléctrica apreciable a pH fisiológico son los carboxilos, los grupos básicos que son: amino, guanidino y anillo imidazol. Los grupos polares presentes en algunos aminoácidos, pero que no presentan carga eléctrica apreciable a pH fisiológico son hidroxilos, sulfidrilos, amidas y el anillo indol presente en el triptófano. Por tanto podemos resumir que atendiendo a la polaridad de su cadena R se establecen 3 categorías:

1. Polares iónicos:
 - a) Dos aminoácidos ácidos: ácido aspártico y ácido glutámico
 - b) Tres aminoácidos básicos: lisina, arginina e histidina
2. Polares poco iónicos:
 - a) Poseen grupos OH en R: serina, treonina, tirosina e hidroxiprolina
 - b) Poseen SH: cisteína
 - c) Poseen grupo CONH (amida): asparagina y glutamina.
 - d) Poseen el anillo indol: el triptofano.
3. Apolares:
 - a) Todos los demás: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, metionina, prolina.

Propiedades eléctricas de los aminoácidos

Los aminoácidos, por poseer grupos disociables, en dependencia del pH del medio son capaces de disociar dichos grupos y presentar especies iónicas distintas con carga neta diferente.

Como se vió en el capítulo 2, el valor del pKa de un grupo determina su fortaleza como ácido. En los aminoácidos los valores de pKa de sus grupos disociables se numeran del más ácido (pk menor) al menos ácido o más básico (pk mayor), así el pK₁ de la alanina corresponde al pKa del grupo α COOH y el pK₂, al pK del grupo α NH₂ (ver los valores del pK de los grupos disociables de los aminoácidos en la tabla 3.1).

Tabla 3.1. Valores de pK y del punto isoeléctrico de los aminoácidos

Aminoácido	pK ₁		pK ₂		pK ₃		PI
	Grupo	Valor	Grupo	Valor	Grupo	Valor	
Glicina	α carboxilo	2,34	α amino	9,60	-	-	5,97
Alanina	α carboxilo	2,35	α amino	9,69	-	-	6,02
Valina	α carboxilo	2,32	α amino	9,62	-	-	5,97
Leucina	α carboxilo	2,36	α amino	9,60	-	-	5,98
Isoleucina	α carboxilo	2,36	α amino	9,68	-	-	6,02
Serina	α carboxilo	2,21	α amino	9,15	-	-	5,68
Treonina	α carboxilo	2,63	α amino	10,43	-	-	6,53
Fenilalanina	α carboxilo	1,83	α amino	9,13	-	-	5,48
Triptófano	α carboxilo	2,38	α amino	9,39	-	-	5,88
Metionina	α carboxilo	2,28	α amino	9,21	-	-	5,75
Prolina	α carboxilo	1,99	α amino	10,60	-	-	6,29
Asparagina	α carboxilo	2,02	α amino	8,88	-	-	5,45
Glutamina	α carboxilo	2,17	α amino	9,13	-	-	5,65
Tirosina	α carboxilo	2,20	α amino	9,11	fenólico	10,07	5,65
Lisina	α carboxilo	2,18	α amino	8,95	ε amino	10,53	9,74
Histidina	α carboxilo	1,82	Imidazol	6,00	α amino	9,17	7,58
Arginina	α carboxilo	2,17	α amino	9,04	guanidino	12,48	10,76
ácido aspártico	α carboxilo	2,09	β carboxilo	3,86	α amino	9,67	2,97
ácido glutámico	α carboxilo	2,19	γ carboxilo	4,25	α amino	9,67	3,22
Cisteína	α carboxilo	1,71	Sulfidriilo	8,33	α amino	10,78	5,02

Como se recuerda del capítulo 2, a valores del pH > pK el grupo predomina en su forma disociada. A valores de pH < pK predomina en su forma no disociada y si el valor del pH coincide con el del pK, ambas formas coexisten en iguales cantidades.

Por ejemplo, para un aminoácido neutro como la alanina, pueden presentarse 3 diferentes especies iónicas: A valores de pH < pK₁ la especie iónica de la alanina es la que se representa en a) presentando la molécula carga positiva y sometida a la acción de un campo eléctrico migraría al polo negativo (cátodo); a valores del pH > pK₁, predomina la especie de c) con carga neta negativa y migraría al polo positivo (ánodo); si el valor del pH = pK entonces predomina el ión bipolar representado en b) y la carga eléctrica neta sería cero. El ion bipolar es el que predomina en el punto isoeléctrico que corresponde con el valor del pH al cual la carga eléctrica del aminoácido es cero y si se sometiera a la acción de un campo eléctrico no migraría a ningún polo por no mostrar afinidad por ninguno de ellos.

Para los aminoácidos ácidos o básicos las especies iónicas son cuatro en vez de tres ya que habría que considerar la disociación adicional del grupo COOH o básico que le confiere dicho carácter al aminoácido. Para los propósitos de este texto lo que interesa resaltar para el lector es que los aminoácidos, en dependencia del pH del medio en que se encuentren disueltos, presentan diferente especie iónica y consecuentemente carga eléctrica diferente y que la disociación de cada grupo disociable depende del valor del pH del medio y del de su pK (Fig. 3.1).

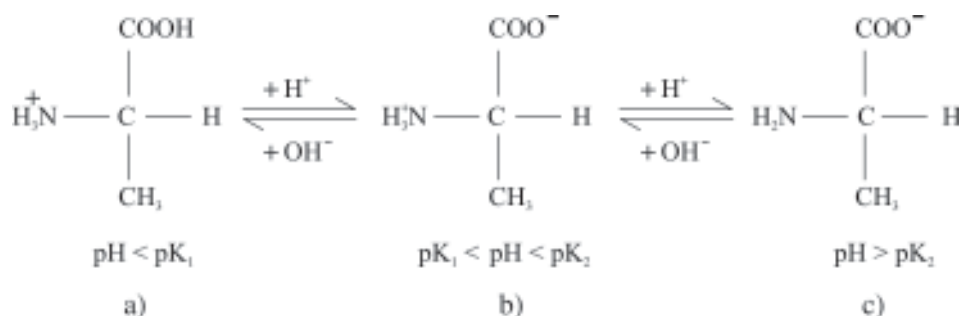


Fig. 3.1. Especies iónicas de la alanina. En dependencia del valor del pH medio de disolución la alanina presenta distintas especies iónicas.

Interacciones entre grupos de las cadenas laterales(R) de los aminoácidos

Entre diferentes grupos presentes en las cadenas laterales de los aminoácidos pueden establecerse diversas interacciones. Entre un grupo carboxilo cargado negativamente de un aminoácido ácido y el grupo básico cargado positivamente de un aminoácido básico se forma una unión salina. Dos aminoácidos apolares establecen una unión hidrofóbica; un grupo OH de un aminoácido hidroxilado puede establecer un puente de hidrógeno con un carboxilo o un grupo básico o con otro OH de otro aminoácido hidroxilado.

Un enlace covalente se forma cuando dos grupos sulfidrilos de dos aminoácidos cisteína pierden hidrógeno (se oxidan) y se forma un puente disulfuro (S-S) (ver figura 3.2). Estas diversas interacciones son fundamentales en el mantenimiento de la estructura tridimensional de las proteínas como se estudiará en el capítulo 5.

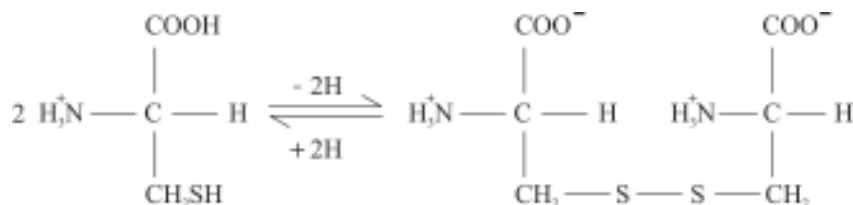
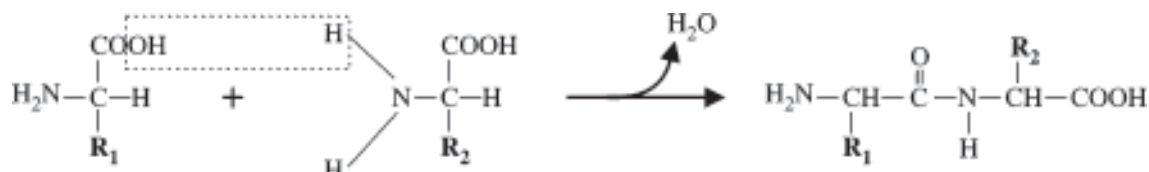


Fig. 3.2. Formación del puente disulfuro. Al perder H dos moléculas de cisteína forman el puente disulfuro, el cual puede romperse ante la presencia de un agente reductor que añada 2 H.

Enlace peptídico

Se denomina enlace peptídico al enlace polimerizante, que une a los aminoácidos y forma los péptidos y las proteínas y es de tipo amida sustituida.



Como puede apreciarse el grupo carboxilo de un aminoácido reacciona con el grupo amino de otro aminoácido, se forma el enlace peptídico y se elimina una molécula de H_2O .

En este enlace se presenta resonancia entre el O carbonílico y el N amídico y ello le confiere carácter parcial de doble enlace. Esta condición tiene dos consecuencias importantes para la cadena peptídica: la restricción en el giro de este enlace y la disposición trans (Fig. 3.3 y Fig. 3.4).

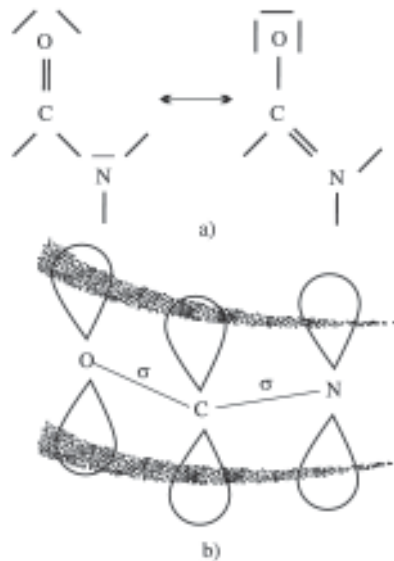


Fig. 3.3. Representación de la estructura del enlace peptídico; a) estructura resonante; b) solapamiento de los orbitales p del C, el O y el N.

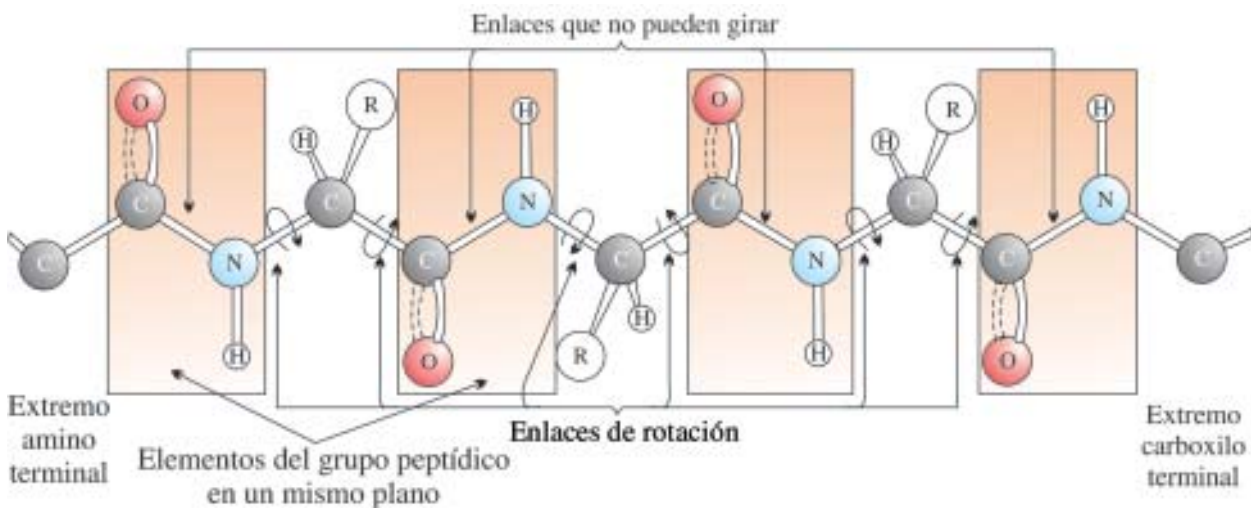
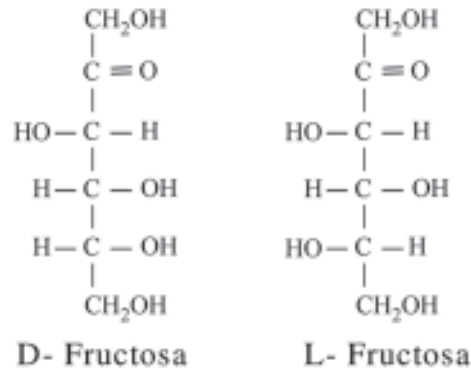


Fig. 3.4. Representación de dos enlaces peptídicos contiguos. Los elementos del enlace peptídico se encuentran en un mismo plano debido a las limitaciones en el giro del enlace C-N (carácter parcial de doble enlace). Los giros se producen a nivel de los carbonos α ; enlace $C-C_{\alpha}$ (ψ) y del $C_{\alpha}-N$ (ϕ).

Monosacáridos

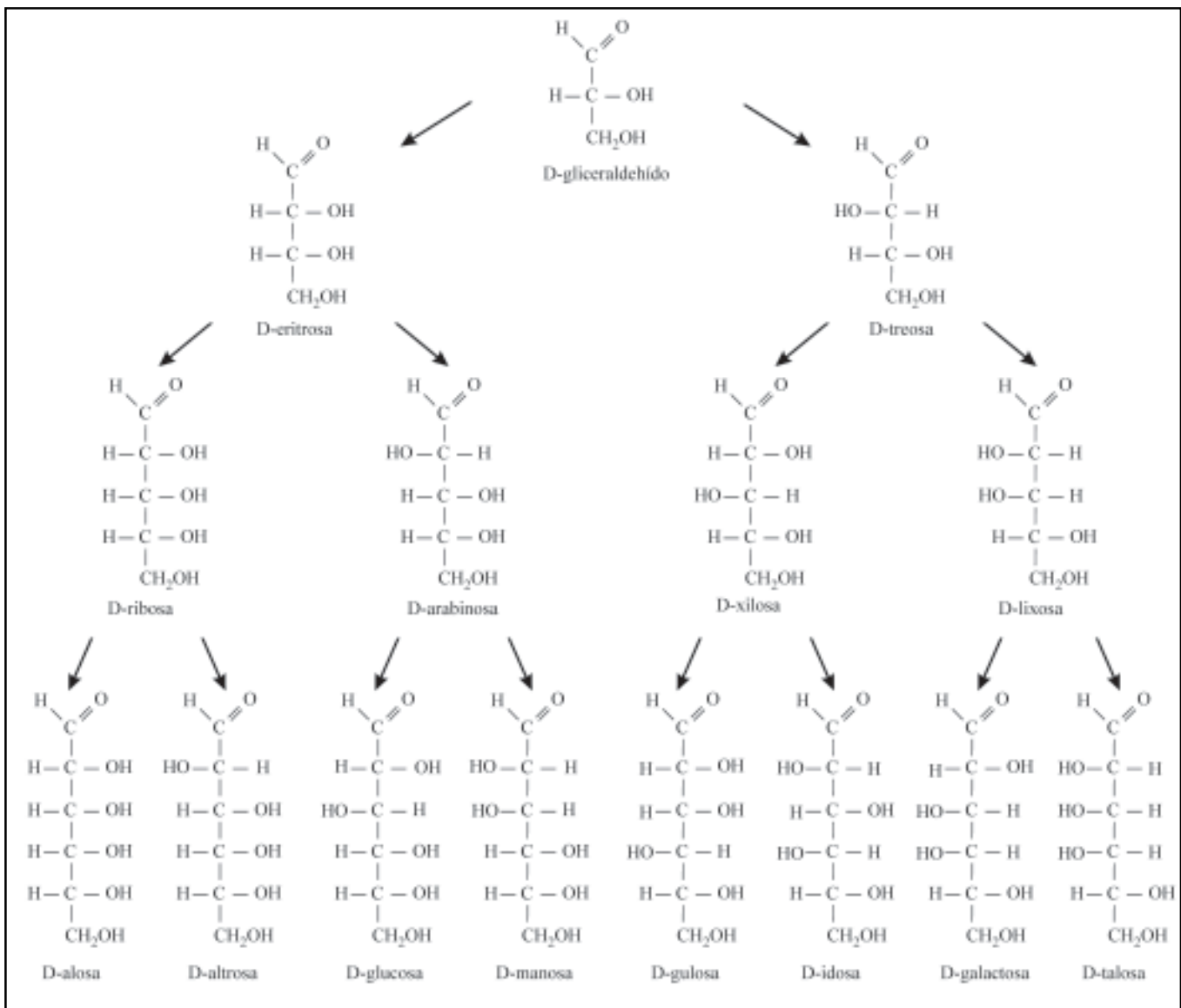
Los monosacáridos son moléculas que presentan como característica común poseer un grupo carbonilo (que puede ser aldehído o cetona) y varios grupos hidroxilos. Se diferencian unos de otros en el número de átomos de carbono, y pueden ser: triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, si poseen, respectivamente, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se diferencian en el tipo de función carbonilo: se denominan aldosas, si presentan el grupo aldehído y cetosas si el grupo es cetónico. Los monosacáridos pueden también pertenecer a las series estéricas D o L. La serie para estas biomoléculas se establece por comparación del OH unido al carbono

asimétrico más alejado del grupo carbonilo con el OH del carbono quiral del gliceraldehído. Las que se encuentran en la naturaleza pertenecen a la serie D. En la siguiente fórmula se representa el OH colocado hacia la derecha.



Los diferentes monosacáridos de la serie D se presentan en el cuadro 3.2.

Cuadro 3.2. Monosacáridos de la serie estérica D



Los monosacáridos con 5 o más átomos de carbono, forman hemiacetales internos (ver capítulo 2), lo que provoca la forma cíclica. Se suelen representar por la fórmula de *Haworth*. En esta estructura los monosacáridos que pertenecen a la serie D se identifican por el grupo del carbono 6 representados por encima del anillo. Los diferentes grupos OH se escriben hacia abajo aquellos que en la fórmula lineal se disponen a la derecha, y hacia arriba los que se disponen hacia la izquierda. Los anillos pueden ser furanósicos (que se presenta en las pentosas y predomina en las cetohehexosas) o piranósico (el principal en las aldohexosas) (Fig. 3.5).

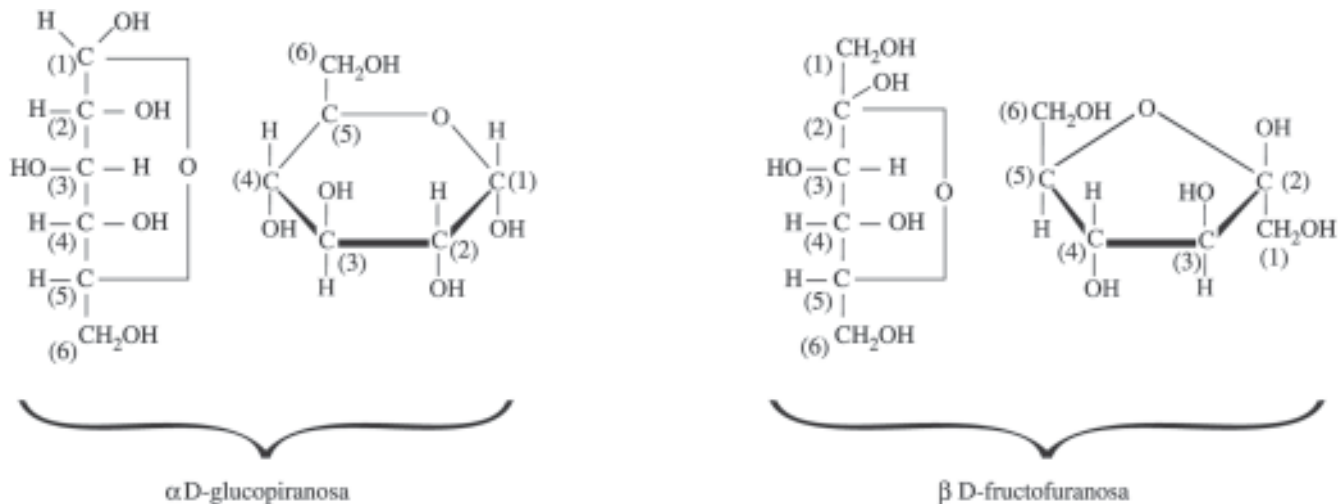


Fig. 3.5. Formas cíclicas de la glucosa y la fructosa según fórmula de Haworth.

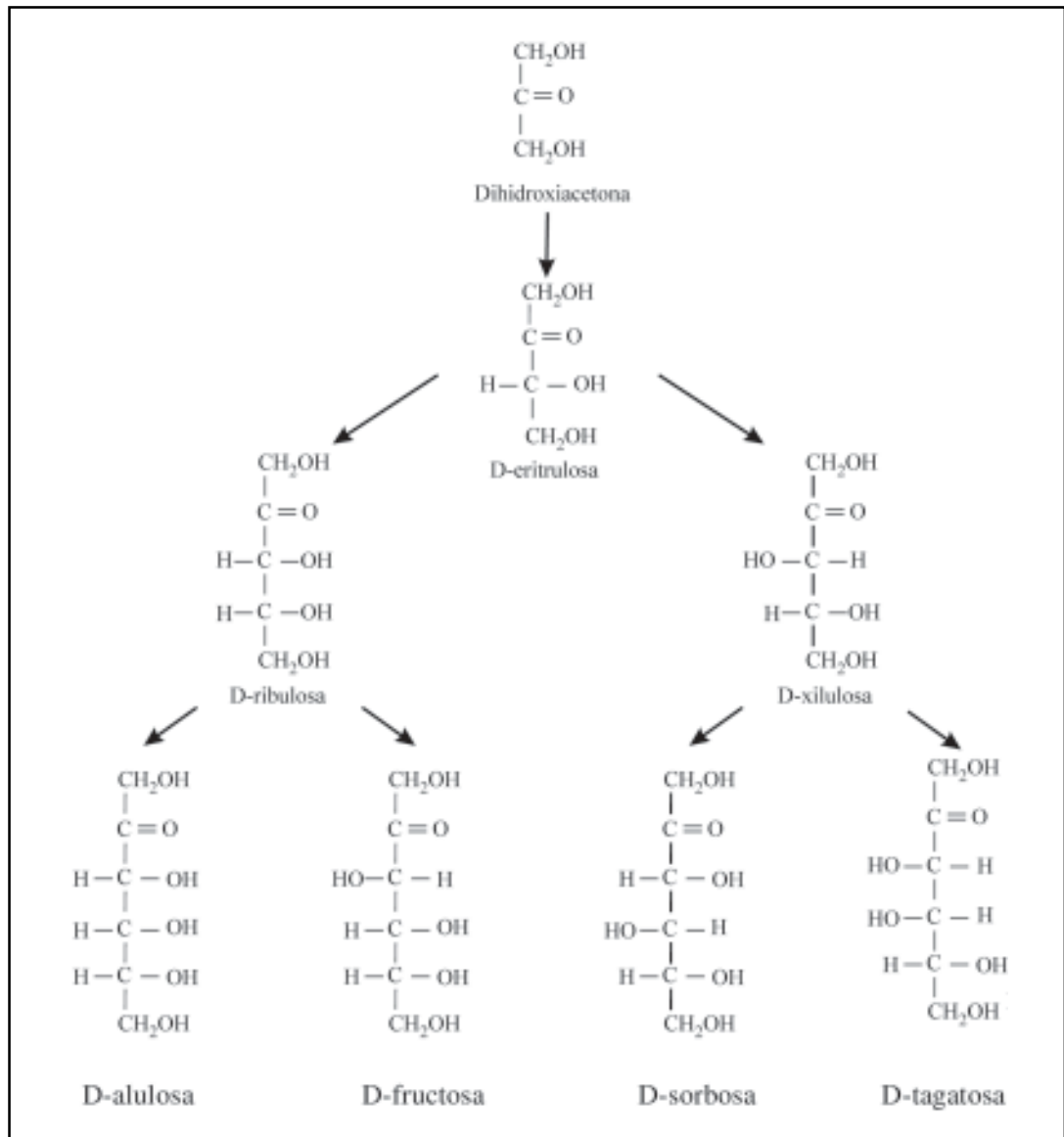
Como se observa en la figura 3.5, al formarse el anillo el carbono 1 para las aldosas y el 2 para las cetosas, en el que se encontraba el grupo carbonilo se ha convertido ahora en otro carbono quiral, que se reconoce con el nombre de carbono anomérico. Entonces, existen dos posibilidades para la disposición del OH unido a este carbono anomérico. Si el OH se dispone hacia abajo del anillo, en la representación plana, se denomina anómero α y si se dispone hacia arriba se conoce como anómero β . De este modo podemos resumir las fuentes de variación en los monosacáridos:

- a) Número de átomos de carbono
- b) Tipo de función carbonilo
- c) Serie estérica
- d) Tipo de anómero
- e) Tipo de anillo

Los monosacáridos derivados pueden formarse por:

- a) Oxidación (azúcares ácidos)
- b) Reducción
- c) Sustitución (aminoazúcares)
- d) Por unión de un grupo fosfato por enlace éster (azúcares fosfatos).

Cuadro 3.3. Estructura de las D cetosas



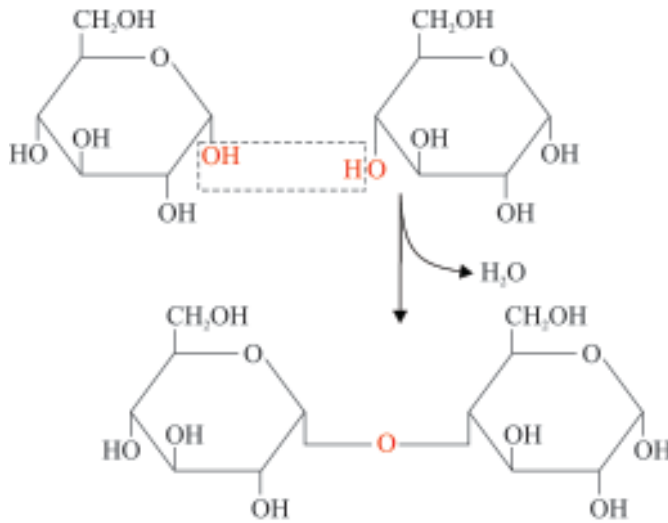
Funciones de los monosacáridos

Los monosacáridos cumplen con el principio de multiplicidad de utilización ya que:

- Forman parte de otras moléculas (nucleótidos, coenzimas)
- Constituyen fuente de energía
- Son fuente carbonada (sus carbonos pueden formar parte de otras biomoléculas)
- Son los precursores de los oligosacáridos y polisacáridos.

Formación del enlace glicosídico

La unión de los monosacáridos para formar oligosacáridos y polisacáridos es mediante el enlace glicosídico, que es un enlace de tipo acetálico (ver capítulo 2). Este enlace se establece entre el OH del carbono anomérico de un monosacárido y un OH (que puede o no ser anomérico) de otro monosacárido.



Como puede apreciarse en la figura 3.6, en dependencia del tipo de anómero y la posición de los OH que intervienen en la formación del enlace glicosídico reciben diferentes denominaciones.

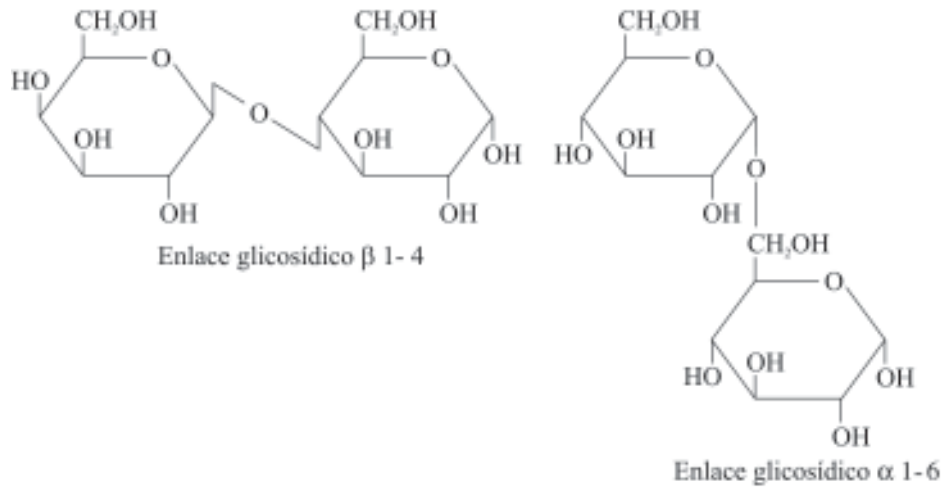
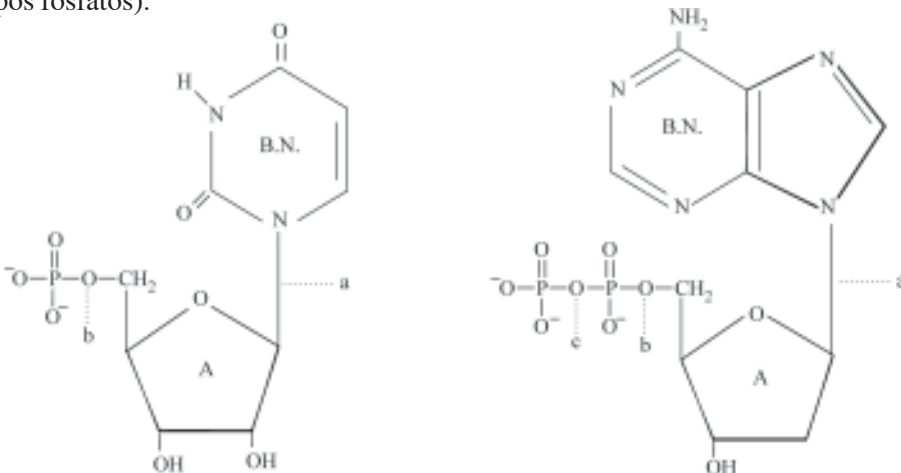


Fig. 3.6. Diferentes tipos de enlaces glicosídicos.

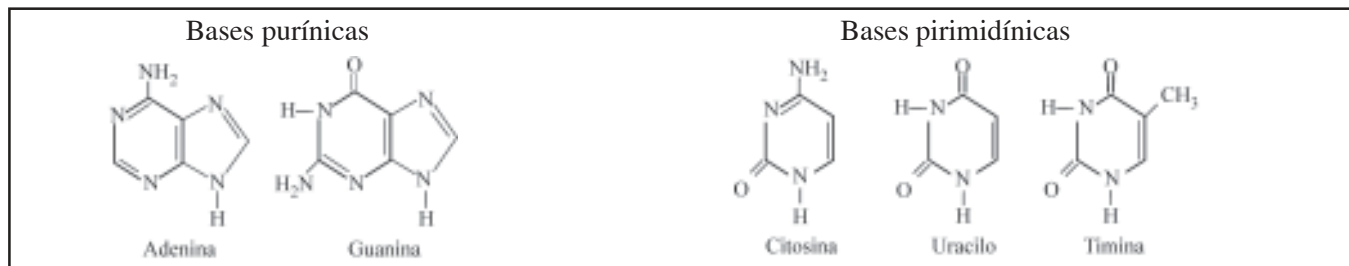
Nucleótidos

Son los precursores más complejos desde el punto de vista estructural. Están formados por una base nitrogenada, un azúcar (monosacárido) y grupos fosfatos (1; 2 o 3 grupos fosfatos).

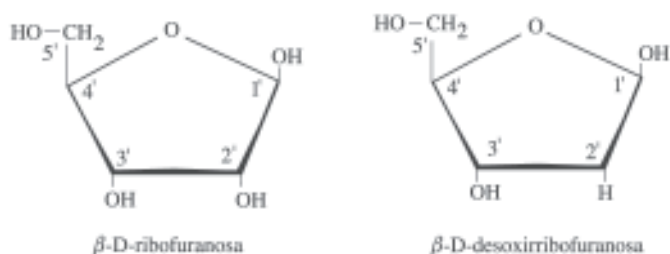


La base nitrogenada se une a l azúcar por enlace N glicosídico representado en la estructura anterior con la letra a. La letra b es un enlace éster y la c uno anidrido de ácido. En el cuadro 3.4 pueden observarse las estructuras de las bases comunes presentes en los nucleótidos precursores de los ácidos nucleicos.

Cuadro 3.4. Bases nitrogenadas presentes en los nucleótidos



El monosacárido presente en los nucleótidos puede ser la ribosa (aldopentosa) o su derivado la 2 desoxirribosa.



Clasificación de los nucleótidos

Los nucleótidos se clasifican por:

1. Tipo de base: Si poseen una base purina, como nucleótidos purínicos y si la base que contienen es una pirimidina son nucleótidos pirimidínicos.
2. Tipo de azúcar. Si el azúcar es ribosa, como ribonucleótido y si es desoxirribosa, el nucleótido es un desoxirribonucleótido.
3. Cantidad de grupos fosfatos: serán monofosfato, difosfato, trifosfato según posean 1; 2 o 3 grupos fosfatos, respectivamente.

Función de los nucleótidos

Los nucleótidos desempeñan importantes funciones:

- a) Almacenan y transfieren energía metabólicamente útil (ATP y GTP)
- b) Actúan como coenzimas al donar algunos grupos (fosfato, pirofosfato u otros)
- c) Forman parte de otros compuestos (algunas coenzimas)
- d) Pueden participar como segundos mensajeros de la acción hormonal (AMPc, GMPc)
- e) Participan en la activación de precursores para la síntesis de algunas moléculas (UDP-glucosa en la síntesis de glucógeno, CDP-diacilglicerol en la síntesis de fosfátidos de glicerina)
- f) Constituyen los precursores de los ácidos nucleicos (los ribonucleótidos de los ARN y los desoxirribonucleótidos del ADN).

Se puede concluir que los nucleótidos cumplen el principio de multiplicidad de utilización.

Nomenclatura de los nucleótidos

En la tabla 3.2 se muestra la nomenclatura de las seis bases nitrogenadas más comunes, con la nomenclatura de los nucleósidos y nucleótidos que ellas forman.

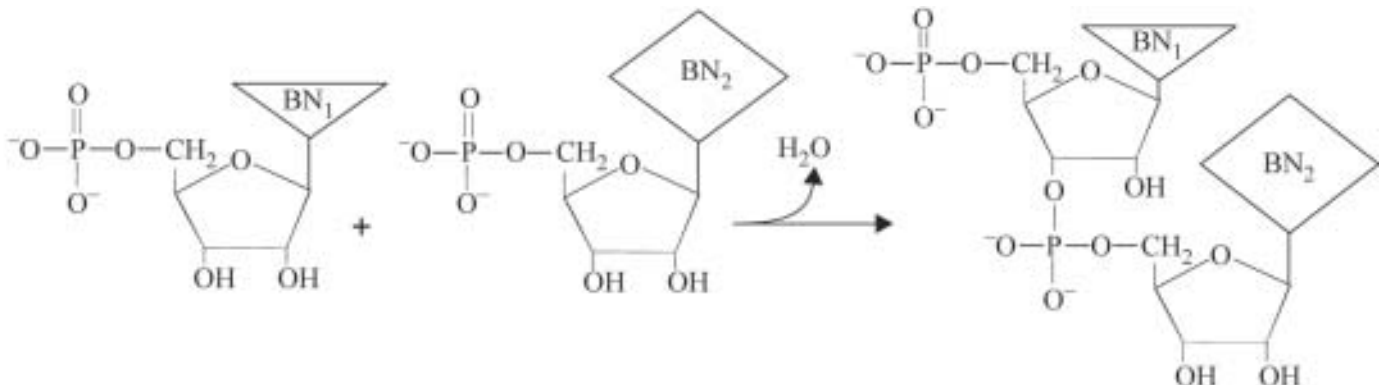
En la tabla 3.2 se asume que el azúcar es la ribosa excepto para la base timina. Si el azúcar es desoxirribosa debe nombrarse acorde con el criterio empleado para el caso de la timina, ejemplo, desoxiadenosín trifosfato (dATP).

Tabla 3.2. Nomenclatura de los nucleósidos y nucleótidos comunes

Base	Nucleósido	Nucleótido con 1 fosfato	Nucleótido con 2 fosfatos	Nucleótido con 3 fosfatos
Adenina	Adenosina	Adenosín monofosfato AMP (ácido adenílico)	Adenosín difosfato ADP	Adenosín trifosfato ATP
Guanina	Guanosina	Guanosín monofosfato GMP (ácido guanidílico)	Guanosín difosfato GDP	Guanosín trifosfato GTP
Hipoxantina	Inosina	Inosín monofosfato (IMP) (ácido inosínico)	Inosín difosfato (IDP)	Inosín trifosfato (ITP)
Uracilo	Uridina	Uridín monofosfato (UMP) (ácido uridílico)	Uridín difosfato (UDP)	Uridín trifosfato (UTP)
Citosina	Citidina	Citidín monofosfato (CMP) (ácido citidílico)	Citidín difosfato (CDP)	Citidín trifosfato (CTP)
Timina	Timidina	Desoxitimidín monofosfato (dTMP) (ácido desoxitimidílico)	Desoxitimidín difosfato (dTDP)	Desoxitimidín trifosfato (dTTP)

Formación del enlace fosfodiéster

Los nucleótidos se unen entre sí y forman los ácidos nucleicos al reaccionar el OH del carbono 3 del azúcar de un nucleótido con el fosfato del carbono 5 del azúcar de otro nucleótido. Como puede apreciarse en la figura, el fosfato queda unido por dos enlaces de tipo éster fosfato, por ello este enlace recibe el nombre de enlace fosfodiéster 3' 5'.



Resumen

Las macromoléculas son polímeros de moléculas más simples, los precursores. Los aminoácidos son precursores de las proteínas, los monosacáridos de los polisacáridos y los nucleótidos de los ácidos nucleicos.

Los aminoácidos son ácidos orgánicos que presentan al menos un grupo carboxilo y uno amino. Los aminoácidos cumplen variadas funciones pero la más importante es constituir las unidades estructurales de los péptidos y las proteínas. Los aminoácidos que forman las proteínas son todos alfa amino ácidos con la excepción de la prolina y la hidroxiprolina y pertenecen a la serie estérica L. La cadena lateral en R diferencia a un aminoácido de otro y puede estar constituida por cadenas alifáticas que contengan grupos químicos diversos o por anillos aromáticos. Los aminoácidos pueden clasificarse atendiendo a diferentes criterios. De acuerdo con el número de grupos carboxilos y aminos que posean se clasifican en: neutros, ácidos y básicos; de acuerdo a la polaridad de su grupo R se clasifican en: apolares y polares y estos últimos a su vez pueden ser polares iónicos o polares poco iónicos. Los grupos presentes en las cadenas laterales R de los aminoácidos pueden establecer diferentes interacciones como son uniones salinas, uniones hidrofóbicas, puentes de hidrógeno, puentes disulfuro y apilamiento que juegan un papel muy importante en la determinación de la estructura espacial de las proteínas. Los aminoácidos presentan propiedades eléctricas debido a la presencia de grupos disociables; la disociación de estos grupos depende del valor de su pK y del pH del medio en el que se encuentren disueltos, por ello los aminoácidos pueden existir en diversas especies iónicas y presentar carga neta distinta; el valor del pH al cual el aminoácido presenta carga neta cero y no migra en un campo eléctrico se le denomina punto isoelectrico (PI).

Los aminoácidos se unen por medio del enlace peptídico para originar los péptidos y las proteínas. Este enlace posee carácter parcial de doble enlace y limita el giro de los elementos constituyentes que se encuentran todos en un mismo plano y en disposición trans.

Los monosacáridos son los glúcidos más simples; constituyen las unidades estructurales de los otros glúcidos, es decir, de los oligosacáridos y los polisacáridos. Los monosacáridos se clasifican en simples y derivados.

Los monosacáridos simples son polihidroxialdehídos o polihidroxiacetonas, de 3 o más átomos de carbono. Los más abundantes en los organismos vivos son los de 3; 4; 5 y 6 átomos de carbono y pertenecen a la serie D. Presentan, además, estereoisomería por poseer carbonos asimétricos o quirales.

Los monosacáridos simples aparecen en forma de ciclos por formar un hemiacetal interno. Esto genera un nuevo centro de asimetría, y se forman los anómeros α y β . Los monosacáridos cumplen el principio de multiplicidad de utilización ya que cumplen variadas funciones como : fuente de energía, forman parte de la estructura de otros compuestos y son las unidades formadoras de oligosacáridos y polisacáridos.

El enlace polimerizante que origina los oligosacáridos y polisacáridos se denomina glicosídico y es de tipo acetálico. Se clasifica y nombra dicho enlace en

dependencia del tipo de anómero que participa y la posición de los OH reaccionantes en su formación.

Los nucleótidos están constituidos por una base nitrogenada que puede ser purínica o pirimidínica, un azúcar ribosa o desoxirribosa y grupos fosfatos (de 1 a 3).

Los nucleótidos se clasifican según la base nitrogenada que contienen: purínicos o pirimidínicos; de acuerdo al azúcar presente en ribonucleótidos (precursores de los ARN) y desoxirribonucleótidos (precursores de los ADN); y por el número de grupos fosfatos que lo componen, monofosfato, difosfato o trifosfato.

Los nucleótidos cumplen el principio de multiplicidad de función ya que almacenan y transfieren energía, forman parte de algunas coenzimas y de otros compuestos, participan en la formación de precursores activos en procesos metabólicos y son los precursores de los ácidos nucleicos.

El enlace polimerizante que une a los nucleótidos al formarse los ácidos nucleicos es el fosfoéster 3-5.

Ejercicios

1. Defina el concepto de aminoácido. Mencione la parte constante y la variable en estas biomoléculas
2. Clasifique los siguientes aminoácidos de acuerdo al número de grupos carboxilos y aminos que poseen:

alanina	valina	glutámico	histidina
serina	glicina	arginina	fenilalanina
cisteína	aspártico	lisina	tirosina
3. Clasifique los aminoácidos del ejercicio anterior de acuerdo a la polaridad de sus grupos R.
4. Identifique la interacción que puede establecerse entre los grupos en las cadenas laterales en R de las siguientes parejas de aminoácidos:

ala-ile	glu-tir	val-leu	cis-cis
lis-ser	asp-lis	tir-tir	glu-ser glu-arg
glu-glu		lis-lis	
5. Enumere las características del enlace peptídico.
6. Qué es lo común en la estructura de todos los monosacáridos simples?
7. Cite las fuentes de variación que permiten clasificar a los monosacáridos simples.
8. Clasifique los monosacáridos según cada una de las fuentes de variación.
9. Fundamente por qué los monosacáridos cumplen con el principio de multiplicidad de utilización.
10. Represente los anómeros α y β de la D galactosa.
11. Forme el enlace glicosídico α 1-4 entre dos glucosas y el β 1-4 entre la D galactosa y la D glucosa.
12. Cuáles son las características estructurales comunes a todos los nucleótidos?
13. Cuáles son sus fuentes de variación?

14. Cómo se clasifican los nucleótidos según cada fuente de variación?
15. Nombre (completo y abreviado) los nucleótidos siguientes:
 - a) Base adenina, azúcar ribosa y 3 grupos fosfatos
 - b) Base citosina, azúcar ribosa y un grupo fosfato
 - c) Base timina, azúcar desoxirribosa y 2 grupos fosfatos.
 - d) Base guanina, azúcar desoxirribosa y 3 grupos fosfatos.
16. Cómo se forma y cuál es el nombre del enlace polimerizante presente en los polinucleótidos?
17. Por que puede afirmarse que los nucleótidos cumplen con el principio de multiplicidad de utilización?

Estructura y función de los lípidos

Los lípidos constituyen un conjunto heterogéneo de compuestos, muchos de ellos poseen ácidos grasos entre sus componentes o presentan cadenas hidrocarbonadas formadas por la unión de unidades de tipo isoprenoide.

La elevada proporción en componentes apolares confiere a estas sustancias escasa solubilidad en agua o disolventes polares y en cambio son solubles en disolventes orgánicos (apolares), como el benceno, el éter y la acetona. Esta última propiedad ha sido utilizada para separar a estos compuestos de otras biomoléculas e incluso se ha empleado como fundamento conceptual en su definición. De este modo se definen los lípidos como la fracción de material biológico extraíble utilizando disolventes orgánicos.

Estas sustancias no forman macromoléculas, no obstante pueden agruparse entre sí y con otras biomoléculas y formar los lípidos complejos.

En el presente capítulo tratamos la estructura y funciones de los lípidos y se tratará, además, algunas características esenciales de las membranas biológicas.

Clasificación de los lípidos

Los lípidos pueden clasificarse basados en diferentes criterios.

1. Composición elemental
 - a) Simples, si contienen carbono, hidrógeno y oxígeno
 - b) Compuestos, si poseen además nitrógeno, fósforo y azufre.
2. Composición en ácidos grasos
 - a) Saponificables o complejos
 - b) No saponificables

Los que poseen ácidos grasos por hidrólisis alcalina originan sales con acción detergente (los jabones).
3. Con características estructurales afines. Esta clasificación es la que se empleará en este texto ya que facilita su estudio y se establecen 7 grupos:
 - a) ácidos grasos.
 - b) Ceras.
 - c) Acilglicérols (también conocidos como acilglicéridos o glicéridos).
 - d) Fosfátidos de glicerina.

- e) Esfingolípidos.
- f) Terpenos.
- g) Esteroides.

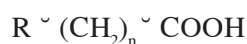
En otras clasificaciones aparecen agrupados los terpenos y esteroides en un grupo denominado lípidos isoprenoides.

Ácidos grasos

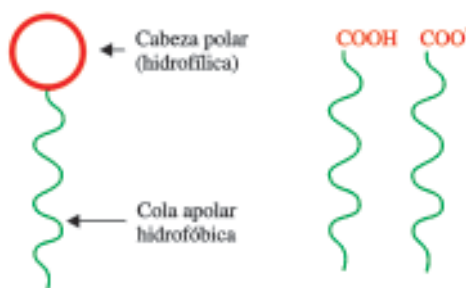
Son ácidos carboxílicos, que principalmente se encuentran formando parte de los lípidos complejos. Los ácidos grasos son monocarboxílicos, poseen una cadena hidrocarbonada apolar de longitud variable. Pueden ser saturados, insaturados o sustituidos.

ácidos grasos saturados

Su estructura general es la siguiente:



Los ácidos grasos son compuestos anfipáticos, es decir, poseen una porción polar y una apolar en la molécula. Su porción polar (el grupo carboxilo ionizado, COO^-), interactúa con el agua y otros disolventes polares, en tanto que la cadena apolar hidrocarbonada interactúa con compuestos apolares. El carácter anfipático de los ácidos grasos es el fundamento de su acción detergente.



Los ácidos grasos saturados presentes en los seres humanos poseen mayoritariamente un número par de átomos de carbono, son ácidos débiles y sus valores de pK están alrededor de 5. La nomenclatura de los ácidos grasos saturados sigue la misma regla que se planteó en el capítulo 2 para todos los ácidos orgánicos, aunque son más conocidos por su nombre trivial.

La numeración de los carbonos en los ácidos grasos se hace a partir del carbono carboxílico que será el número 1.

En ocasiones los carbonos se nombran con las letras del alfabeto griego a partir del carbono número 2: α , β , γ , etc., el carbono terminal se representa por la letra omega (ω).

En la Tabla 4.1. se muestran los ácidos grasos saturados más abundantes en el ser humano.

Tabla 4.1. ácidos grasos saturados más frecuentes en el ser humano

Fórmula semidesarrollada	Nombre sistemático	Nombre trivial
$CH_3 \sim COOH$	etanoico	Acético
$CH_3 \sim CH_2 \sim COOH$	propanoico	Propiónico
$CH_3 \sim (CH_2)_2 \sim COOH$	n-butanoico	Butírico
$CH_3 \sim (CH_2)_3 \sim COOH$	n-pentanoico	valérico

Tabla 4.1. (continuación)

Fórmula semidesarrollada	Nombre sistemático	Nombre trivial
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_4\text{-COOH}$	n-hexanoico	caproico
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_{10}\text{-COOH}$	n-dodecanoico	laurico
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_{12}\text{-COOH}$	n-tetradecanoico	mirístico
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_{14}\text{-COOH}$	n-hexadecanoico	palmítico
$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_{16}\text{-COOH}$	n-octadecanoico	esteárico

ácidos grasos insaturados

Los ácidos grasos insaturados pueden presentar uno o más dobles enlaces. Al numerar los carbonos que participan en el doble enlace solo se hace referencia al que posee la numeración menor; a este número se le suele anteponer la letra griega delta mayúscula (Δ), que indica la presencia de una insaturación. Los dobles enlaces también se especifican por su localización a partir del número del carbono donde se ubica el primer doble enlace, pero contando a partir del extremo CH_3 de la cadena hidrocarbonada (carbono ω), la cual es empleada para establecer las series de los ácidos grasos poliinsaturados.

Los ácidos grasos insaturados encontrados en los tejidos animales terrestres se caracterizan por poseer, mayoritariamente, los dobles enlaces a partir del carbono 9. De existir varios dobles enlaces estos se disponen con un grupo CH_2 entre las insaturaciones. Otra peculiaridad estructural de estos ácidos grasos es que de los dos isómeros geométricos posibles, predomina la configuración *cis*.

Los ácidos grasos poliinsaturados se han clasificado en tres series o familias, teniendo en cuenta que los dobles enlaces adicionales se añaden solo entre el átomo de carbono donde se localiza el primer doble enlace (a partir del carbono ω) y el carbono vecino hacia el lado del grupo COOH . Por ello las tres series son $\omega 9$, $\omega 6$ y $\omega 3$.

En la tabla 4.2 se relacionan los ácidos insaturados más importantes para el ser humano.

Tabla 4.2. ácidos grasos insaturados de mayor significación biológica

Número de átomos de carbono y posición de los dobles enlaces	Nombre sistémico y trivial	Ubicación del primer doble enlace a partir del extremo CH_3 , carbono ω
16:1 (9)	Palmitoleico (9-hexadecenoico)	$\omega 7$
18:1 (9)	Oleico (9-octadecamonoenoico)	$\omega 9$
18:2 (9 y 12)	Linoleico (9-12-octadecadienoico)	$\omega 6$

Tabla 4.2. (continuación)

Número de átomos de carbono y posición de los dobles enlaces	Nombre sistémico y trivial	Ubicación del primer doble enlace a partir del extremo CH ₃ , carbono ω
18:3 (9; 12 y 15)	Linolénico (9-12-15-octadecatrienoico)	ω3
18:4 (6; 9; 12; ?)	ã-linolénico (6-9-12-octadecatrienoico)	ω6
20:3 (8; 11 y 14)	Dihomo-ã-linoleico (8-11-14-eicosatrienoico)	ω6
20:4 (5; 8; 11 y 14)	Araquidónico (5-8-11-14-eicosatetraenoico)	ω6
20:5 (5; 8; 11; 14 y 17)	5-8-11-14-17-eicosapentaenoico (EPA)	ω3

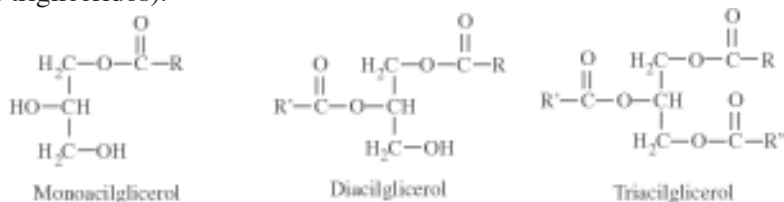
Ceras

Las ceras se forman por esterificación de ácidos grasos de cadena larga con determinados alcoholes monohidroxilados o con esteroides. Las ceras más importantes para el ser humano son aquellas que se forman por la esterificación de ácidos grasos con el colesterol (ésteres de colesterol).

Acilgliceroles

Los acilgliceroles (conocidos también como glicéridos) son ésteres del glicerol con los ácidos grasos.

En dependencia del número de ácidos grasos esterificados pueden ser: monoacilgliceroles, diacilgliceroles o triacilgliceroles (o grasas neutras, también conocidos como triglicéridos).



Los acilgliceroles más importantes para el ser humano son los triacilgliceroles; son los lípidos más abundantes en la naturaleza y la forma de almacenamiento de energía en el tejido adiposo. Los mono y diacilgliceroles son intermediarios del metabolismo lipídico.

Los triacilgliceroles por sus características estructurales son moléculas apolares. Sus propiedades físicas dependen del tipo de ácidos grasos esterificados. Los triacilgliceroles cuyos ácidos grasos son de cadena larga y saturados son sólidos a temperatura ambiente

(mantecas); si sus ácidos grasos son saturados de cadena corta (menos de 10 carbonos) o insaturados, son líquidos a temperatura ambiente (aceites).

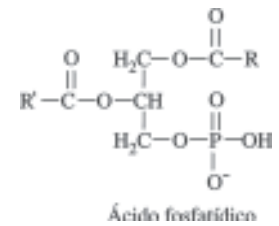
Fosfátidos de glicerina

Los fosfátidos de glicerina son lípidos complejos, formados por glicerol, uno o dos residuos de ácidos grasos y un grupo fosfato. Además, pueden contener otros compuestos, en dependencia del tipo. Son lípidos anfipáticos siendo su porción polar la posición del carbono 3, por su grupo fosfato cargado negativamente, el cual puede unirse a una base nitrogenada o al inositol. La porción hidrofóbica corresponde especialmente a los residuos hidrocarbonados de los ácidos grasos unidos a los carbonos 1 y 2 del glicerol.

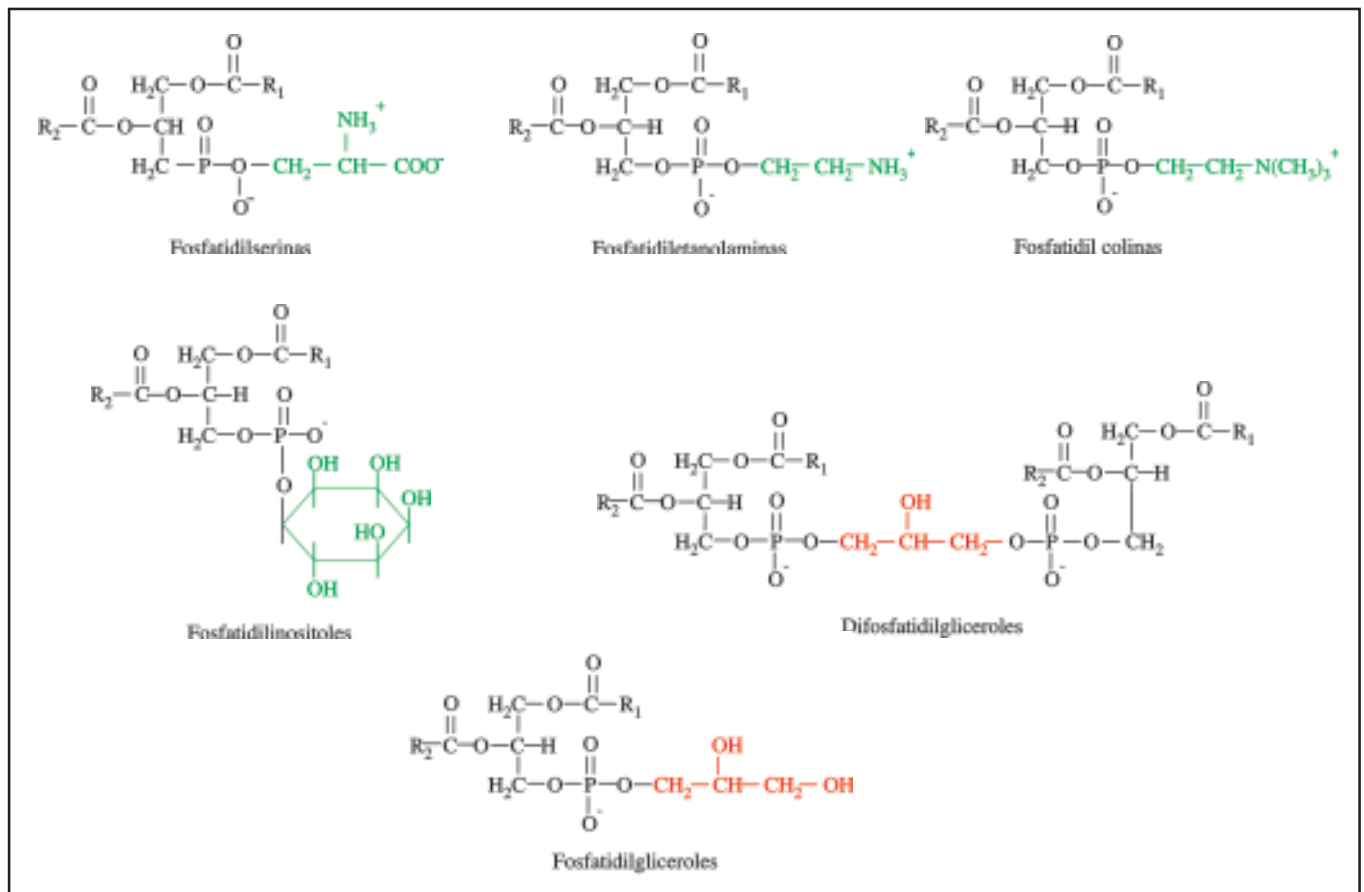
La estructura básica la constituye el ácido fosfatídico, a partir del cual se pueden formar los otros tipos en dependencia del compuesto que se esterifique al grupo fosfato (cuadro 4.1).

Los fosfátidos de glicerina pueden ser:

- ácidos fosfatídicos
- Fosfatidilserinas (serincefalinas)
- Fosfatidiletanolaminas (etanolamincefalinas)
- Fosfatidilcolina (lecitinas)
- Fosfatidilinositoles (inositolfosfátidos)
- Fosfatidilgliceroles y difosfatidilgliceroles (cardiolipinas)
- Plasmalógenos.

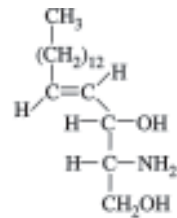


Cuadro 4.1. Estructura de los distintos tipos de fosfátidos de glicerina.



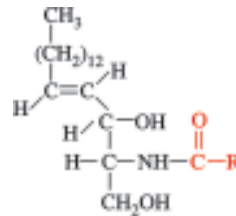
Esfingolípidos

Son lípidos complejos que contienen un alcohol nitrogenado e insaturado de 18 átomos de carbono, el esfingol o esfingosina:



Esfingosina o esfingol

Al esfingol se le une un ácido graso por enlace amida, formando la ceramida, estructura básica de estos compuestos.

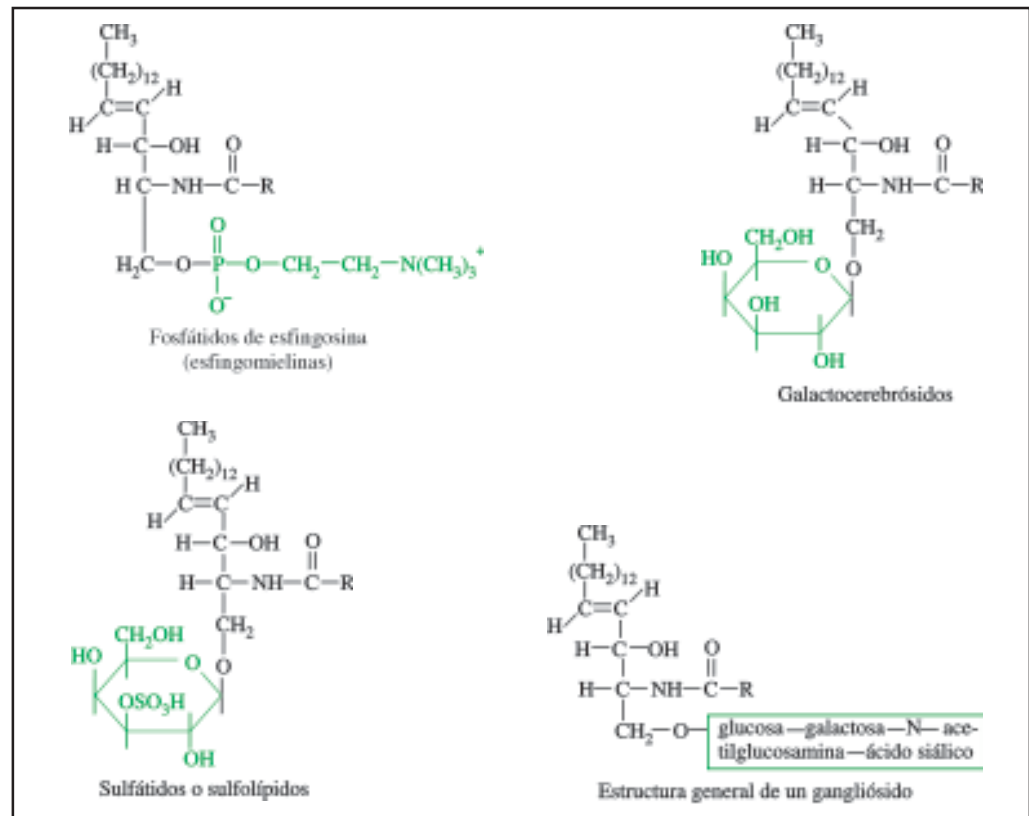


Ceramidas

A la ceramida se le adicionan otros compuestos en dependencia del tipo de esfingolípidio.

Los esfingolípidos se clasifican en esfingomielinas y glicosfingolípidos y estos últimos de acuerdo con el glúcido que contengan pueden ser cerebrósidos, gangliósidos o sulfolípidos (cuadro 4.2).

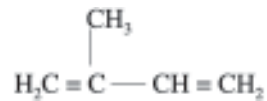
Cuadro 4.2. Estructura de los diferentes tipos de esfingolípidos



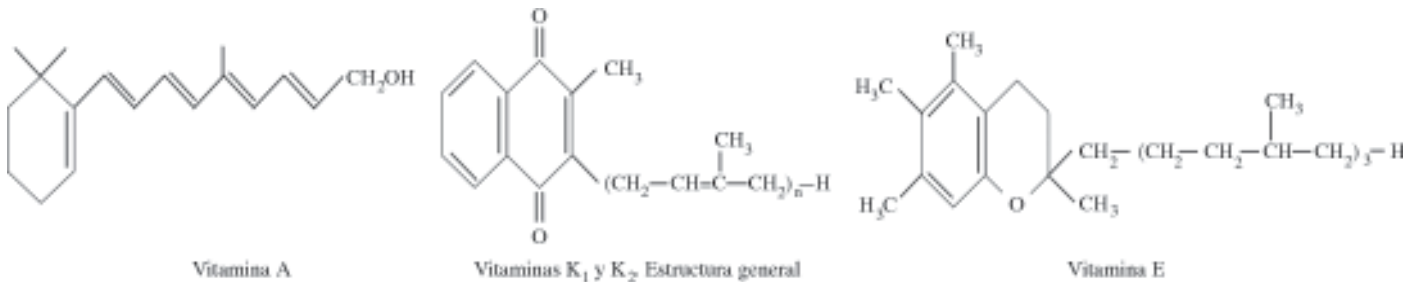
Frecuentemente se designan como fosfolípidos a los fosfátidos de glicerina y las esfingomielinas, por ser estos los únicos lípidos que contienen fósforo. Los esfingolípidos son también lípidos anfipáticos, su porción polar se encuentra en los sustitutos del carbono 1 de la ceramida (grupo fosfato y colina en las esfingomielinas y los glúcidos en los glicosfingolípidos); en tanto que su porción apolar lo forman las cadenas hidrocarbonadas del ácido graso y del esfingol.

Terpenos

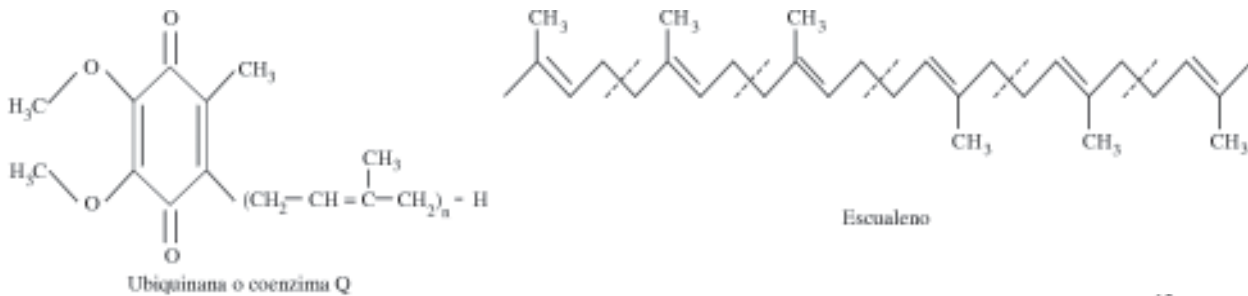
Son lípidos isoprenoides, formados por unidades de isopreno (2-metil-1-3-butadieno):



Los terpenos son compuestos heterogéneos, no saponificables, en su mayoría de origen vegetal y contienen en su estructura varias unidades de isopreno. Las vitaminas A (retinol), K (naftoquinonas antihemorrágicas) y E (tocoferoles), son ejemplos importantes de este grupo

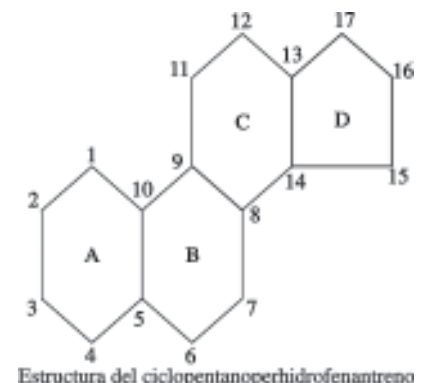


Son terpenos también la coenzima Q o ubiquinona (componente de la cadena respiratoria) y el escualeno, intermediario en la síntesis del colesterol.



Esteroides

La característica estructural más sobresaliente de los esteroides y que es común a varios de ellos es la presencia del sistema policíclico denominado ciclopentanoperhidrofenantreno.



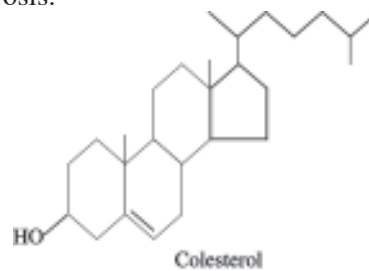


De acuerdo con la cadena lateral unida al carbono 17 y a diferentes sustituyentes e insaturaciones se forman los distintos esteroides. Muchos de los esteroides poseen grupos metilos en las posiciones 10 y 13 formando el esterano.

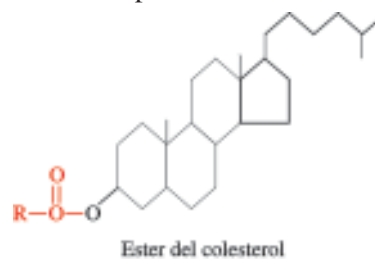
Los esteroides se pueden agrupar en: esteroides, ácidos biliares, corticosteroides y progesterona, andrógenos y estrógenos.

Esteroides

En estos compuestos la cadena lateral unida al carbono 17 puede contener 7; 8 o 9 átomos de carbono y por ello se originan los esteroides C_{26} , C_{27} y C_{28} , respectivamente; poseen además un grupo hidroxilo en posición 3. Entre estos tipos de lípidos se encuentra el colesterol que tiene gran importancia biológica y médica. Es un lípido de membrana, es el precursor del resto de los esteroides y su incremento en sangre se ha relacionado con la aparición de aterosclerosis.



La molécula de colesterol, es anfipática ya que su porción polar la constituye el grupo OH y la apolar la forma el resto de la molécula. Cuando al OH del colesterol se le une por enlace éster un ácido graso se forma un éster de colesterol. Estos compuestos constituyen ceras y carecen de carácter anfipático.



Funciones de los lípidos

Por su heterogeneidad cumplen variadas y disímiles funciones:

- Almacenamiento de energía. Los triacilgliceroles constituyen la forma de almacenamiento de energía en el tejido adiposo. Estos lípidos, además son aislantes térmicos, y constituyen sostén de ciertos órganos y brindan protección ante traumas físicos.
- Componentes de membrana. Los fosfatidos de glicerina, los esfingolípidos y el colesterol se encuentran formando parte de las membranas biológicas.
- Hormonas como el cortisol, los andrógenos, estrógenos, entre otras.
- Importante actividad fisiológica y farmacológica como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, derivados de ciertos ácidos grasos.
- Detergentes biológicos; a partir del colesterol, se forman las sales biliares, que funcionan como poderosos detergentes biológicos.
- Intervienen en los procesos de la coagulación sanguínea: las lecitinas y cefalinas.
- Las fosfatidil colinas y los fosfatidil inositoles son donadores de ácido araquidónico en la síntesis de las prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos y otros compuestos relacionados.

- h) Actúan como segundos mensajeros de la acción hormonal: dos compuestos formados a partir de un derivado del fosfatidil inositol (el 4, 5 bisfosfato de fosfatidil inositol), el diacilglicerol (DAG) y el trifosfato de inositol (IP3) y algunos derivados de los esfingolípidos como la ceramida.
- i) Componentes de las vainas miélicas de los nervios: las esfingomielinas .
- j) Algunos glicoesfingolípidos por su carácter informacional , intervienen en el reconocimiento intercelular
- k) Además, por su acentuada característica anfipática poseen efectos tensioactivos que explica su participación en los procesos respiratorios en los alvéolos pulmonares y también en el proceso digestivo de ciertos lípidos.

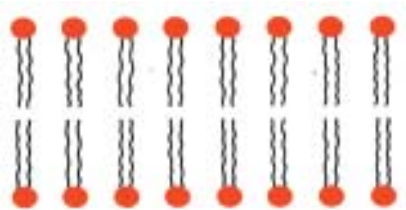
Membranas biológicas

Son organizaciones supramoleculares flexibles y fluidas que delimitan las células del medio circundante como la membrana plasmática o constituyen el sistema de endomembranas característico de las células eucariotas que delimitan a muchos organelos citoplasmáticos.

Aunque la composición molecular de las membranas biológicas varían según el tipo de célula del cual forman parte, e incluso de su localización intracelular, todas ellas presentan un conjunto de características comunes tanto en relación con su composición molecular y su organización estructural general como con sus funciones.

Componentes de las membranas biológicas

Las membranas biológicas están compuestas por algunos tipos de lípidos, proteínas y glúcidos. Los lípidos que forman las membranas son lípidos anfipáticos: fosfátidos de glicerina, esfingolípidos y colesterol, estos lípidos se organizan formando la estructura básica de la membrana, la bicapa lipídica.



Las proteínas de membrana pueden ser de dos tipos: extrínsecas o periféricas, las que se pueden disponer hacia la parte externa o la interna de la membrana e intrínsecas, aquellas que se ubican (parcial o totalmente) en el interior de la membrana, en algunos casos la atraviesan y constituyen proteínas transmembranales (Fig. 4.1). Las proteínas de membrana cumplen varias funciones: enzimática, transportadora, receptoras u otras.

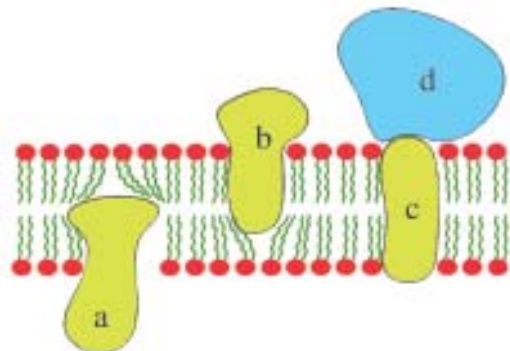


Fig. 4.1. Las proteínas de las membranas pueden ser intrínsecas o integrales (a,b,c) y extrínsecas o periféricas (d), según su ubicación en el interior o en la superficie de la membrana.

Los glúcidos componentes de las membranas son oligosacáridos (formados por la unión de 2 a 10 monosacáridos), unidos a lípidos o proteínas, se disponen únicamente en la parte externa de la membrana y participan del reconocimiento intercelular.

La disposición diferente de los distintos lípidos en cada capa de la bicapa, la ubicación de las proteínas y especialmente los glúcidos, localizados solo en la cara externa de la membrana condiciona la asimetría de esta.

Se ha aceptado que los componentes de la membrana se organizan según el modelo del mosaico fluido. Este modelo es capaz de explicar numerosas propiedades físicas, químicas y biológicas de las membranas. El modelo se propuso a partir del estudio de la composición y propiedades de las membranas biológicas, y de resultados experimentales en los cuales se comparó el comportamiento de membranas sintéticas preparadas en el laboratorio, a partir de una mezcla de fosfolípidos y ciertas proteínas, con el de las membranas naturales. En la figura 4.2 puede apreciarse una representación esquemática del modelo donde se considera que las proteínas forman un mosaico dentro de la bicapa lipídica, la cual constituye la estructura básica. Las proteínas experimentan movimientos laterales. En este modelo puede observarse la disposición de los glúcidos en la cara no citoplasmática, las proteínas periféricas se localizan a ambos lados, el conjunto adopta una estructura tridimensional compacta y flexible.

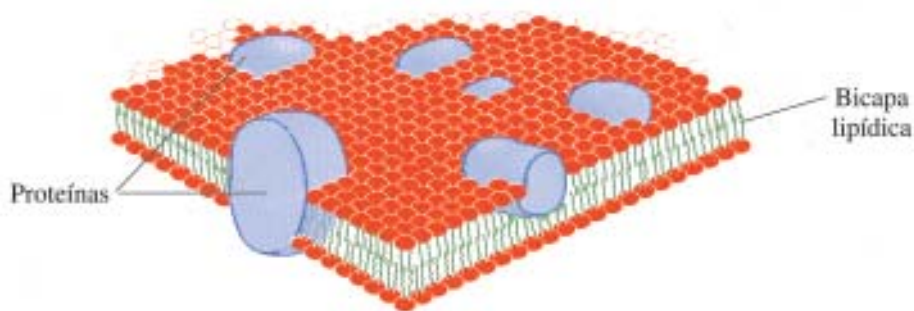


Fig. 4.2. Modelo del mosaico fluido.

Mecanismos de transporte

Entre las principales funciones de las membranas se encuentra su comunicación con el medio extracelular, entre ellas el paso de sustancias a su través. Este puede ser de 3 tipos:

- Difusión simple.
- Transporte pasivo.
- Transporte activo.

Difusión simple

La difusión simple se produce para sustancias apolares que no requieren transportador y atraviesan la membrana a favor del gradiente de concentración, tampoco precisa de energía (Fig. 4.3). En ocasiones en este tipo de transporte existen proteínas que forman canales a través de los cuales se produce el paso de las sustancias y se comportan como difusión simple con similar cinética (Fig. 4.4).

La ósmosis constituye un caso particular de difusión simple, en este caso lo que atraviesa la membrana es el disolvente. Si a ambos lados de una membrana semipermeable existen dos soluciones de concentración diferente de un soluto que no puede atravesarla, se produce el paso del disolvente acuoso desde el lado donde se encuentra la disolución más diluida hasta el de la más concentrada, hasta que ambas concentraciones se igualen. Se conoce como presión osmótica a la fuerza que hay que ejercer en el lado de la disolución más concentrada (C_2 en la Fig. 4.5) para impedir el paso del agua desde el lado de la disolución más diluida (C_1 en la Fig. 4.5).

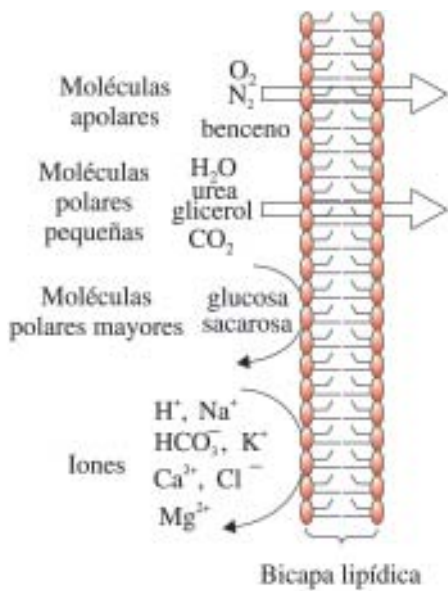


Fig. 4.3. Permeabilidad selectiva de la bicapa lipídica.

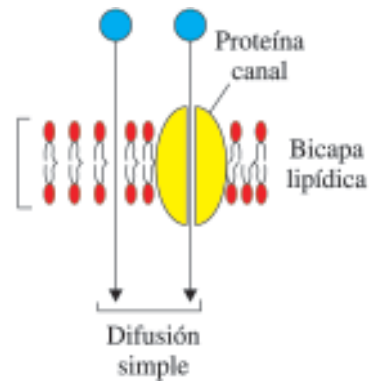


Fig. 4.4. Mecanismo de difusión simple. Este ocurre a través de la bicapa lipídica o en algunos casos, a través de proteínas que funcionan como canales.

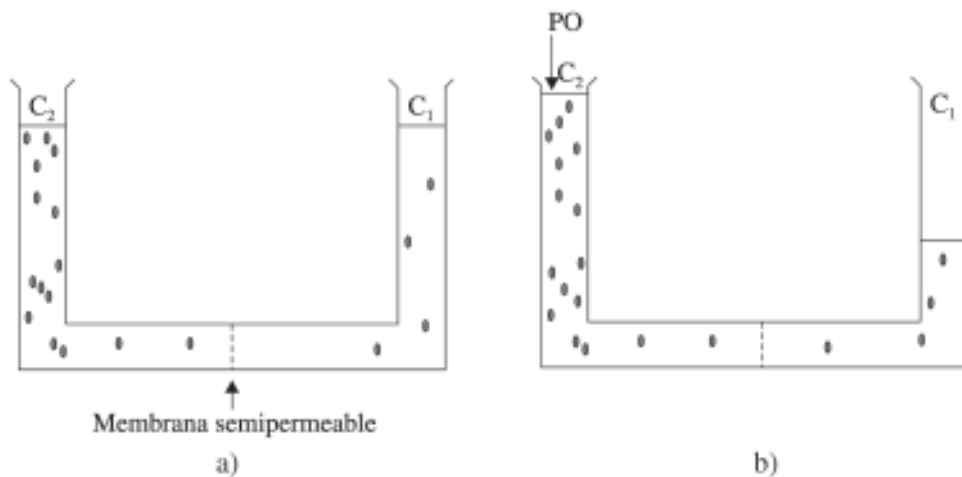


Fig. 4.5. a) Dos disoluciones de concentraciones diferentes del mismo soluto, separadas por una membrana semipermeable que permite el paso del disolvente pero no del soluto. El disolvente pasará del compartimiento de menor concentración (C_1) al de mayor concentración (C_2) hasta que se igualen las concentraciones en ambos lados, b) la columna del líquido sube en C_2 y baja en C_1 . A la presión que se debe ejercer en C_2 para evitar el ascenso de la columna de líquido se denomina presión osmótica.

Transporte pasivo

En el transporte pasivo o difusión facilitada se precisa de una proteína transportadora (permeasa o translocasa), se realiza a favor del gradiente y no requiere de energía. Este tipo de transporte es el mecanismo principal mediante el cual entran o salen de las células moléculas polares de pequeño y mediano tamaño (Figs. 4.6 y 4.7).

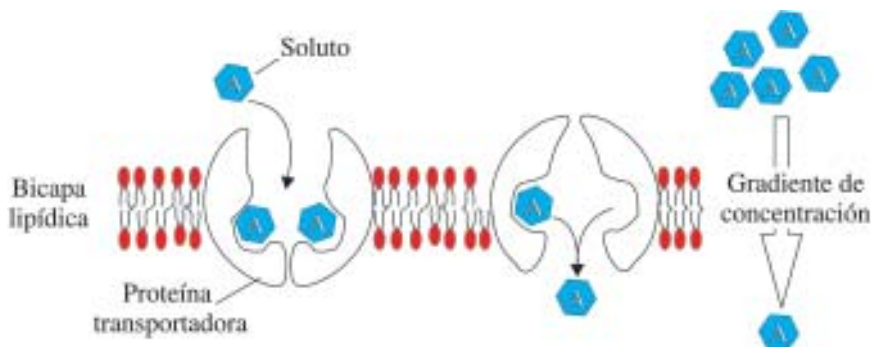


Fig. 4.6. Mecanismo de transporte pasivo. El cambio de conformación resulta esencial para la función de la proteína transportadora.

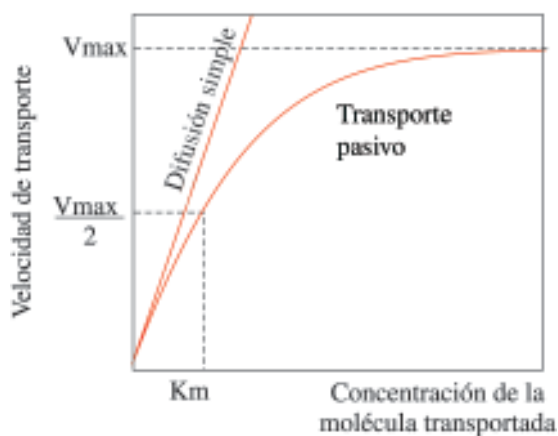


Fig. 4.7. Cinética del transporte en el caso de la difusión simple y la difusión facilitada. Obsérvese que el comportamiento cinético en el segundo caso resulta similar al de las enzimas.

Transporte activo

El transporte activo se caracteriza por realizarse en contra del gradiente de concentración de la sustancia, precisa energía y proteína transportadora (bombas). Este mecanismo es el característico mediante el cual diferentes iones atraviesan las membranas biológicas (Fig. 4.8).

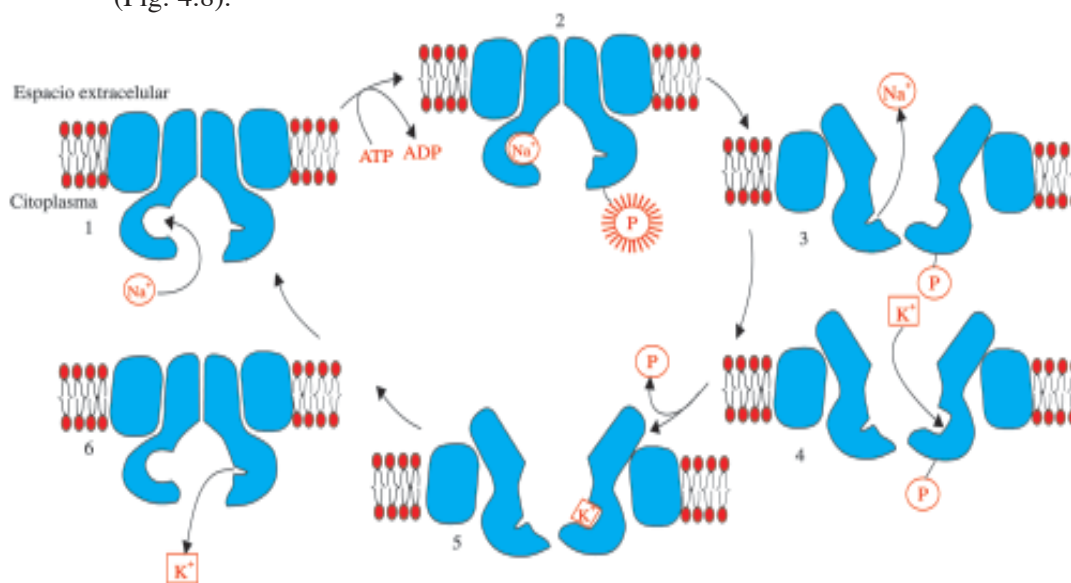


Fig. 4.8. La bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ requiere energía en forma de ATP para su acción. La proteína se fosforila y experimenta una transconformación, la cual resulta necesaria para realizar su función. Al desfosforilarse la bomba recupera su conformación inicial.

Resumen

Los lípidos son biomoléculas heterogéneas desde el punto de vista estructural y funcional, de escasa solubilidad en agua y solubles en disolventes apolares. Un rasgo que se ha de destacar es que muchos poseen ácidos grasos en su constitución (lípidos saponificables) aunque otros no los poseen (lípidos no saponificables).

Se definen como la fracción del material biológico extraíble por medio de los disolventes orgánicos.

Los lípidos se clasifican en ácidos grasos, ceras, acilgliceroles, fosfátidos de glicerina, esfingolípidos, terpenos y esteroides.

Los ácidos grasos son compuestos monocarboxílicos con cadena hidrocarbonada de longitud variable. Pueden ser saturados, insaturados y sustituidos. Las propiedades físicas dependen de la longitud de la cadena hidrocarbonada y del grado de insaturación.

Los acilgliceroles son lípidos neutros y apolares constituidos por glicerol y ácidos grasos. En dependencia del número de ácidos grasos esterificados al glicerol pueden ser monoacilgliceroles, diacilgliceroles o triacilgliceroles. Estos últimos constituyen el mayor reservorio de energía para el ser humano y es el lípido más abundante de la dieta.

Los fosfátidos de glicerina poseen como estructura básica al ácido fosfatídico, el cual se une a residuos nitrogenados o alcohólicos para originar fosfatidil serina, fosfatidil etanolamina, fosfatidil colina o fosfatidil inositol, entre otros. Los esfingolípidos presentan el alcohol esfingol al cual se une por enlace amida un ácido graso formando la ceramida. La unión a la ceramida de un grupo fosfato y colina, o de glúcidos da lugar a las esfingomielinas o a los glicoesfingolípidos, respectivamente. Tanto los fosfátidos de glicerina como las esfingomielinas son anfipáticos y forman parte de las membranas biológicas.

Un grupo numeroso de lípidos no saponificables, los terpenos, son lípidos isoprenoides que incluyen a varias vitaminas liposolubles. Los esteroides son también lípidos isoprenoides y contienen como estructura básica al ciclopentanoperhidrofenantreno. Un representante importante de los esteroides es el colesterol, de origen animal, lípido que forma parte de las membranas plasmáticas, es precursor del resto de los esteroides y su concentración en sangre está relacionada con la aparición de aterosclerosis. Son también lípidos esteroides los ácidos biliares, los corticoides y las hormonas sexuales masculinas y femeninas.

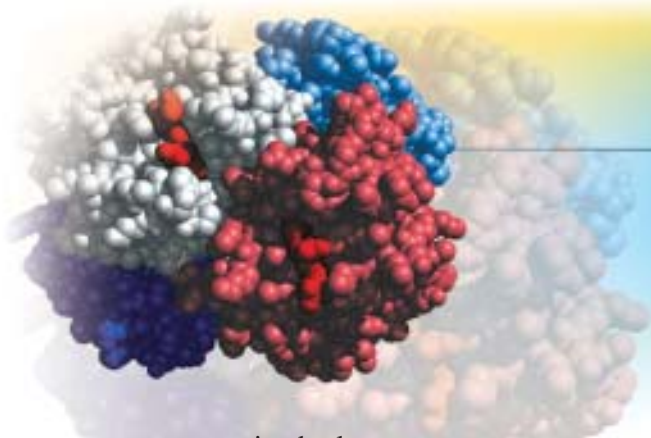
Las membranas biológicas son estructuras altamente organizadas que delimitan las células y diferentes compartimentos intracelulares. Están constituidas por lípidos anfipáticos que forman la bicapa lipídica que es la estructura básica, además proteínas extrínsecas e intrínsecas y oligosacáridos. Las proteínas de membrana cumplen variadas funciones como: transportadoras, receptores, enzimas.

El paso de sustancia a través de las membranas se realiza mediante difusión simple, transporte pasivo o transporte activo.

Ejercicios

1. Exprese el concepto de lípido.
2. Mencione los grupos en que se clasifican los lípidos por su similitud estructural.
3. Describa las características estructurales de los ácidos grasos saturados e insaturados y compárelos atendiendo a sus propiedades físicas y químicas.
4. Describa la estructura de los triacilgliceroles y mencione sus funciones.
5. Cuál es la estructura básica de la mayoría de los fosfátidos de glicerina? Mencione los distintos tipos de este grupo de lípidos.
6. Describa la estructura de la ceramida.

7. Mencione los distintos tipos de esfingolípidos y cite las funciones principales de este tipo de lípido.
8. Por qué a los terpenos se les conoce como lípidos isoprenoides? Cite algunos ejemplos de este tipo de lípido.
9. Qué tipo de lípido es el colesterol?
10. Qué características debe poseer un lípido para ser anfipático?
11. De todos los tipos de lípidos estudiados diga cuáles son anfipáticos y fundamente estructuralmente su respuesta.
12. Cuáles son los componentes de las membranas biológicas?
13. Cuáles lípidos forman parte de las membranas biológicas?
14. Cite las funciones generales de las proteínas de las membranas biológicas.
15. Cuáles tipos de glúcidos forman parte de las membranas biológicas y cuál es su función?
16. Compare el transporte pasivo y la difusión simple en cuanto al requerimiento o no de proteínas transportadoras, sentido y cinética del paso de sustancia.
17. Compare el transporte pasivo y el activo. Refiérase al sentido del paso de sustancias y el requerimiento de energía.



En casi todos los procesos que ocurren en las células están presentes las proteínas (del griego *proteos*, que significa primero o más importante).

Entre las macromoléculas, el ácido desoxirribonucleico (ADN) es la memoria que contiene la información genética, y los ácidos ribonucleicos (ARN) son las decodificadoras, ya que son capaces de convertir la información almacenada en el genoma en la información secuencial de las proteínas, que les permite adquirir su estructura tridimensional funcional. Las proteínas son las macromoléculas ejecutoras.

Existen miles de proteínas diferentes, cada una con función específica. Una determinada estructura permite una función determinada y las proteínas son un ejemplo sobresaliente; por ello se vuelve importante e imprescindible el estudio de la estructura de las proteínas, lo que permite comprender su diversidad funcional, la relación estructura-función y sus propiedades más relevantes.

Péptidos y proteínas

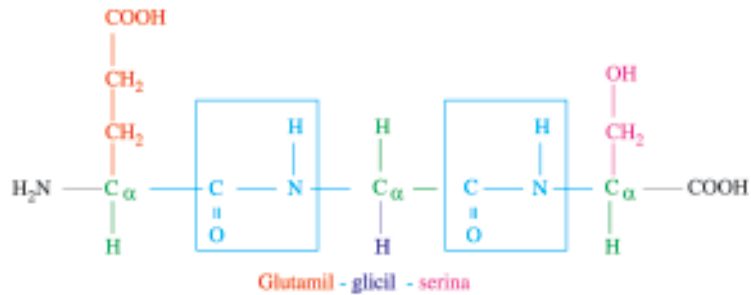
La polimerización de los L- α - aminoácidos unidos por enlace peptídico, origina los péptidos y las proteínas, en dependencia de que su peso molecular sea menor o mayor de 5000 D.

Cada aminoácido que forma parte de una cadena peptídica se le denomina residuo, pues ha perdido un átomo de hidrógeno de su grupo amino y una porción hidroxilo de su grupo carboxilo, o uno de los dos, si ocupan los extremos de la cadena.

Los péptidos pueden clasificarse de acuerdo con el número de aminoácidos constituyentes en: dipéptidos, si contienen dos; tripéptidos, si contienen tres; tetrapéptidos, si contienen cuatro; y así sucesivamente, o en general denominarse polipéptidos cuando están integrados por más de 7 residuos de aminoácidos.

Estructura de los péptidos.

Si se analiza el tripéptido constituido por glutámico, glicina y serina, se observa que está formado por tres residuos aminoacídicos y dos enlaces peptídicos.



Por convenio las estructuras peptídicas se escriben con el residuo que posee el grupo α -amino libre a la izquierda y con el residuo con el grupo α -carboxilo libre a la derecha.

Importancia biomédica

Muchas hormonas son polipéptidos, por ejemplo el glucagón, constituido por 29 aminoácidos (Fig. 5.1), cuya función es propiciar la movilización de los almacenes de glucógeno hepático y de triacilglicerol del tejido adiposo en los períodos interalimentarios, o de ayuno fisiológico, lo que nos permite disponer de energía para realizar todas las funciones inherentes a la vida.

Otro ejemplo es el tripéptido glutatión (Fig. 5.2), que interviene en la formación de los puentes disulfuro que requieren la estructura de numerosas hormonas proteínicas y polipeptídicas; también participa en los mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo.

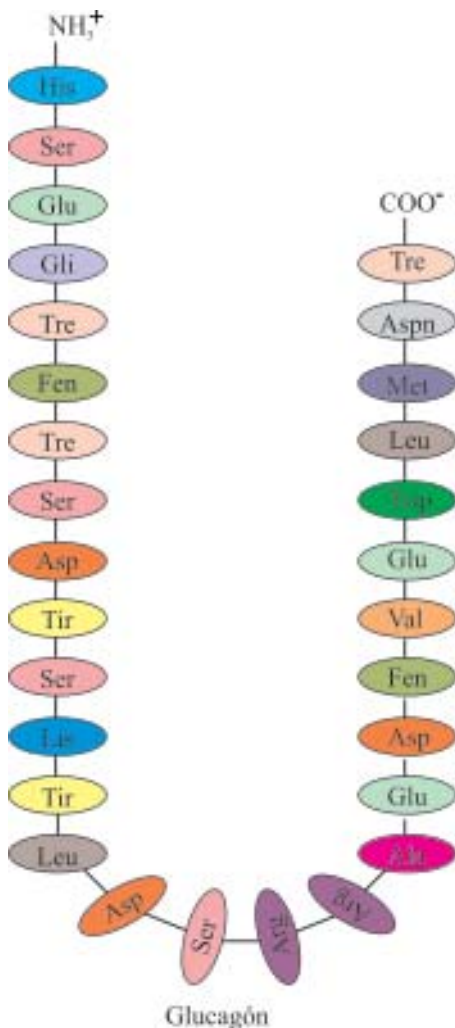
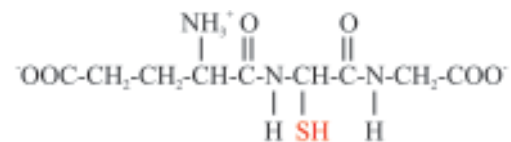
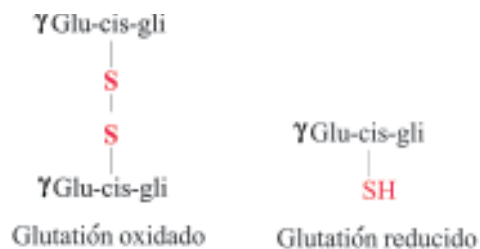


Fig. 5.1. Secuencia de aminoácidos de la hormona polipeptídica glucagón.



a) γ Glutamil-cisteinil-glicina (glutatión reducido)



b) Forma abreviada del glutatión oxidado y reducido.

Numerosos oligopéptidos sirven como neurotransmisores en los centros nerviosos del encéfalo; otros son hormonas liberadoras, que mediante estas el hipotálamo gobierna la función de la hipófisis; otros son hormonas producidas en el tracto gastrointestinal; otros oligopéptidos operan en la inducción del sueño o en los mecanismos involucrados en las vías sensoriales del dolor, presión, calor, como por ejemplo, la sustancia P:



distribuida en el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, y que parece ser el neurotransmisor usado por las neuronas sensoriales eferentes de la médula dorsal.

Muchos péptidos pueden utilizarse con fines terapéuticos por ser antibióticos o agentes antitumorales. Entre los antibióticos se encuentran la valinomicina y la gramicidina A. La bleomicina es un péptido que se encuentra entre los agentes antitumorales.

Estructura de las proteínas

Cuando la cadena polipeptídica tiene un peso molecular mayor que 5 000 D, se considera que es una proteína.

La organización tridimensional de las proteínas les permite realizar su función, porque esta estructura permite la cercanía de las cadenas laterales de los residuos aminoacídicos involucrados en su función. Esta compleja estructura se divide en cuatro niveles de organización para su estudio: primario, secundario, terciario y cuaternario.

Nivel primario

La estructura primaria de las proteínas se caracteriza por el orden o secuencia de sus L- α -aminoácidos, (Fig. 5.3) unidos mediante enlace peptídico, cuya fortaleza y estabilidad en medio acuoso, permite la formación de largos polímeros. La secuencia aminoacídica que caracteriza a cada proteína está determinada genéticamente.

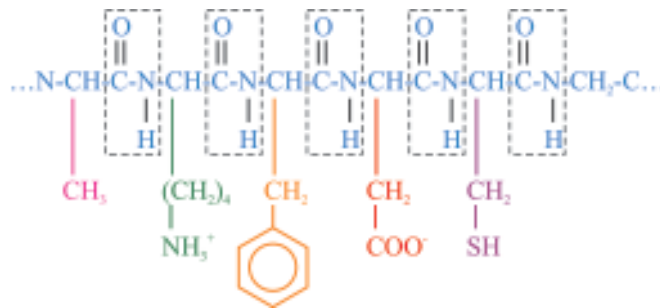


Fig. 5.3. Representación de un segmento de una proteína (hipotética), donde puede apreciarse la porción constante (en azul), la porción variable (colores diferentes) y enmarcados en un cuadro los elementos del enlace peptídico.

Nivel secundario

La estructura secundaria es el ordenamiento que adopta la cadena polipeptídica con predominio del eje longitudinal como consecuencia de la formación de puentes de hidrógeno entre los oxígenos carbonílicos y los nitrógenos amídicos. Este nivel está caracterizado por dos conformaciones regulares: la α -hélice y la conformación β .

La α -hélice

La α -hélice se forma cuando la secuencia aminoacídica permite los giros alrededor del carbono α , formándose puentes de hidrógeno intracatenarios y paralelos al eje de la



Fig. 5.4. Modelo de la estructura en α -hélice de las proteínas. Se observan los puentes de H entre el C = O del residuo N y el N-H del residuo n + 4.

hélice. Estas interacciones unen cada espira alternativamente con la que está ubicada por debajo y por arriba. Formando parte de las invariantes de esta estructura regular está la de poseer 3,6 residuos de aminoácidos por vuelta, el arrollamiento es hacia la derecha, (Fig. 5.4) y las distancias entre las espiras es de 54 nm.

La estabilidad de este nivel radica en los puentes de hidrógenos establecidos, que unen las espiras entre sí, y que las cadenas laterales de los residuos aminoacídicos se proyectan hacia afuera de la hélice.

Conformación β

La hoja plegada se constituye entre varias cadenas polipeptídicas paralelas (Fig. 5.5) estabilizadas por puentes de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico y el nitrógeno amídico. Estas interacciones unen cada cadena polipeptídica alternativamente con la que está ubicada a su derecha y a su izquierda. Las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos se proyectan por encima y por debajo del plano de la hoja plegada, contribuyendo a estabilizar esta conformación.

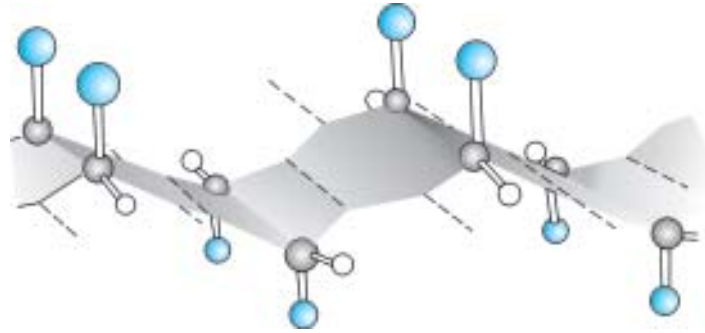


Fig. 5.5. Sector de una cadena polipeptídica en hoja plegada. Se observa la disposición en zig-zag de las cadenas polipeptídicas. Las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos (en azul claro) se proyectan por encima y por debajo del plano que contiene los ejes covalentes.

Cuando las cadenas polipeptídicas adyacentes comienzan con terminales diferentes, o sean poseen sentidos opuestos, se denominan hojas plegadas antiparalelas (Fig. 5.6) si poseen el mismo sentido, se denominan hojas plegadas paralelas (Fig. 5.7).

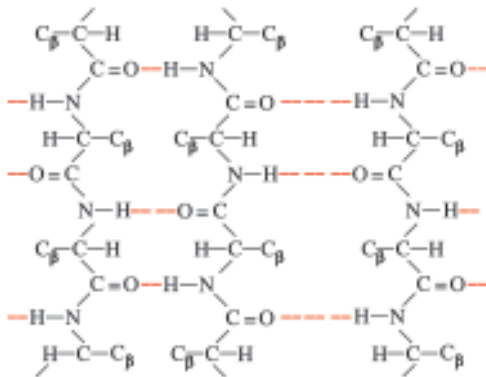


Fig. 5.6. Hoja plegada antiparalela. Las cadenas adyacentes corren en sentido contrario. Los puentes de hidrógeno se establecen de forma perpendicular al eje longitudinal de cada cadena.

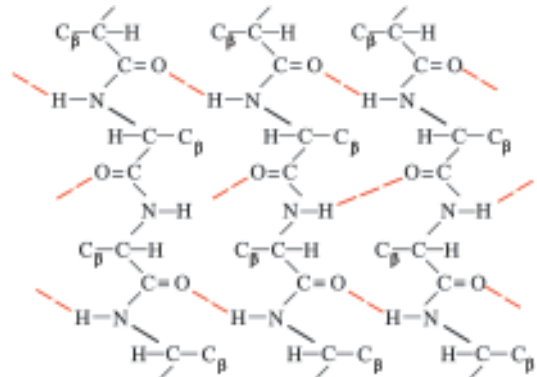


Fig. 5.7. Hoja plegada paralela. Las cadenas corren en el mismo sentido. Los puentes de hidrógeno se establecen en dirección oblicua al eje longitudinal de la cadena.

También existe la hoja plegada, cuando debido a la secuencia de sus aminoácidos una cadena gira (Fig. 5.8) y se enfrentan sectores de la misma cadena (Fig. 5.9).

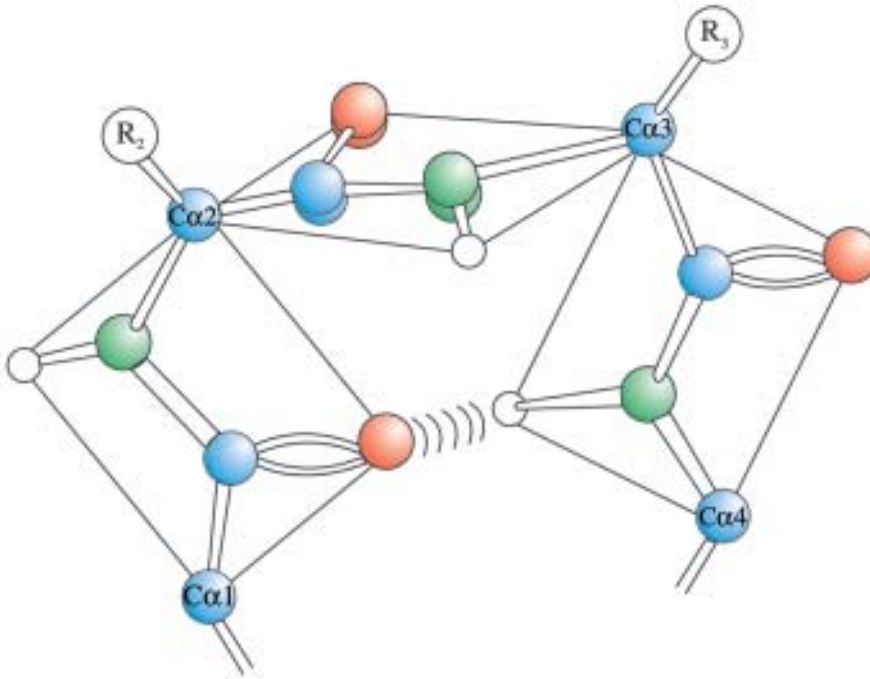


Fig. 5.8. Estructura del codo o giro β . Se observa el giro cerrado de aproximadamente 180° , en el están involucrados 4 residuos de aminoácidos; queda estabilizado por puentes de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico del primer residuo y el hidrógeno amídico del cuarto.

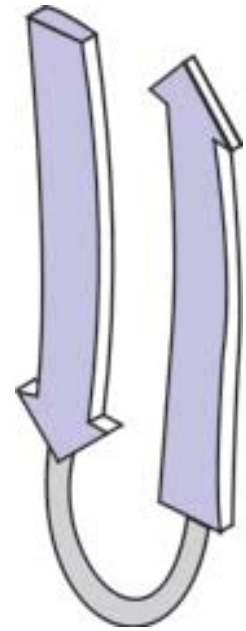


Fig. 5.9. El giro β . Este conecta a sectores antiparalelos de la misma cadena.

Sectores no regulares

Existen sectores donde no pueden establecerse estructuras regulares, porque presentan secuencias de aminoácidos que poseen cadenas laterales muy voluminosas, o con grupos que poseen carga eléctrica a pH fisiológico o contienen al aminoácido prolina, que por ser cíclico no puede establecer puentes de hidrógeno, estos sectores son denominados de enrollamiento al azar.

Nivel terciario

El nivel terciario en las proteínas globulares se establece por el plegamiento de la cadena polipeptídica, lo que ocasiona que se acerquen residuos de aminoácidos que están alejados en los niveles primario y secundario.

Este nivel queda estabilizado por interacciones débiles y por el enlace covalente por puente disulfuro, según la identidad de los aminoácidos cuyas cadenas laterales se enfrenten (Fig. 5.10).

Si se enfrentan los grupos sulfidrilos de dos cisteínas se forma el puente disulfuro, si son uno ácido (-) con otro básico (+) se establecerá una unión salina o electrostática o iónica; si son dos apolares la unión será hidrofóbica; si son dos grupos hidroxilados o uno hidroxilado y el otro ácido o básico será el puente de hidrógeno y si son anillos aromáticos se establecerán las fuerzas de van der Waals del tipo de apilamiento o *stacking*.

El nivel terciario de las proteínas globulares comprende el plegamiento de regiones entre las α -hélices, las hojas plegadas β (Fig. 5.11), así como las combinaciones o motivos de estas características secundarias formando estructuras compactas o dominios.

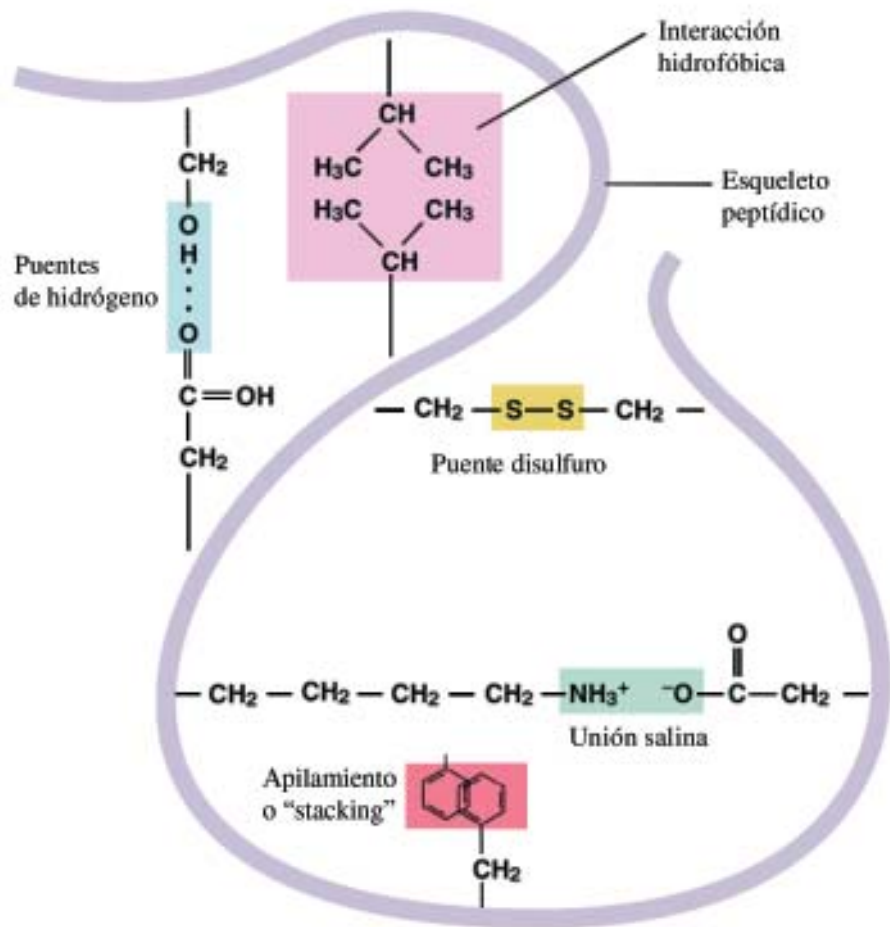


Fig. 5.10. Interacciones que se establecen entre grupos de las cadenas laterales de los residuos aminoacídicos y que estabilizan la estructura terciaria de las proteínas.

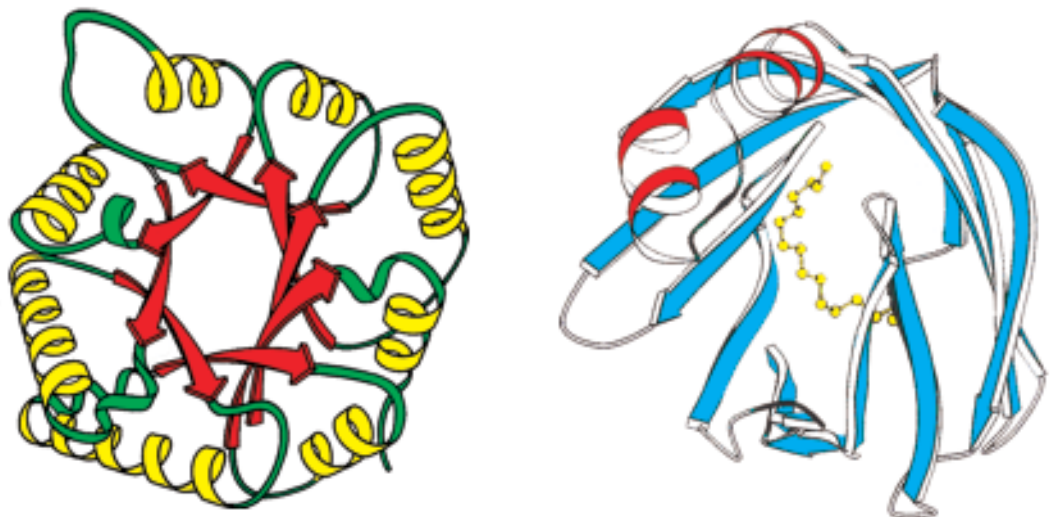


Fig. 5.11. Algunas regularidades presentes en el nivel terciario. La formación de un núcleo hidrofóbico muy estable es esencial para la función biológica.

El citocromo c (Fig. 5.12) que transporta electrones en la cadena respiratoria mitocondrial, contiene un 39% de sus residuos en α -hélice y la quimotripsina, enzima

que interviene en la digestión de las proteínas, contiene un 14 % de residuos en α -hélice y 45 % de residuos en conformación α .

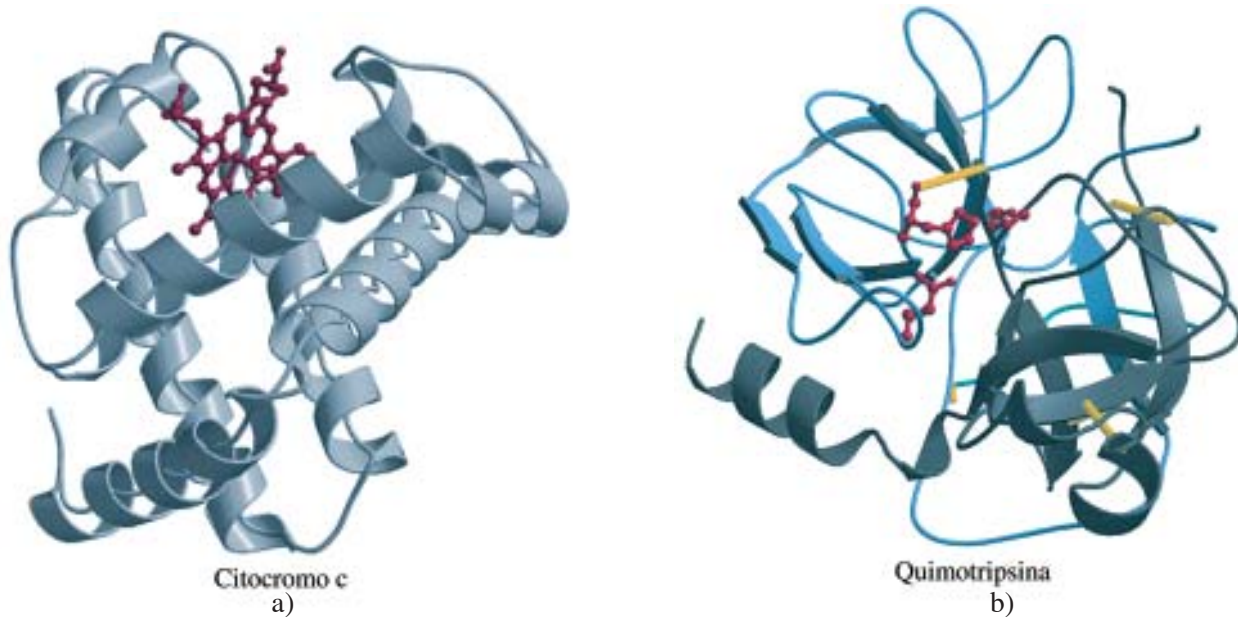


Fig. 5.12. a) Estructura terciaria del citocromo c. El haz de 4 hélices adopta una ligera inclinación que da lugar a un bolsillo interior que contiene el sitio de fijación del grupo hemo, esencial para su función, pues es por el hierro hemínico por donde transporta electrones. b) Estructura terciaria de la quimotripsina. Se puede observar el predominio de conformación β respecto a la hélice α .

Nivel cuaternario

Se denomina nivel cuaternario al nivel estructural de las proteínas constituido por dos o más cadenas polipeptídicas, idénticas o diferentes en su estructura, generalmente en número par, unidas por interacciones no covalentes y en ocasiones por puentes disulfuro.

Cada una de estas cadenas polipeptídicas reciben indistintamente los nombres de monómeros o subunidades, y el conjunto forma la proteína oligomérica.

Relación estructura-función

La estructura covalente de las proteínas posee un carácter informacional secuencial, que determina la estructura tridimensional biológicamente activa, terciaria o cuaternaria según la proteína. La función se ejerce mediante el reconocimiento molecular, el cual se establece en virtud de la disposición espacial de las cadenas laterales de determinados residuos de aminoácidos; debido a esto, la estructura terciaria o cuaternaria posee un carácter informacional conformacional, que permite el funcionamiento de la proteína.

El plegamiento de una proteína hasta adquirir su estructura tridimensional biológicamente activa no es un proceso al azar, la dinámica del plegamiento puede ocurrir siguiendo el orden de los niveles estructurales descritos o irse formando alternativamente las estructuras secundarias y terciarias (Fig. 5.13).

El plegamiento espontáneo y correcto no se cumple en todas las proteínas.

Existen proteínas que para alcanzar su estructura tridimensional funcional dependen de otras proteínas denominadas *chaperonas* (Fig. 5.14) o fijadoras de cadenas polipeptídicas que las asisten durante el proceso de plegamiento.

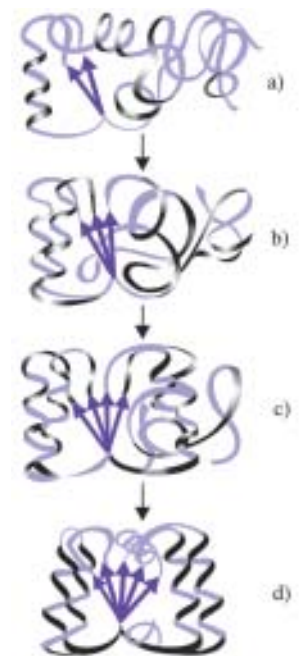
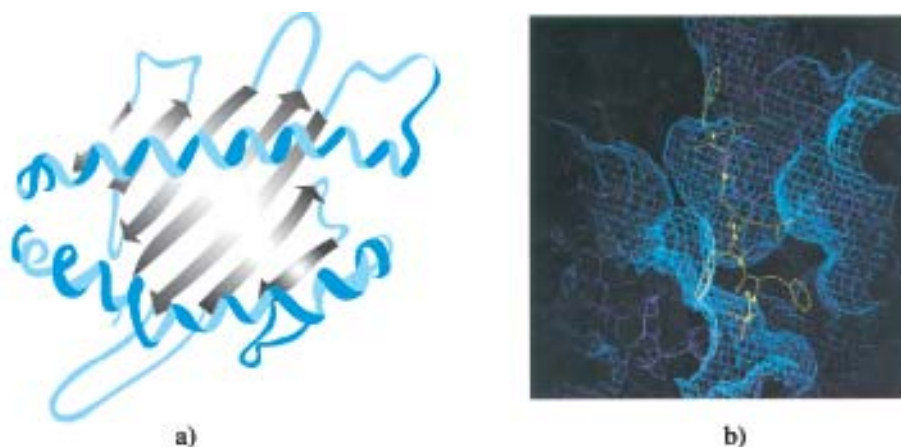


Fig. 5.13. Dinámica del plegamiento. Una posible vía sería la formación alternativa de los niveles secundario y terciario. a) Se forma un núcleo estable b) y c) Alrededor de un núcleo se van definiendo de forma alterna las otras regiones, primero sus estructuras secundarias y después las terciarias. d) Queda estructurado el nivel terciario.

Fig. 5.14. Las proteínas chaperonasf. a) Las pequeñas previenen el plegamiento prematuro, se unen a las proteínas en crecimiento. b) Las proteínas chaperonasf grandes actúan como guías en el plegamiento de las proteínas.



La mioglobina es un ejemplo de proteína cuyo nivel funcional es el terciario (Fig. 5.15). La información secuencial de sus 153 L- α -aminoácidos permite que en su estructura secundaria existan 8 sectores en α -hélice (80 %). Al plegarse la molécula por los sectores irregulares se acercan los 8 segmentos de α -hélice, aproximándose residuos de aminoácidos que antes estaban distantes, con lo cual sus cadenas laterales pueden interactuar. Hacia el interior de esta proteína se disponen los que poseen cadena lateral apolar interactuando mediante uniones hidrofóbicas; este denso núcleo hidrofóbico es característico de las proteínas que poseen forma espacial globular o esférica. Como el *empaquetamiento* es muy compacto, las cadenas laterales apolares están muy cercanas y las fuerzas de Van der Waals que se establecen potencian significativamente la acción estabilizante de las uniones hidrofóbicas. Casi todas las cadenas laterales de residuos de aminoácidos polares se encuentran en la superficie externa de la molécula.

Fig. 5.15. Estructura tridimensional funcional de la Mioglobina. El grupo hemo aparece en rojo.



Con la unión del grupo hemo, adquiere su conformación nativa, que es la que tiene actividad biológica.

Es el átomo de hierro ferroso hemínico (Fe^{2+}) el que le confiere a la mioglobina del tejido muscular rojo su capacidad de almacenar oxígeno.

Durante el ejercicio físico extenuante la presión de oxígeno (pO_2) del músculo puede caer de 20 a 5 mm de Hg y a esta presión es donde la mioglobina cede con facilidad el oxígeno que es utilizado en las mitocondrias musculares para la síntesis del ATP requerido durante la contracción muscular.

En el adulto está presente la hemoglobina A (HbA), proteína tetramérica, ($\alpha_2 \beta_2$). Cada globina, iguales 2 a 2, tiene unido un grupo prostético hemo, por lo que se considera es una hemoproteína (Fig. 5.16). Su nivel funcional es el cuaternario, esta organización espacial es muchísimo más compleja, lo que posibilita que esta biomolécula pueda realizar más funciones que la mioglobina. Es una proteína alostérica (del griego, *allos*: otros; *stereo*: espacio), ya que la unión de la primera molécula de oxígeno a cualquier grupo hemo provoca una transconformación que incrementa casi 500 veces la afinidad por el oxígeno de los tres grupos hemo restantes. La segunda, tercera y cuarta moléculas de oxígeno se van uniendo a las subunidades con afinidades crecientes (Fig. 5.17).

Por tanto la hemoglobina muestra una cinética cooperativa de fijación sigmoidea, propiedad que le permite retener una cantidad máxima de O_2 en los pulmones ($pO_2 = 100$ mm Hg) y ceder una cantidad también máxima, con la pO_2 baja que prevalece en los tejidos periféricos.



Fig. 5.16. Estructura tridimensional funcional de la Hemoglobina A. Las cadenas α aparecen en rosado pálido. Las cadenas β aparecen en rosado oscuro y los grupos hemo en rojo.

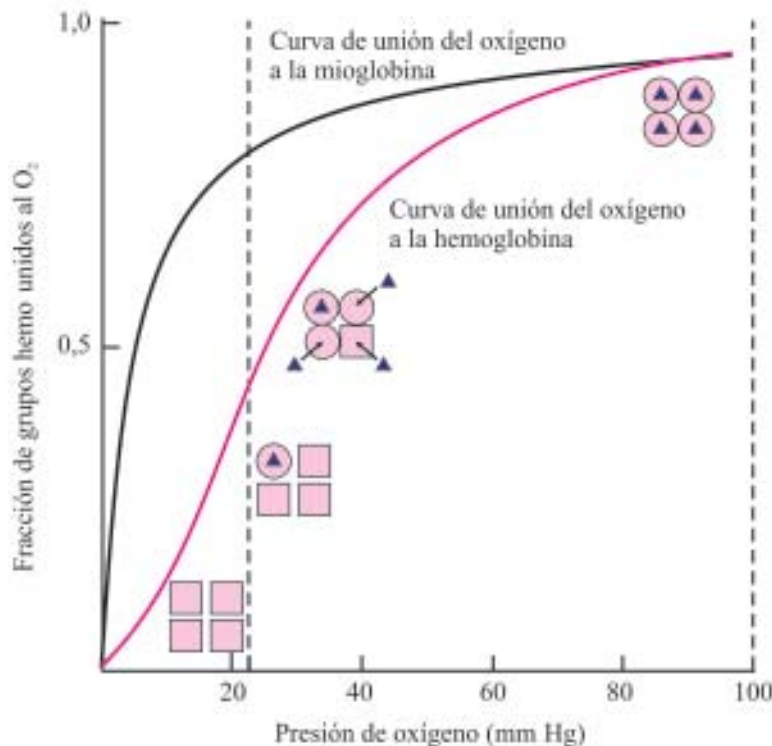
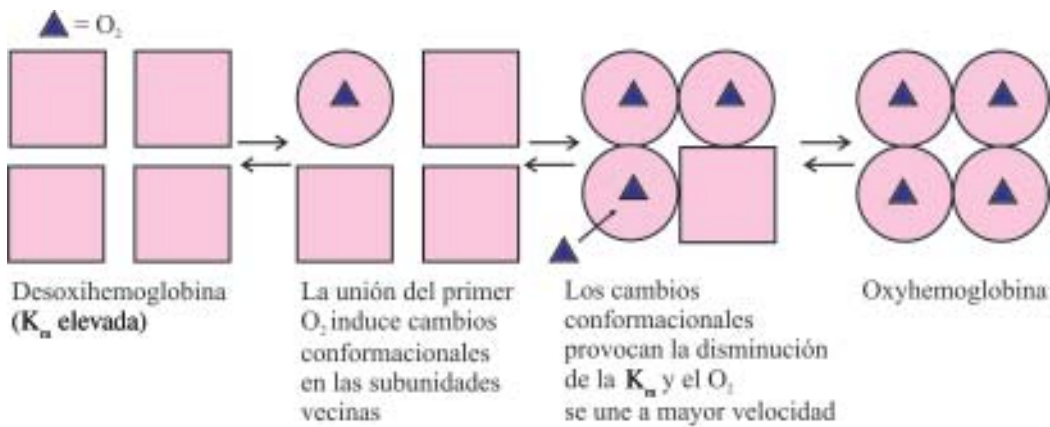


Fig. 5.17. Unión cooperativa del O_2 a la hemoglobina.

La estructura cuaternaria de la hemoglobina desoxigenada (T) es la de baja afinidad por el oxígeno y la de la hemoglobina oxigenada (R) es la de alta afinidad. El ácido 2,3- bisfosfoglicérico (Fig. 5.18) es un ligando o efector alostérico que se une a la hemoglobina desoxigenada por la cavidad central que está formada por residuos de las 4 subunidades (Fig. 5.19).

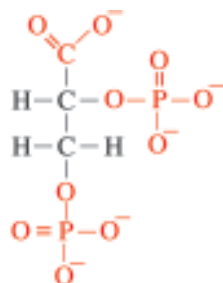


Fig. 5.18. Estructura del ácido 2,3 bisfosfoglicérico (BPG). Este compuesto se forma a partir del 1,3 bisfosfoglicérico, intermediario de la vía glicolítica del eritrocito. En los tejidos periféricos su producción, catalizada por el bisfosfoglicero mutasa, es inversamente proporcional a las concentraciones de oxígeno.



Fig. 5.19. Sitio de unión del ácido 2,3 bisfosfoglicérico a la desoxihemoglobina humana. El ácido 2,3 bisfosfoglicérico interactúa con tres grupos de carga positiva en cada cadena beta (amino-N terminal de valina, ε-amino de la lisina y el imidazol de la histidina), que solo se proyectan hacia la cavidad central a la distancia adecuada cuando la hemoglobina está en su forma T.

La cavidad central es de tamaño suficiente para el ácido 2,3- bisfosfoglicérico solo cuando la hemoglobina está en su forma T o desoxigenada, su unión provoca que aumente la transición de R a T. El oxígeno liberado en los tejidos aeróbicos es utilizado como agente oxidante final de la cadena transportadora de electrones durante la respiración celular.

La liberación de oxígeno desde la oxihemoglobina o forma R a los tejidos se acompaña de captación de protones debido a la disminución del valor del pKa de un residuo de histidina.

La hemoglobina también tiene la función de transporte parcial de dióxido de carbono (CO₂) y protones desde los tejidos al pulmón. Además parece liberar en los tejidos extrapulmonares óxido nítrico (ON), que contribuye a modular la presión y el flujo sanguíneo.

Como ejemplo de proteína fibrosa se tiene la proteína colágena, cuya unidad fundamental es la tropocolágena o triple hélice (Fig. 5.20).

La estructura primaria de cada cadena de la triple hélice tiene una secuencia de aminoácidos que equivale a la repetición de un tripéptido del tipo gli-X-pro o gli-X-hip, donde X puede ser cualquier aminoácido. Tiene en su composición 35 % de glicina, 11 % de alanina y 21 % de prolina e hidroxiprolina. La estructura secundaria está formada por tres hélices izquierdas que se entrelazan a la derecha, por lo que cada tercer residuo de cada cadena polipeptídica pasa a través del centro de la triple hélice, que es tan apretado, que solo la cadena lateral (-H) de los residuos de glicina ajusta en este espacio tan pequeño. Los residuos de prolina e hidroxiprolina voluminosos y relativamente inflexibles confieren rigidez a todo este ensamblaje.

En los mamíferos, alrededor de 25 % del total de sus proteínas es colágena. Ésta en los tendones forma estructuras muy asimétricas de fuerza tensil elevada; la cutánea forma fibras flexibles entretrejidas en forma laxa; los dientes y los huesos en sus regiones duras poseen colágena que contiene un polímero de fosfato de calcio (hidroxiapatita) y la de la córnea ocular es transparente.



Fig. 5.20. Estructura de la triple hélice o tropocolágena. La secuencia de aminoácidos de cada hélice permite el compacto enrollamiento de las 3 hélices, lo que otorga a esta proteína su elevada resistencia a la tensión.

Propiedades de las proteínas

Desnaturalización

Se conoce como desnaturalización, la pérdida de las estructuras de orden superior de la proteína y por tanto su función.

Los agentes físicos o químicos que ocasionan la ruptura de interacciones no covalentes y la de los puentes disulfuro si están presentes, se denominan agentes desnaturalizantes.

La desnaturalización no incluye la pérdida del nivel primario, este solo se pierde por hidrólisis de los enlaces peptídicos, el polímero deja de existir y los aminoácidos quedan libres en el medio.

La ribonucleasa es una proteína enzimática que interviene en la digestión de los ácidos ribonucleicos, su estructura primaria está formada por 124 residuos de aminoácidos de los cuales 26 % forman α -hélice y 35 % conformación β . Su estructura funcional es terciaria y posee 4 puentes disulfuro.

Cuando se trata la ribonucleasa con β -mercaptoetanol en urea 8M, pierde su actividad enzimática (Fig. 5.21), por pérdida del sitio de reconocimiento, que en las proteínas enzimáticas se denomina centro activo, al ser desnaturalizada porque el α -mercaptoetanol reduce los puentes disulfuros y la urea actúa fundamentalmente destruyendo las uniones hidrofóbicas que estabilizan el núcleo de esta proteína globular.

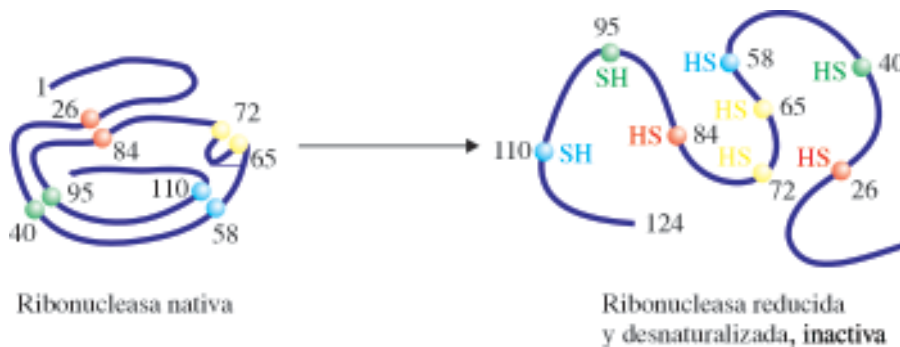


Fig. 5.21. Esquema de la estructura activa, e inactivada por desnaturalización de la ribonucleasa bovina. Cuando se trata la ribonucleasa con β mercaptoetanol ($\text{SHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) en urea 8M se reducen los puentes disulfuro, se rompen las interacciones débiles pierde su estructura terciaria y por ello, su actividad enzimática. Aparecen en el mismo color los residuos de cisteína involucrados en los puentes disulfuro.

En este caso la desnaturalización puede ser reversible (Fig. 5.22), pues cuando ambas moléculas se eliminan por diálisis, poco a poco se establecen las interacciones débiles y los puentes disulfuro. Al quedar restablecida la estructura terciaria nativa vuelve a ser funcional, denominándose a este proceso renaturalización

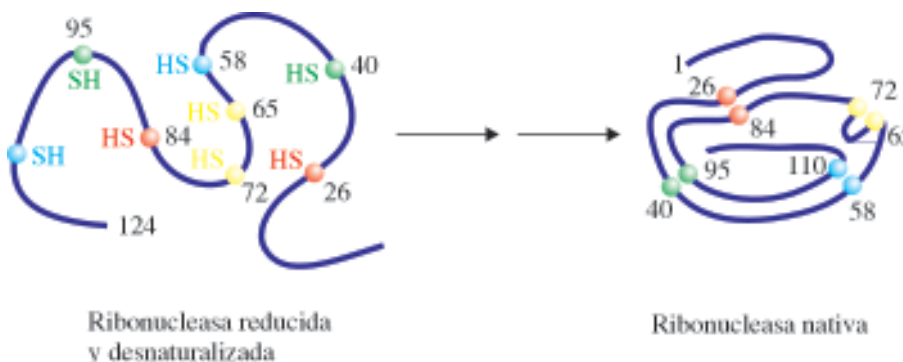


Fig. 5.22. Renaturalización de la ribonucleasa. Cuando se eliminan por diálisis la urea y el β mercaptoetanol, poco a poco se establecen de nuevo las interacciones débiles y los puentes disulfuro, (estos últimos son oxidados por el O_2 presente en el aire atmosférico), se recupera la estructura nativa con ello la actividad de la enzima.

No siempre este proceso es reversible, depende del grado de desorganización de la estructura tridimensional de la proteína ocasionado por el agente desnaturizante.

Otro agente desnaturizante es la temperatura, su incremento destruye las interacciones débiles en su conjunto por aumento de la energía cinética. Por eso es imprescindible impedir el aumento de la temperatura corporal por encima de los límites normales. También explica por qué es importante cocinar adecuadamente los alimentos, ya que al ser desnaturizadas las proteínas globulares por la cocción, los enlaces peptídicos quedan expuestos y pueden ser hidrolizados por las enzimas proteolíticas más eficazmente, facilitando la digestión. Mientras mayor sea la digestibilidad de las proteínas, mayor será su aprovechamiento, pues ingresarán más aminoácidos al organismo.

Propiedades físico-químicas

Las propiedades físico-químicas de las proteínas son consecuencias principalmente de su gran tamaño y de la presencia de grupos ionizables.

Debido a su gran tamaño forman sistemas coloidales cuando se encuentran dispersas en medios acuosos. No dializan, o sea, no pueden difundir a través de las membranas. Fisiológicamente, las proteínas al no difundir a través de las membranas biológicas crean una presión osmótica, que en este caso particular se denomina oncótica, la que contribuye a la distribución del agua y los electrolitos entre las células y el medio extracelular.

La presencia de grupos ionizables en determinados residuos aminoacídicos explica las propiedades eléctricas de las proteínas.

Estos grupos son los extremos amino y carboxilo, así como los ionizables de las cadenas laterales de los residuos aminoacídicos ácidos y básicos. La carga eléctrica resultante de las proteínas depende del predominio de cargas negativas o positivas, lo que está determinado por el pH del medio. Se le denomina punto isoeléctrico (PI) al valor del pH al cual las proteínas presentan carga resultante cero y no se desplazan en un campo eléctrico. Por ejemplo: el PI de la pepsina es menor que 1,0; el de la hemoglobina es 6,8; el de la ribonucleasa es 9,6 y el del citocromo c es 10,6.

Cuando el valor del pH del medio es inferior al PI son mayores las cargas positivas porque los grupos ionizables predominan sin disociar y la biomolécula se comporta como un catión. Cuando el valor del pH del medio es superior al PI, son mayores las cargas negativas porque predominan disociados los grupos ionizables y la proteína se comporta como un anión.

En el laboratorio, al variar el pH del medio de disolución, se puede cambiar la carga eléctrica de las proteínas y con ello, también su solubilidad. Esta es la base de muchas técnicas de separación de proteínas, su empleo adecuado permite obtener proteínas con elevado grado de pureza y disponer de estas para uso médico, las investigaciones y su comercialización.

Electroforesis

Se denomina electroforesis al método de separación de moléculas basado en su desplazamiento en un campo eléctrico (Fig. 5.23).

Por este método se pueden separar proteínas que presenten cargas eléctricas diferentes, pues realizan sus movimientos migratorios a polos opuestos o que presenten la misma carga, pero cuantitativamente diferente. En este último caso, se desplazan más rápido, las que presentan un número mayor de cargas eléctricas como sucede cuando se realiza la corrida electroforética de HbA (normal) y HbS (presente en los pacientes con anemia drepanocítica).

La HbS presenta en el sexto residuo de la cadena β , valina en vez de glutámico, esto ocasiona que la HbA ($\alpha_2\text{-}\beta_2$) posea dos cargas negativas más. Cuando se realiza una corrida electroforética ambas se comportan como anión, siendo la HbA la que se acerca más al ánodo.

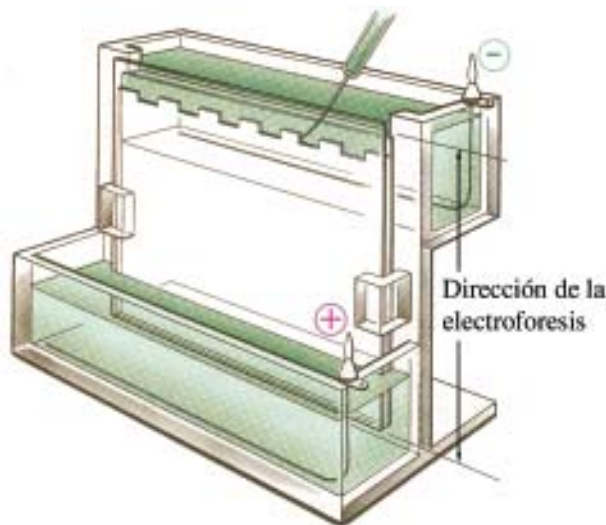


Fig. 5.23. Electroforesis. Las proteínas se trasladan a través del gel cuando se conecta el campo eléctrico.

La corrida se realiza a un pH determinado y durante el tiempo suficiente, que permita que las diferencias por desplazamiento se manifiesten. Al terminar la electroforesis, en el caso de proteínas que no poseen color natural, se visualizan cuando se añade un colorante como el azul de Coomassie, que no se fija al gel, pero sí a las proteínas (Fig. 5.24).

Resumen

La importancia de las proteínas es relevante, pues no existe una función que el ser humano sea capaz de realizar donde no estén presentes.

Veinte L- α -aminoácidos diferentes están presentes en los péptidos y proteínas, en cantidades variables y en un orden específico, aportando información secuencial.

La polimerización de los aminoácidos mediante enlace peptídico determina la estructura primaria donde en el eje covalente se alternan el carbono α y el grupo peptídico, siendo sus terminales el α -amino del primer residuo aminoacídico y el α -carboxilo del último. Las cadenas laterales de los residuos de los aminoácidos quedan por fuera del eje covalente, contribuyendo a la estabilidad del polímero.

La estructura secundaria tiene 2 formas regulares principales: la α -hélice y la hoja plegada β , estabilizada por puentes de hidrógeno que se establecen entre los elementos del grupo peptídico. La α -hélice presenta giro derecho, 3,6 residuos de aminoácidos por espira, y los puentes de hidrógeno unen las espiras entre sí. En la conformación β las cadenas polipeptídicas se disponen en forma paralela o antiparalela, los puentes de hidrógeno son intercatenarios o intracatenarios si se establecen entre sectores diferentes de la misma cadena.

La estructura terciaria se debe al plegamiento de la o las estructuras secundarias, generalmente en forma de dominios. Se encuentra estabilizada por interacciones no covalentes: uniones iónicas, puentes de hidrógeno, uniones hidrofóbicas y fuerzas de Van der Waals, que se producen por la interacción de las cadenas laterales de los residuos aminoacídicos que se han aproximado. En determinadas proteínas ayudan a esta estabilización el enlace covalente por puente disulfuro. En muchas proteínas globulares existe una estructura transicional antes de la terciaria, denominado superenrollamiento secundario.

La estructura cuaternaria está integrada por 2 o más cadenas polipeptídicas idénticas o diferentes en estructura, generalmente en número par, unidas por interacciones

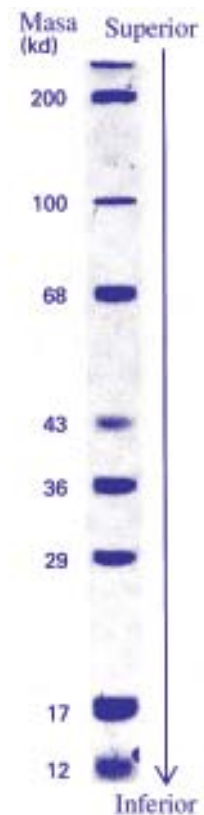


Fig. 5.24. Visualización de las proteínas después de una corrida electroforética. Las proteínas más pequeñas se sitúan cerca del extremo inferior del gel.

no covalentes y en ocasiones por puentes disulfuro. Según la proteína el nivel terciario o el cuaternario es el funcional.

Si el establecimiento de la estructura funcional de las proteínas depende de su secuencia de aminoácidos, existe una relación composición-secuencia-conformación. La información conformacional permite el reconocimiento molecular.

Las proteínas alostéricas poseen sitios por donde se une el ligando específicamente. La unión produce una transconformación en la proteína, hacia la forma de mayor o menor afinidad por determinada molécula, que influye de una forma determinante en su función.

La desnaturalización se produce por exposición de las proteínas ante agentes físicos o químicos que provocan la ruptura de las interacciones débiles, incluso los puentes covalentes disulfuro, se pierde la estructura nativa, y de esta forma el sitio de reconocimiento y como consecuencia la función.

La pérdida de la estructura primaria no es por desnaturalización, sino por hidrólisis, con lo cual la proteína deja de existir.

Las propiedades físico-químicas dependen de su gran tamaño y de la presencia de grupos ionizables. Su aplicación en medicina permite establecer en determinadas ocasiones el diagnóstico certero y también obtener proteínas purificadas de amplio uso en diferentes tratamientos clínicos.

Ejercicios

1. Argumente si dos proteínas que poseen el mismo número de aminoácidos y la misma composición serán siempre iguales.
2. Establezca las semejanzas y las diferencias entre las estructuras secundarias principales.
3. Justifique por qué cuando los puentes de hidrógeno se establecen entre elementos constantes del eje monótono covalente se generan formás regulares.
4. Analice si un sector de cadena polipeptídica donde en su secuencia predominan los residuos aminoácidos ácidos y básicos pudiera formar una α -hélice.
5. Como los elementos del enlace peptídico están en posición *trans*. Especifique cómo esto contribuye a la estabilidad de la α -hélice y de la hoja plegada β .
6. Explique por qué cuando se establecen interacciones entre elementos de la zona variable, la estructura tridimensional de la proteína es irregular y única.
7. Justifique la afirmación siguiente: las interacciones débiles que estabilizan las estructuras de orden superior, permiten la transconformación.
8. Argumente las condiciones que deben de cumplirse para que las proteínas puedan presentar puentes disulfuro en su nivel terciario.
9. Analice la relación estructura-función que posibilita que sea la hemoglobina la que pueda ceder oxígeno a todos los tejidos aeróbicos y la mioglobina no.
10. Explique por qué mecanismo pueden desnaturalizar a las proteínas los agentes siguientes: urea, ácido clorhídrico, temperatura a 60 C y el β -mercaptoetanol.
11. Justifique la afirmación siguiente: Las proteínas con una composición rica en el aminoácido histidina poseen la mayor capacidad buffer o tampón a pH fisiológico.
12. Fundamente la afirmación siguiente: Cuando se suprimen los agentes desnaturalizantes del medio, no siempre las proteínas vuelven a recobrar su estado nativo activo por renaturalización espontánea.

Biocatalizadores

Los organismos vivos para mantenerse tienen que realizar un permanente intercambio de sustancia, energía e información con el medio natural. Esto implica la transformación de las sustancias químicas que los organismos incorporan desde el medio, así como la constante renovación de sus componentes estructurales. A todo este conjunto de transformaciones se le da el nombre de metabolismo.

Los agentes activos del metabolismo son los biocatalizadores o sistemas biocatalíticos, cuya función es acelerar las velocidades de las reacciones de forma tal que, no solo se produzcan rápidamente, sino además, en condiciones compatibles con la vida.

Los sistemas biocatalíticos están constituidos por una proteína especializada en la función de catálisis llamada enzima y en muchos casos por otro componente de naturaleza no proteica denominado cofactor.

El cofactor es químicamente heterogéneo y de poca complejidad estructural y contribuye de forma muy diversa a la catálisis. Por su parte las enzimas comparten todas las propiedades del resto de las proteínas, su diferencia esencial está dada por el hecho de que estas realizan la transformación de las sustancias que se les unen.

En este capítulo se estudian las características generales de la acción de las enzimas, sus propiedades catalíticas, los factores que las influyen y las formas de regular su actividad. Este capítulo es, por lo tanto, el fundamento de todo el metabolismo celular. Las características y propiedades de enzimas particulares se estudian en los capítulos del metabolismo en las áreas donde estas participan.

Reacciones químicas y catalizadores

Cuando una o más sustancias químicas se colocan en condiciones tales que provocan una transformación que da como resultado la aparición de una nueva sustancia, se dice que se ha producido una reacción química. De acuerdo con el principio de conservación de la materia, esta no puede ser creada ni destruida, lo que hace que en las reacciones químicas solamente se produce un reordenamiento o reagrupamiento de los elementos constituyentes de las sustancias reactantes que dan origen a una nueva sustancia, llamada producto. Estos reordenamientos solo son posibles gracias a la ruptura y formación de enlaces químicos, como por ejemplo, analizaremos la reacción de hidrólisis de la glucosa-6-fosfato que se muestra.

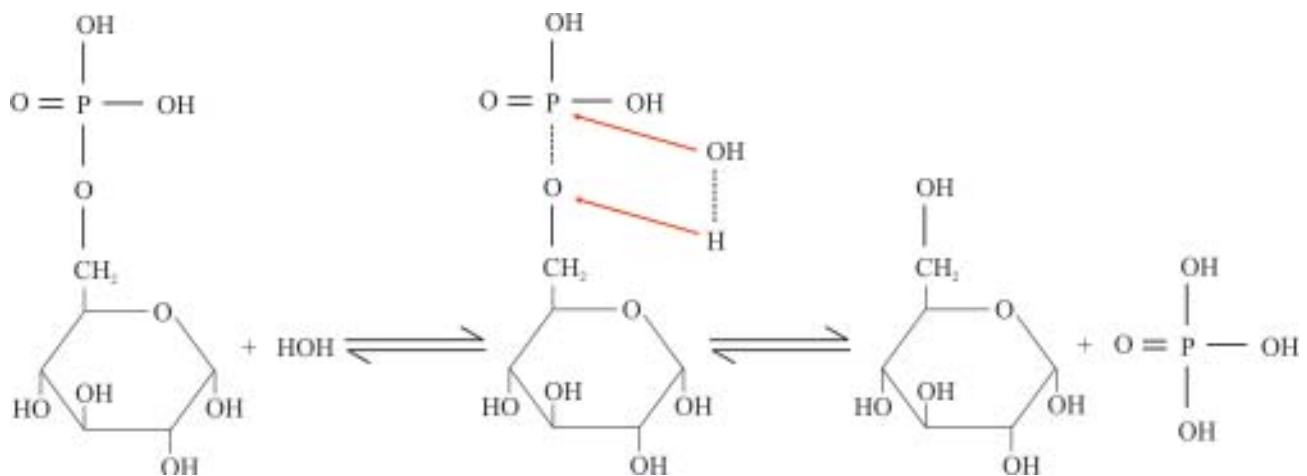


Fig. 6.1. Se representa la reacción de hidrólisis de la glucosa-6-fosfato. A la izquierda se representan los reactantes, esto es la glucosa-6-fosfato y el agua, a la derecha aparecen los productos, o sea, la glucosa y el fosfato. En el centro se representa la estructura con los enlaces que deben ser rotos en líneas discontinuas y los que deben formarse en flechas rojas. Obsérvese que los elementos que aparecen a la izquierda son los mismos que aparecen a la derecha pero ahora agrupados de una forma diferente.

El número de elementos a ambos lados de la reacción es el mismo, solo que ahora un grupo OH del agua pasó a la estructura del fosfato, en tanto el átomo de H pasó a la estructura de la glucosa. Para ello fue necesario la ruptura del enlace éster entre la glucosa y el grupo fosfato, así como, entre el H y el OH del agua, y la formación de enlace entre el OH y el fosfato, y el H con la glucosa. Por lo tanto, los elementos químicos que aparecen representados a la derecha han sido reagrupados de forma diferente a como estaban en los compuestos reactantes y de esta forma dieron origen a dos sustancias nuevas.

Una medida de cómo se efectúa una reacción química es la velocidad de reacción, que consiste en el aumento de la concentración del producto por unidad de tiempo. Si no se dispone de un método adecuado para ello la velocidad de reacción puede medirse igualmente por la disminución de la concentración de los reactantes por unidad de tiempo. Como se trata de la misma reacción, cualquiera que sea la medición que se haga siempre se obtiene el mismo resultado.

En el ejemplo de la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato pudiera medirse como aumenta la concentración de glucosa o de fosfato o como disminuye la de glucosa-6-fosfato por unidad de tiempo. En soluciones acuosas la concentración de agua es siempre mucho mayor que la de cualquiera de los otros componentes, lo que hace que su variación sea apenas perceptible y en los cálculos se considere siempre constante.

Teniendo todo esto en cuenta se pueden escribir las expresiones para la velocidad de la reacción de hidrólisis de la glucosa-6-fosfato siguientes:

$$V = \frac{-d[\text{glucosa-6-fosfato}]}{dt}$$

$$V = \frac{d[\text{glucosa}]}{dt}$$

$$V = \frac{d[\text{fosfato}]}{dt}$$

La cual se lee como variación de la concentración del componente dado (glucosa-6-fosfato, glucosa o fosfato) a medida que el tiempo varía. En el primer caso la expresión tiene el signo menos (-) pues la concentración de glucosa-6-fosfato va disminuyendo con el tiempo.

Todas las reacciones químicas no ocurren con la misma velocidad. Los estudios de las velocidades de reacción se realizan en reacciones con velocidades intermedias por razones prácticas, pues las muy rápidas apenas dan tiempo para estudiarlas y las muy lentas requieren de mucho tiempo para el estudio.

Reacciones, como por ejemplo la del oxígeno y el hidrógeno para producir agua, ocurren rápidamente, si se aumenta la temperatura o se hace producir un chispazo eléctrico en el recipiente donde están los dos gases mezclados. Cuando esto sucede se dice que existe una barrera energética para el desarrollo de la reacción y que los reactantes deben vencerla en su camino hacia los productos. Esa barrera energética recibe el nombre de energía de activación.

Cada sustancia, de acuerdo con su estructura, posee un determinado contenido energético. Cuando se tiene una disolución de una sustancia, en ella se encuentra un número elevado de moléculas, cada una de las cuales tiene su contenido energético propio, especialmente de energía cinética, pero lo que caracteriza al conjunto de moléculas es la energía promedio y esta depende en gran medida de las condiciones de la solución. Por ejemplo si una solución se encuentra a 50 °C, la energía cinética promedio de sus moléculas es mayor que la de la misma solución cuando se encuentra a 10°C. Por eso cuando hablemos de la energía de los reactantes o de los productos, nos estaremos refiriendo a la energía promedio.

Para poder reaccionar y dar productos los reactantes deben poseer un contenido energético determinado que les permita alcanzar el grado de excitación necesario para poder transformarse en productos. Si la energía del reactante está muy lejos de la que debe alcanzar, entonces la reacción transcurrirá muy lentamente, pero si está muy cerca ocurrirá rápidamente. Es precisamente a la diferencia entre la energía que posee el reactante y la que debe poseer para reaccionar, a la que se denomina energía de activación.

La figura 6.2 representa un diagrama de las variaciones de energía durante el curso de una reacción, gráfico que suele llamarse coordenadas de reacción. En un primer momento se representa la energía de los reactantes, en segundo lugar aparece el nivel energético necesario para producir la reacción y en tercer lugar, la energía de los productos. Al estado de excitación en que se encuentran los reactantes en el punto 2 se le llama *estado de transición o complejo activado*. Obsérvese que la energía de activación no es la del complejo activado, sino la diferencia entre la energía de los reactantes y la del complejo activado. Mientras mayor sea ese valor, menor será la velocidad de la reacción.

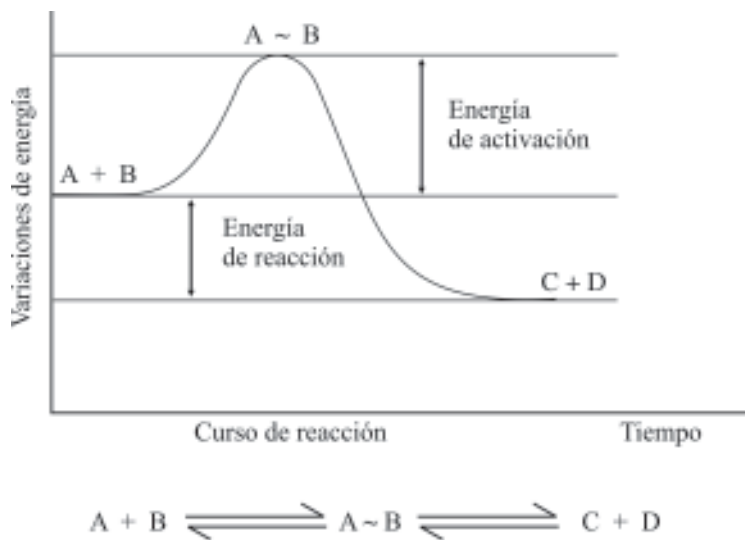


Fig. 6.2. Diagrama de las coordenadas de una reacción hipotética. A + B representan los reactantes con el nivel energético que les corresponde de acuerdo con su altura en el eje de las ordenadas. Los productos C + D también aparecen con su nivel energético. El complejo de transición A~B está en el nivel más alto de la curva. En la gráfica aparecen indicadas la energía de activación y la energía de reacción.

Existe también otro factor importante que aparece representado en la gráfica y es la diferencia entre la energía de los reactantes y la de los productos y que recibe el nombre de *energía de reacción*. Es así que en la conversión de los reactantes en productos, además

de la transformación de las sustancias ocurre igualmente una variación en el contenido energético del sistema, de forma tal que el contenido energético de los productos puede ser mayor, igual o menor que el de los reactantes. Basados en esta característica las reacciones químicas pueden ser de tres tipos: *isoenergéticas* (de isos = igual) cuando la energía de los productos y los reactantes son iguales; *exergónicas* (de exos = hacia fuera) cuando la energía de los productos es menor que la de los reactantes, y *endergónicas* (de endos = hacia adentro) cuando la energía de los productos es mayor que la de los reactantes.

De la gráfica se deduce que las reacciones reversibles que en un sentido son exergónicas, en sentido contrario son endergónicas y que las reacciones que en sentido directo son muy exergónicas, en sentido inverso son poco probables pues presentan una energía de activación muy grande. Por lo tanto, la energía de reacción puede indicarnos la dirección más probable en que puede ocurrir una reacción química.

La energía se puede definir como la capacidad que posee un sistema para realizar trabajo. Puede ser de varias formas: radiante, calórica, potencial, eléctrica, etc. A principios del siglo xx el físico norteamericano *Josiah Willard Gibbs* hizo una importante generalización en el tratamiento de la energía al introducir el concepto de energía libre, definida como aquella parte de la energía de un sistema que puede convertirse íntegramente en trabajo a temperatura y presión constantes. La energía libre se relaciona con la temperatura y con dos importantes funciones termodinámicas mediante la ecuación de Gibbs.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Donde ΔG representa la variación de energía libre del proceso, ΔH significa la variación de entalpía o el contenido calórico del proceso, T es la temperatura absoluta y ΔS representa la variación de entropía que viene a ser algo así como el grado de desorden del sistema. La energía libre es un indicador de la espontaneidad del proceso. Las reacciones químicas con ΔG negativos son exergónicas y tienden a ocurrir espontáneamente mientras que las que presentan un ΔG positivo son endergónicas y no son espontáneas.

Existen varios procedimientos para provocar el aumento de la velocidad de una reacción, algunos son muy refinados, pero otros resultan muy sencillos, como es el caso de realizar la reacción a altas temperaturas o añadir un catalizador.

El aumento de la temperatura implica un aumento del contenido energético de los reactantes y con ello se disminuye tanto como sea posible la energía de activación. Los catalizadores, por su parte, son sustancias de diferente naturaleza química que tienen en común la propiedad de aumentar la velocidad de las reacciones químicas sin que su estructura o concentración se modifique como resultado de la reacción. Estos catalizadores participan en las reacciones de formas muy variadas, pero todos son capaces de disminuir la energía de activación, y, como ya fuera tratado, se aumenta la velocidad de la reacción.

En la figura 6.3 se reproduce el diagrama de la figura 6.2 pero ahora en presencia de un catalizador, y se puede observar la disminución de la energía de activación. Sin embargo, en la gráfica es evidente que los catalizadores no influyen sobre la energía de reacción por lo que las reacciones exergónicas (o endergónicas) lo siguen siendo pero ahora ocurren a una mayor velocidad.

Se puede distinguir dos tipos principales de catalizadores: aquellos que realizan su acción catalítica en los seres vivos y los que su actividad no está relacionada necesariamente con estos. A los primeros se les da el calificativo de bióticos y a los segundos de abióticos. Todos los catalizadores bióticos conocidos son proteínas y reciben el nombre en enzimas; estas presentan una alta especificidad por el reactante (que aquí recibe el nombre de sustrato) y por el tipo de reacción y además presentan una alta eficiencia pues pueden aumentar cientos o miles de veces la velocidad de una reacción.

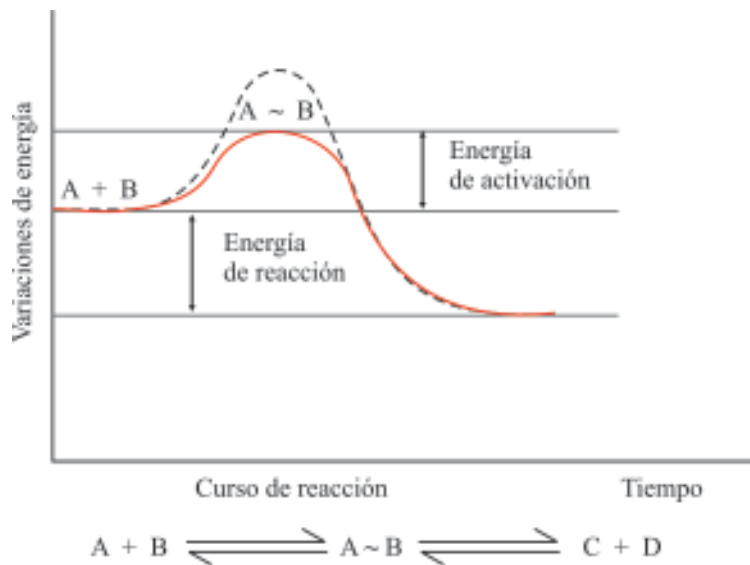


Fig. 6.3. Coordenadas de reacción con la inclusión de un catalizador. Se aprecia una notable disminución de la energía de activación lo que hará que la reacción sea más rápida. Sin embargo no existen modificaciones de la energía de reacción.

Sistemas biocatalíticos

Las proteínas realizan múltiples funciones en los seres vivos, de contracción, de transporte, de regulación, de sostén, de defensa, etc. En todos los casos el fundamento de su actividad es un mecanismo de reconocimiento molecular. Lo que distingue a las enzimas de las demás proteínas es que una vez producido el reconocimiento molecular del sustrato, se realiza su transformación, como consecuencia de diferentes interacciones entre la enzima y su sustrato, este experimenta un reordenamiento de sus elementos constituyentes debido a la ruptura y formación de algunos enlaces químicos. La sustancia que resulta de la acción de la enzima sobre el sustrato recibe el nombre de producto.

Las reacciones químicas que ocurren en los organismos vivos presentan generalmente una energía de activación tan alta que en condiciones compatibles con la vida ocurrirían a velocidades casi nulas, con lo cual la vida (al menos en las condiciones actuales) sería prácticamente imposible.

Para esas transformaciones en muchas ocasiones es suficiente con la participación de la proteína enzimática, pero en otros casos se requiere el concurso de otros elementos que reciben en general el nombre de cofactores. Estos compuestos pueden ser iones inorgánicos o compuestos orgánicos de bajo peso molecular. En este último caso reciben el nombre de coenzimas. Si bien la proteína enzimática vuelve al estado inicial al final de la misma reacción, las coenzimas requieren para ello de una reacción posterior. Las proteínas enzimáticas y sus cofactores correspondientes constituyen los sistemas biocatalíticos.

Las especificidades de acción y de sustrato están determinadas fundamentalmente por la parte proteínica del sistema biocatalítico. También la sensibilidad a la temperatura, a los cambios de la concentración de H^+ (pH) y la solubilidad corresponden a la parte proteínica y no a los cofactores. Sin embargo los cofactores influyen de forma importante en la eficiencia y las propiedades cinéticas de los sistemas biocatalíticos.

Mecanismo básico de acción de las enzimas

Cada enzima al catalizar una reacción lo hace de una forma particular pero existen algunos hechos que son de tipo general y que se manifiestan en todas las enzimas.

Todas las reacciones enzimáticas se realizan al menos en dos etapas. Una primera etapa en la cual se produce la unión física entre la enzima (E) y el sustrato (S) y que da

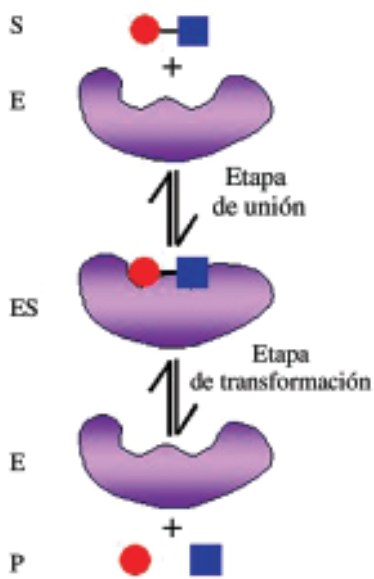


Fig. 6.4. La imagen muestra el mecanismo básico de acción de las enzimas. El sustrato y la enzima se unen en una reacción reversible y se produce el complejo enzima-sustrato. Esta fase de la reacción es rápida lo cual permite que se alcance el estado de equilibrio. Es la denominada etapa de unión. El complejo enzima-sustrato se descompone lentamente en la enzima libre y los productos. Es la llamada etapa de transformación.



Fig. 6.5. El centro activo como se muestra en la parte inferior ocupa solamente una pequeña porción de la superficie de la enzima. Tiene una estructura tridimensional en la que participa el eje peptídico de la proteína (no representado) los grupos de ambientación mostrados en gris, los grupos de unión representados en azul y los grupos catalíticos que aparecen en rojo. Obsérvese que esos grupos tienen una disposición tridimensional y por lo tanto no necesariamente son consecutivos en la secuencia de aminoácidos de la proteína enzimática.

origen al complejo enzima-sustrato (ES). Este complejo se forma de manera reversible, o sea, que puede descomponerse nuevamente dando origen al sustrato y a la enzima libre. No debe confundirse el complejo enzima sustrato con el complejo activado que fue tratado anteriormente.

Una vez formado el complejo enzima-sustrato este puede realizar la transformación del sustrato (segunda etapa) dando origen al producto (P) y a la enzima libre que está en condiciones de volver a iniciar el proceso. En la figura 6.4 se resume el mecanismo.

A la primera etapa le llamamos etapa de unión y a la segunda etapa de transformación. La actividad de las enzimas puede ser modificada alterando la etapa 1, la 2 o ambas. Esta es una representación simplificada pues es posible suponer la existencia de otros complejos intermediarios, en particular sobre todo cuando en la reacción intervienen cofactores, o más de un sustrato.

El punto crucial de este mecanismo básico es la existencia del complejo enzima-sustrato. Su existencia fue propuesta por primera vez por *Henry* en 1905 y a partir de ese momento se han reunido una importante serie de indicios de la existencia del mismo.

Centro activo

La existencia del complejo enzima-sustrato y la característica de que la mayoría de los sustratos presentan un tamaño varias veces menor que la estructura de la enzima, lleva a la conclusión de que la enzima solo entra en contacto con el sustrato en una pequeña zona específica de su voluminosa estructura. Esta pequeña porción de la enzima donde se produce la unión con el sustrato recibe el nombre de centro activo.

Aunque las enzimas difieren grandemente en estructura, especificidad y modo de catálisis, se puede establecer un número de generalizaciones con respecto a la estructura de los centros activos. Un esquema del centro activo se muestra en la figura 6.5.

Características del centro activo de una enzima

1. Representa una porción pequeña del volumen total de la enzima. Muchos de los residuos de aminoácidos de la enzima no entran en contacto con el sustrato.
2. El centro activo de una enzima tiene un conjunto de grupos químicos ordenados espacialmente de forma precisa. Esto hace que el sustrato quede unido al mismo de forma tan íntima que prácticamente casi ninguna otra molécula puede unirse.
3. Es una entidad tridimensional. Este se presenta generalmente como una cavidad constituida a expensas de los repliegues que la cadena polipeptídica forma al establecer su estructura terciaria.
4. Los aminoácidos del centro activo no necesariamente están adyacentes unos a otros en la cadena polipeptídica lineal. El acercamiento se produce como consecuencia del plegamiento de la cadena.
5. Está situado superficialmente en la enzima, debido a esto, permite el acceso de las moléculas del sustrato con relativa facilidad.
6. Los grupos que intervienen en la formación del centro activo realizan diferentes funciones.

En la estructura del centro activo se pueden distinguir varios componentes cada uno de los cuales contribuye a la función general pero de forma diferente.

- a) Eje peptídico: Formado por la parte monótona de la estructura polipeptídica cuyos pliegues y repliegues contribuyen de manera importante a dar la forma tridimensional del centro activo.
- b) Grupos de ambientación: Son cadenas laterales de aminoácidos apolares que se encuentran en el centro activo y contribuyen a que el mismo no permita la entrada del agua. Esto provoca cambios en las propiedades catalíticas de otros grupos y además refuerza las interacciones débiles entre la enzima y el sustrato.
- c) Grupos de fijación o unión: Son cadenas laterales de aminoácidos que presentan grupos funcionales capaces de establecer interacciones específicas con el sustrato. Estas interacciones suelen ser de tres tipos fundamentales:
 - Puentes de hidrógeno que se establecen entre grupos polares de las cadenas laterales de los aminoácidos como la serina, treonina, tirosina, etc. con grupos polares del sustrato. Los puentes de hidrógeno son además un factor importante en la orientación del sustrato en su entrada al centro activo pues ellos tienen carácter direccional que no poseen las otras interacciones.
 - Enlaces salinos o iónicos que se pueden formar entre grupos que presentan cargas eléctricas de la cadena lateral de aminoácidos como el aspártico, glutámico, histidina, arginina, lisina, con grupos de carga opuesta en el sustrato.
 - Fuerzas de Van der Waals o fuerzas residuales que se establecen entre grupos del centro activo y del sustrato que se localizan muy cerca unos de otros y no tienen características que les permitan otro tipo de interacción.Estos tres componentes, el eje peptídico, los grupos de ambientación y los grupos de unión o fijación, son determinantes en la etapa de unión de la enzima con el sustrato. Esta unión está determinada por dos factores principales; la complementariedad espacial o estérica que se establece entre la conformación del centro activo y la estructura del sustrato y la complementariedad química entre los grupos del centro activo y los del sustrato.
- d) Grupos catalíticos: Al igual que los anteriores son cadenas laterales de aminoácidos que participan en la estructura del centro activo pero que son los que están implicados directamente en la transformación del sustrato. Los que más frecuentemente cumplen esta función son el imidazol de la histidina, hidroxilo de la serina, el grupo sulfhidrilo de la cisteína, el grupo carboxilo del aspártico y el glutámico. Estos son los grupos que intervienen en la segunda etapa de la reacción o etapa de transformación. Sin embargo, no se puede olvidar que si la primera etapa no ha sido llevada a cabo satisfactoriamente, la segunda etapa se verá igualmente alterada, pues no puede haber una adecuada transformación si la unión ha sido deficiente.

El centro activo es una estructura dinámica. Teniendo en cuenta que las fuerzas que mantienen la estructura del centro activo son fundamentalmente interacciones débiles, en un conjunto de moléculas de una misma enzima pueden existir centros activos que presenten diferentes estados conformacionales interconvertibles, desde aquellos que facilitan grandemente la unión al sustrato hasta los que prácticamente no permiten la entrada del sustrato pasando por todos los estados intermedios imaginables.

Especificidad enzimática

Teniendo en cuenta las características estructurales y funcionales del centro activo se infiere que a un centro activo determinado solo podrá unirse un sustrato (o un número muy limitado de ellos que presenten una estructura muy similar), denominándose a esta

propiedad del centro activo, y por lo tanto de las enzimas, especificidad de sustrato. La especificidad de sustrato puede ser absoluta, cuando solamente existe un sustrato capaz de ocupar el centro activo de la enzima; o relativa si se trata de un grupo de sustratos.

Una vez que se ha producido la unión del sustrato al centro activo solamente alguno de los enlaces del sustrato quedará al alcance de los grupos catalíticos de la enzima. De esta forma la enzima solo podrá realizar una transformación de ese sustrato, aunque este sea susceptible de varias transformaciones. A esta propiedad del centro activo y por lo tanto de la enzima se le da el nombre de especificidad de acción. Generalmente las enzimas que tienen una alta especificidad de acción y de sustrato resultan ser enzimas claves en el metabolismo celular.

Modificaciones del centro activo

Debido a las características estructurales del centro activo existen numerosos factores que pueden provocar alteraciones de este, y por lo tanto, afectarán la función de la enzima. Todos los agentes capaces de modificar la estructura tridimensional de las proteínas al actuar sobre las enzimas provocarán la distorsión del centro activo que depende de la estructura terciaria de las enzimas. Es por esto que todos los agentes desnaturizantes disminuyen la actividad enzimática. Por otra parte los agentes que, como la concentración de iones hidrógeno (medida como pH), afectan el grado de disociación de los grupos ionizables de las cadenas laterales de los aminoácidos, pueden alterar la distribución de cargas eléctricas del centro activo y por tanto modificar la actividad de las enzimas; la presencia en la solución de análogos del sustrato (sustancias relacionadas estructuralmente con el sustrato de la enzima, pero que no son susceptibles de ser transformados por esta) pueden ocasionar una pérdida de la actividad enzimática, si estas sustancias llegan a unirse al centro activo y lo mantienen ocupado.

Clasificación y nomenclatura de las enzimas

Existen dos propiedades fundamentales de las enzimas y que se derivan de las características del centro activo: la gran eficiencia catalítica y la alta especificidad. Esta última es en sus dos aspectos la que sirve de fundamento a la clasificación y nomenclatura de las enzimas.

Clasificación

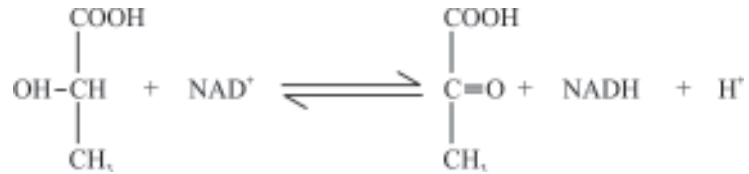
Se toma como fundamento la especificidad de acción, con lo cual se establecen seis grupos fundamentales teniendo en cuenta la reacción global que ellas catalizan. Estos grupos o clases principales se dividen en subclases y subsubclases teniendo en cuenta otras características del tipo de reacción como son los grupos involucrados, los cofactores necesarios, etc.

Los grupos principales y su definición son:

1. Oxidoreductasas: Son aquellas enzimas que catalizan las reacciones de oxidorreducción, es decir, la transferencia de electrones o sus equivalentes entre un donante y un aceptor.
2. Transferasas: Catalizan la transferencia de un grupo químico entre un donante y un aceptor. Se excluyen aquellas que transfieren electrones o sus equivalentes pues pertenecen a la clase anterior, y aquellas en que el aceptor del grupo es el agua pues pertenecen a la clase siguiente.
3. Hidrolasas: Catalizan la ruptura de enlaces químicos con la participación de las moléculas del agua.
4. Liasas: Catalizan reacciones en las cuales se produce la adición o sustracción de grupos químicos a dobles enlaces.
5. Isomerasas: Catalizan la interconversión de dos isómeros.
6. Ligasas: Catalizan la unión covalente de dos sustratos utilizando para ello la energía de hidrólisis de nucleósidos trifosfatados, generalmente el ATP.

Nomenclatura

Existen dos tipos de nomenclatura: la sistemática y la recomendada. La recomendada es una forma abreviada de la sistemática, se utiliza comúnmente y sobre todo en textos para estudiantes. En ambos casos se tiene en cuenta tanto la especificidad de acción como la de sustrato y el nombre de la enzima termina en el sufijo *asa*. Veamos un ejemplo. Para la reacción:



La nomenclatura recomendada tiene en cuenta la especificidad de sustrato, en este caso para el lactato, y la especificidad de acción, se trata de una deshidrogenación, por lo tanto el nombre de la enzima sería lactato deshidrogenasa.

Para utilizar la nomenclatura recomendada, que es la que se utiliza en este libro, es necesario conocer algunos subgrupos de enzimas por lo cual se describirán ahora los más utilizados.

1. Oxidoreductasas:

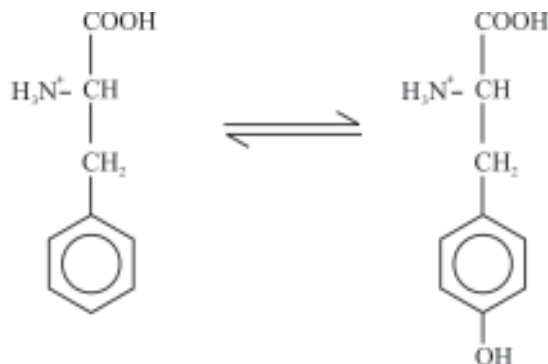
- a) Deshidrogenasas : Sustraen átomos de hidrógeno (generalmente dos) de los sustratos y los transfieren a una molécula aceptora que no es el oxígeno. En el primer caso se trata de la succínico deshidrogenasa en el segundo de la málico deshidrogenasa.



- b) Oxidasas: Oxidan los sustratos utilizando el oxígeno como aceptor de electrones. Esta reacción la cataliza la aminoácido oxidasa.



- c) Hidroxilasas: Catalizan la introducción de funciones hidroxilo en sus sustratos utilizando oxígeno molecular como donante.



Esta reacción es catalizada por la fenilalanina hidroxilasa.

2. Transferasas:

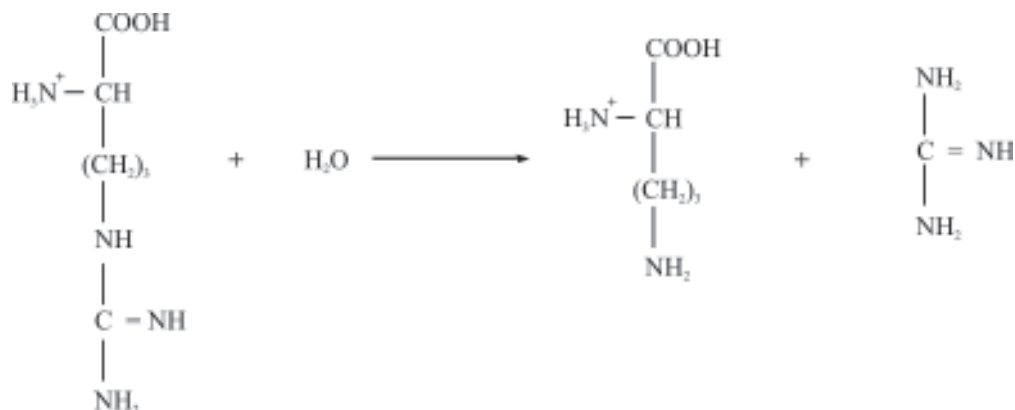
a) Quinasas: Catalizan reacciones de transferencia de grupos fosfatos en las cuales intervienen nucleósidos di y trifosfatados.



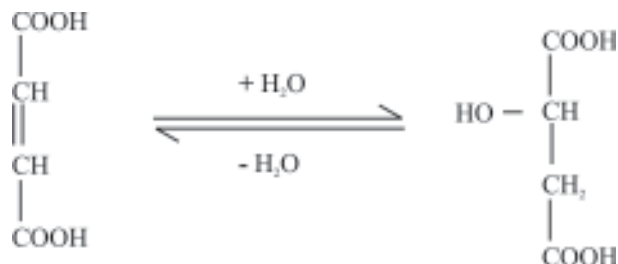
La reacción es catalizada por la glicerol quinasa.

El resto de las transferasas reciben nombres derivados del grupo que transfieren: transaminasas de grupos amino; transmetilasas de metilos; transcarboxilasas de carboxilos, etc.

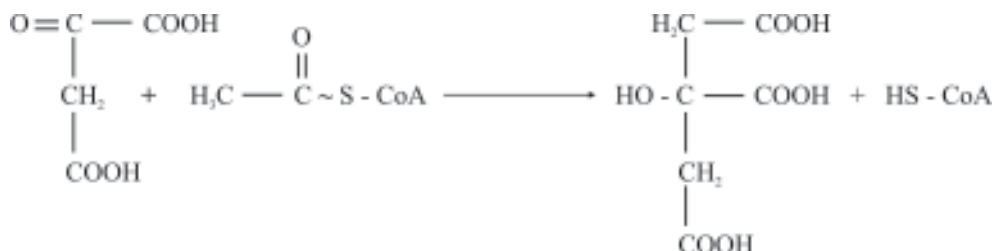
3. Hidrolasas: Es el más simple para nombrar pues basta con hacer terminar el nombre del sustrato en el sufijo asa. Esta enzima se denomina arginasa.



4. Liasas: Pueden ser las más difíciles de nombrar. Tenemos el caso de las hidratasas, que adicionan agua a dobles enlaces. Esta enzima se nombra fumarico hidratasa que es el nombre correcto o simplemente fumarasa.



Cuando actúan en reacciones biosintéticas reciben el nombre de sintasas. La enzima se nombra como cítrico sintasa.



5. Isomerasas: Reciben diferentes nombres según los tipos de isómeros que intervienen en la reacción.

Como regla se reserva el nombre de isomerasas para las enzimas que interconvierten isómeros de función. La enzima es la fosfoglicerato isomerasa.



Las que interconvierten isómeros de posición se designan mutasas. en este caso se llama fosfogliceromutasa.



6. Ligasas: Se le conoce en general como sintetetasas y para nombrarlas generalmente se utiliza el nombre del producto en vez del sustrato. Por ejemplo la acetil-CoA sintetasa cataliza la siguiente reacción:



Es importante recordar siempre que las enzimas son proteínas cuya función es la de catalizar reacciones por lo que debe existir una correspondencia entre el nombre de la enzima y la reacción que ellas catalizan. Por tanto conociendo la reacción se puede deducir el nombre y a partir del nombre puede inferirse la reacción.

Cinética de las reacciones enzimáticas

El estudio de la velocidad de las reacciones catalizadas por una enzima requiere de algunas condiciones para llevarse a cabo y poder interpretar sus resultados adecuadamente.

Son varios los factores que pueden modificar la velocidad de la reacción y solo puede estudiarse un factor a la vez; se debe cuidar que todos los demás factores permanezcan constantes. Sin embargo ni la concentración del sustrato ni la del producto se puede mantener constante pues su variación es precisamente el índice que asegura que la reacción está ocurriendo. Para salvar esa dificultad se introdujo el concepto de velocidad inicial (V_0) que es la velocidad de la reacción cuando aún no se ha consumido 10% del sustrato inicial. Esto obliga a realizar primero algunos ensayos a diferentes tiempos de incubación para que pueda fijarse el intervalo necesario que asegure que en el estudio se miden velocidades iniciales.

La velocidad inicial debe medirse por la variación de la concentración del producto por unidad de tiempo, siempre que esto sea posible, pero en ocasiones no se dispone de los procedimientos exactos y se hace midiendo la variación de la concentración del sustrato.

En la práctica los estudios cinéticos se llevan a cabo de la siguiente forma. Primero se determina el tiempo de incubación; después se prepara un conjunto de tubos de ensayo,

en los cuales se encuentran todos los componentes de la mezcla de reacción (buffer, sustrato, activadores, etc.) menos la enzima. Esta mezcla se coloca en un baño a una temperatura fija, donde también se incuba por unos minutos la solución que contiene la enzima. Por último se añade a cada tubo la solución de enzima. Con un cronómetro se mide el tiempo de reacción a partir del momento en que se añadió la enzima. Al transcurrir el tiempo indicado se procede a detener la reacción para lo cual lo más común es añadir algún agente desnaturante de proteínas. Se procede entonces a determinar la concentración del producto (o del sustrato) y se calcula la diferencia con la concentración inicial (que en el caso del producto es cero) y este resultado se divide entre el tiempo de incubación y se obtiene el valor de la velocidad. Se construye una gráfica cartesiana donde se representa la velocidad inicial en el eje de las ordenadas y el factor que se ha variado en el eje de las abscisas, y se obtiene una curva que es la expresión de la variación de la velocidad en función de la variación del factor estudiado.

Los factores que pueden modificar la velocidad de la reacción son: la concentración de la enzima, del sustrato, de los cofactores y de iones H^+ (expresada como unidades de pH), así como la temperatura y la presencia de inhibidores y activadores. A continuación se pueden estudiar, cada uno de ellos.

Efecto de la concentración de la enzima

Si cada uno de los tubos de ensayo contiene una concentración diferente (creciente) de enzima, al procesar los datos obtendremos una gráfica como la que se representa en la figura 6.6.

La obtención de una línea recta que pasa por el origen de coordenadas indica que existe una proporción directa entre la velocidad de la reacción y la concentración de la enzima. Esta relación constituye todo el fundamento de los estudios cinéticos.



Fig. 6.6. La velocidad de la reacción en función de la concentración de la enzima tiene un carácter lineal, o sea, que esas dos magnitudes son directamente proporcionales.

Efecto de la concentración de sustrato

En este caso la única diferencia entre los tubos de ensayo radica en que el sustrato está en cada uno de ellos en concentración diferente. La gráfica que se obtiene es similar a la de la figura 6.7.

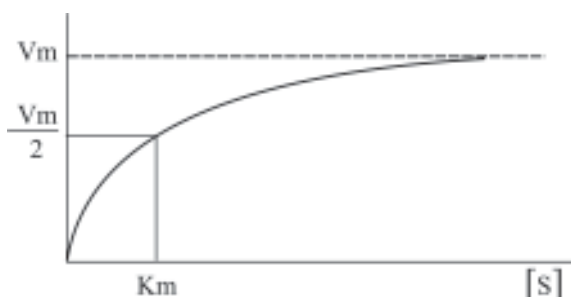


Fig. 6.7. La velocidad de la reacción en función de la concentración de sustrato tiene el aspecto de una hipérbola equilátera. A medida que la concentración de sustrato se incrementa se observa un aumento de la velocidad; pero cuando las concentraciones de sustrato son muy elevadas la velocidad tiende a permanecer constante. En la figura también se representan la velocidad máxima (V_m) y la constante de Michaelis (K_m), el significado de estas constantes se definen en el texto.

Este resultado se puede explicar si se supone que la reacción se produce en dos etapas:

1. La unión de la enzima (E) con el sustrato (S) con la formación de un complejo enzima-sustrato (ES) de forma rápida .

2. La transformación del sustrato en producto (P) con la liberación de la enzima y que resulta la etapa más lenta.



Como la segunda etapa es el paso limitante, la velocidad de la reacción depende de la descomposición del complejo ES según la ecuación:

$$V_o = K_{cat} [ES]$$

No siempre es posible medir la concentración de ES en cada momento de la reacción, debido a esto es necesario deducir una ecuación que permita calcular la velocidad en función de variables que puedan ser medidas. Como la formación de ES es reversible y se descompone lentamente en producto, se establecerá un equilibrio entre E, S y ES. Este equilibrio se caracteriza cuantitativamente por una constante de disociación del complejo enzima sustrato, que recibe el nombre de constante de Michaelis (Km).

$$K_m = \frac{[E] [S]}{[ES]}$$

La enzima libre (E) será igual a la enzima total (Et) menos la que se encuentra en forma de ES.

$$[E_t] = [ES] + [E]$$

Combinando todas estas ecuaciones se llega a la ecuación de velocidad, también conocida como ecuación de Michaelis.

$$V_o = \frac{V_m [S]}{K_m + [S]}$$

En esta ecuación cabe considerar tres condiciones:

a) cuando $[S] \gg K_m$, el denominador $K_m + [S]$ es casi igual a $[S]$ y simplificando obtenemos:

$$V_o = V_m$$

b) Cuando $[S] \ll K_m$, el valor del denominador será prácticamente igual a K_m y la ecuación se transforma en:

$$V_o = \frac{V_m}{K_m} [S]$$

el cociente de las dos constantes V_m/K_m es también una constante y por lo tanto la velocidad de la reacción es directamente proporcional a la concentración de sustrato o, dicho de otra forma, es de primer orden con respecto a la concentración de sustrato.

c) Cuando $[S] = K_m$, el denominador pasa a ser $2 [S]$ que al simplificar nos queda:

$$V_o = \frac{V_m}{2}$$

esto significa que el valor de K_m es numéricamente igual a la concentración de sustrato cuando la velocidad inicial es igual a la mitad de la velocidad máxima. En este momento la mitad de las moléculas de la enzima están en estado libre y la otra mitad en forma de ES.

Se puede observar que si la curva tiene siempre la misma forma la diferencia entre ellas estará dada por los valores de V_m y K_m de ahí que ellos se conozcan como los parámetros cinéticos de la ecuación de Michaelis.

Podemos analizar brevemente el significado de cada uno de ellos. La V_m se alcanza cuando las moléculas de sustrato han ocupado todos los sitios activos de todas las moléculas de la enzima, por lo que la velocidad de la reacción en ese momento solo depende de la capacidad que tenga la enzima para transformar el sustrato.

La K_m , tal y como la hemos definido en este libro (otras definiciones pueden originar otros significados) es igual a la constante de disociación del complejo ES y por ello representa una medida de la afinidad de la enzima por el sustrato de forma que mientras mayor sea la afinidad menor será el valor de la K_m .

Como es muy difícil trabajar con la expresión gráfica de la ecuación de Michaelis se han hecho varias transformaciones de la misma. La más empleada es la de *Lineweaver* y *Burk* que consiste en tomar los valores inversos de la ecuación hasta obtener:

$$\frac{1}{V_o} = \frac{K_m}{V_m} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

Esta ecuación se corresponde con una línea recta como se representa en la figura 6.8.

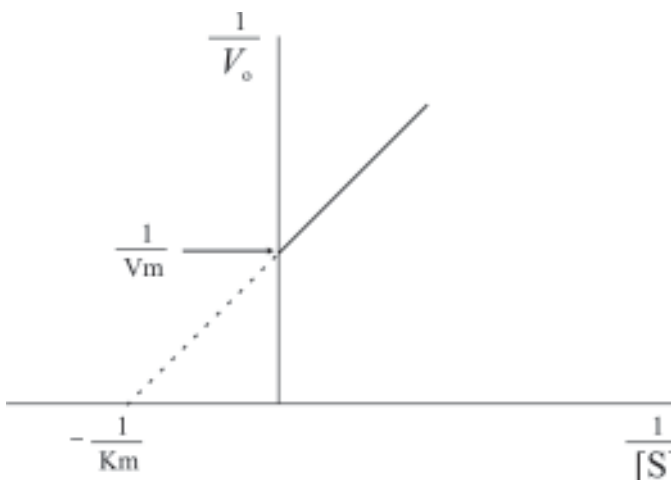


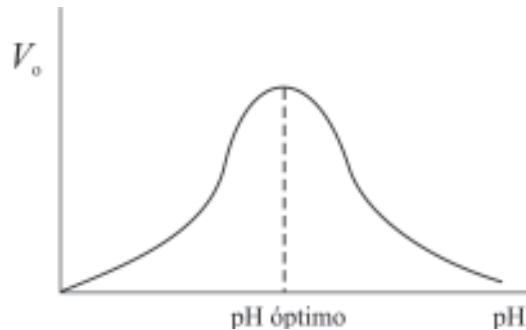
Fig. 6.8. Representación de Lineweaver Burk. Tomando los inversos de la ecuación de Michaelis se llega a la ecuación de una línea recta. El intercepto en el eje de las ordenadas es el inverso de la velocidad máxima (V_m) mientras que la línea corta el eje de las abscisas en un valor que es el inverso negativo de la constante de Michaelis (K_m). Estas gráficas son muy útiles especialmente en el estudio de la inhibición enzimática como se verá más adelante.

Efecto de la concentración de cofactores

La concentración de cofactores suele tener un efecto similar a la de la concentración de sustrato.

Efecto del pH

Si se varía el pH de la solución y se utilizan diferentes soluciones buffers se obtendrá una gráfica como la que se muestra en la figura 6.9.



Como se observa la curva tiene una forma acampanada con una zona central estrecha que se corresponde con los mayores valores de la velocidad. Al valor de pH donde se obtiene la mayor velocidad se le denomina pH óptimo. Esta gráfica se explica teniendo en cuenta que el pH modifica el estado de disociación de los grupos químicos presentes en la enzima, en el sustrato, en el complejo enzima sustrato y con ello puede modificarse unas veces la unión y otras la transformación. A valores extremos de pH (cerca de 0 o de 14) puede producirse desnaturalización de la proteína enzimática lo que contribuye a la poca actividad que se observa en esta zona.

Efecto de la temperatura

Si los tubos de ensayo se incuban a temperaturas diferentes nos dará una gráfica como se muestra en la figura 6.10.

El aumento de la temperatura refleja un aumento de la energía cinética de las moléculas lo cual favorece la colisión entre las moléculas de enzima y sustrato. Mientras mayor sea la temperatura mayor es el número de choques y mayor la velocidad de la reacción. Pero a partir de un valor determinado de temperatura comienza la desnaturalización de la proteína enzimática y de este modo la pérdida de la actividad.

Inhibición enzimática

Efecto de los inhibidores

Los inhibidores enzimáticos son sustancias que tienen en común la propiedad de disminuir la velocidad de las reacciones catalizadas por las enzimas. Se distinguen dos tipos generales de inhibición, la reversible y la irreversible. En la forma reversible el inhibidor forma con la enzima un complejo enzima-inhibidor (EI) unido por fuerzas no covalentes y que por lo tanto puede disociarse. En la forma irreversible se producen modificaciones covalentes de la enzima que no pueden eliminarse fácilmente. En este capítulo solo se trata de los primeros, los reversibles.

Inhibición competitiva

Este tipo de inhibición que se presenta en la gráfica de la figura 6.11 en la que aparecen también los resultados obtenidos sin el inhibidor.

Fig. 6.9. La representación de la velocidad de la reacción en función de la concentración de iones hidrógeno (expresada en valores de pH) tiene una forma acampanada. El pH óptimo define el valor de la velocidad máxima de la reacción en esas condiciones. A ambos lados del pH óptimo la velocidad decrece; primero por modificación en el grado de disociación de los grupos del centro activo y más alejado por la desnaturalización de la proteína enzimática.

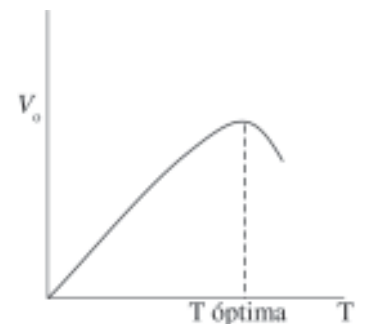
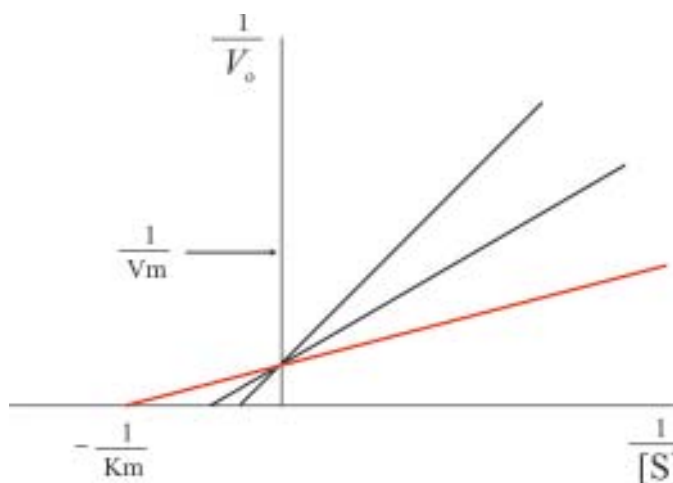


Fig. 6.10. La velocidad de la reacción al modificar la temperatura tiene un comportamiento muy peculiar. En la primera fase la velocidad aumenta considerablemente, pero pasado cierto valor de temperatura la velocidad decae bruscamente. La primera fase se debe al aumento de la energía cinética de las moléculas que incrementa el número de choques efectivos. La segunda fase se produce por la desnaturalización de la proteína enzimática.

Fig. 6.11. La gráfica muestra los resultados de una experiencia cinética con un inhibidor competitivo. La reacción sin el inhibidor se representa por la línea roja. Como se han tomado los valores inversos de la velocidad mientras más alta es la curva menor es la velocidad de la reacción. Obsérvese que todas las líneas se cortan en el mismo punto del eje de las ordenadas por tanto no existe modificación de la velocidad máxima de la reacción. Sin embargo cada curva corta al eje de las abscisas en un punto diferente, expresando la modificación de la K_m .



La gráfica nos indica que para casi todas las concentraciones de sustrato utilizadas, la velocidad de la reacción siempre es menor en presencia del inhibidor. Solo a concentraciones muy elevadas del sustrato se logra superar la inhibición y eso hace que la V_m sea igual en ambos casos. De este modo se modifica el intercepto del eje de las abscisas que como se sabe es una función de la K_m .

Si la K_m aumenta y la V_m no sufre modificación se dice que el inhibidor es de tipo competitivo. El hecho de que la V_m no se altere significa que la capacidad catalítica de la enzima es la misma con o sin el inhibidor. El aumento de K_m indica que existe una disminución de la afinidad de la enzima por el sustrato. Estos hechos son compatibles si se supone que el inhibidor es capaz de unirse al centro activo y se impide así la entrada del sustrato. Si el sustrato no entra al centro activo no puede ser transformado por la enzima y esto explica la disminución de la velocidad. En este caso se establece una competencia entre el sustrato y el inhibidor por ocupar el centro activo de la enzima. Cuando las concentraciones de sustrato son elevadísimas la probabilidad de unión enzima sustrato es muy alta y por ello se alcanza la velocidad máxima de la reacción. La figura 6.12 ilustra este tipo de inhibición.

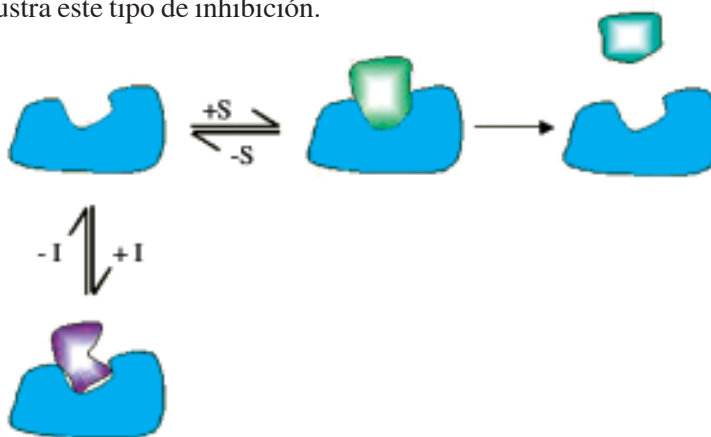


Fig. 6.12. Resumen del mecanismo de acción de los inhibidores competitivos. El inhibidor y el sustrato se unen a la enzima por el centro activo de forma reversible, pero el inhibidor no puede ser transformado. Como todo el sistema está en equilibrio un aumento considerable de la concentración del sustrato puede desplazar el equilibrio hacia la formación del complejo enzima-sustrato y así lograr que se alcance la velocidad máxima de la reacción.

Inhibición no competitiva

Este tipo de inhibición se representa en la gráfica de la figura 6.13 que igual que en el caso anterior muestra además los resultados del experimento sin el inhibidor.

Los efectos de este inhibidor sobre los parámetros cinéticos son contrarios al anterior, observándose una disminución de la V_m sin alteraciones de la K_m . Ni siquiera a concentraciones muy elevadas de sustrato se logra eliminar la inhibición.

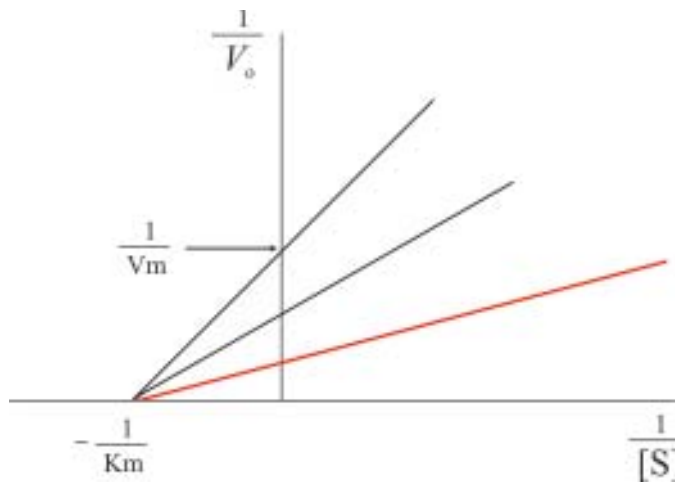


Fig. 6.13. Se muestra el resultado de un estudio cinético con un inhibidor no competitivo. Los resultados de la reacción sin el inhibidor están representados por la línea roja. Todas las curvas coinciden en un punto igual al inverso negativo de la K_m , lo cual es una expresión de que no existe modificación de la afinidad de la enzima por el sustrato. Las curvas interceptan el eje de ordenadas en puntos diferentes mostrando la alteración en la velocidad máxima, lo cual refleja una disminución de la capacidad catalítica de la enzima.

Si la K_m no se ha modificado quiere decir que no existe impedimento para la unión de la enzima con el sustrato, pero la disminución de la V_m indica que el inhibidor disminuye de alguna forma la capacidad catalítica de la enzima. Generalmente se acepta que la unión enzima-inhibidor se produce en un sitio diferente del centro activo y que esa unión modifica las propiedades catalíticas de la enzima posiblemente modificando la conformación del centro activo de forma tal que no impide la unión del sustrato pero dificulta grandemente su transformación. Este mecanismo se ilustra en la figura 6.14.

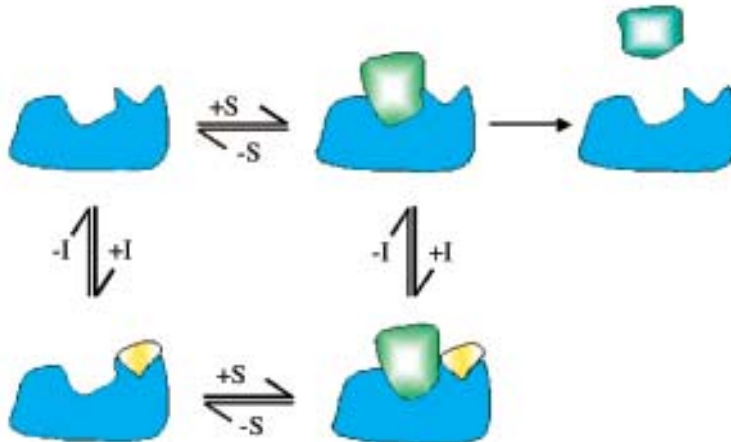


Fig. 6.14. Se resume el mecanismo básico de la acción de un inhibidor no competitivo. Como el inhibidor y el sustrato se unen a la enzima por sitios diferentes, se pueden formar varios complejos que se encuentran en equilibrio. La gráfica muestra que las reacciones en equilibrio forman una figura cerrada y por lo tanto por mucho que se aumente la concentración de sustrato siempre habrá parte de la enzima en esos complejos y no podrá alcanzarse la misma velocidad máxima que en ausencia del inhibidor.

Regulación enzimática

Cuando un sistema o proceso es capaz de variar su comportamiento como respuesta a cambios que se produzcan en su entorno, de forma tal que la respuesta directa o indirecta, tiende a modificar el estímulo volviendo a la situación inicial, se dice que este sistema o proceso está regulado. En la regulación tanto el estímulo como la respuesta tienen carácter específico. Estos cambios de comportamiento generalmente se manifiestan por un aumento o disminución de la velocidad de algunas etapas que componen el proceso, aunque puede manifestarse de otras formas.

La regulación enzimática se refiere precisamente a la posibilidad que tienen las enzimas de variar la velocidad de las reacciones que ellas catalizan si se producen determinados cambios en el medio. Esa posibilidad viene dada por características estructurales de las enzimas y que son manifestaciones una vez más de la estrecha vinculación existente entre la estructura y la función de las biomoléculas.

Los cambios de velocidad observados durante el proceso de adaptación se deben a cambios cuantitativos o cualitativos de los centros activos y atendiendo a esto las formas básicas de la regulación enzimática se manifiestan por variación en la cantidad o la actividad de las enzimas.

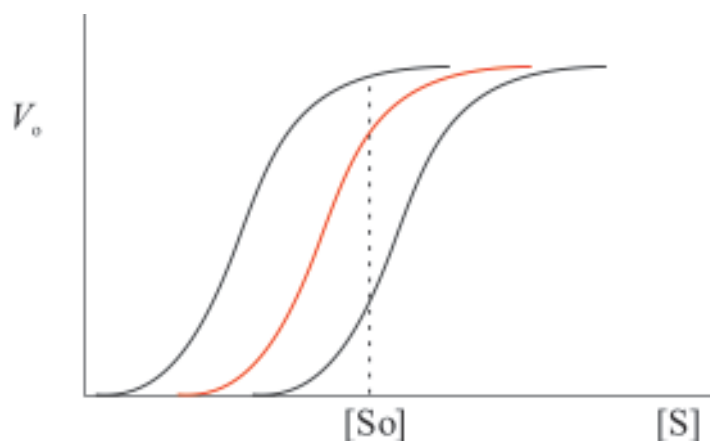
Si la cantidad de enzima no varía, solo es posible modificar su actividad aumentando o disminuyendo la fracción de centros activos útiles, pues el número total no cambia. Esto se logra fundamentalmente por dos mecanismos conocidos como modificación alostérica y modificación covalente, que serán objeto de estudio a continuación.

Es bueno señalar que existen enzimas que están sometidas a varios mecanismos de regulación simultáneamente, lo cual puede ser un índice de su significación para el metabolismo celular.

Regulación alostérica

Se conoce un número cada vez más numeroso de enzimas que al estudiar el comportamiento de la velocidad de las reacciones por ellas catalizadas en función de la concentración de sustrato se obtienen curvas sigmoidales (en forma de S alargada). Estas curvas se desplazan a lo largo del eje de las abscisas cuando se añaden a la reacción algunas sustancias específicas como se muestra en la figura 6.15 para la enzima fosfofructoquinasa. Se observa que para la misma concentración de sustrato (S_0) pueden obtenerse diferentes velocidades de reacción al variar la concentración de las sustancias añadidas, una característica esencial de estas enzimas es la de presentar una actividad variable. Las enzimas que así se comportan reciben el nombre de enzimas alostéricas.

Fig. 6.15. Representación de la cinética de una enzima alostérica. La curva en rojo representa los resultados de la reacción cuando se realiza en ausencia de inhibidores y activadores. La curva en negro hacia la izquierda es el resultado de la adición de un activador y la curva negra hacia la derecha es el resultado de la adición de un inhibidor. Para una concentración de sustrato dada (representada por la línea de puntos) existen varias velocidades de reacción dependiendo de la concentración de los efectores alostéricos presentes.



El modelo simétrico o concertado postula que las enzimas alostéricas existen en al menos dos estados conformacionales (R y T) que se encuentran en equilibrio en ausencia de cualquier ligando. Las dos conformaciones presentan afinidades diferentes por cada uno de los ligandos. El estado R es el de mayor afinidad por el sustrato.

La unión de un ligando a uno de los estados de la enzima, desplaza el equilibrio en ese sentido, con lo cual se disminuye la concentración de la otra forma. Los ligandos se unen a esos sitios por fuerzas no covalentes y de forma ampliamente reversible. Cuando la concentración de un ligando aumenta en el medio, se favorece su asociación y al disminuir, su disociación.

Un caso bien sencillo permite analizar ahora el funcionamiento del modelo: una enzima con tres ligandos, uno de los cuales es el sustrato (S). Los otros dos son el

ligando A que solo puede unirse al estado R y el I que solo lo hace al estado T. En ausencia de los tres ligandos la enzima existe en un equilibrio entre los dos estados conformacionales.



Al añadir el sustrato, este se une a la forma R y forma el complejo RS, equivalente al complejo ES ya estudiado. En este momento el equilibrio se desplaza hacia R, aumenta la concentración de R y disminuye la de T. Mientras más aumenta S, más aumenta R y con ello la velocidad de la reacción.

Si se añade al sistema la sustancia A esta se une a la forma R y forma el complejo RA, que aumenta el desplazamiento del equilibrio hacia la conformación activa. Como A y S se unen por sitios diferentes la unión de uno favorece la unión del otro.

A las sustancias que como A se unen al estado activo y con ello favorecen un incremento de la velocidad de reacción se les llama efectores positivos o activadores alostéricos.

Si al sistema en equilibrio se le añade el ligando I este se une al estado T, forma el complejo TI y provoca un desplazamiento del equilibrio hacia la forma T, con lo cual la concentración del estado T aumenta y la del R disminuye, y se provoca un decremento en la velocidad de reacción pues es menor el número de centros activos con la conformación favorable para la unión con el sustrato.

A las sustancias que como I se unen al estado inactivo y con ello provocan una disminución de la velocidad de la reacción se les conoce como efectores negativos o inhibidores alostéricos. Estos aspectos en forma generalizada aparecen esquemáticamente en la figura 6.16

Aunque cada enzima presenta sus características particulares pueden formularse algunos aspectos generales sobre ellas:

1. Con pocas excepciones se trata de proteínas oligoméricas de peso molecular elevado y estructura compleja.
2. Las enzimas existen en varios estados conformacionales interconvertibles y con un grado de afinidad diferente para cada uno de sus ligandos.
3. Los ligandos se unen a la enzima en sitios específicos (denominados sitios alostéricos) por fuerzas no covalentes y de forma reversible afectando el estado conformacional de las enzimas.
4. Los cambios conformacionales en una subunidad se comunican en mayor o menor grado al resto de las subunidades.
5. La curva de velocidad en función de la concentración de sustrato siempre presenta una forma diferente a la clásica curva hiperbólica de Michaelis Menten.

Lo importante de este tipo de modificación es que los activadores e inhibidores, son sustancias propias de la célula y cuya concentración varía como consecuencia de la propia actividad celular.

Es importante señalar que el alosterismo no es privativo de las proteínas enzimáticas y aparece también en proteínas que realizan otro tipo de funciones. De hecho, la primera proteína alostérica estudiada fue la hemoglobina que no es una enzima sino un transportador de oxígeno en la sangre. El alosterismo constituye un fenómeno muy difundido en el comportamiento de numerosas proteínas que realizan funciones diversas y que constituye un mecanismo básico por el cual la acción de esas proteínas es modulada.

Modificación covalente

Existe otro grupo de enzimas que se regula de una forma diferente a las anteriores. Estas enzimas existen en las células en dos formas que difieren en su

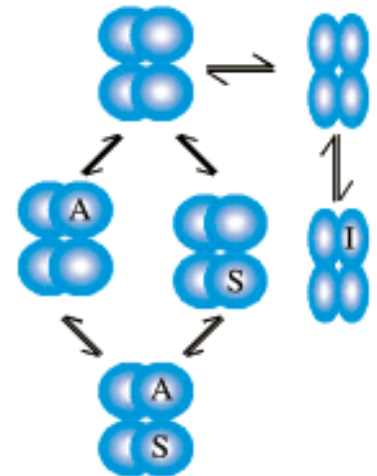


Fig. 6.16. Una enzima alostérica de cuatro subunidades que se encuentra en dos estados conformacionales en equilibrio. Al añadir el sustrato (S) o el activador (A) el equilibrio se desplaza hacia la forma R que es la más activa. Al añadir un inhibidor (I) el equilibrio se desplaza hacia la forma T que es la menos activa. La proporción de la enzima en los dos estados conformacionales depende de la concentración relativa de activadores e inhibidores y ello determina la velocidad de la reacción. Controlando la concentración de los efectores se controla la actividad de la enzima.

composición, lo cual las distingue de las alostéricas. Esta situación da origen a estados conformacionales alternativos en dependencia de la composición.

La diferencia en la composición se debe a la existencia de grupos químicos de naturaleza no proteínica que se unen a la enzima. Lo que distingue a estas enzimas de las alostéricas es que estos grupos están unidos a la enzima de forma covalente y de ahí el nombre del mecanismo. Existe entonces una forma de la enzima modificada y una no modificada. Estas formas son interconvertibles pero como se trata de la formación o ruptura de enlaces covalentes se requiere de una pareja de enzimas para catalizar el paso de una forma a la otra. Lo más importante para el mecanismo es que las dos formas difieren en su grado de actividad siendo siempre una de ellas mucho más activa que la otra.

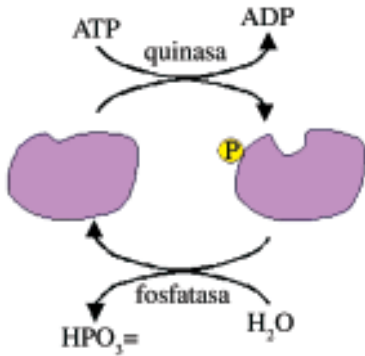


Fig. 6.17. Se muestra un esquema del mecanismo de modificación covalente por fosforilación. Los estados conformacionales de la enzima dependen de la unión covalente del grupo fosfato. Una quinasa transfiere el grupo fosfato del ATP hacia la enzima y una fosfatasa lo retira. La actividad total de la enzima depende de la concentración de cada una de las formas de la enzima.

El mecanismo de modificación covalente más difundido en la naturaleza es el de fosforilación y desfosforilación de enzimas. La diferencia entre las dos formas de la enzima consiste en que una de ellas presenta uno o varios grupos fosfatos unidos covalentemente a residuos de aminoácidos de la enzima.

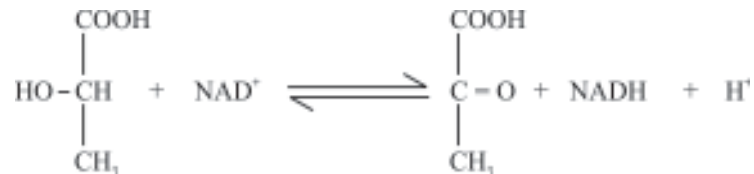
Todos los sistemas de fosforilación desfosforilación presentan al menos dos componentes esenciales: una proteína quinasa que fosforila las enzimas y una fosfoproteína fosfatasa que cataliza la hidrólisis del enlace éster fosfórico. La figura 6.17 representa esquemáticamente estas transformaciones. La forma activa y la inactiva pueden ser la modificada o la no modificada lo que depende de la enzima.

En algunos casos entre la proteína quinasa y la enzima que realiza el efecto metabólico existen otras proteínas quinasas con un mayor grado de especificidad. Esto hace que se produzca una considerable amplificación de la señal inicial, pues como todos los intermediarios del mecanismo son enzimas, cada una de ellas puede catalizar la transformación de un número considerable de moléculas de sus sustratos que también son enzimas.

Isoenzimas

Las isoenzimas son proteínas que catalizan la misma reacción ; con los mismos requerimientos pero con propiedades cinéticas y físicoquímicas diferentes, lo cual permitió su descubrimiento y estudio. El primer caso conocido y por ello el más estudiado es el de la lactato deshidrogenasa (LDH).

Esta enzima existe en todos los tejidos y en todos ellos cataliza la misma reacción:



En este caso el NAD^+ es un cofactor que acepta los átomos de hidrógeno separados del lactato por la enzima.

La isoenzima presente en el corazón tiene mayor afinidad por el lactato y está favorecida la reacción de izquierda a derecha, mientras que la isoenzima del músculo esquelético tiene mayor afinidad por el piruvato y favorece la reacción contraria.

Se descubrió que la LDH está formada por dos tipos de cadenas polipeptídicas y que la molécula contiene en total cuatro cadenas. Como la del corazón contiene un solo tipo de cadena a esta se le denominó H (de heart = corazón) y al darse la misma situación en el

músculo sus cadenas se designa M (de muscle = músculo). La formula subunitaria de estas dos isoenzimas será por tanto H_4 y M_4 respectivamente. Las procedentes de otros tejidos son híbridos que contienen los dos tipos de cadenas y sus propiedades cinéticas y físicoquímicas son intermedias entre las dos primeras. Ver un esquema de esta situación en la figura 6.18.

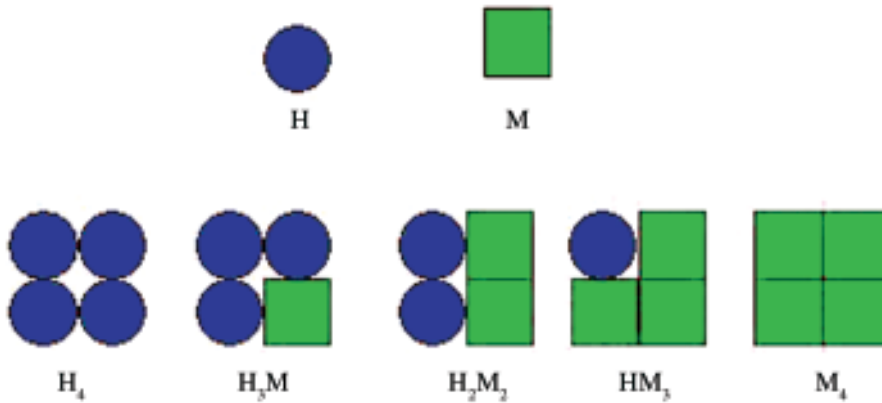


Fig. 6.18. La enzima deshidrogenasa del ácido láctico está formada por dos tipos de cadenas llamadas H del corazón y M del músculo. Como la enzima presenta en total cuatro subunidades son posibles al menos cinco formas de la enzima que se diferencian en sus características cinéticas y físico químicas.

Organización de las enzimas

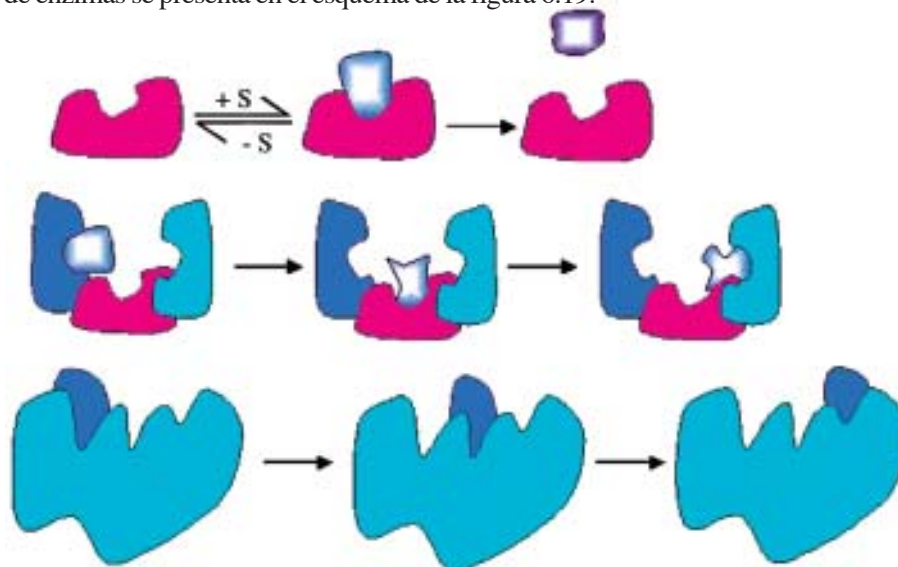
El metabolismo celular está compuesto de numerosas reacciones químicas enzimáticamente catalizadas y que se encuentran organizadas en vías o rutas relacionadas con la transformación de una sustancia, donde el producto de una reacción es el sustrato de la siguiente. El conjunto de enzimas que participa en una vía metabólica se encuentra organizado de una forma característica.

Existen formas básicas de organización de las enzimas en la célula: las enzimas libres, solubles o simples como se llamarán aquí; los sistemas o complejos multienzimáticos y las enzimas multifuncionales.

- Una enzima simple es aquella que cataliza una reacción única como las descritas a propósito de la clasificación. Estas enzimas pueden estar formadas por una sola cadena polipeptídica como la hexoquinasa animal, o estar compuestas por varias subunidades, que pueden ser iguales o diferentes. En todos los casos se trata de una sola reacción.
- El término sistema o complejo multienzimático se refiere a las agrupaciones de enzimas que se pueden obtener con los métodos tradicionales y que catalizan varias reacciones relacionadas con una vía metabólica. En estos casos siempre se presenta una estructura compleja compuesta de varias subunidades y en ocasiones se caracterizan, porque al disociarse el complejo, ninguno de los componentes por separado presenta actividad catalítica lo que sugiere la necesidad de las interacciones proteína-proteína para la realización de la catálisis. En estos complejos los intermediarios metabólicos entre el sustrato y el producto son transferidos prácticamente del centro activo de una enzima al de la siguiente sin que exista la posibilidad de su separación de la superficie al complejo.
- Enzimas multifuncionales están formadas por una sola cadena polipeptídica de gran tamaño que es capaz de realizar varias actividades enzimáticas relacionadas funcionalmente. Estas enzimas presentan dos propiedades características: su estructura consta de una sola cadena polipeptídica, funcionalmente tienen actividades catalíticas múltiples. Esto implica que los centros activos de las proteínas se generan como consecuencia de los plegamientos de sectores contiguos de la cadena polipeptídica que producen estructuras globulares autónomas, dominios, teniendo cada uno una actividad específica.

Como en el caso de los complejos multienzimáticos estas enzimas no permiten la fuga de los intermediarios y se incrementa la eficiencia del sistema, pero al estar formadas por una cadena polipeptídica única la síntesis de todas las actividades enzimáticas puede ser regulada coordinadamente pues se trata de controlar solamente la síntesis de una proteína. Un resumen de estos tipos de enzimas se presenta en el esquema de la figura 6.19.

Fig. 6.19. Las enzimas presentan tres formas básicas de organización. En la parte superior se representa una enzima simple, que cataliza una reacción única. En el centro aparece un complejo multienzimático formado por varias subunidades (en colores diferentes) pero agrupadas de tal forma que los intermediarios pasan del centro activo de una subunidad a otra sin difundir al medio. En la parte inferior se representa una enzima multifuncional. Se trata de una sola cadena polipeptídica cuyo repliegue da origen a la formación de varios centros activos por los cuales pasan los intermediarios sin abandonar la superficie de la enzima.



Cofactores enzimáticos

En ocasiones para una reacción además de la enzima se requiere de otra molécula de bajo peso molecular. Son los llamados cofactores enzimáticos. Aún cuando el papel determinante lo lleva a cabo la enzima y de ella depende tanto la especificidad de acción como la del sustrato, la participación de los cofactores es imprescindible pues sin ellos hay reacciones que no son posibles.

Por su estructura química se distinguen dos tipos de cofactores: los iones inorgánicos y los compuestos orgánicos. A estos últimos se les denomina coenzimas.

Los cofactores inorgánicos son generalmente cationes divalentes como el Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , etc., aunque también pueden ser monovalentes como el K^+ e incluso aniones como el Cl^- . Algunos de estos iones se encuentran tan firmemente unidos a la enzima que pueden obtenerse junto con ella en el proceso de su purificación. Otros lo hacen tan débilmente que una vez purificada la enzima deben ser añadidos para que esta recobre su actividad.

Las coenzimas se definen como moléculas orgánicas que poseen propiedades físico-químicas específicas y que no forman parte de la cadena polipeptídica de las enzimas y actúan junto con estas en la catálisis de las reacciones bioquímicas.

En la mayoría de las reacciones las coenzimas actúan transportando una pequeña parte del sustrato como electrones, átomos o grupos funcionales.

Coenzimas y vitaminas

Las vitaminas son sustancias químicas que deben ser ingeridas por el organismo para su normal crecimiento y desarrollo. Muchas vitaminas, especialmente las hidrosolubles, tienen importancia funcional por ser componentes de la estructura de las coenzimas. Es por ello que muchas veces se habla de formas coenzimáticas de determinada vitamina. En estos casos generalmente es en la porción vitamínica de la coenzima donde radica el grupo funcional específico de la misma, es decir, aquel que es transformado por la acción de la enzima. Pero es necesario tener presente que no todas las vitaminas forman parte de coenzimas, ni todas las coenzimas contienen una vitamina en su estructura.

En este capítulo se estudiarán a manera de ejemplo cuatro de las coenzimas que con más frecuencia aparecen en el metabolismo celular. El resto de las coenzimas se estudiarán cuando tengan participación en un proceso determinado.

Piridín nucleótidos

Estas coenzimas presentan la nicotinamida, integrante del complejo vitamínico B como parte de su estructura, que está compuesta por un nucleótido de nicotinamida y otro de adenina unidos por un enlace anhídrido fosfórico 5'-5'. Existen dos formas coenzimáticas: el nicotinadenindinucleótido (NAD^+) y el nicotinadenindinucleótido fosfatado (NADP^+). La estructura del NAD^+ se muestra en la figura 6.20.

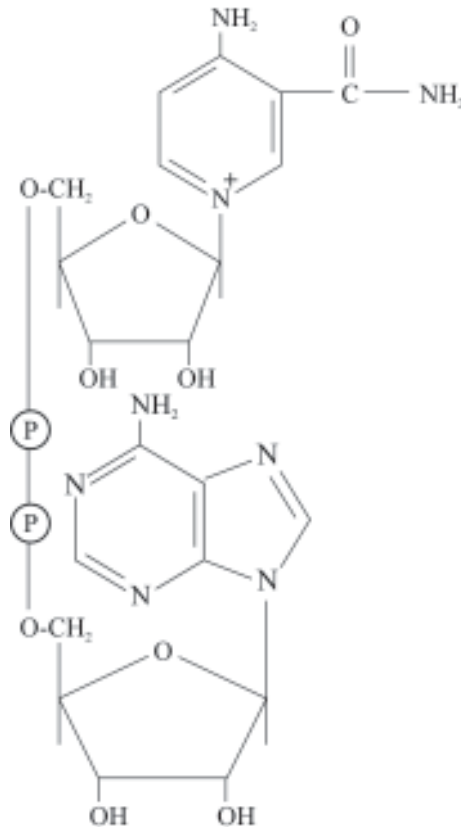
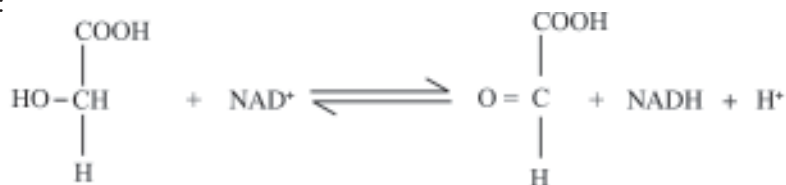


Fig. 6.20. El nicotín adenín dinucleótido (NAD^+) está formado por un nucleótido de nicotinamida como aparece en la parte superior y uno de adenina (AMP) como aparece en la parte inferior. Los dos nucleótidos están unidos por un enlace anhídrido fosfórico. Observen que en la forma oxidada el nitrógeno del anillo de nicotinamida es tetravalente y por eso presenta una carga positiva.

Tanto el NAD^+ como el NADP^+ participan en reacciones de oxidación reducción catalizadas por deshidrogenasas. Una reacción típica es la catalizada por la alcohol deshidrogenasa:



Los piridín nucleótidos funcionan con enzimas que sustraen (o incorporan) al sustrato dos átomos de hidrógenos unidos (directa o indirectamente) al mismo átomo de carbono; Transfieren equivalentes de reducción entre dos sustratos o entre un sustrato y otra coenzima por lo cual su funcionamiento representa un ciclo de oxidación reducción alternante.

En el metabolismo, el NAD^+ funciona generalmente en reacciones de oxidación de sustratos, y el NADP^+ en las de reducción, por lo cual el primero es eminentemente un coenzima catabólico y el segundo anabólico.

Flavín nucleótidos

Las flavinas constituyen un grupo numeroso de sustancias en la naturaleza. De ellas la riboflavina, o vitamina B₂, es la que forma parte de estas coenzimas. Existen dos formas coenzimáticas: el flavinmononucleótido (FMN) y el flavinadenin dinucleótido (FAD) cuya estructura se reproduce en la figura 6.21.

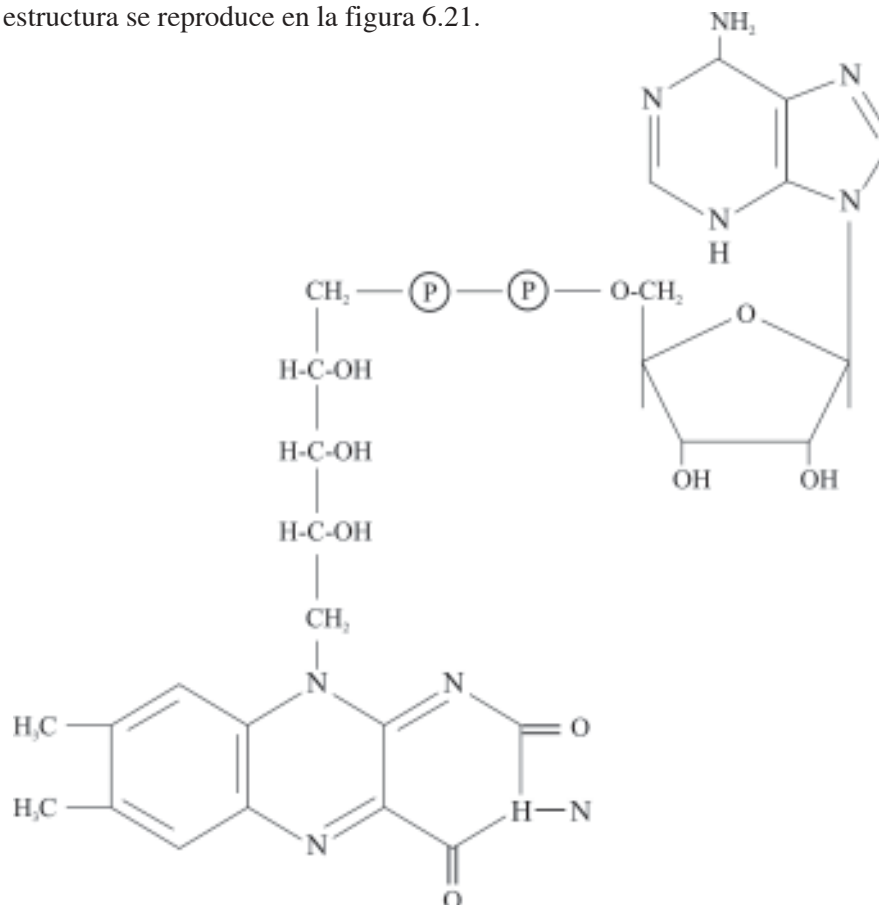
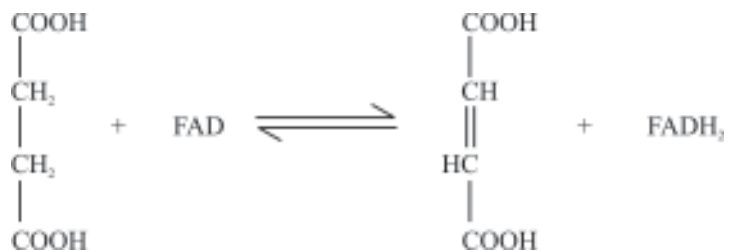
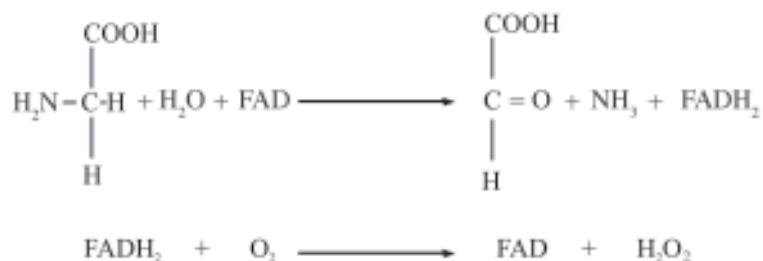


Fig. 6.21. El flavín adenín dinucleótido (FAD) está formado por un nucleótido de riboflavina representado en la parte inferior y uno de adenina que aparece en la parte superior. Esta estructura es eléctricamente neutra.

Las dos formas participan en reacciones de oxidación reducción catalizadas por deshidrogenasas y oxidasas. Un ejemplo de las primeras es la reacción catalizada por la succinato deshidrogenasa:



y de las segundas la reacción catalizada por la glicina oxidasas



que sumadas dan:



El grupo funcional de estas coenzimas es el anillo de isoaloxacina que puede pasar de su forma oxidada, a semireducida y reducida al captar uno o dos átomos de hidrógeno, sin liberar protones al medio.

Los flavín nucleótidos funcionan con enzimas (flavoproteínas) que sustraen dos átomos de hidrógeno de carbonos adyacentes originando compuestos insaturados como en el caso de la succinato deshidrogenasa; Se encuentran generalmente como grupos prostéticos y actúan entre un sustrato y una coenzima o entre dos coenzimas.

Coenzima A

La coenzima A es la coenzima fundamental que en los sistemas vivientes transfieren grupos acilos. Su existencia universal y la gran variedad de reacciones en que intervienen sus derivados enfatizan su importancia.

La estructura de la molécula es muy compleja y presenta numerosos grupos funcionales como puede observarse en la figura 6.22.

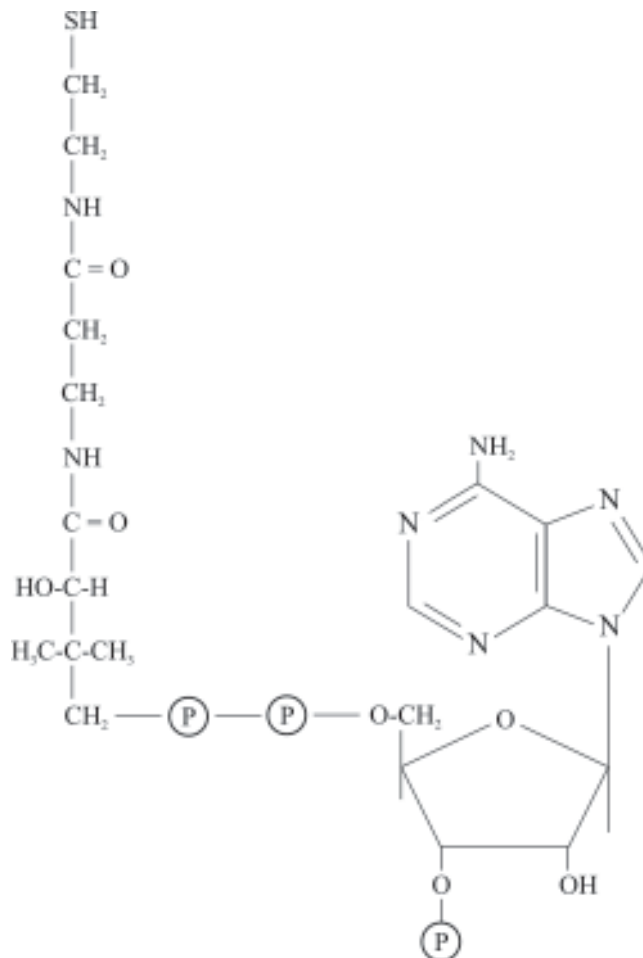
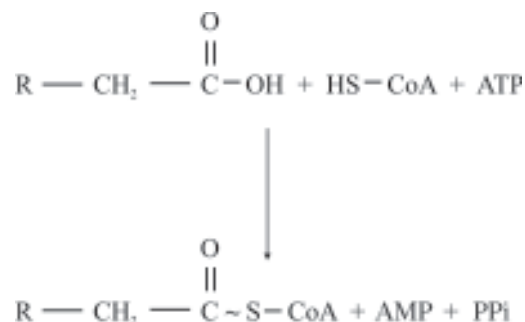


Fig. 6.22. La coenzima A presenta una estructura compleja. A un nucleótido de adenina fosfatado en la posición 3' se le añade el ácido pantoténico que es miembro del complejo vitamínico B y a este se le añade el β-mercaptoetilamina con el grupo sulfhidrilo que forma los tioésteres con grupos acilo que son transferidos por las enzimas que utilizan este cofactor.

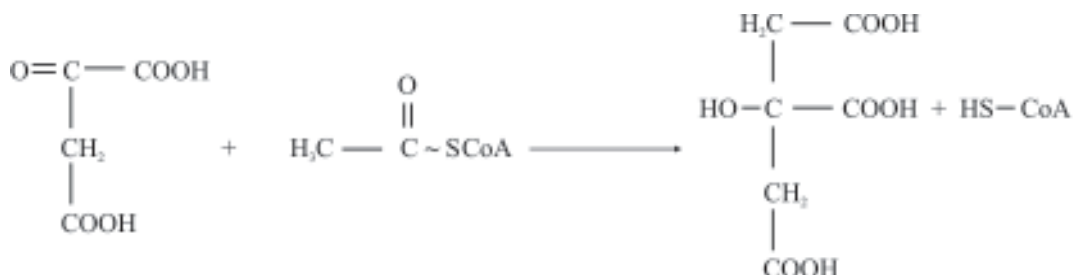
Entre estos grupos se destacan, el ácido pantoténico (componente del complejo vitamínico B) y la β -mercaptoetilamina, que juntos forman la 4-fosfopanteteína, y un nucleótido de adenina.

Múltiples experiencias han demostrado que la parte reactiva de la molécula es el grupo tiol (SH) final. Comúnmente se utiliza la abreviatura CoASH para denotar esta coenzima.

La formación de los derivados acílicos es catalizada por enzimas sintetisas y requieren ATP como fuente de energía:



Una vez formado el grupo acilo puede experimentar numerosas reacciones entre ellas su transferencia a un aceptor como en la reacción de la citrato sintasa donde el grupo acetilo de la acetil-CoA se transfiere al oxalacetato con formación de citrato:



Cuando los grupos acilos son grandes su unión con la CoASH proporciona una ventaja adicional pues contribuye a la solubilidad de estos compuestos en el seno celular acuoso.

Adenosintrifosfato (ATP)

El ATP participa en numerosas reacciones sirviendo como fuente de energía, de elementos estructurales o ambas. Al primer grupo pertenecen aquellas reacciones en la que los productos no contienen ninguno de los grupos de la coenzima como la formación de derivados acílicos de la CoASH ya estudiados.

Al segundo y tercer grupo pertenecen varios tipos de reacciones.

- a) Transferencia de fosfato.
- b) Transferencia de pirofosfato.
- c) Transferencia de grupos adenilatos.
- d) Transferencia de adenosilo.

Estos tipos de transferencia se esquematizan en la figura 6.23.

Estos cofactores enzimáticos son de amplio uso en el metabolismo y pueden actuar con numerosas enzimas, lo cual demuestra que la especificidad de la reacción depende de la enzima y no del cofactor.

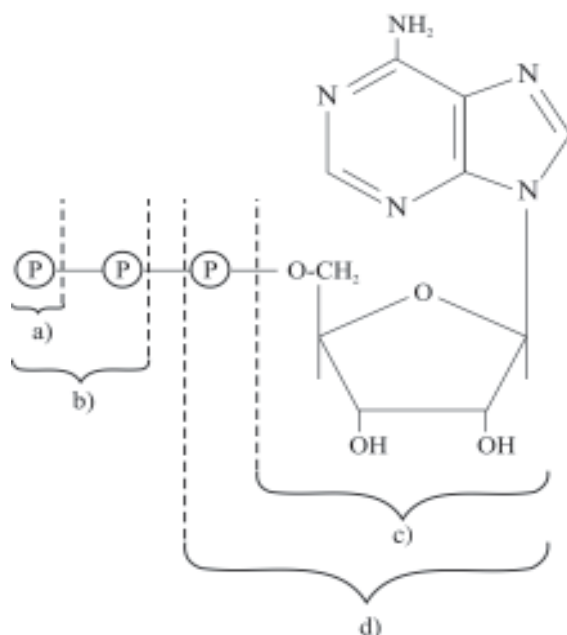


Fig. 6.23. Estructura del adenosín trifosfato (ATP). Los grupos que son transferidos en las reacciones que interviene este cofactor aparecen señaladas en la figura. La letras entre paréntesis se refiere al orden que tienen en el texto estas reacciones.

Resumen

La vida se mantiene gracias al intercambio permanente de sustancia, energía e información con el medio natural. Al asimilar esos elementos de su ambiente las células vivas deben transformarlos a grandes velocidades para poderse adaptar a los cambios del medio. El papel fundamental en esas transformaciones lo desempeñan los sistemas biocatalíticos, integrados por una proteína con actividad catalítica, denominada enzima y una sustancia no proteínica que contribuye a la catálisis denominada cofactor. Las enzimas son catalizadores con una alta eficiencia y una elevada especificidad de sustrato y de reacción. Contienen en su estructura el centro activo que es la zona de la proteína donde se une y es transformado el sustrato y que está formado por residuos de aminoácidos con diferentes funciones. La velocidad de las reacciones catalizadas por enzimas es influida por varios factores, tales como la concentración de la enzima, del sustrato y del cofactor, el pH, la temperatura y la presencia de otras sustancias que pueden actuar como activadores o inhibidores. Cada uno de ellos influye de una forma específica tal como se puede representar en la curva cinética correspondiente. La actividad de las enzimas puede ser regulada aumentando o disminuyendo la velocidad de las reacciones que ellas catalizan. Los principales mecanismos de regulación enzimática son la modulación alostérica y la modificación covalente. Para su mejor funcionamiento algunas enzimas precisan de la presencia de un cofactor, que cuando es de naturaleza orgánica recibe el nombre de coenzima. Las coenzimas de más amplio uso en el metabolismo son los piridín nucleótidos, los flavín nucleótidos, la coenzima A y el adenosín trifosfato. Los sistemas biocatalíticos constituyen uno de los pilares fundamentales sobre los que se sustenta la vida.

Ejercicios

1. Cómo están constituidos los sistemas biocatalíticos?
2. Mencione tres razones por las cuales los catalizadores pueden disminuir la energía de activación.
3. Cuál es la diferencia entre energía de activación y energía de reacción?
4. Por qué se afirma que la relación lineal entre la concentración de enzima y la velocidad de reacción es el fundamento de toda la cinética enzimática?
5. Si una enzima actúa sobre dos sustratos cómo podemos saber por cuál de ellos presenta mayor afinidad?
6. Si al estudiar la velocidad de la reacción en función de pH obtenemos una línea recta paralela al eje de las abscisas cómo usted interpretaría ese resultado?
7. Explique en el modelo de modulación alostérica estudiado por qué los activadores aumentan la velocidad de la reacción.
8. Por qué el fenómeno de amplificación está más asociado con la modificación covalente que con la modulación alostérica?
9. Cuál es la función de los cofactores en la catálisis enzimática?
10. Ejemplifique cada uno de los tipos de reacciones en las cuales interviene el adenosín trifosfato (ATP).

Respiración celular

En las células animales se obtienen las moléculas de ATP de dos formas diferentes. Una de estas ocurre en algunas reacciones enzimáticas en que los sustratos, al convertirse en productos, liberan energía ; esta energía es utilizada para formar ATP a partir de ADP más fosfato inorgánico.



Esta forma de obtener el ATP se denomina fosforilación al nivel de sustrato.

La otra forma de obtenerlo es cuantitativamente superior y es la llamada fosforilación oxidativa que ocurre en la mitocondria con consumo de oxígeno, y se lleva a cabo como parte del proceso denominado *respiración celular*. La energía que se utiliza en la fosforilación oxidativa proviene de la liberación de energía que se produce en reacciones de oxidación y reducción.

Este capítulo trata acerca de cómo se obtiene el ATP en la respiración celular y de cómo se regula ese proceso.

Las necesidades energéticas del organismo

En el organismo humano se llevan a cabo múltiples procesos que requieren energía, como la contracción muscular, transmisión de impulsos nerviosos, transporte activo y síntesis de biomoléculas. En estos procesos se utiliza energía química que es la contenida en moléculas, de las cuales la más importante es el ATP. Todos los procesos que requieren energía son los que determinan las necesidades energéticas del individuo. Estas necesidades son diferentes para cada individuo y dependen de la edad, sexo, trabajo físico, clima y de otros factores.

Fuentes de energía

En el organismo la energía se obtiene a partir de los procesos de degradación de los glúcidos, lípidos y proteínas. La oxidación total de 1 g de glúcidos o de proteínas proporciona 4,1 kcal, en tanto que 1 g de lípidos aporta 9,3 kcal.

Reacciones que liberan energía

La degradación de las biomoléculas ocurre por pasos graduales, reacción tras reacción. Algunas de estas reacciones liberan energía, otras no. Las de oxidación-reducción son las que aportan más energía.

Acoplamiento energético

En un acoplamiento energético ocurren dos reacciones simultáneamente: una endergónica y otra exergónica. De esta manera los requerimientos energéticos de la reacción endergónica son aportados por la reacción exergónica. En el siguiente ejemplo la energía liberada por la hidrólisis del ATP es utilizada para la síntesis de glucosa-6-fosfato (Fig. 7.1).



Fig.7.1. Acoplamiento energético. La enzima glucoquinasa cataliza la fosforilación de la glucosa. Esta reacción es endergónica, y la energía la aporta la hidrólisis del ATP que es exergónica.

Reacciones de hidrólisis

Las reacciones de hidrólisis son aquellas en las que un enlace se rompe con la introducción de una molécula de agua. La cantidad de energía que se libera depende de la diferencia entre el contenido energético de los reactantes y el de los productos (ΔG_0). Al transformarse un reactante en su producto, la energía contenida en el enlace que se hidrolizó puede ser utilizada. En la tabla 7.1 se puede ver la cantidad de energía que se obtiene de la hidrólisis de los enlaces fosfato de cualquiera de esos compuestos expresada en kilocalorías por mol ($\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$).

Tabla 7.1. Energía libre obtenida por la hidrólisis de los enlaces ricos en energía (G en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)

Compuesto	Energía
ácido fosfo-enolpirúvico	-14,8
Carbamil-fosfato	-12,3
Creatina-fosfato	-10,3
Pirofosfato	-10,0
ATP o ADP	-7,3
Glucosa-1-P	-5,0
Glucosa-6-P	-3,3

Muchos de estos compuestos que participan en procesos metabólicos se mencionan a lo largo de este libro.

La posición intermedia del ATP, en cuanto al valor de la energía de hidrólisis del segundo enlace anhídrido de ácido, posibilita que sea un intercambiador energético entre moléculas que tienen mayor contenido energético y las que tienen menor contenido energético en su

enlace fosfato. Es decir, el ATP, puede formarse a partir del ADP al ser captada la energía que se libera de la reacción de hidrólisis de un compuesto con mayor contenido energético, o puede el ATP ceder la energía para formar los compuestos de menor contenido energético. Estos compuestos con mayor y con menor contenido energético que el ATP aparecen en la tabla anterior. En la figura 7.2 se observa uno de estos ejemplos.



Fig.7.2. Acoplamiento energético. La enzima pirúvico quinasa cataliza esta fosforilación a nivel de sustrato. La energía la aporta la conversión del fosfoenol pirúvico en pirúvico.

Reacciones de oxidación-reducción

Cuando una especie química pierde electrones se oxida y cuando los gana se reduce. Como los electrones no existen en estado libre, para que una especie química pierda electrones debe existir otra que los capte.

Un sistema redox está formado por dos compuestos capaces de reaccionar entre sí, uno cediendo uno o más electrones al otro y de esta forma llevarse a cabo una reacción de oxidación-reducción (reacción redox).



El X se oxida al perder un electrón y reduce a Y al cederle ese electrón. Por esto, al primer compuesto se le denomina agente reductor, y al otro (Y) que se reduce al quitarle el electrón a X, se le denomina agente oxidante. Otro ejemplo:



Aquí, el Fe^{2+} pierde un electrón y se lo cede al Cu^{2+} . El hierro queda con 3 cargas positivas, el electrón que pasa al cobre compensa una de las cargas positivas del Cu^{2+} y se queda como Cu^{+} . El Fe^{2+} es el agente reductor y el Cu^{2+} es el agente oxidante.

Un ejemplo de reacción redox muy común en bioquímica es la que ocurre cuando un compuesto cede hidrógenos a otro. El átomo de hidrógeno está formado de un protón (H^{+}) y un electrón (e^{-}):



Cada uno de los hidrógenos que perdió A, tiene un electrón que se llevó consigo. A quedó carente de 2 electrones y estos los ganó B al captar los dos hidrógenos.

En una reacción de oxidación-reducción, se denomina par redox a la pareja formada por una sustancia en su estado oxidado, y esa misma sustancia en su estado reducido. Por ejemplo, para el hierro, el par sería el Fe^{3+}/Fe^{2+} ; y para el cobre, Cu^{2+}/Cu^{+} . En las últimas reacciones mostradas se observa como el hierro cede electrones al cobre, y el compuesto AH_2 le cede hidrógeno al compuesto B. En Biología la reducción se acompaña frecuentemente de captura de hidrógeno o cesión de oxígeno, y la oxidación, de cesión de hidrógeno o captura de oxígeno.

La capacidad de un compuesto de oxidarse (o reducir a otro) se debe a características propias de su estructura que determinan su afinidad por los electrones. Esta capacidad puede medirse y se le llama potencial de reducción y se expresa en voltios.

Si se tienen dos sustancias desconocidas capaces de oxidarse y reducirse, se tiene la forma de saber cuál de los compuestos o elementos cede o capta electrones del otro. Esto puede llegar a determinarse si se mide el potencial de reducción de cada par redox.

En la tabla 7.2 aparecen los potenciales de reducción de diferentes pares redox que interesan en este y otros capítulos; Se midieron a un pH de 7.

En esta tabla, cualquier par redox, cederá sus electrones (reducirá) a otro par que esté por debajo de él. El de mayor potencial de reducción es el de la parte superior de la tabla.

Tabla 7.2 Potenciales de reducción estándar de algunos pares redox con importancia biológica.

Pares redox	E ^{o'} (V)	
	Determinados a pH=7	N ^o e ⁻
Ácido succínico/ácido alfa-ceto-glutárico	- 0,67	2
Ácido acético/ácido pirúvico	- 0,65	2
2 H ⁺ /H ₂	- 0,42	2
Ácido alfa-ceto-glutárico/ácido isocitrónico	- 0,38	2
NAD ⁺ /NADH	- 0,32	2
Ácido lipoico (-S-S-)/ácido lipoico 2 (-SH)	- 0,29	2
[Fe-S] _I (FeIII)/[Fe-S] _I (FeII)	De - 0,38 a - 0,27	1
Ácido 1,3 difosfoglicérico/3 fosfogliceraldehído	- 0,29	2
Ácido pirúvico/ácido láctico	- 0,19	2
FAD/FADH ₂ (cofactor sin la proteína)	- 0,18	2
Ácido oxalacético/ácido málico	- 0,17	2
Ácido fumárico/ácido succínico	- 0,03	2
[Fe-S] _{II} (FeIII)/[Fe-S] _{II} (FeII)	De - 0,30 a + 0,06	1
Citocromo b (FeIII)/ citocromo b (FeII)	+ 0,07	1
Coenzima Q/coenzima QH ₂	+ 0,10	2
Citocromo a (FeIII)/ citocromo a (FeII)	+ 0,21	1
Citocromo c (FeIII)/ citocromo c (FeII)	+ 0,22	1
Cu _A ²⁺ /Cu _A ¹⁺	+ 0,24	1
[Fe-S] _{III} (FeIII)/[Fe-S] _{III} (FeII)	+ 0,28	1
Cu _B ²⁺ /Cu _B ¹⁺	+ 0,34	1
Citocromo a ₃ (FeIII)/ citocromo a ₃ (FeII)	+ 0,38	1
1/2 O ₂ /O ²⁻	+ 0,82	2

Nota: Los subíndices I, II, III en las proteínas Fe-S indican el complejo respiratorio al cual pertenecen.

Energía asociada a las reacciones redox

En cualquier reacción redox, se libera una cierta cantidad de energía si la reacción se produce de forma espontánea, es decir, cuando entre los compuestos reactantes se encuentra como agente reductor, el del potencial de reducción más negativo. Se absorbe esa misma energía en el sentido inverso de la reacción. La cantidad de esta energía liberada o absorbida depende de la diferencia de los potenciales de reducción de los compuestos que están reaccionando. La siguiente ecuación puede ser utilizada para calcular esta energía:

$$\Delta G^0 = -n F \Delta E^0 \text{ donde}$$

$$\Delta G^0 = \text{Variación de energía libre expresada en kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$$

n = número de electrones que se transfieren

F = Constante de Faraday

ΔE^0 = Es la diferencia de potencial entre la especie oxidante y la reductora.

Sustituyendo los valores constantes y efectuando se obtiene:

$$\Delta G^0 = - 23\,062 \Delta E$$

Esquema global de obtención de energía por la célula

En el siguiente esquema hemos dividido la obtención de energía por la célula en diferentes etapas:

- I. La hidrólisis de las macromoléculas
- II. La formación de los metabolitos comunes
- III. La vía degradativa final común: la respiración celular.

La hidrólisis de las macromoléculas

Las biomoléculas que son fuentes de energía pueden ser exógenas o endógenas. Las primeras son los nutrientes e ingresan al organismo con la dieta, son hidrolizadas en el tubo digestivo por las enzimas digestivas y dan como productos sus unidades constituyentes: monosacáridos, aminoácidos y ácidos grasos, entre otros. Estos se absorben por la mucosa intestinal, son transportados por la sangre y así llegan a las diferentes células del organismo, donde al degradarse aportan energía. Las endógenas, forman parte de las células, son hidrolizadas intracelularmente por las enzimas que allí se encuentran e igualmente se transforman en las unidades que las forman.

Formación de los metabolitos comunes

Mediante procesos catabólicos particulares, estas unidades se van a seguir degradando en compuestos cada vez más pequeños hasta que todas llegan a formar compuestos muy simples. Uno de ellos que puede provenir de aminoácidos, ácidos grasos o monosacáridos es el acetil-CoA.

Estos procesos de degradación ocurren fundamentalmente en el citosol y parte en la mitocondria. También en estas reacciones se forman cofactores reducidos (Fig. 7.3).

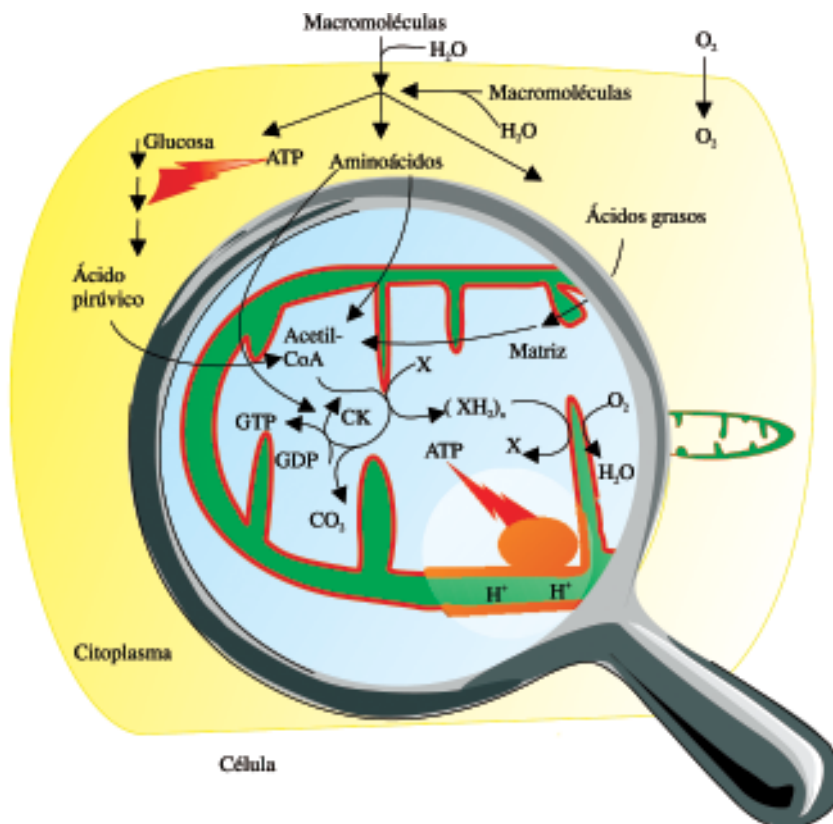
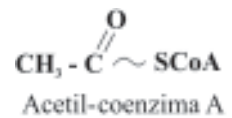


Fig. 7.3. Esquema global de obtención de energía por la célula. Se representa esquemáticamente el compartimiento citoplasmático de una célula y una mitocondria, parte de esta aumentada de tamaño y, a su vez, aumentada de tamaño parte de la membrana interna. Las flechas circulares en la matriz representan el ciclo de Krebs. Los cofactores reducidos (XH_2), con el oxígeno en la membrana interna, son los precursores del agua, y la energía que se libera en estas reacciones se utiliza en la formación de ATP. La cadena respiratoria (utilización de los cofactores reducidos y oxígeno y producción del agua y del ATP) se observa que ocurre en la membrana interna de la mitocondria.

Vía degradativa final común: la respiración celular

Esta ocurre en las mitocondrias: parte en la membrana interna y parte en la matriz mitocondrial. La respiración celular comprende tres procesos: el ciclo de Krebs, la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa. Al conjunto de los dos últimos procesos se les denomina la cadena respiratoria. La fosforilación oxidativa es el proceso formador de ATP que ocurre en la cadena respiratoria.

Antes de abordar el estudio de cada uno de ellos y sus relaciones se deben revisar algunos aspectos necesarios para su cabal comprensión.

Introducción al metabolismo celular

Las células de nuestro organismo durante su corta o larga vida deben realizar una serie de funciones:

1. Incorporar nutrientes.
2. Obtener energía a partir de la degradación de algunos de estos nutrientes.
3. Utilizar esta energía en procesos que la requieran como por ejemplo la síntesis de compuestos.
4. Eliminar sustancias de desecho.

Todas estas funciones están comprendidas en lo que se denomina el *metabolismo* que incluye todas las reacciones que ocurren en el organismo: el continuo intercambio de materia con el medio, las reacciones que transforman sustancias provenientes del entorno o de nuestras propias células en otros compuestos, algunas reacciones que dan energía química utilizada por las células y al mismo tiempo las reacciones que posibilitan la eliminación de sustancias no aprovechables y la liberación de energía en forma de calor. Cuando dejan de producirse estos procesos, cesa la vida.

Vertientes del metabolismo

Al hacer un análisis de las diferentes reacciones, procesos y funciones que integran el metabolismo, se observa que entre ellas existen dos tipos diferentes, que son contrarios pero que se complementan íntimamente y que no pudieran existir unos sin los otros; son anabolismo y catabolismo. Los procesos de síntesis se encuentran en el primer grupo y los de degradación en el segundo.

Anabolismo

El anabolismo comprende las reacciones que transforman a los compuestos menos complejos en otros de mayor complejidad. Estos procesos requieren energía, son endergónicos; y con frecuencia utilizan cofactores reducidos como el NADPH. Las reacciones anabólicas se relacionan con las funciones de reparación, crecimiento y reproducción. En la figura 7.4 se representa el esquema simplificado de un proceso anabólico, el de la síntesis de un ácido graso. En realidad este proceso requiere de decenas de reacciones.

Catabolismo

Comprende las reacciones que transforman los compuestos más complejos en otros de menor complejidad. Estos procesos son exergónicos y se libera energía. La energía liberada no se pierde por completo, pues mediante acoplamientos energéticos se conserva en enlaces químicos en forma de ATP, o queda conservada en cofactores reducidos como el NADH y FADH₂ y una parte se pierde como calor liberado al medio. La función esencial del catabolismo es la de obtener energía utilizable por la célula.

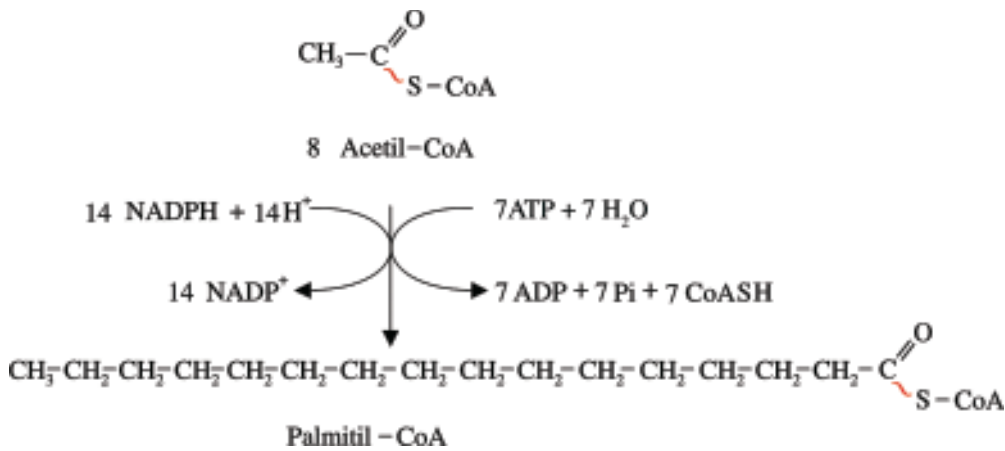


Fig.7.4. Síntesis del ácido palmítico.

Relaciones entre el anabolismo y el catabolismo

Si comparamos lo estudiado acerca del anabolismo y catabolismo, podemos percatarnos de que ambos procesos son contrarios: la asimilación y la construcción por un lado, la destrucción y desasimilación por el otro. En la figura 7.5 podemos ver la relación entre anabolismo y catabolismo. En el catabolismo se forman, generalmente, moléculas de ATP; se liberan cofactores reducidos y se forman sustancias de menor complejidad estructural. En los procesos anabólicos se forman compuestos de mayor complejidad a partir de sustancias relativamente simples; aquí se utilizan moléculas de ATP y cofactores reducidos.

En el organismo adulto existe un equilibrio entre anabolismo y catabolismo; en los primeros años de la vida se encuentra favorecido el primero, y al final de la vida, el segundo. Cuando el equilibrio se desplaza definitivamente hacia el catabolismo, cesa la vida de ese organismo particular.

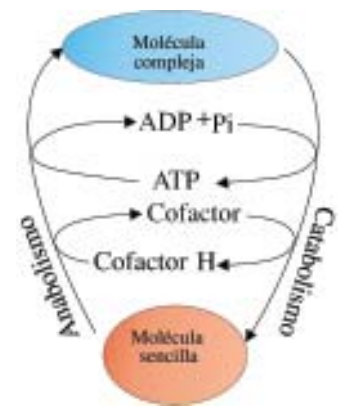


Fig.7.5. Relaciones entre el anabolismo y el catabolismo.

Vías metabólicas

Tanto procesos catabólicos como anabólicos están organizados en vías o ciclos metabólicos. Sus características son las siguientes:

1. Generalmente ocurren como secuencias de reacciones que se suceden unas a otras, desde unas pocas reacciones hasta decenas de ellas y las transformaciones que en ellas aparecen se llevan a cabo por transformaciones graduales. Comenzando con una sustancia inicial, que se va transformando paso a paso, y gradualmente forma el producto final.
2. De este modo nos encontramos con al menos un sustrato inicial y un producto final. El sustrato inicial o precursor, se transforma en la primera reacción en producto, pero a su vez este es el sustrato de la segunda reacción el cual devendrá producto, y así, sucesivamente. Entre sustrato(s) inicial(es) y producto(s) final(es) nos encontramos con una serie de compuestos llamados los metabolitos intermediarios.
3. Cada vía cumple con determinadas funciones
4. Las sucesivas reacciones están en su mayoría catalizadas por enzimas.
5. La vía se encuentra regulada, y esta regulación recae casi siempre en una de las enzimas que catalizan una de las reacciones iniciales de la vía.
6. Una de las reacciones generalmente es irreversible.
7. Las vías tienen una determinada localización celular.
8. Además del compuesto inicial y final, los metabolitos intermediarios y las enzimas, participan otra serie de compuestos, como los cofactores. Por sus características la vía puede ser anabólica o catabólica.

En la figura 7.6 se encuentra representada una vía metabólica hipotética. En ella podemos distinguir al sustrato inicial (A) y al producto final (G). Las sustancias B, C, D, y F son metabolitos intermedios. A se ha transformado en G paso a paso, gradualmente, al irse operando las diversas reacciones de esta vía, catalizadas por las enzimas E_1 , E_2 , E_3 , E_4 y E_5 . El cambio que se opera sobre cada sustrato en cada reacción para transformarlo en el producto final es pequeño, pero si comparamos el sustrato inicial con el producto final de la vía veremos que el cambio operado es de mayor envergadura. Pequeñas transformaciones son tan comunes en los diferentes procesos que uno de los principios de la bioquímica es el principio de los cambios graduales.

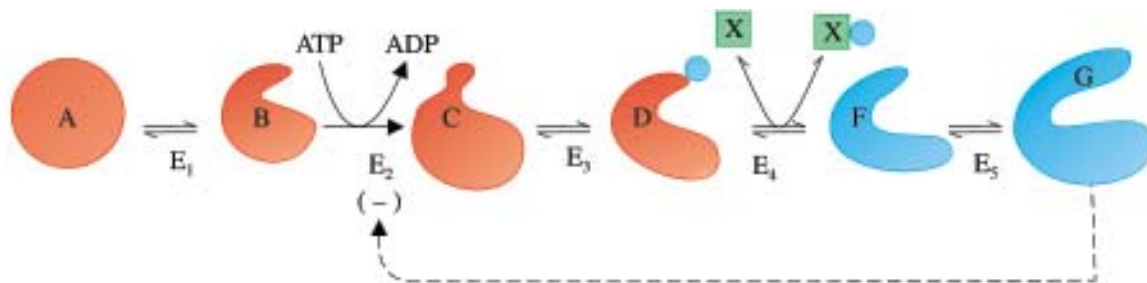


Fig.7.6. Representación de una vía metabólica. Intervienen 5 enzimas (E_1, E_2, E_3, E_4 y E_5). La reacción irreversible es la catalizada por la E_2 . En la reacción 4 interviene un cofactor representado por X que transporta al grupo químico representado por el círculo. Las dobles flechas representan reacciones reversibles. La reacción catalizada por la E_2 tiene una sola flecha, esta reacción es irreversible.

Ciclo metabólico

Un ciclo metabólico es un caso especial de vía metabólica; es una determinada secuencia cerrada de reacciones, en la que cada metabolito intermedio es producto de la reacción anterior y es sustrato de la reacción siguiente. Por supuesto que los ciclos cumplen con las mismas características de la vía metabólica (Fig. 7.7). A la sustancia que aporta el material que va a transformarse en el ciclo se le denomina el alimentador.

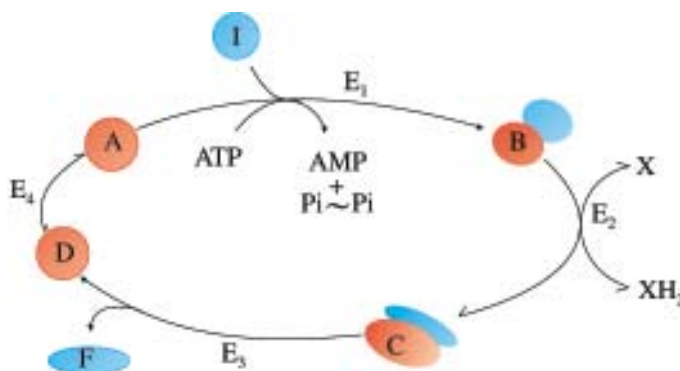


Fig.7.7. Ciclo metabólico con su alimentador I y su producto final F.

Inversión de una vía metabólica

Muchas de las reacciones de una vía son reversibles, pero al menos una es irreversible, y esto hace que las vías, en general, sean irreversibles. Ahora bien, esto no significa que el producto de una vía no pueda ser reconvertido de nuevo en el sustrato iniciador. Ello es posible a veces utilizando parte de la vía, es decir las reacciones reversibles, y los pasos irreversibles pueden ser catalizados por otra u otras enzimas diferentes que se encuentran en la célula. En el ejemplo de la figura 7.6, G se puede transformar en A por medio de las enzimas E_5 , E_4 y E_3 que son reversibles. Otra enzima celular, por ejemplo la E_6 transforma el metabolito intermedio C en B, y la misma enzima de la vía directa, la E_1 , transformaría B en A por ser esta también una reacción reversible (Fig. 7.8). Debido a esto, una misma secuencia de reacciones puede ser compartida por procesos anabólicos y catabólicos.

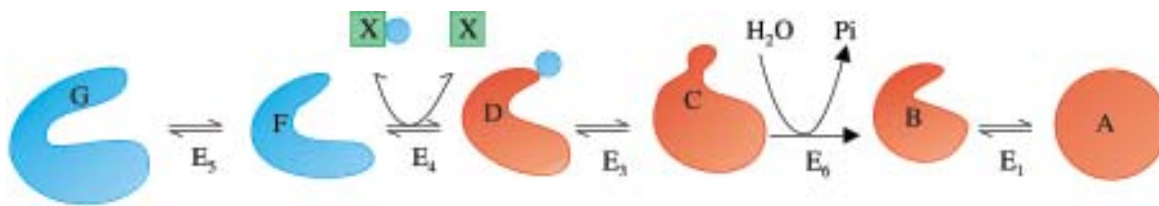


Fig.7.8. Representación de la inversión de la vía de la figura 7.6. La enzima que cataliza la reacción irreversible, y que constituye la enzima reguladora, es la E_0 . Esta no participa en la vía directa.

Es un hecho común del metabolismo que exista esta posibilidad de inversión de reacciones y procesos y por ello se ha postulado el principio de reciprocidad de las transformaciones.

Aspectos generales de la regulación del metabolismo: Regulación de una vía metabólica

Como se plantea con anterioridad, en una vía metabólica, por lo menos una de las reacciones se encuentra catalizada por una enzima reguladora, lo cual es el factor fundamental que determina la velocidad de la vía. Como cada una de las reacciones de la vía depende del producto de la anterior, es por ello que solo se necesita una enzima reguladora al principio de una vía. Si la enzima se encuentra activada, así lo estará la vía, pues la concentración del producto de esa reacción activada será utilizado por la siguiente enzima y así sucesivamente. Si la reacción está inhibida, la concentración del producto es pequeño y también esta limitada la reacción sucesiva. La reacción catalizada por ella es por lo general irreversible. También la vía inversa tiene su regulación. En estos casos, generalmente la enzima o enzimas que catalizan los pasos irreversibles en el sentido inverso de la vía, son también las enzimas reguladoras. Debido a esto anabolismo y catabolismo se regulan coordinadamente y muchas veces es un mismo metabolito el que regula tanto la vía directa como la inversa, pero si su acción en la vía directa es la de inhibir, en la vía inversa su acción es activar a la enzima reguladora (Fig. 7.9).

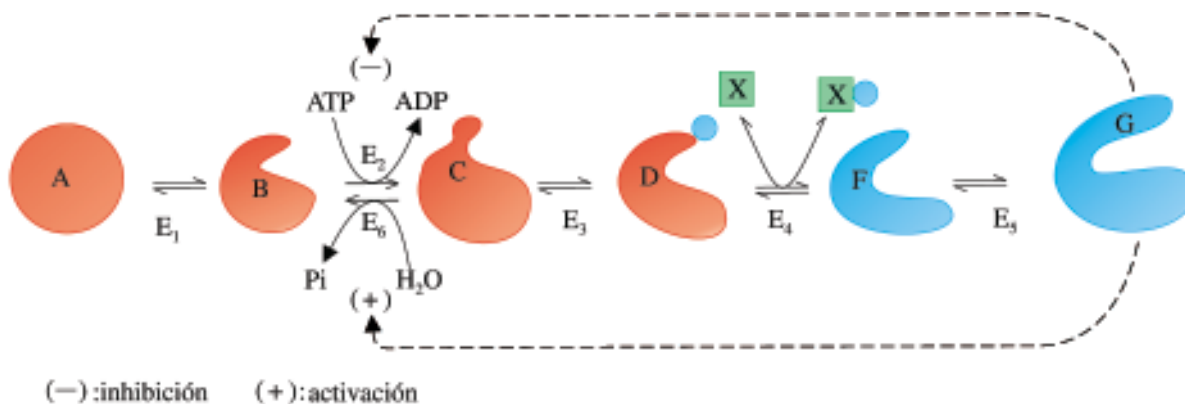


Fig.7.9. Representación de la regulación de la vía anterior por el producto final G sobre las enzimas reguladoras de la vía directa y de la inversa.

En las vías metabólicas también debemos reconocer las reacciones en las que se forma o se consume ATP, así como las reacciones en las que intervienen cofactores. En la figura 7.6 vemos que en la reacción 4 un determinado cofactor transfiere del compuesto D un grupo químico o molécula captado por X y se forma el producto F.

Un buen balance entre anabolismo y catabolismo se logra si en una célula existen cantidades adecuadas de todos los compuestos que se requieren, sin que se encuentre en demasía o se carezca de alguno de ellos. Ello se logra durante la evolución con la aparición de mecanismos que mantienen una estrecha regulación de todos los procesos metabólicos celulares. Algunos de estos mecanismos reguladores se han visto en el capítulo de enzimas: los que actúan sobre la actividad de las enzimas y los que actúan sobre la cantidad de las enzimas.

La mitocondria

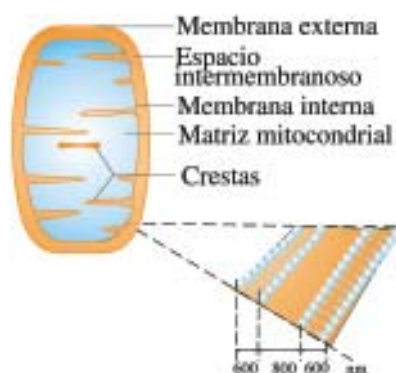


Fig.7.10. Esquema de una mitocondria. Se amplia el esquema de una parte de la membrana para mostrar la doble membrana, la doble capa lipídica de cada una, el espacio intermembranas y el grosor de estas porciones.

La respiración celular está localizada en la mitocondria. En 1894, *Altman* denominó bioplastos a estos organelos. Más adelante, en 1897, *Benda* usó su nombre actual, por primera vez. En 1913, *Otto Warburg* encuentra que las enzimas respiratorias están asociadas a estas partículas. *Bensley y Hoerr* llegaron a aislarla en 1934. Entonces fue que se pudo avanzar realmente en el conocimiento bioquímico de este organelo. Finalmente en 1948 *G. H. Hogeboom* y colaboradores demuestran su papel en la respiración celular.

La mitocondria consta de dos membranas: la externa, que la recubre por completo, y la interna, que se repliega en su interior en forma de crestas. Entre ambas membranas se encuentra el llamado espacio intermembranoso; y al material que queda dentro de la membrana interna se le denomina matriz .

El tamaño, forma, volumen, distribución y orientación celular de las mitocondrias varía continuamente en dependencia del tejido y de su actividad funcional. Su tamaño promedio es de 2 μm de largo por 0,5 de ancho.

Podemos ver la composición de las membranas de la mitocondria en la tabla 7.3.

Tabla 7.3 Composición lipídica y proteica de las membranas mitocondriales

	Membrana externa	Membrana interna
Proteína	30	80
Lípidos	40	20
Otros	30	0

La membrana interna es muy rica en un fosfolípido, el difosfatidil glicerol, o cardiolipina (capítulo 4), que representa 10% de todos los fosfolípidos que contiene. La cardiolipina a tales concentraciones hace impermeable la membrana interna, impidiendo el paso de casi todos los iones y de la mayoría de las moléculas sin carga. No ocurre así en la membrana externa que es permeable al paso de iones y moléculas menores de 10 000 dalton.

Estudio de los procesos metabólicos

Los primeros procesos metabólicos que pertenecen al metabolismo intermedio se presentan en este capítulo. Estos procesos metabólicos, pueden ser vías o ciclos metabólicos (anabólicos o catabólicos) y se componen de una secuencia de reacciones que están catalizadas por enzimas. En una célula están ocurriendo un gran número de procesos a la vez. Pero cada uno de ellos tiene funciones específicas, están localizados en diferentes partes de la célula y se diferencian en otros aspectos importantes.

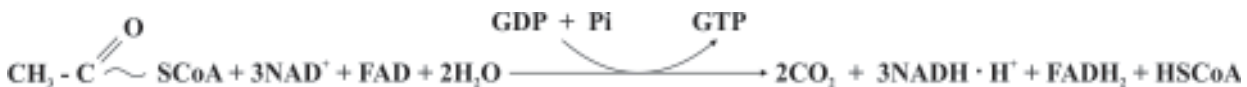
Cada vez que se estudia un proceso se ven las diferentes reacciones que lo componen y la enzima que cataliza cada reacción, sin embargo, se presta mucha atención a los aspectos más generales de cada uno de esos procesos.

La respiración celular está formada por 3 procesos: el ciclo de Krebs, la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa.

Ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs es un ciclo metabólico cuyo alimentador es acetil-CoA que es uno de los productos finales de la degradación de glúcidos, aminoácidos y lípidos. Este sustrato inicial se degrada paso a paso en el ciclo quedando transformado en 2 CO₂ con liberación de energía que queda contenida en los cofactores reducidos (un FADH₂ y 3 NADH) y también en un GTP. Además, es una vía que se relaciona con muchos otros procesos anabólicos del metabolismo de glúcidos, proteínas, ácidos nucleicos, porfirinas y lípidos. Por eso se considera al igual que la glucólisis (degradación de la glucosa), una vía central del metabolismo.

Podemos plantear como reacción global esquematizada del ciclo de Krebs:



En esta reacción general podemos ver cuál es el sustrato inicial, cuáles son sus productos finales y los cofactores que participan.

Tipo de proceso del ciclo de Krebs

Es un proceso catabólico pues su alimentador, acetil-CoA (grupo acetilo -compuesto de 2 carbonos- unido a la CoA) se degradará y se formará 2 CO₂, compuestos más pequeños, y sus hidrógenos quedarán formando parte de los cofactores reducidos. Además se forma el GTP, que contiene la misma cantidad de energía que el ATP. Todo lo anterior podemos verlo en la reacción global anterior.

Localización del ciclo de Krebs

Este proceso se lleva a cabo en la matriz mitocondrial. Allí es donde se encuentran la mayoría de las enzimas que participan en él. Además en la propia mitocondria es donde se encuentran localizados los otros 2 procesos de la respiración celular que forman la cadena respiratoria. En la cadena respiratoria se van a utilizar los cofactores reducidos formados por el ciclo de Krebs. La localización mitocondrial de ambos procesos facilita con una máxima eficiencia la función de ambos procesos, que es otro de los principios de la Bioquímica: el principio de la máxima eficiencia.

En cuanto a su localización hística, se produce en todos los tejidos cuyas células tengan mitocondrias. Por ello, el ciclo no se produce en los hematíes, que carecen de mitocondrias.

Visión general de las reacciones del ciclo de Krebs

Se compone de 8 reacciones y cada una de ellas está catalizada por enzimas. Escojamos como primera reacción la entrada del acetil CoA (a) que se condensa con el ácido oxalacético (b). Las reacciones de óxido-reducción son la 3; 4; 6 y 8 (Fig. 7.11). Otra reacción de importancia es la 5 donde se forma GTP por una fosforilación a nivel

de sustrato. Es una vía cíclica porque el ácido oxalacético (b) que es el producto final de la última reacción, la 8, vuelve a ser sustrato de la primera reacción. Este ciclo es globalmente irreversible, aunque algunas de sus reacciones son reversibles (reacciones 2, 5, 6, 7 y 8). El grupo acetilo, bicarbonatado, se oxida por pasos graduales en el ciclo de Krebs y como en cada vuelta del ciclo se forman 2 CO₂, se pudiera decir que el acetilo que está unido a la CoA se degrada en cada vuelta del ciclo. Los otros productos de la vía son los cofactores reducidos (3NADH.H⁺ y 1FADH₂) y un GTP.

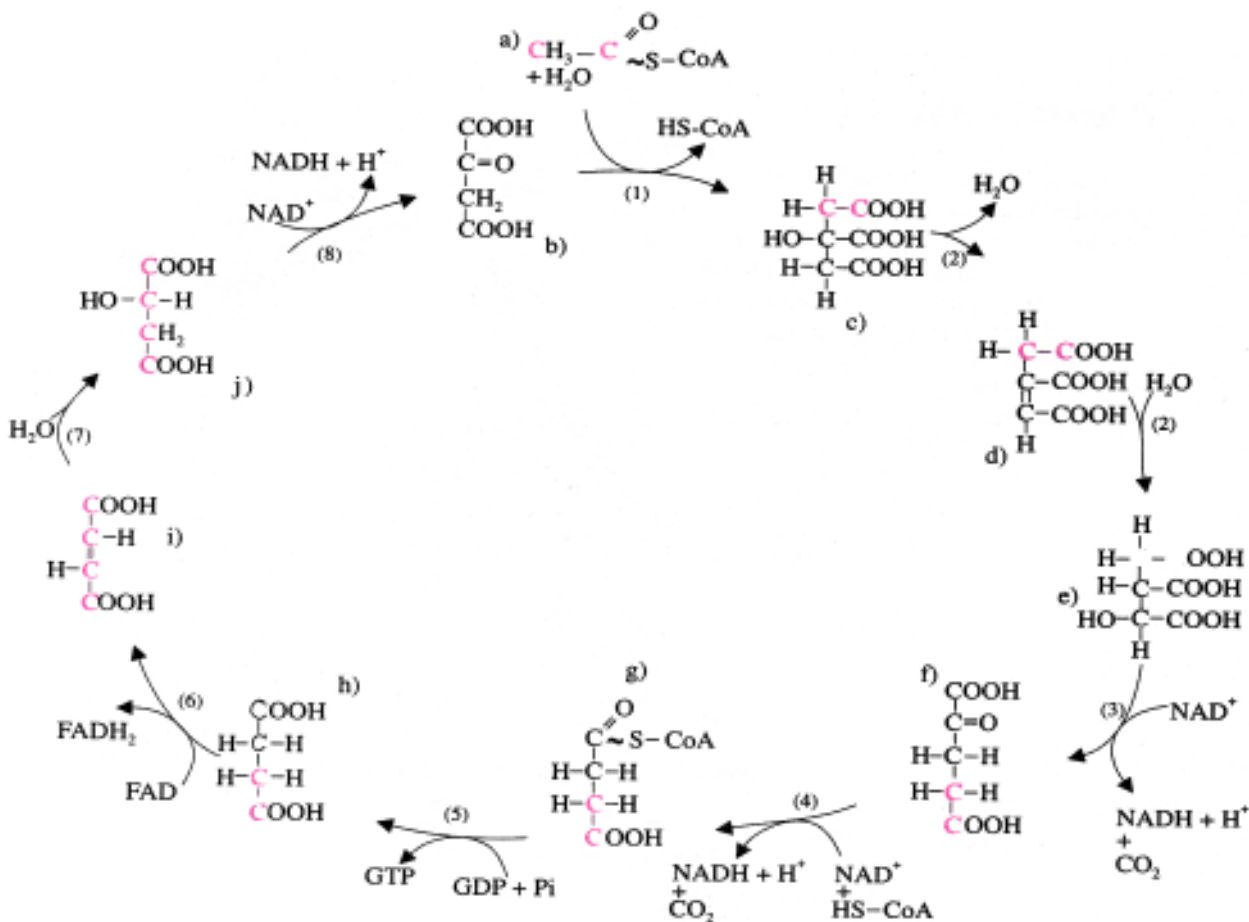


Fig.7.11.Las reacciones del ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs, a) acetil-coA, b) ácido oxalacético,(c) ácido cítrico, d) cis aconfítico, e) ácido isocítrico, f) ácido á ceto glutámico, g) succinil coA, h) ácido succínico, i) ácido fumárico, j) ácido L-málico.

Origen del acetil-CoA

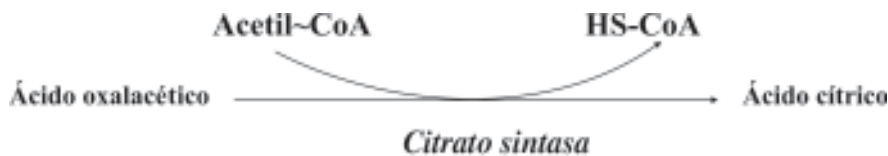
El acetil-CoA proviene del catabolismo de lípidos, aminoácidos y glúcidos; estos últimos constituyen su fuente principal en el cerebro, pero en otros tejidos como el hígado y músculo, son los ácidos grasos su fuente principal.



Reacciones del ciclo de Krebs

Primera reacción: enzima ácido cítrico sintasa.

Esta enzima cataliza la condensación entre el grupo acetilo del acetyl-CoA y el ácido oxaloacético. Este ácido debe unirse a la enzima antes que el acetylCoA, debido a esto tienen que encontrarse a concentraciones adecuadas para que se lleve a cabo la primera reacción; De esta forma se mantienen los niveles adecuados de los metabolitos del ciclo y se garantiza la actividad del mismo. Además es una de las enzimas reguladoras del ciclo y su regulación se trata más adelante en este capítulo.



Segunda reacción: enzima aconitasa

La aconitasa cataliza una isomerización del ácido cítrico en ácido isocítrico, pues como vemos en la figura 7.11 el grupo hidroxilo cambia de posición.



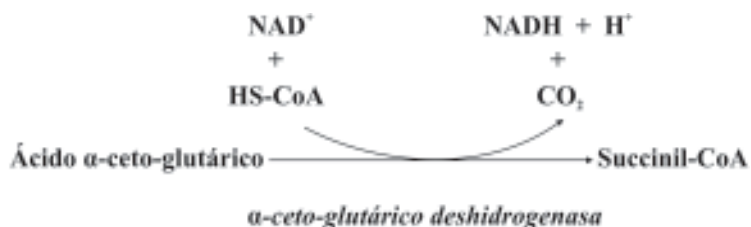
Tercera reacción: enzima isocítrico deshidrogenasa

En esta reacción, el ácido isocítrico se oxida y descarboxila. La enzima es dependiente del NAD^+ que debe estar unido a la enzima para que ella pueda realizar su acción. Los productos son el CO_2 y el ácido alfa-ceto-glutárico. En esta reacción ocurre la formación del 1er cofactor reducido, el NADH, como se observa a continuación. Esta es otra de las enzimas reguladoras importante del ciclo de Krebs.



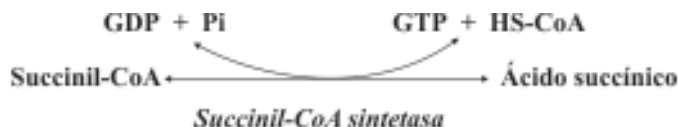
Cuarta reacción: enzima alfa-ceto-glutárico deshidrogenasa

La reacción está catalizada por un complejo multienzimático. Además de las 3 enzimas que lo forman, requiere de 5 cofactores; el pirofosfato de tiamina (PPT), el ácido lipoico, la coenzima A, el FAD y el NAD^+ . El ácido alfa-ceto-glutárico se descarboxila y se oxida transformándose en succinil-CoA. En esta reacción ocurre la formación del 2do cofactor reducido, el NADH. La reacción es irreversible.



Quinta reacción: enzima succinil-tioquinasa o succinil CoA sintetasa

Esta reacción es totalmente reversible y transfiere la energía contenida en el enlace tíoéster de la succinil-CoA al último enlace anhídrido fosfórico del GTP. El tercer fosfato del GTP puede ser transferido al ADP y formar ATP. Esta es la única reacción del ciclo donde se forma un compuesto con energía semejante al ATP, es una fosforilación a nivel de sustrato. El otro producto de la reacción es el ácido succínico.



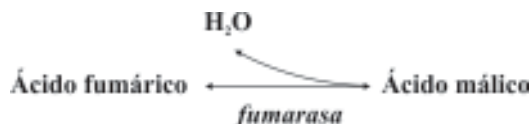
Sexta reacción: enzima succínico deshidrogenasa

La succínico deshidrogenasa no es una proteína simple, es una proteína compleja (la proteína se encuentra unida a un grupo prostético), es una flavo proteína, cuyo grupo prostético es el FAD. Es una proteína integral de la membrana interna de la mitocondria. Participa en 2 procesos, en el ciclo de Krebs y lo relaciona con la cadena respiratoria. Cataliza la oxidación del ácido succínico en ácido fumárico, mientras que se forma el 3er cofactor reducido, el FADH₂. La reacción es reversible.



Séptima reacción: enzima fumarasa

Una molécula de agua se introduce en el doble enlace y se forma el ácido málico. Esta reacción es libremente reversible.



Octava reacción: enzima málico deshidrogenasa

Con esta reacción se completa el ciclo y su producto es el ácido oxalacético, iniciador del ciclo. También es la última reacción de oxido-reducción que se produce; se forma el 3er NADH. Constituye una reacción reversible, pero el equilibrio está desplazado hacia la formación de del ácido málico. Sin embargo, la propia marcha del ciclo, o lo que es lo mismo, el consumo del ácido oxalacético hace que esta reacción se desplace en el sentido de la formación del ácido oxalacético.



Regulación del ciclo de Krebs

Varios tipos de mecanismos reguladores intervienen en el control de la velocidad del ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Estos son la disponibilidad de sustrato, la inhibición por producto o inhibición *feedback* por intermediarios del propio ciclo. También, de gran

importancia, está presente la regulación por efectores alostéricos. Aun cuando todas las reacciones poseen alguna regulación, las que fundamentalmente determinan la velocidad de ciclo de Krebs son las reacciones catalizadas por las enzimas cítrico sintasa e isocítrico deshidrogenasa.

Regulación de la cítrico sintasa

Esta regulación ocurre por el mecanismo de disponibilidad de sustrato. Un metabolito importante que regula la actividad de la cítrico sintasa es uno de sus sustratos, el ácido oxalacético. Esta enzima normalmente trabaja a concentraciones no saturantes de sus sustratos, por lo que su actividad varía en dependencia de los cambios de concentración de estos. Es indispensable la unión del ácido oxalacético en el centro activo de la enzima para que pueda unirse el acetil CoA y llevarse a cabo la reacción. Si las concentraciones del ácido oxalacético son pobres esta primera reacción del ciclo ocurre deficientemente.

Regulación de la isocítrico deshidrogenasa

Está regulada por la disponibilidad de NAD^+ e inhibida por su producto final, el NADH . También tiene regulación alostérica por el ADP (su efector alostérico positivo) y el ATP (su efector alostérico negativo). Las concentraciones de ATP y de ADP son reguladoras importantes de varios procesos celulares. La relación entre las concentraciones de ATP/ADP nos dan un índice del estado energético de la célula, el llamado potencial energético celular (PEC). Si la concentración de ATP se eleva, el PEC es alto e indica que en la célula no se requieren en esos momentos mucho ATP y es el propio ATP el que inhibe los procesos que lo forman. Esto sucede, por ejemplo, en el reposo. Si las concentraciones de ATP disminuyen y se elevan las de ADP , esto es indicador de un bajo PEC, indica que se requiere del ATP , y el ADP es el activador alostérico de los procesos formadores de ATP . Esto sucede, por ejemplo, en el ejercicio. Así sucede con la enzima isocítrico deshidrogenasa, enzima reguladora del ciclo de Krebs. Al aumentar la concentración de ADP , la enzima se activa y lo mismo ocurre con el ciclo. Si aumentan las concentraciones de ATP , la enzima se inhibe y también el ciclo. Se considera a esta enzima como la marcapaso del ciclo.

El resumen de la regulación del ciclo lo podemos observar en la figura 7.12.

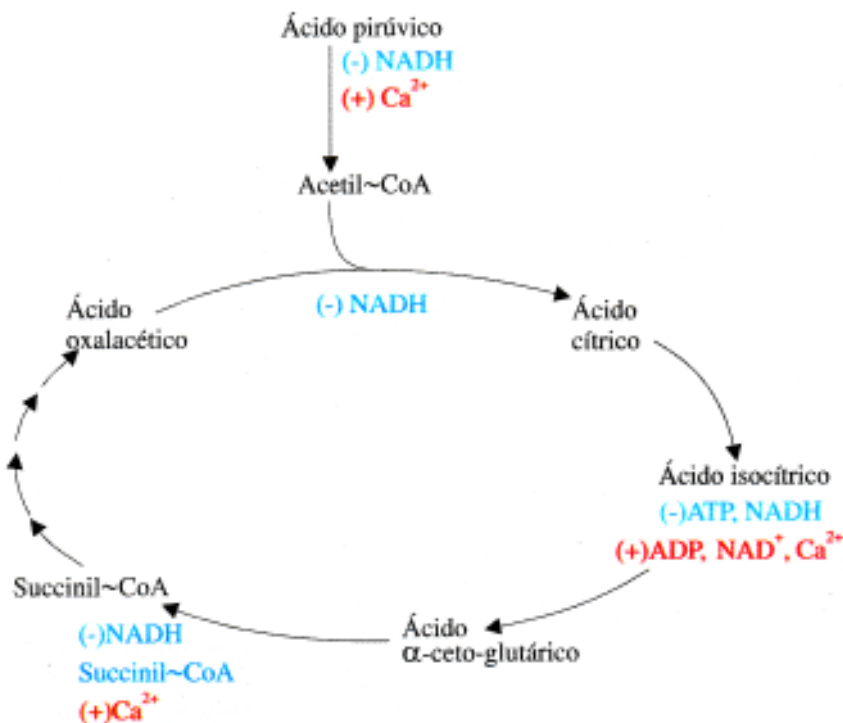


Fig.7.12. Esquema de la regulación del ciclo de Krebs. La activación fundamental de la enzima cítrico sintasa se debe a los aportes de ácido oxalacético y del acetil-CoA a partir de la pirúvico deshidrogenasa. La isocítrico deshidrogenasa es activada alostéricamente por el ADP e inhibida por el ATP .

Relación del ciclo de Krebs con otros procesos metabólicos

Algunos metabolitos del ciclo de Krebs participan en procesos de biosíntesis. Se observa en la figura 7.13, que a partir de los intermediarios se forman aminoácidos, grupos hemo y otros compuestos.

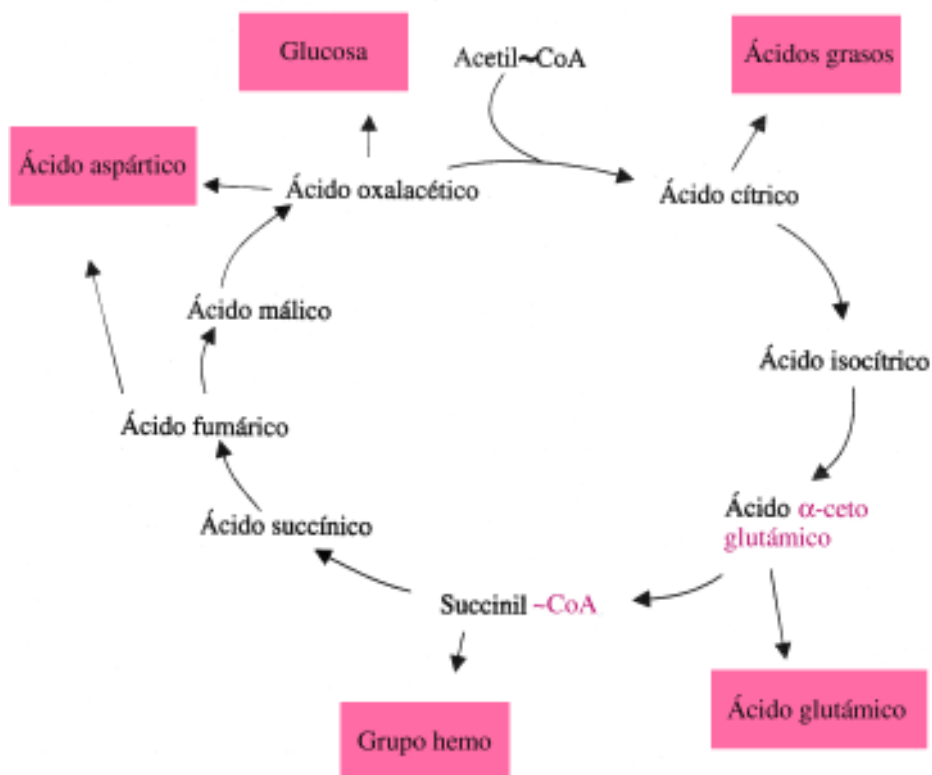


Fig.7.13. Participación de los intermediarios del ciclo de Krebs en los procesos biosintéticos.

El ácido oxalacético y el ácido alfa-ceto-glutámico se pueden transformar en sus aminoácidos correspondientes que son el ácido aspártico y el ácido glutámico respectivamente. Estas reacciones, de transaminación, se estudiarán en el capítulo del metabolismo de los compuestos nitrogenados de bajo peso molecular (capítulo 10). Los aminoácidos pueden utilizarse en la síntesis de proteínas, pero además ellos intervienen en la síntesis de las bases nitrogenadas tan necesarias en la síntesis de los ácidos nucleicos, y en la de algunos cofactores.

El succinil-CoA es un precursor de la síntesis del grupo hemo, importante grupo prostético que forma parte de la mioglobina, hemoglobina y otras hemo-proteínas como los citocromos. Estos últimos compuestos los veremos cuando se trate la cadena transportadora de electrones.

El ácido málico, en determinadas condiciones fisiológicas, se incorpora al proceso de gluconeogénesis.

El ácido cítrico, al acumularse en momentos de alto potencial energético celular, sale de la mitocondria y en el citoplasma constituye la fuente de acetil-CoA citoplasmático, precursor para los procesos de la síntesis de los ácidos grasos y colesterol.

Por supuesto, los cofactores reducidos relacionan al ciclo con el resto de los procesos de la respiración celular, pues son los sustratos de la cadena transportadora de electrones donde se reoxidan y así podrán ser utilizados de nuevo por el ciclo de Krebs. En la figura 7.13 podemos ver las relaciones que tiene el ciclo de Krebs con otros procesos metabólicos a través de sus intermediarios.

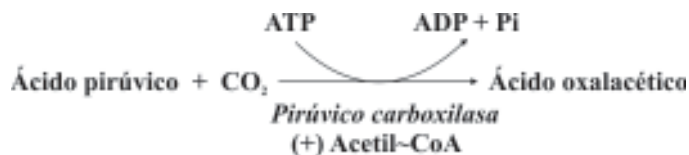
Funciones del ciclo de Krebs

De todo lo planteado anteriormente el ciclo de Krebs tiene 2 funciones importantes. Una de ellas es la formación de los cofactores reducidos que serán sustratos de la cadena respiratoria y se emplean en la formación de ATP. La segunda función importante es que a partir de sus metabolitos intermediarios se sintetizan compuestos como son los aminoácidos, grupos hemo y ácidos grasos, Esto hace que este ciclo tenga relaciones con el metabolismo de proteínas, con el de las hemoproteínas, los ácidos nucleicos, los glúcidos y los lípidos. Además es sumamente importante la relación que tiene con otros procesos de la cadena respiratoria.

Anaplerosis

En las reacciones del ciclo de Krebs, al producirse el catabolismo de la acetil-CoA se regeneran todos los intermediarios, pero como estos además se escapan del ciclo al participa en otros procesos de síntesis, entonces al ciclo de Krebs le faltarían las cantidades necesarias de sus metabolitos intermediarios para realizar sus funciones. Las cantidades de ácido oxalacético disminuidas no se corresponden con las requeridas para su condensación con las de acetil-CoA lo que implicaría un deficiente funcionamiento de este proceso.

Esto no sucede realmente porque existen ciertas reacciones que reponen los metabolitos del ciclo; son las reacciones de anaplerosis, palabra que proviene del griego y que quiere decir rellenar. Las propias transformaciones de los metabolitos del ciclo en aminoácidos son reversibles y pueden aportar intermediarios a este ciclo. Pero la reacción de relleno fundamental es la catalizada por la enzima ácido pirúvico carboxilasa, enzima localizada en la mitocondria.



En esta reacción el ácido pirúvico se carboxila y se transforma en ácido oxalacético y el ATP aporta la energía necesaria para que ocurra la reacción. Esta enzima tiene un activador alostérico, el propio acetil-CoA. Se comprende la importancia de esta regulación que activa la formación del ácido oxalacético, sustrato imprescindible para que ocurra la primera reacción del ciclo.

El aporte del ácido oxalacético es suficiente para rellenar de metabolitos el ciclo, pues este ácido se transforma en los otros metabolitos en las subsiguientes reacciones (Fig. 7.14).

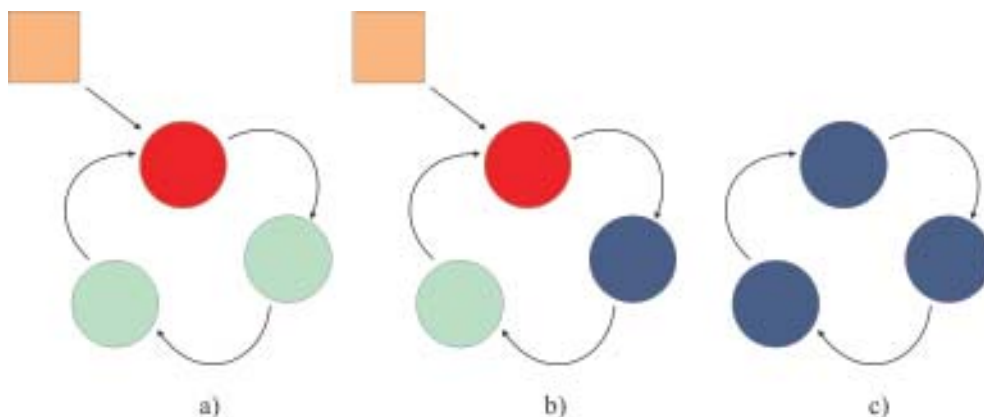


Fig.7.14. Se representa un ciclo metabólico de 3 componentes (B, C y D). El rojo más fuerte representa una concentración más alta del componente que el del color más pálido. En a) A se ha transformado en B y así se aumentó su concentración, B y C se encuentran a concentraciones muy bajas. Al funcionar el ciclo (b), B se transformó en C y este componente también aumentó su concentración a partir de B. Finalmente en c) vemos como ya los 3 componentes del ciclo se encuentran a concentraciones aumentadas. Y todo esto ocurrió sólo por la formación de B a partir de A.

La cadena respiratoria

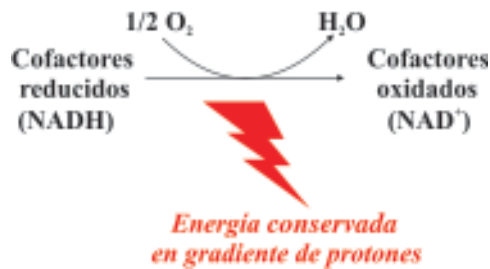
La cadena respiratoria es la última etapa de la degradación de los nutrientes, así como de los productos de degradación de otros compuestos de origen endógeno. Es también la etapa en que se conserva, en forma de ATP, la mayor parte de la energía contenida en esos compuestos. La cadena respiratoria comprende dos procesos:

1. Un proceso exergónico: la cadena transportadora de electrones, que comprende la oxidación de los cofactores reducidos hasta la reducción del aceptor final de los electrones, el oxígeno, que se transforma en agua. Este proceso libera energía y se forman de nuevo los cofactores oxidados que vuelven a participar en el ciclo de Krebs. La energía liberada se conserva en forma de un gradiente de protones.
2. Un proceso endergónico: la fosforilación oxidativa, que consiste en la síntesis del ATP, que está acoplado a este transporte electrónico pues utiliza el gradiente de protones que se forma a partir de la energía que se libera en la cadena transportadora de electrones.

Ambos procesos de la cadena respiratoria se localizan en la membrana interna de la mitocondria.

Cadena transportadora de electrones

Es el proceso mediante el cual se oxidan los cofactores reducidos los cuales provienen mayormente del ciclo de Krebs, y los electrones que ellos ceden son transportados a lo largo de una secuencia de reacciones de óxido-reducción, hasta el compuesto que finalmente acepta estos electrones, que es el oxígeno. La energía que se desprende de cada una de esas reacciones, a medida que los electrones van pasando a lo largo de los componentes de óxido-reducción es transformada en un gradiente de protones.



Un esquema de este proceso global podemos resumirlo de la siguiente forma:

Un gradiente se crea cuando hacia uno de los lados de una membrana existe una mayor concentración de una determinada molécula o ión. Este gradiente contiene una energía potencial capaz de producir un trabajo. Supongamos el aire contenido en un globo (las moléculas que forman el aire están más concentradas en el interior que en el exterior del globo); si abrimos de repente la salida del aire y sostenemos al globo, la fuerza de la salida del aire podríamos utilizarla en hacer girar las aspas de un reguilete.



Fig.7.15.La salida de aire de un globo inflado puede hacer girar las aspas de un reguilete.

El gradiente creado por la cadena transportadora de electrones es un gradiente de protones. A medida que van pasando los electrones por este proceso, los protones, H⁺ son

traspasados por un proceso de bombeo desde la matriz de la mitocondria hacia el espacio ínter membranoso en el cuál se acumulan. Se verá cómo la energía de este gradiente es utilizada en la formación de ATP en el proceso de la fosforilación oxidativa.

Los sustratos de la cadena transportadora de electrones son los cofactores reducidos formados en el ciclo de Krebs, o en otras reacciones, los cuales van a ser oxidados en dicha cadena. El primer componente de la cadena va a aceptar los hidrógenos de los cofactores reducidos y los va a ceder al próximo componente. Pero además no todos los componentes redox de este proceso aceptan y transfieren hidrógenos. Algunos de ellos solo aceptan y transfieren electrones (Fig. 7.16).

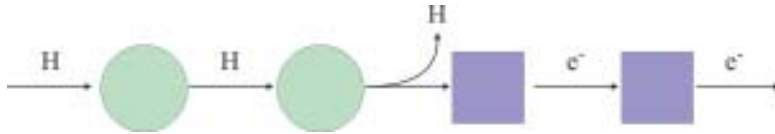


Fig.7.16. Algunos transportadores de la cadena de transporte de electrones aceptan y donan hidrógenos y otros aceptan y ceden electrones.

En algunas de estas reacciones redox se libera gran cantidad de energía, en otras muy poca. La cantidad de energía que se libera en una reacción redox puede calcularse según la ecuación previamente tratada en este capítulo.

Revisaremos primero la estructura de estos componentes y la forma en que ellos pueden transportar los hidrógenos o los electrones.

Componentes de la cadena transportadora de electrones

En la membrana interna de la mitocondria se encuentran diferentes transportadores redox que uniéndose forman complejos proteínicos. Todos menos uno son proteínas complejas. Se relacionan a continuación estos diferentes transportadores redox:

1. Las flavoproteínas; proteínas unidas a un grupo de flavina.
2. Las hemoproteínas o citocromos; proteínas unidas a un grupo hemo.
3. Las ferrosulfoproteínas; proteínas unidas a complejos de hierro con azufre.
4. Las cuproproteínas; proteínas unidas a cobre.
5. La ubiquinona (coenzima Q); una biomolécula lipídica no unida a proteína.

Flavoproteínas

Son 2, la NADH deshidrogenasa y la succínico deshidrogenasa. La NADH deshidrogenasa tiene como grupo prostético al FMN (flavín mononucleótido). La succínico deshidrogenasa tiene como grupo prostético al FAD (flavín adenín dinucleótido). Esta última deshidrogenasa es la misma enzima que cataliza la quinta reacción del ciclo de Krebs. En la figura 7.17 se observa la forma oxidada y reducida de los grupos funcionales de los cofactores de flavina. También se observa la forma oxidada y reducida del grupo funcional del NAD (nicotín adenín dinucleótido). Como se ve en la figura, la flavina transporta dos hidrógenos y el de nicotinamida, un hidruro (un protón más dos electrones). Estos grupos funcionales pueden ceder los electrones uno a la vez, formándose un compuesto intermedio en forma de radical. Para mayores detalles de las estructuras completas del FMN y del NAD⁺ el lector debe remitirse al capítulo 6.

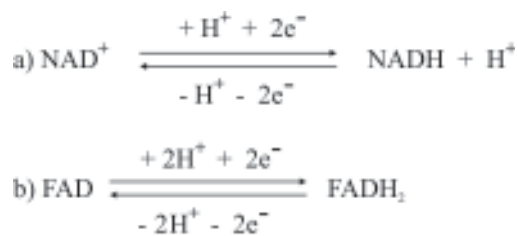


Fig.7.17. Formas oxidadas y reducidas de los cofactores de pirimidina y de flavina. En a) se observa el NAD (nicotín adenín dinucleótido) en sus formas oxidadas y reducidas. La forma oxidada capta un protón y dos electrones para reducirse. En b) se observa el FAD (flavín adenín dinucleótido) en sus formas oxidadas y reducidas. La forma oxidada capta 2 protones y dos electrones para reducirse.

Hemoproteínas

Son los citocromos cuyo grupo prostético lo constituyen el grupo hemo que asociados a dichas proteínas son de distinto tipo como puede apreciarse en la figura 7.18.

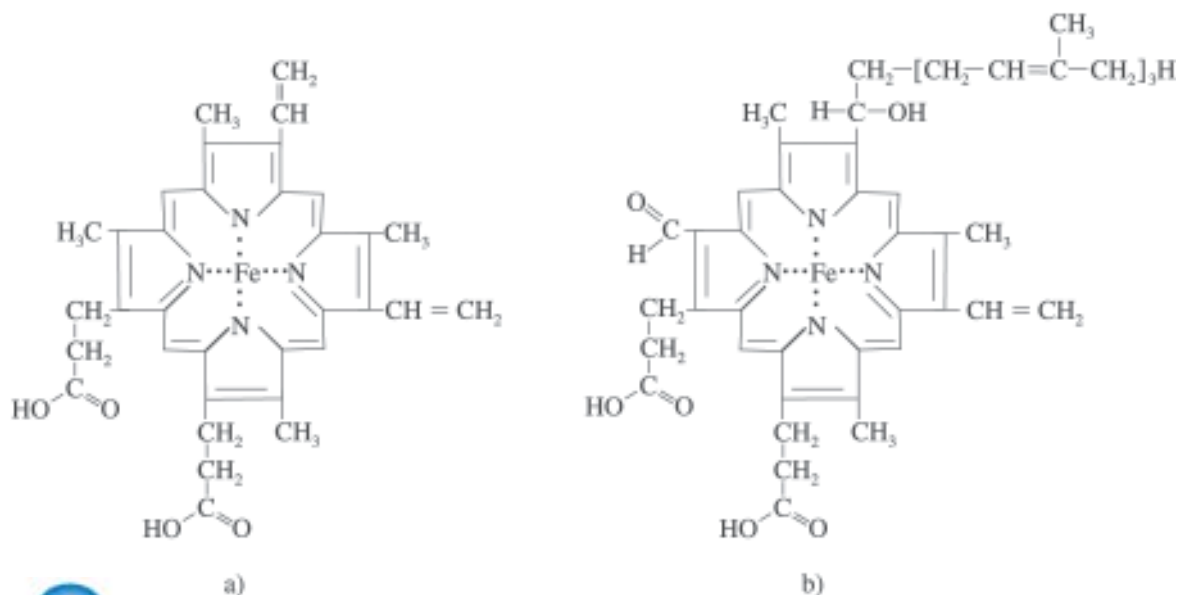


Fig.7.18. Grupo prostético de los citocromos. a)Estructura del hemo que forma parte de los citocromos b y c. b) Hemo A, forma parte de los citocromos a y a₃.

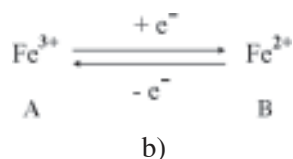
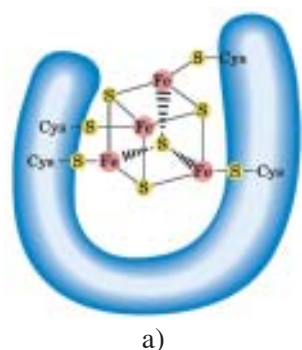


Fig.7.19 a y b. a) Modelo estructural de una ferrosulfoproteína, la 4Fe-4S. b)En A el hierro se encuentra en su forma oxidada. En B lo encontramos en su forma reducida.

Ferrosulfoproteínas

Estas son proteínas complejas y están formadas por un núcleo de hierro-azufre y proteína enzimática. Existen diferentes tipos. Difieren en: los centros Fe-S que poseen en los que varían las proporciones del Fe y el S; y en la proteína a la cual se unen. El transporte de electrones se efectúa en uno de los hierros de estos centros donde este pasa de la forma hierro (III) a la hierro (II) como en los anillos de hemo (Fig. 7.19 a y b).

Cuproproteínas

Compuestas por cobre y la proteína enzimática; el paso de los electrones cambia su estado de oxidación de Cu²⁺ (oxidada) a Cu⁺ (reducida). Hay una cuproproteína asociada al cit a y otra al cit a₃ (Fig. 7.20).

Ubiquinona

Es el único componente no proteínico de la cadena transportadora de electrones. Presenta un anillo de quinol o quinal, de acuerdo con su estado de oxidación (Fig. 7.21). Como puede verse en esa misma figura, unida al anillo se encuentra una cadena hidrocarbonada lo que le da a la molécula su característica apolar, y hace que se encuentre disuelta en la membrana interna de la mitocondria. Este compuesto transporta dos hidrógenos, pero en sus reacciones puede captarlos o cederlos uno a uno. Esta característica posibilita el transporte de electrones entre los primeros cofactores que transportan dos protones y dos electrones, y los citocromos que portan un solo electrón.

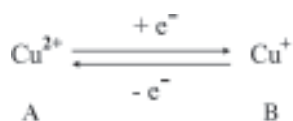


Fig.7.20. En A el cobre se encuentra en su forma oxidada. En B lo encontramos en su forma reducida.

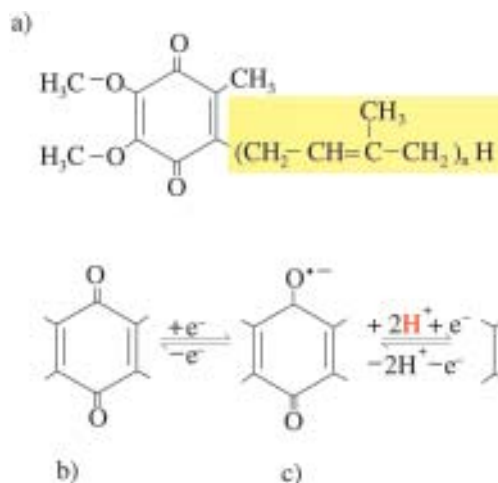


Fig.7.21. Ubiquinona o CoQ y sus estados redox. a) La n representa el número de subunidades de isopreno; del humano es de 10, y por eso se le denomina Q_{10} . b) Forma oxidada. c) Forma semirreducida o radical. d) Forma reducida

Complejos de la cadena transportadora de electrones

Todos estos componentes redox mencionados, no se encuentran aislados en la membrana interna de la mitocondria. Están agrupados en 4 grandes complejos lipoproteínicos. Los lípidos participantes en estos son los propios lípidos de la membrana que quedan unidos a las proteínas en los complejos. El nombre que reciben estos complejos son:

- I. El complejo de la NADH deshidrogenasa o complejo NADH-CoQ reductasa. Este complejo contiene a la NADH deshidrogenasa, a varias ferro-sulfo proteínas y lípidos de membrana.
- III. El complejo de los citocromos b y c_1 o complejo CoQ-citocromo c óxido reductasa. Lo componen los citocromos b y c_1 , varias ferro-sulfo proteínas y lípidos de membrana.
- IV. El complejo de la citocromo oxidasa. Lo forman fundamentalmente los dos citocromos a y a_3 y cuproproteínas. Estos 3 primeros complejos además de transportar secuencialmente los electrones desde los cofactores reducidos hasta el oxígeno contribuyen a formar el gradiente de protones.

Existen en la membrana interna de la mitocondria otros 2 complejos:

El complejo II de la succínico deshidrogenasa; es la misma enzima que cataliza la sexta reacción del ciclo de Krebs y aporta sus electrones al complejo III mediado por la CoQ, pero no contribuye al gradiente de protones.

El otro es el complejo V, el de la ATP sintetasa. Este cataliza la reacción de síntesis del ATP que está acoplada con el transporte electrónico.

El citocromo c y la ubiquinona no se encuentran formando parte de ninguno de los complejos. La ubiquinona transporta los electrones de los complejos I y II al complejo III y el cit c, que es una proteína extrínseca los transporta del complejo III al IV.

También se plantea que debido a la eficiencia del transporte de protones entre el complejo I y el III, estos pueden estar canalizados y entre los dos se encontraría la CoQ. La eficiencia en el trabajo entre estos dos complejos no se debe al choque al azar entre ellos y la CoQ.

Veremos a continuación los complejos que transportan electrones y que además contribuyen a formar el gradiente de protones; veremos sus componentes y la función de cada uno de ellos. Algunos libros llaman a los 3 complejos que forman el gradiente protónico los complejos I, II y III. Para estos autores el complejo de la succínico deshidrogenasa no es parte de este proceso y lo tratan como una relación de este proceso con el del ciclo de Krebs.

Complejo de la NADH deshidrogenasa. (Complejo I)

Es el más grande y su enzima principal es la NADH deshidrogenasa. Contiene además diferentes proteínas Fe-S y lípidos de membrana. La función de este complejo es la de oxidar al NADH y reducir a la CoQ.

Un esquema simplificado de las reacciones de este complejo lo podemos observar en la figura 7.22. El NADH reacciona con la proteína catalítica cediéndole los electrones a la flavina del complejo, esta se los cede a las ferrosulfoproteínas y finalmente se reduce la CoQ.

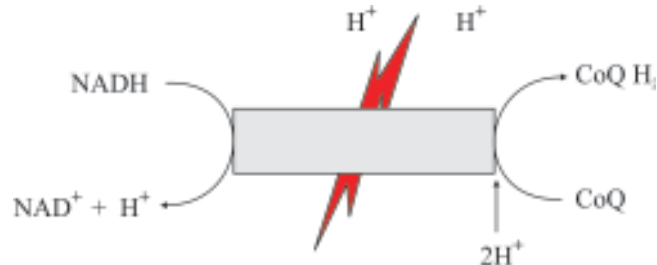


Fig.7.22. Esquema de la función del complejo I. El NADH se oxida, la CoQ se reduce y hay una traslocación de protones acoplada al transporte de electrones.

La energía que se libera en el transporte de electrones a lo largo de los componentes de este complejo es utilizada en la formación del gradiente de protones. Este gradiente es electro-químico ya que el protón además de ser un elemento químico tiene carga positiva.

Complejo de los citocromos b y c₁ (Complejo III)

Este complejo está compuesto por: los citocromos b y c₁ y varias ferrosulfo-proteínas. La función de este complejo es oxidar a la CoQ y reducir al citocromo c. También contribuye a la formación del gradiente de protones a través de la membrana (Fig. 7.23).

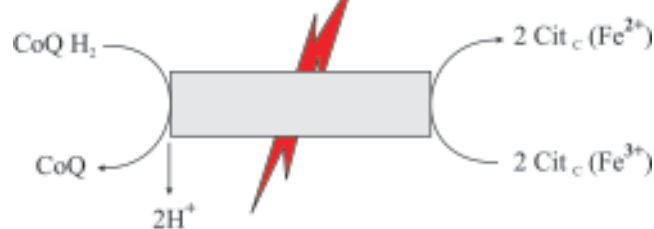


Fig.7.23. Esquema de la función del Complejo III. Este complejo oxida a la coenzima Q y reduce a 2 citocromos c. Además crea gradiente de protones.

Complejo de la citocromo oxidasa. (Complejo IV)

Está compuesto de dos tipos de citocromos, a y a₃; además contiene cuproproteínas (Fig. 7.24).

La función de este complejo es la de oxidar al citocromo c y reducir al oxígeno. Un esquema de su función global se puede ver en la figura 7.24.

Este complejo también transloca protones de la matriz al espacio intermembranoso.

La secuencia del transporte electrónico a lo largo de los complejos

En general, se ha visto que el transporte de electrones se efectúa desde los pares redox con potenciales de reducción más negativos hasta los pares más positivos. Este es el fundamento del ordenamiento de los componentes de la cadena transportadora de electrones. Debido a esto, el par NAD⁺/NADH que tiene el potencial de reducción más negativo (-0,32 V) es el donador de electrones a la cadena. El primer transportador que los recibe es la flavoproteína NADH deshidrogenasa cuyo grupo prostético es el flavín mononucleótido (FMN). Este cofactor tiene el potencial de reducción más negativo de todos los transportadores de electrones de la cadena; y uno de los últimos elementos que los recibe es el grupo hemo del citocromo a₃, cuyo potencial es el más positivo (0,29 V). Finalmente pasan al oxígeno cuyo potencial de reducción es más positivo (0,812 V) que el del citocromo a₃ (tabla 27.1).

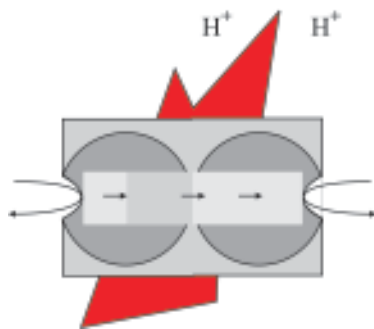


Fig.7.24. Esquema de la función del Complejo IV. Se propone la hipótesis en el que los grupos hemo se encuentran en lados diferentes de la membrana. Los electrones son cedidos por el cit c al cit a, de este pasan a los cobres y luego al cita₃. Finalmente se reduce el oxígeno y se forma agua. Además este complejo crea gradiente de protones.

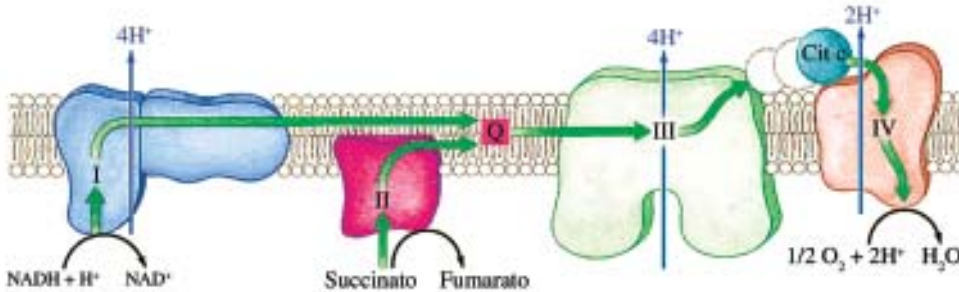
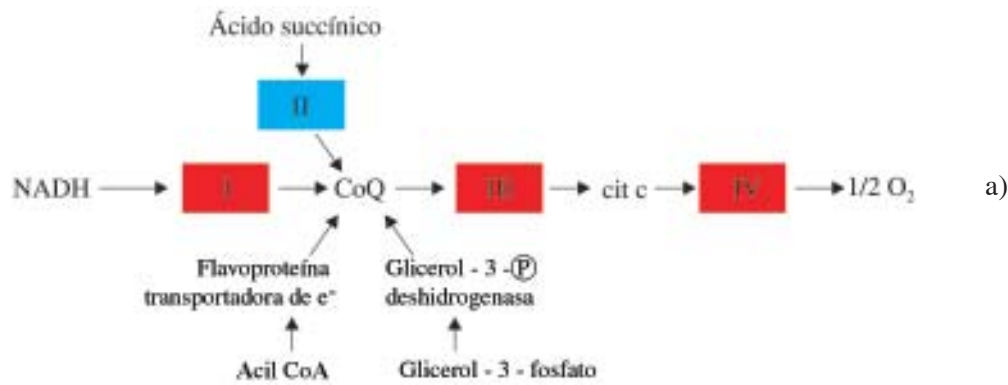


Fig.7.25. a)Orden de los complejos de la cadena transportadora de electrones. b)Representación de los modelos de los cuatro complejos de la cadena transportadora de electrones.

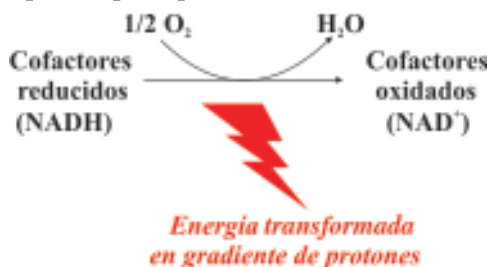
Bombeo de protones acoplado al transporte de electrones

No está del todo esclarecido el mecanismo molecular del bombeo de protones asociado al transporte electrónico efectuado por cada uno de los complejos, pero existen varias hipótesis que tratan de explicarlo y que son diferentes para cada complejo. Este mecanismo del bombeo de protones, no es exclusivo en la cadena transportadora de electrones. Existe en el lisosoma, existe en las células de la pared del estómago y existe en animales inferiores, en bacterias inclusive.

En varias de las teorías se plantea que se produce el paso de los protones a través de canales proteínicos saltando de unos grupos funcionales de la proteína a otros a medida que se llevan a cabo las reacciones de óxido-reducción. Como el electrón es negativo, atraería a los protones que son positivos. Así llegarían los protones a atravesar la membrana interna mitocondrial, y pasan de un aminoácido al siguiente atravesando un canal formado de proteínas. Es importante señalar que los componentes de los complejos están distribuidos asimétricamente en la membrana, algunos tienen su centro activo hacia la matriz y otros hacia el espacio intermembranoso, así que se captan los protones de la matriz y se liberan al otro lado de la membrana.

Aspectos generales de la regulación de la velocidad del transporte de electrones

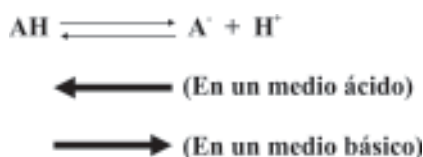
Si observamos el esquema global de la cadena transportadora de electrones, son 3 los factores que se requieren para que esta se lleve a cabo:



La concentración de los cofactores reducidos, que son los que aportan los hidrógenos a la cadena transportadora de electrones, son sus sustratos; la aceleran o la deprimen en dependencia de su concentración. La aceleran si aumenta su concentración, pues de este modo el aporte de hidrógenos a la cadena sería abundante, y la deprimen si su aporte es pobre. El aporte de los cofactores reducidos depende fundamentalmente de la actividad del ciclo de Krebs.

Otro factor a tener en cuenta es el oxígeno, puesto que de este compuesto depende que los transportadores puedan ceder los electrones transportados por ellos o no. En el caso de faltarles el aceptor final (el oxígeno) la secuencia total de la cadena queda reprimida, pues una reacción depende de la siguiente para que todo el proceso se efectúe. Una deficiencia de oxígeno puede presentarse en diferentes situaciones de hipoxia o anoxia. Si el complejo IV no puede ceder sus electrones al oxígeno, los componentes de dicho complejo estarían reducidos y los componentes redox anteriores no podrían cederle al complejo IV sus electrones, y así sucesivamente ocurre con las reacciones anteriores, inhibiendo todo este proceso.

La traslocación de los protones acoplada al transporte de electrones es muy importante. La posibilidad de poder traspasar los protones a través de una membrana tiene un límite y como ambos procesos se encuentran acoplados (transporte de electrones y formación del gradiente) si se llegara a ese límite en el cual no pudieran trasladarse más protones tampoco podría efectuarse el paso de los electrones. Lo inverso también es cierto, si se inhibe el transporte de electrones no se forma el gradiente de protones. Podemos comparar esta relación con la reacción de disociación de los ácidos débiles y su relación con el



pH del medio, la que se trató en el capítulo 2 al abordar los amortiguadores:

Si el pH se torna muy ácido, la propia concentración de los protones, por la Ley de Acción de Masas, invierte la reacción. Si se alcaliniza el medio, se produce la disociación del ácido débil al disminuir la concentración de los protones; el valor del pH del medio y la disociación de un determinado grupo se encuentran estrechamente relacionadas. Así ocurre en la cadena transportadora de electrones. Si el gradiente de protones se mantiene bajo, se pueden seguir bombeando protones, pero si se acumulan muchos protones esta concentración influye en el transporte de electrones y este se detiene también y llega quizás a invertirse dicho proceso.

En la figura 7.26 se observa como un gradiente elevado de protones puede impedir la liberación de protones por la Co Q, lo que repercute también sobre el traspaso de electrones al citocromo b. Supongamos el caso contrario en el que el gradiente se esté utilizando, entonces podría seguirse traspasando protones a través de la membrana.

Inhibidores de la cadena de transporte electrónico

El cianuro y el monóxido de carbono son dos de los compuestos que inhiben al complejo IV de la citocromo oxidasa. Ellos ocasionan la muerte debida, entre otros factores a la inhibición de este complejo lo cual impide el paso de electrones por la cadena transportadora de electrones. Esto a su vez impide la formación del gradiente de protones lo cual impide la utilización de este en la formación de ATP. Como se trató previamente, muchas funciones vitales dependen del ATP y si en un organismo deja de producir ATP esto causa su muerte.

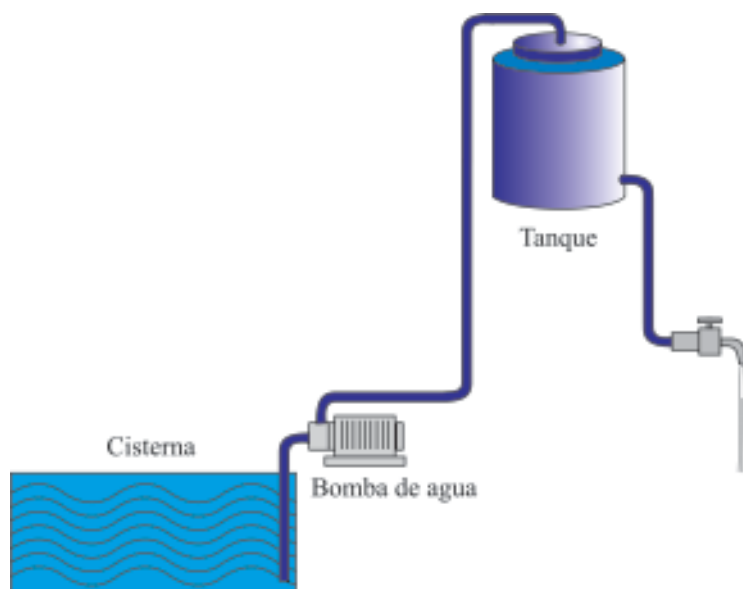


Fig.7.26. Esquema de una bomba de agua que permite comparar hacer un símil con el funcionamiento de acoplamiento entre el gradiente protónico y la cadena transportadora de electrones. Se muestra en la comparación como la concentración de un gradiente puede inhibir la cadena transportadora de electrones. El gradiente de protones estaría representado por el agua del tanque. La cadena transportadora de electrones la representaría la bomba de agua. El agua de la cisterna representaría los cofactores reducidos provenientes del ciclo de Krebs. El agua que se escapa por la pila sería el gradiente de protones cuando es utilizado por la fosforilación oxidativa. Si la pila está abierta, el motor puede seguir rellorando el tanque y a su vez la cisterna puede seguir rellandose. Si la pila se cierra, el tanque se llena y el flotante del tanque interrumpe la corriente, se impide el paso de la corriente por la bomba y esta cesa de funcionar. A su vez se llena la cisterna, el flotante de esta también cierra la entrada del agua a ella. Así ocurre en la respiración celular. Si la fosforilación no utiliza el gradiente, este al acumularse impide el funcionamiento de la cadena transportadora de electrones y a su vez, los cofactores reducidos se acumularían y no se produciría su oxidación. Esto inhibe a su vez el ciclo de Krebs.

Desacopladores

Existen drogas que impiden que se forme el gradiente protónico; tal es el caso del 2,4-dinitrofenol que permeabiliza la membrana a los protones; se crea el gradiente de protones, pero estos vuelven de nuevo a la matriz. Al no formarse el gradiente, el transporte electrónico se acelera consumiendo de esta forma más oxígeno. Al disiparse este gradiente se pierde el potencial energético contenido en él y la energía se libera en forma de calor en vez de ser utilizado en la formación de ATP. El desacoplamiento es un mecanismo biológico que genera calor. De hecho, el tejido adiposo oscuro, muy rico en mitocondrias, se encuentra especializado en este proceso de la termogénesis.

De lo anterior podemos resumir que, descontando las drogas foráneas, el propio gradiente de protones, las concentraciones de los cofactores y el oxígeno pueden regular el proceso del transporte electrónico.

Se plantea en varios trabajos científicos que el óxido nítrico pudiera regular el complejo IV.

La fosforilación oxidativa

Se lleva a cabo por el complejo V de la ATP sintetasa mencionado antes. La fosforilación oxidativa es el proceso de síntesis de ATP acoplada al transporte de electrones y se lleva a cabo en la membrana interna de la mitocondria. El transporte de electrones, a través de los complejos de la cadena respiratoria culmina: con la producción de agua, con la formación de un gradiente de protones a través de la membrana interna de la mitocondria, y con la síntesis de ATP. Este se forma a partir del ADP y fosfato inorgánico (Pi).

Una reacción global del proceso de fosforilación oxidativa se resume como sigue:



Teniendo en cuenta diversos cálculos energéticos realizados y la cantidad de protones trasladados durante el transporte electrónico que origina el gradiente protónico, se estima que si los electrones son aportados por el NADH se formarían 2,5 moles de ATP y si son aportados por el FADH₂ (bajar el 2) se formarían solamente 1,5 moles de ATP.

La estructura del complejo de la ATP sintetasa

En fotografías realizadas con el microscopio electrónico, este complejo aparece como pequeñas esferas o botones que se proyectan por el lado interno de la membrana interna mitocondrial, hacia el lado de la matriz.

Estas representan solo una parte de la ATP sintetasa. Este complejo lo forman tres porciones: la cabeza, la base y el cuello. En la figura 7.27 se puede observar una microfotografía de este complejo y en la figura 7.28 se muestra un esquema de él. La cabeza, actualmente conocida como subunidad F₁, se corresponde con las proyecciones antes mencionadas. En ellas se localizan 3 centros con actividad de síntesis de ATP. Esta cabeza está unida por un tallo o cuello a la membrana en donde se encuentra la tercera porción que se corresponde con la base. Forman el cuello varias proteínas (γ, δ y ϵ). La base es la subunidad F_o (conocida como canal de protones). Está formada por 10 a 14 subunidades de la proteína c. Asociadas a esta subunidad se encuentran la proteína a y 2 b por las que pasan los protones a la matriz.

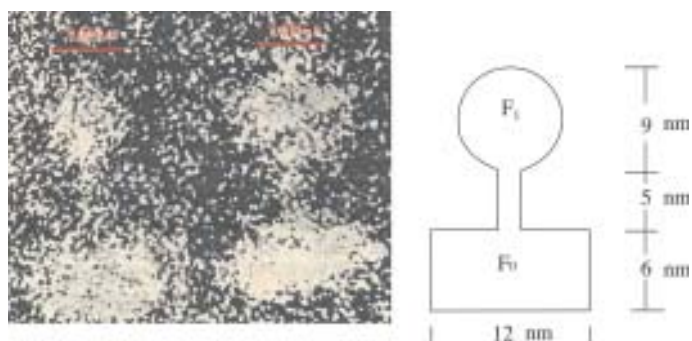


Fig.7.27. A la izquierda microfotografía de la ATP sintetasa y a la derecha un esquema de las porciones de dicha enzima.



Fig.7.28. Partes de la ATP sintetasa donde pueden apreciarse las subunidades que la forman y su organización estructural.

La teoría quimioosmótica

En 1961, *Peter Mitchell* postula su teoría quimioosmótica de la fosforilación oxidativa. Este investigador fue quien planteó por primera vez que el transporte electrónico a lo largo de la cadena respiratoria formaba un gradiente electroquímico a ambos lados de la membrana interna, al ser bombeados los protones a través de la membrana interna de la mitocondria, desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranoso. Esta concentración desigual de protones, generada a ambos lados de una membrana, impermeable a ellos, unido a la diferencia de carga eléctrica a ambos lados de la membrana resulta en una fuerza protón-motriz. Esta fuerza es la utilizada en la síntesis del ATP, y al llevarse a cabo dicha formación se disipa el gradiente, es decir, los protones pasarían de nuevo del espacio intermembranoso hacia la matriz. Muchos de los aspectos planteados por *P. Mitchel* ya se han demostrado, otros quedan aun sin resolver.

Mecanismo de la fosforilación oxidativa

Una vez descrito lo conocido acerca de la estructura del complejo V o ATP sintetasa, y de las evidencias obtenidas del estudio de este proceso, podemos intentar describir a grandes rasgos como ocurre este proceso. Consideremos entonces que inmersos en la membrana interna de la mitocondria se hallan los complejos que integran la cadena respiratoria. El transporte electrónico se está llevando a cabo en los complejos del I al IV y a la vez está ocurriendo el bombeo de protones de la matriz hacia el espacio intermembranoso. Además de tener cantidades suficientes de sustratos oxidables que aporten los electrones a la cadena respiratoria y O_2 , también deben estar presentes en la matriz, concentraciones adecuadas de ADP y P_i .

Debido al transporte de protones se crea un gradiente electroquímico de protones que debe alcanzar una suficiente fuerza protón-motriz. Cuando esta se alcanza el flujo de protones crea por un mecanismo molecular ya bastante conocido, la rotación de la subunidad F_0 . Este movimiento se transmite a lo largo de una de las proteínas del tallo a los centros activos de la F_1 (Fig. 7.29). En estos centros activos se producen sucesivamente cambios de conformación que se condicionan, respectivamente:

- Unión de los sustratos ADP y P_i .
- Síntesis de ATP.
- Finalmente la liberación del ATP.

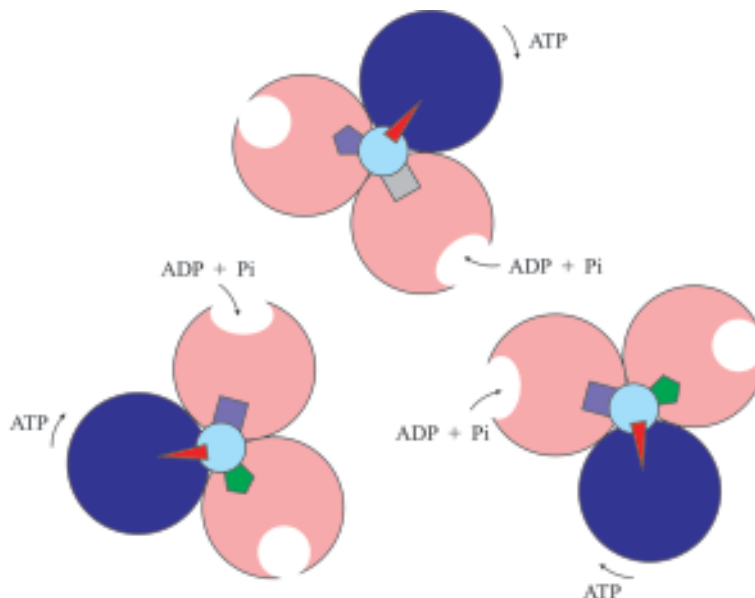


Fig.7.29. Los 3 centros activos de cada una de las subunidades β de la F_1 . En cada uno y de manera sucesiva, cuando el eje central rota, cambia la conformación de las subunidades β y se produce la unión del ADP y P_i , luego se forma el ATP pero este no puede liberarse y en el próximo cambio conformacional, que coincide con el paso de los protones por el canal de la base se libera el ATP. Las 3 subunidades beta son la A, la B y la C. Observen que estas no cambian su posición. El cambio de color de cada una de ellas representa el cambio de sus actividades que se produce al rotar el eje central.

Factores que controlan la respiración celular

La respiración celular es regulada fundamentalmente por el potencial energético celular, niveles de ATP, ADP, AMP y Pi, aunque contribuyen todos los factores que se requieren en los diferentes procesos que forman parte de ella. Recordemos que la enzima isocítrico deshidrogenasa es activada por el ADP e inhibida por el ATP.

Los cofactores reducidos provenientes del ciclo de Krebs son los sustratos de la cadena transportadora de electrones, y al funcionar esta se produce el gradiente de protones. Pero esta también requiere del oxígeno, aceptor final de los electrones.

También es importante concentraciones adecuadas de ADP y Pi que son los sustratos de la ATP sintetasa.

El acoplamiento entre los 3 procesos se puede observar en la figura 7.30.

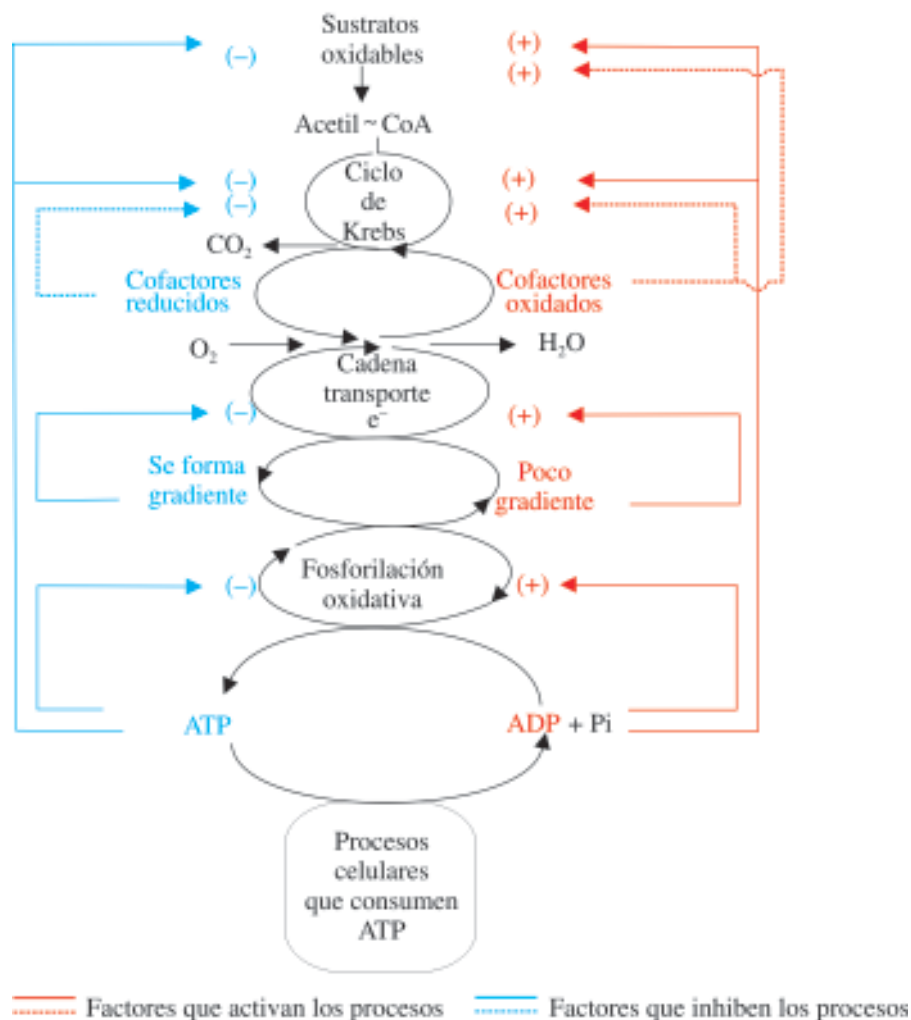


Fig.7.30. Regulación de la respiración celular.

En un organismo en reposo y bien alimentado, los 3 procesos se encuentran trabajando de forma muy regulada y se producen solo las cantidades de ATP que se requieren para satisfacer este estado basal. Esto se postula en el principio de la máxima economía.

En cuanto surgen necesidades mayores de ATP durante un estrés o durante el ejercicio, la respiración celular se activa. Al consumirse el ATP aumentan las concentraciones de ADP. En estas condiciones se activa el ciclo de Krebs pues al aumentar las concentraciones del activador alostérico positivo, el ADP, se activa la isocítrico deshidrogenasa, enzima reguladora del ciclo. Al activarse el ciclo se producen mayores concentraciones de los cofactores reducidos.

Estos activan a la cadena transportadora de electrones al llegarle más cantidad de sus sustratos y entonces se forma un gradiente de protones con suficiente fuerza motriz que será utilizada por la ATP sintetasa.

Como las concentraciones de ADP y Pi, sustratos de esta última enzima están elevados, se forman mayores cantidades de ATP, que serán utilizadas en estas situaciones de mayores necesidades energéticas.

Resumen

Los organismos vivos requieren energía para poder realizar diversos procesos como son la contracción muscular, la transmisión de impulsos nerviosos, la síntesis de biomoléculas, el transporte activo de compuestos a través de las membranas, entre otros. Todos estos procesos, que requieren energía, son los que determinan las necesidades energéticas del individuo y estas necesidades se proveen del exterior a partir de los alimentos. El tipo fundamental de energía que se utiliza en los procesos mencionados es la energía química contenida en los enlaces ricos en energía de ciertos compuestos, uno de los cuáles, y el más universal es el ATP. Este compuesto se obtiene de dos formas diferentes. Una es la llamada fosforilación a nivel de sustrato y ocurre en algunas reacciones enzimáticas en las que los sustratos, al convertirse en productos, liberan energía y esta energía es utilizada para formar ATP a partir de ADP más fosfato inorgánico. La otra forma de obtenerlo es cuantitativamente superior y es la llamada fosforilación oxidativa. Esta ocurre en la mitocondria, con consumo de oxígeno y se lleva a cabo en un proceso denominado respiración celular.

Las reacciones en las que se libera mayor cantidad de energía para la obtención de ATP son las reacciones de oxidación-reducción. Las reacciones de óxido-reducción están formadas por dos compuestos capaces de reaccionar entre sí, uno cediendo uno o más electrones y el otro captándolos. En cualquier reacción redox, se va a liberar una cierta cantidad de energía si la reacción se produce de forma espontánea, es decir, cuando entre los compuestos reactantes se encuentre como agente reductor, el del potencial de reducción (capacidad de ceder electrones) más negativo. La cantidad de esta energía liberada dependerá de la diferencia de los potenciales de reducción de los compuestos que estén reaccionando.

El proceso global de obtención de energía por la célula podemos dividirlo en varias etapas: la hidrólisis de las macromoléculas; la formación de metabolitos comunes y la vía degradativa final común: la respiración celular. El producto de la hidrólisis de las macromoléculas, provenientes de la dieta o de las propias células, son sus precursores correspondientes; estos se siguen transformando hasta llegar a formar compuestos comunes a todas. Proteínas, polisacáridos y lípidos llegan a formar un compuesto común, la acetil coenzima A.

A partir de esta última, en la respiración celular (proceso que está formado por el ciclo de Krebs, la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa) se forman los ATP. Estos tres procesos son parte del metabolismo.

El metabolismo celular comprende casi todas las reacciones que ocurren en las células: el continuo intercambio de materia con el medio, las reacciones que transforman las sustancias provenientes del entorno o de nuestras propias células en

otros compuestos, algunas reacciones que liberan la energía química que es utilizada por las células, las reacciones que posibilitan la eliminación de sustancias no aprovechables y la liberación de energía en forma de calor. Cuando cesa el metabolismo, cesa la vida.

Al hacer un análisis de las diferentes reacciones, procesos y funciones que integran el metabolismo, se observa que entre ellas existen dos tipos diferentes; El anabolismo y el catabolismo. Si comparamos lo estudiado acerca del anabolismo y del catabolismo, podemos percatarnos de que ambos procesos son contrarios. En los procesos anabólicos se forman compuestos de mayor complejidad a partir de sustancias relativamente simples; se utilizan moléculas de ATP y se consumen cofactores reducidos. En el catabolismo se forman, generalmente, moléculas de ATP; se liberan cofactores reducidos y se forman sustancias de menor complejidad estructural. La asimilación y la construcción se corresponden con el anabolismo; la degradación y la desasimilación con el catabolismo.

Tanto los procesos catabólicos como los anabólicos están organizados en vías o ciclos metabólicos. Sus características son las siguientes: ocurren como secuencias de reacciones que se suceden unas a otras, y las transformaciones que en ellas ocurren se llevan a cabo por transformaciones graduales. Cada vía cumple con determinadas funciones. Las sucesivas reacciones en su mayoría están catalizadas por enzimas. Estas vías se encuentran reguladas, y esta regulación recae casi siempre en una de las enzimas que catalizan una de las reacciones iniciales de la vía. Otra de sus características es que generalmente al menos una de las reacciones es irreversible. También sucede que las vías tienen una determinada localización celular y además del compuesto inicial, final y los metabolitos intermediarios, en ella participan otra serie de compuestos; los cofactores. Las vías en general son irreversibles, pero el producto de una vía puede ser reconvertido de nuevo en el sustrato iniciador de esta utilizando las reacciones reversibles y los pasos irreversibles son catalizados por otra u otras enzimas diferentes que se encuentren en la célula.

La etapa final de la vía principal de obtención de energía por la célula está localizada en la mitocondria; esta es la etapa de la respiración celular. La mitocondria consta de dos membranas: la externa, que la recubre por completo, y la interna, que se repliega en su interior y forma las crestas. Entre ambas membranas se encuentra el llamado espacio intermembranoso; y al material que queda dentro de la membrana interna se le denomina matriz. La mayoría de las enzimas del ciclo de Krebs se encuentra en la matriz mitocondrial, mientras que la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa se encuentran en la membrana interna mitocondrial.

El ciclo de Krebs es un ciclo catabólico cuyo alimentador es la acetil-CoA. El grupo acetilo del acetil-CoA se degrada paso a paso en el ciclo quedando transformado en 2 CO₂ con liberación de energía. Esta queda contenida en los cofactores reducidos (un FADH₂ y 3 NADH) y en un GTP. Varios tipos de mecanismos reguladores intervienen en el control de la velocidad del ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Estos son la disponibilidad de sustrato, la inhibición por *feedback* por intermediarios del propio ciclo y también, de gran importancia, está presente la regulación por efectores

alostéricos. Las enzimas que fundamentalmente determinan la velocidad de ciclo de Krebs son las reacciones catalizadas por las enzimas isocítrico deshidrogenasa y cítrico sintasa.

Los cofactores reducidos relacionan al ciclo de Krebs con el resto de los procesos de la respiración celular, pues son los sustratos de la cadena transportadora de electrones y a su vez, cuando se reoxidan en esta cadena podrán ser utilizados de nuevo por el ciclo de Krebs.

El ciclo de Krebs tiene 2 funciones importantes: una de ellas es la formación de los cofactores reducidos que serán sustratos de la cadena transportadora de electrones y que permitirán la formación de ATP y la segunda función es que el ciclo de Krebs se relaciona con el metabolismo de glúcidos, proteínas, ácidos nucleicos, porfirinas y lípidos.

Como los intermediarios escapan del ciclo al participar en otros procesos de síntesis, al ciclo le faltarían las cantidades necesarias de sus metabolitos intermediarios para realizar sus funciones. Esto no sucede realmente porque existen ciertas reacciones que reponen los metabolitos del ciclo; son las reacciones de anaplerosis o de relleno. La reacción de relleno fundamental es la de la enzima ácido pirúvico carboxilasa, que convierte el ácido pirúvico en ácido oxalacético. Esta enzima tiene un activador alostérico, el propio acetyl-CoA.

La cadena respiratoria es la última etapa del proceso global de obtención de energía por la célula. Es la etapa en la que se conserva, en forma de ATP, la mayor parte de la energía contenida en los procesos catabólicos. La cadena respiratoria comprende dos procesos: Un proceso exergónico, la cadena transportadora de electrones y un proceso endergónico, la fosforilación oxidativa. Ambos procesos de la cadena respiratoria se localizan en la membrana interna de la mitocondria.

En la cadena transportadora de electrones se oxidan los cofactores reducidos los cuales provienen mayormente del ciclo de Krebs, y los electrones que ellos ceden son transportados a lo largo de una secuencia ordenada de reacciones de óxido-reducción, hasta el compuesto que finalmente acepta estos electrones, que es el oxígeno y que se transforma en agua. En este proceso se libera energía y se forman de nuevo los cofactores oxidados que vuelven a participar en el ciclo de Krebs. La energía liberada se conserva en un gradiente de protones. Entre los componentes de la cadena transportadora de electrones se encuentran 2 flavoproteínas, varias hemoproteínas o citocromos, varias ferrosulfoproteínas, cuproproteínas y una biomolécula no unida a proteína: la ubiquinona (coenzima Q). Todos estos componentes redox mencionados están agrupados en 4 grandes complejos lipoproteicos: El complejo I o complejo de la NADH deshidrogenasa, el complejo III o complejo de los citocromos b y c₁ o complejo CoQ-citocromo c óxido reductasa, el complejo IV o complejo de la citocromo oxidasa. Estos 3 primeros complejos contribuyen a formar el gradiente de protones. Existen en la membrana interna de la mitocondria otros 2 complejos: el complejo II de la succínico deshidrogenasa; es la misma enzima que cataliza la sexta reacción del ciclo de Krebs y aporta sus electrones al complejo III, pero no contribuye al gradiente de protones. El otro es el complejo V, el de la ATP sintasa. Este cataliza la reacción de síntesis del ATP que está acoplada con

el transporte electrónico pues utiliza la energía del gradiente de protones que se forma a partir de la energía que se libera en la cadena transportadora de electrones.

Este complejo lo forman tres porciones: la cabeza, la base y el cuello. En la cabeza, actualmente conocida como subunidad F_1 , se localizan 3 centros con actividad de síntesis de ATP. *Mitchell* planteó por primera vez que el transporte electrónico a lo largo de la cadena respiratoria formaba un gradiente electroquímico entre ambos lados de la membrana interna, al ser bombeados los protones a través de la membrana interna de la mitocondria. Esta concentración desigual de protones, generada entre ambos lados de una membrana, impermeable a ellos, unido a la diferencia de carga eléctrica entre ambos lados de la membrana resultaría en una fuerza protón-motriz. Esta fuerza sería la utilizada en la síntesis del ATP.

En la regulación de la velocidad del transporte de electrones intervienen 3 factores: la concentración de los cofactores reducidos (sustrato de este proceso), las concentraciones de oxígeno (aceptor final de los electrones) y la formación del propio gradiente (que es uno de los productos finales del proceso). Una deficiencia de oxígeno puede presentarse en diferentes situaciones de hipoxia o anoxia. La posibilidad de poder traspasar los protones a través de una membrana tiene un límite y como ambos procesos se encuentran acoplados (transporte de electrones y formación del gradiente) si se llegara a ese límite en el cuál no pudieran traslocarse más protones tampoco podría efectuarse el paso de los electrones. Existen inhibidores de la cadena de transporte electrónico, entre ellos tenemos al cianuro y el monóxido de carbono. También hay drogas llamadas desacopladores que impiden que se forme el gradiente y en su presencia la energía se libera en forma de calor.

En su conjunto, la respiración celular es regulada fundamentalmente por el potencial energético celular, niveles de ATP, ADP, AMP y Pi, aunque contribuyen todos los factores que se requieren en los diferentes procesos que forman parte de ella. La enzima isocítrico deshidrogenasa es activada por el ADP e inhibida por el ATP. También es importante la existencia de concentraciones adecuadas de ADP y Pi que son los sustratos y activadores de la ATP sintasa.

En un organismo en reposo y bien alimentado, los 3 procesos se encuentran trabajando de forma muy regulada y se producen solo las cantidades de ATP que se requieren para satisfacer este estado basal.

En cuanto surgen necesidades mayores de ATP durante un estrés o durante el ejercicio, la respiración celular se activa. Al consumirse el ATP aumentan las concentraciones de ADP. En estas condiciones se activa el ciclo de Krebs al activarse la isocítrico deshidrogenasa, enzima reguladora del ciclo y se producen mayores concentraciones de los cofactores reducidos. Estos activan a la cadena transportadora de electrones al llegarle más cantidad de sus sustratos, se forma un gradiente de protones con suficiente fuerza protón motriz que será utilizada por la ATP sintasa.

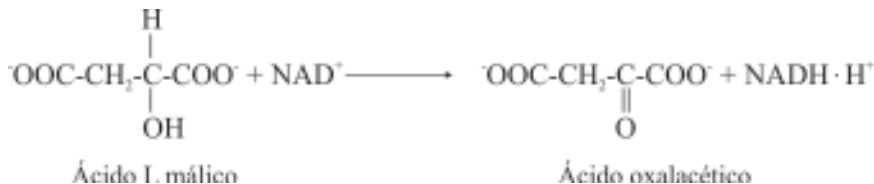
Como las concentraciones de ADP y Pi, sustratos de esta última enzima están elevados, se forman mayores cantidades de ATP, que serán utilizadas en estas situaciones de mayores necesidades energéticas.

Ejercicios

1. Con los datos de la Tabla 7.1 represente un acoplamiento energético y describa cómo

intervienen cada uno de sus componentes.

2. Observa la reacción redox que se representa a continuación y responde las siguientes preguntas:
 - a) Cuál es la sustancia reductora?
 - b) Cuál es la sustancia oxidante?
 - c) Cuál producto queda reducido y cuál oxidado?
3. Influye el tipo de alimento que se ingiera, en la cantidad de energía que pueda obtenerse de él en el proceso catabólico en el organismo? Explique.
4. Cuál es la diferencia entre la fosforilación oxidativa y la fosforilación a nivel de



sustrato? Busque algún ejemplo que no haya sido empleado en este capítulo.

5. Tiene importancia el hecho de que la fosforilación oxidativa se encuentre en la membrana interna de la mitocondria y también lo esté el transporte electrónico.
6. Explique cuáles son las biomoléculas y procesos que originan la acetil-CoA?
7. Cite el nombre de la enzima del ciclo de los ácidos tricarboxílicos que se relaciona con las proposiciones siguientes:
 - a) Enzimas que llevan a cabo reacciones de deshidrogenación,
 - b) Enzimas que llevan a cabo reacciones de descarboxilación,
 - c) Enzimas con importancia en la regulación del ciclo de Krebs.
8. Explique la relación que existe entre la estructura de la coenzima Q y su función.
9. Cómo se afectaría un individuo si:
 - a) Inhalara cianuro. Qué signos y síntomas tendría? Cómo se explicarían estos basándose en lo que está ocurriendo en la respiración celular? Explique.
 - b) Inhalar monóxido de carbono. Qué signos y síntomas tendría? Cómo se explicarían estos basándose en lo que está ocurriendo en la respiración celular? Explique.
 - c) Se le presentara un edema agudo del pulmón. Qué signos y síntomas tendría? Cómo se explicarían estos basándose en lo que está ocurriendo en la respiración celular? Explique.
10. Pueden los estados de isquemia de un tejido (por ejemplo en un área de la pierna) afectar la cadena transportadora de electrones. Qué signos y síntomas tendría? Cómo se explicarían estos basándose en lo que está ocurriendo en la respiración celular? Explique.
11. Haga un esquema que justifique la síntesis total de ATP que se obtendría de la oxidación de una molécula de acetil CoA.
12. Haga un esquema que relacione el ciclo de Krebs con el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Basándose en este esquema, explique la regulación de la respiración celular:

- a) cuando las concentraciones de los cofactores reducidos son altas.
- b) cuando las concentraciones de ADP son altas.
- c) cuando disminuye el pO_2 debido a una isquemia.

Metabolismo de los glúcidos

El mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre (glucemia) resulta esencial para el organismo humano. Hay tejidos que dependen esencialmente de la glucosa para la obtención de energía como el cerebro. El mantenimiento de la glucemia es por tanto un aspecto esencial en el metabolismo de los glúcidos.

Varios procesos contribuyen a este propósito, algunos aportando glucosa a la sangre y otros sustrayéndola.

Homeostasis de la glucemia

Los procesos que aportan glucosa a la sangre son: absorción intestinal, glucogenólisis y gluconeogénesis. El primero consiste en el paso de glucosa a la sangre por absorción intestinal después de una comida con contenido glucídico; el segundo se refiere al proceso mediante el cual se degrada el polisacárido glucógeno del hígado y la glucosa liberada pasa a la sangre; por último la gluconeogénesis, es un proceso fundamentalmente hepático, mediante el cual se sintetiza glucosa a partir de compuestos no glucídicos.

Los procesos que sustraen glucosa de la sangre son: síntesis de glucógeno (glucogénesis), degradación de la glucosa (glucólisis). También se consume glucosa en otro proceso que resulta importante en algunos tejidos, el ciclo de las pentosas. La figura 8.1 resume estos procesos.

A continuación se revisarán cada uno de estos procesos.

Digestión y absorción de los glúcidos de la dieta

Los glúcidos que se ingieren en la dieta son de dos tipos fundamentales: polisacáridos como el almidón (figura 8.2) y los disacáridos: sacarosa y lactosa (que son oligosacáridos, formados por dos monosacáridos), como se muestran en la figura 8.3. La maltosa se forma, fundamentalmente, por la degradación del almidón.

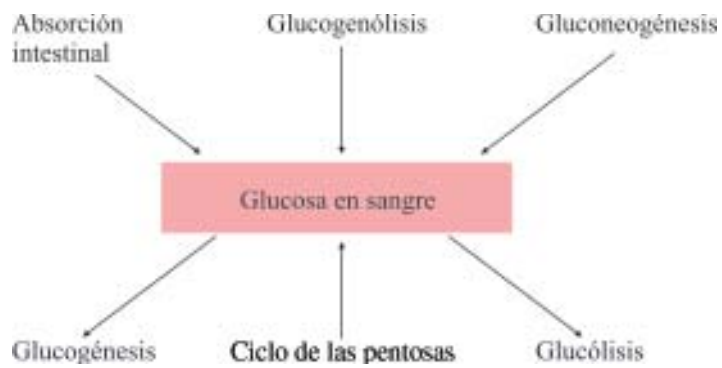


Fig. 8.1. Homeostasis de la glucemia. Procesos que aportan y sustraen glucosa a la sangre.

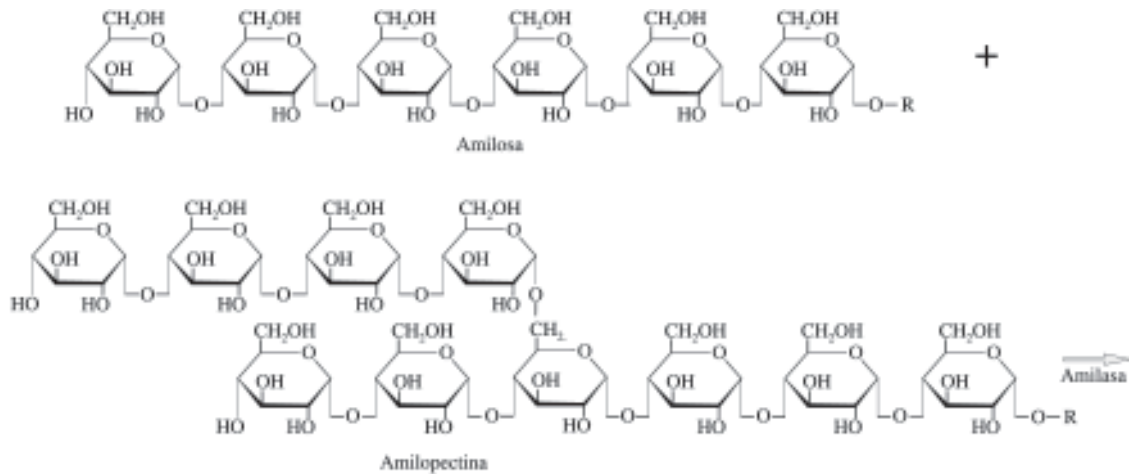


Fig. 8.2. Estructura del almidón. El almidón está formado por dos tipos de moléculas: la amilasa, polímero lineal de glucosas unidas por enlaces α 1-4 glicosídicos y la amilopectina también polímero de glucosa pero ramificada, con enlaces α 1-4 glicosídicos en la cadena lineal y de tipo α 1-6 en los puntos de ramificación.

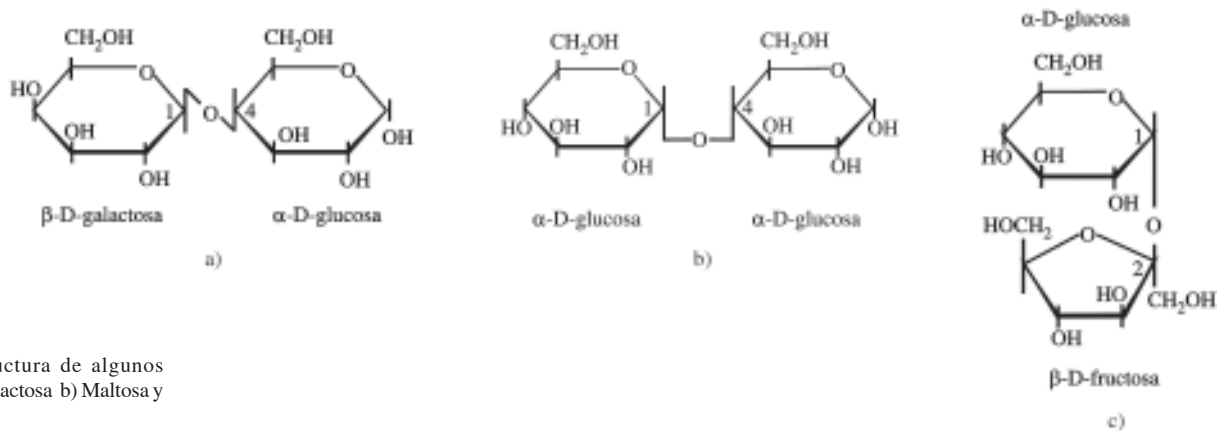
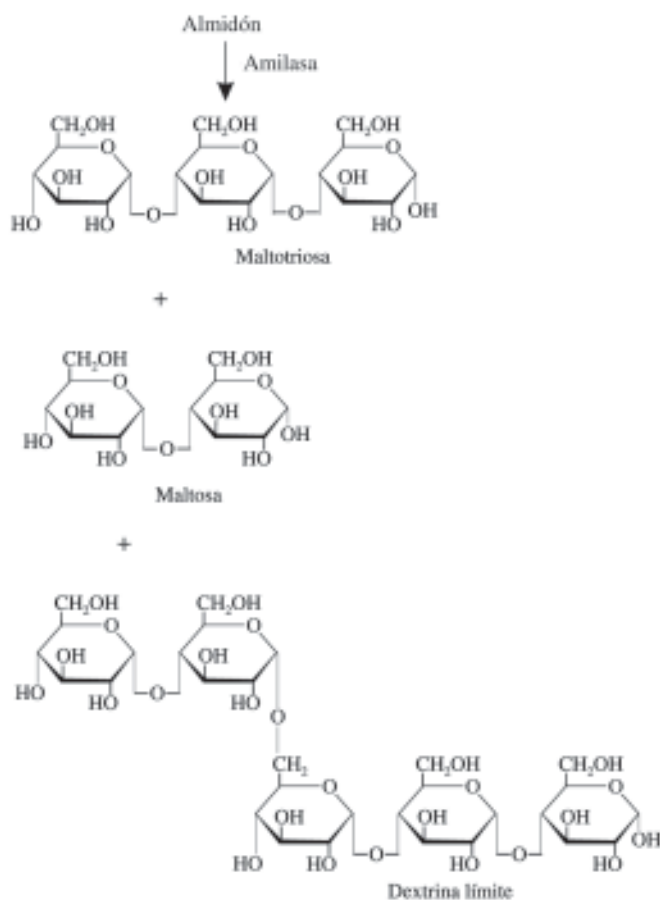


Fig. 8.3. Estructura de algunos disacáridos: a) Lactosa b) Maltosa y c) Sacarosa.

Las enzimas que degradan al almidón son las α amilasas salival y pancreática, esta última formada en el páncreas ejerce su acción en el intestino delgado. La salival tiene acción limitada por el poco tiempo que permanecen los alimentos en la boca, por tanto la enzima principal de la degradación del almidón es la amilasa pancreática. Ambas enzimas presentan actividad similar, es decir, escinden hidrolíticamente los enlaces glicosídicos α 1-4 y dan como productos maltosa, maltotriosa, glucosa libre y dextrinas límites. Las dextrinas límites se forman por carecer las amilasas de acción sobre los enlaces glicosídicos α 1-6.



La degradación ulterior de los productos de la acción de las amilasas y de los disacáridos ingeridos como tal: sacarosa y lactosa se degradan por la acción de un conjunto de enzimas denominadas disacaridasas localizadas en las microvellosidades de la mucosa intestinal. Las disacaridasas y su acción son:

- Lactasa, degrada la lactosa y rinde β galactosa y α glucosa.
- Maltasa, degrada la maltosa y da como productos 2 moléculas de α glucosa.
- Complejo sacrasa-isomaltasa, actuando sobre la sacarosa produce glucosa y fructosa y actuando conjuntamente con la maltasa sobre las dextrinas límites da como productos tantas moléculas de glucosas como residuos estuvieran presentes en las dextrinas límites.

De modo que el producto principal de los glúcidos de la dieta es mayoritariamente glucosa y otros monosacáridos en menor cuantía.

El déficit de la enzima lactasa que condiciona una intolerancia a la leche es un cuadro frecuente observado en lactantes y se manifiesta por diarreas osmóticas después de la ingestión de leche. En estos pacientes es necesario eliminar la leche de la dieta y sustituir con otro tipo de alimento (leche sin lactosa o fórmula basal); a veces por parasitismo o infecciones intestinales se crea un cuadro de malabsorción con actividad disminuida de las diferentes disacaridasas.

La glucosa formada por la digestión de los glúcidos de la dieta, se absorbe por el intestino por un mecanismo de transporte activo con cosimporde de sodio (Fig. 8.4). Este mismo mecanismo es utilizado por la galactosa, en tanto la fructosa se incorpora por un mecanismo de transporte facilitado. Después de absorbida la glucosa y los otros monosacáridos pasan a la sangre y alcanzan los diferentes tejidos.

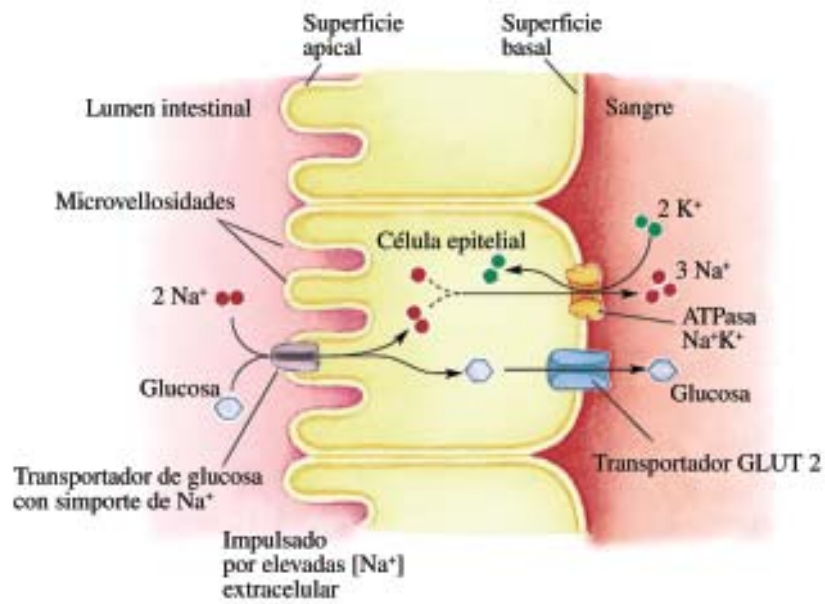


Fig. 8.4. Absorción intestinal de la glucosa. Se absorbe por un mecanismo de transporte activo con simporte de sodio. El GLUT 2 permite su paso a la sangre.

Entrada de la glucosa a los tejidos y su fosforilación inicial

La entrada de la glucosa a los diferentes tejidos se produce mediado por proteínas transmembranales de transporte pasivo denominadas GLUT, de las cuales existen varios tipos y presentan especificidad histórica. De modo que la entrada de glucosa a los diferentes tejidos no es igual y depende, en gran medida, del transportador GLUT expresado en dichos tejidos. Por ejemplo los GLUT 1 y 3, presentes en el tejido nervioso y las neuronas presentan alta afinidad para la glucosa, por ello ésta ingresa en dicho tejido aún en condiciones de bajas concentraciones relativas de glucosa sanguínea; sin embargo los GLUT expresados en el hepatocito (GLUT 2) tienen baja afinidad para este monosacárido y por ello la glucosa solo ingresa a dicho tejido en la condición de hiperglucemia. A su vez los GLUT presentes en el músculo y tejido adiposo dependen de la liberación de la hormona insulina para que se trasladen, desde vesículas membranosas en el interior de las células y se localicen en la membrana plasmática permitiendo entonces el ingreso de la glucosa a dichos tejidos (Fig. 8.5).

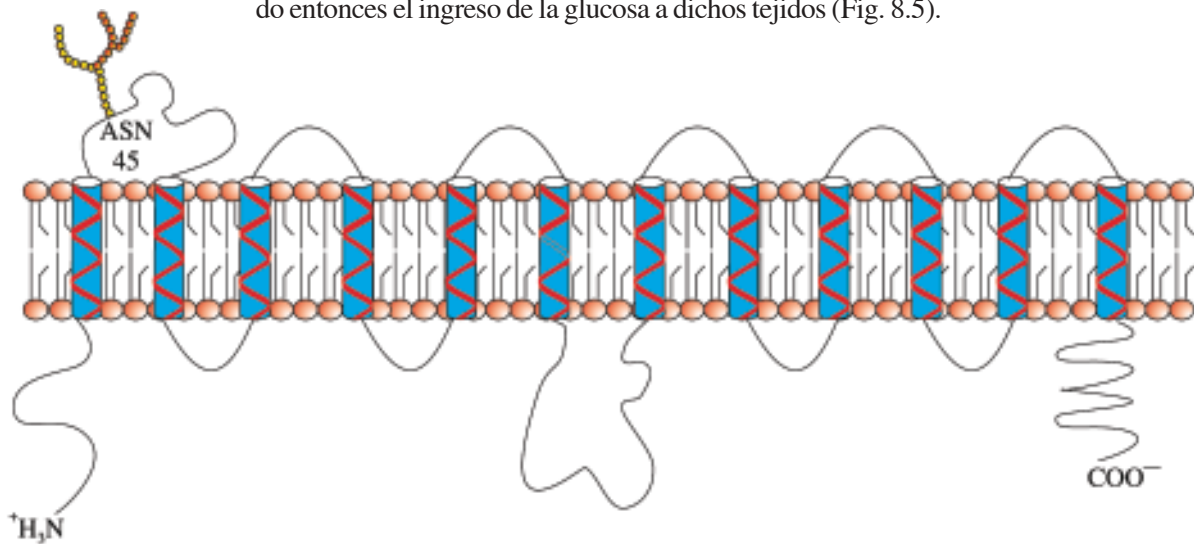


Fig. 8.5. Esquema de los transportadores de glucosa en mamíferos; estos transportadores poseen 12 segmentos transmembranales.

Una vez dentro de las células la primera reacción que experimenta la glucosa es su fosforilación, la cual es catalizada por enzimas quinazas, las que transfieren fosfato desde un ATP a la posición 6 de la glucosa y se forma la glucosa-6-fosfato como se muestra seguidamente.



Estas quinazas se denominan hexoquinazas ya que sus sustratos son hexosas y existen 4 diferentes hexoquinazas localizadas en diferentes tejidos.

La hexoquinasa I, del cerebro tiene alta afinidad para la glucosa (K_M baja) en tanto que la hexoquinasa IV, hepática (también denominada glucoquinasa) tiene una mayor especificidad para la glucosa, pero baja afinidad (K_M mayor). Esto está relacionado con el destino de la glucosa en ambos tejidos. La hexoquinasa II se localiza en músculo y la III está presente en la mayoría de los tejidos.

La Glucosa-6-fosfato intracelular tiene diferentes destinos en dependencia del tejido y de las condiciones fisiológicas. En la figura 8.6 se pueden observar los diferentes destinos de este metabolito.

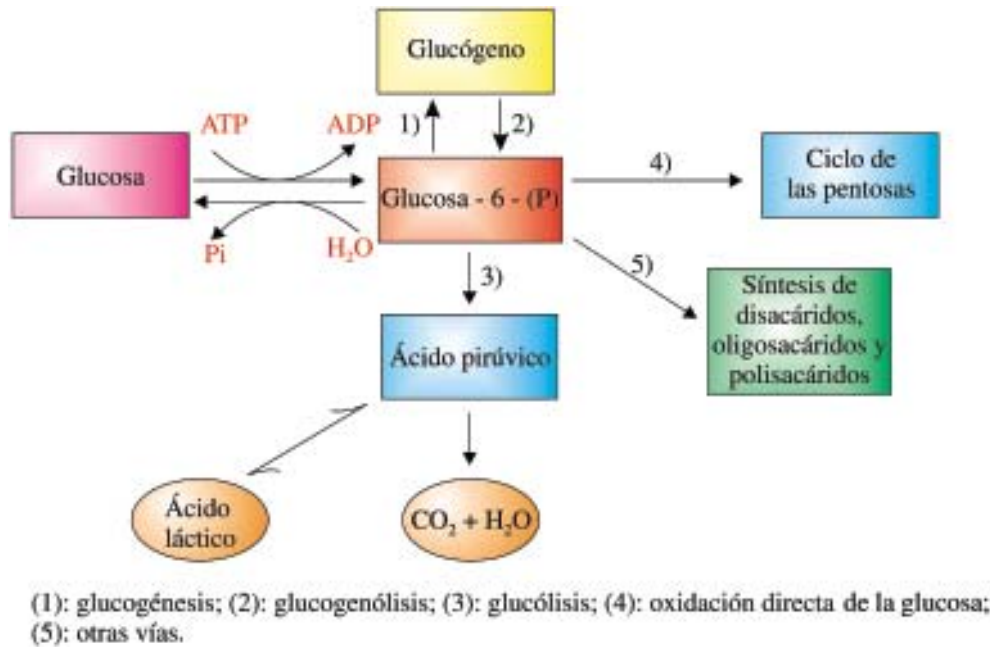


Fig. 8.6. Destinos metabólicos de la glucosa-6-fosfato. En la figura se muestran los principales orígenes y destinos metabólicos de dicha glucosa. A partir de glucosa, y por la acción catalítica de las hexoquinazas, se obtiene la glucosa-6-fosfato, la que también puede originarse de la degradación del glucógeno; este metabolito puede regenerar glucosa libre en ciertos tejidos donde existe la enzima glucosa-6-fosfatasa. La degradación en la vía glucolítica de la glucosa-6-fosfato rinde como productos finales CO_2 más H_2O en aerobiosis y ácido láctico en condiciones de anaerobiosis; la glucogénesis, el ciclo de las pentosas y la síntesis de oligo y polisacáridos constituyen alternativas metabólicas de la glucosa-6-fosfato.

Glucogénesis

La glucogénesis (o glucogenogénesis) es el proceso metabólico por el cual se forma el glucógeno; es un polisacárido formado por la unión de glucosas mediante enlace glucosídico de tipo α 1-4 en su porción lineal y de tipo α 1-6 en los puntos de ramificación (Fig. 8.7).

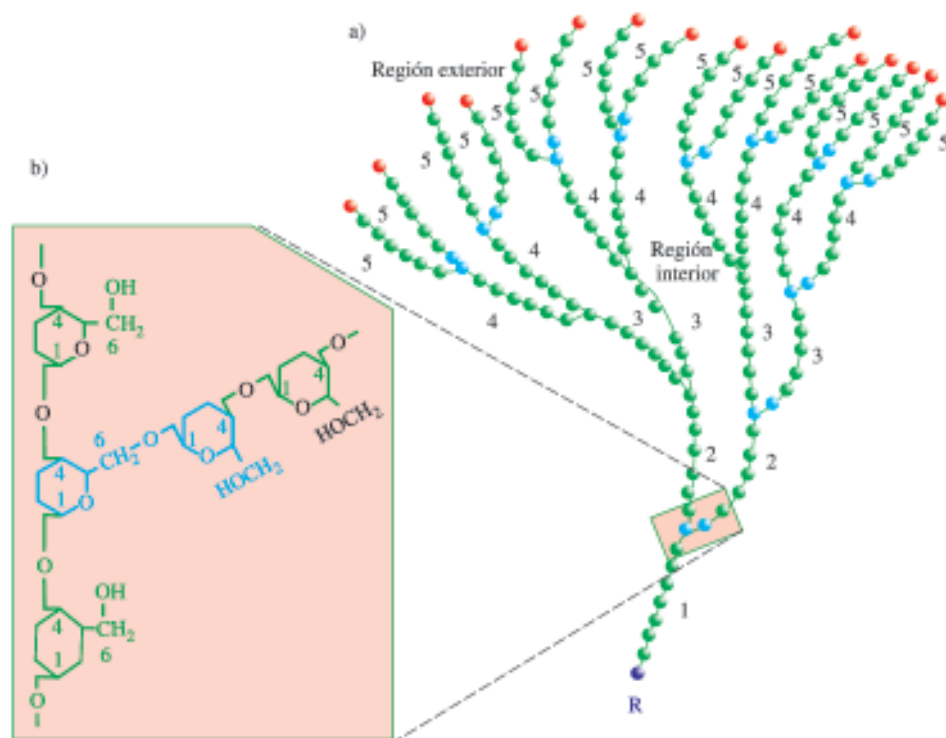
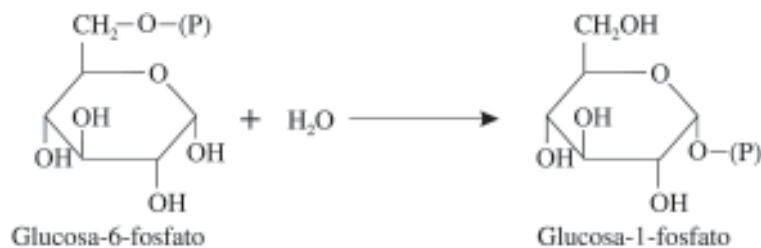


Fig. 8.7. Estructura del glucógeno. a) Estructura general. R es el único residuo de glucosa que tiene el OH anomérico (C₁) libre (en violeta). Los residuos señalados en rojo tienen el OH del C₄ libre. Los números se refieren al orden en que las ramificaciones se van desarrollando. Los residuos señalados en azul son los puntos de ramificación. b) Amplificación de la estructura en un punto de ramificación.

El glucógeno cumple la función de almacenamiento de energía en los animales incluyendo el ser humano. La glucogénesis ocurre en la mayoría de los tejidos, pero es especialmente relevante en el hígado y en el músculo. La función del glucógeno hepático es la de proveer glucosa a la sangre en períodos interalimentarios y la del glucógeno muscular es aportar glucosa para la obtención de energía en el propio músculo durante el ejercicio físico.

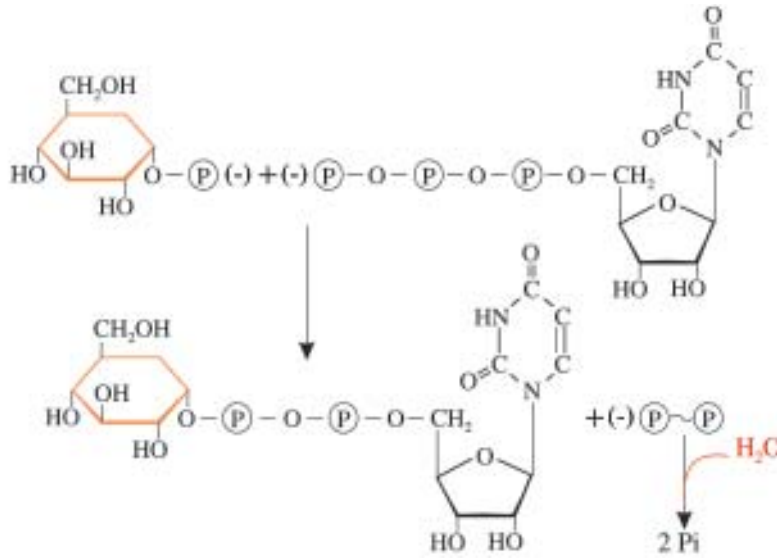
La síntesis de glucógeno requiere de un precursor activo, en este caso es la UDP-glucosa, que se forma a partir de la glucosa-1-fosfato según las reacciones siguientes:



El paso de la glucosa-6-fosfato a la glucosa-1-fosfato es catalizado por la fosfoglucomutasa; esta reacción es reversible y el sentido dependerá de las concentraciones relativas de ambas glucosas fosforiladas.

La glucosa-1-fosfato reacciona con el UTP por la acción de la enzima glucosa-1-fosfato uridil transferasa, dando como productos UDP-glucosa y pirofosfato; la hidrólisis

ulterior del pirofosfato por una pirofosfatasa que rinde dos fosfatos inorgánicos es una reacción fuertemente exérgica que favorece la síntesis de UDP-glucosa.



El inicio de la síntesis de glucógeno requiere de una proteína glucogenina que acepta varios residuos de glucosa que se unen a un OH de un residuo de tirosina, esta transferencia de residuos de glucosa lo cataliza una enzima glucosil transferasa y el donante de residuos glucosilos es la propia UDP-glucosa (fig. 8.8). Cuando ya existen alrededor de 7 residuos de glucosa unidos a la glucogenina comienza el proceso de alargamiento de la molécula de glucógeno catalizado por la glucógeno sintasa. Es necesario aclarar, que como generalmente ya existe una molécula preexistente de glucógeno, lo mas frecuente es que no se necesite de la participación de la glucogenina.

La enzima glucógeno sintasa adiciona moléculas de glucosa aportadas por la UDP-glucosa a la cadena preexistente de glucógeno o a los residuos de glucosa unidos a la glucogenina. La adición de glucosa ocurre por el extremo no reductor de la cadena según la siguiente reacción:

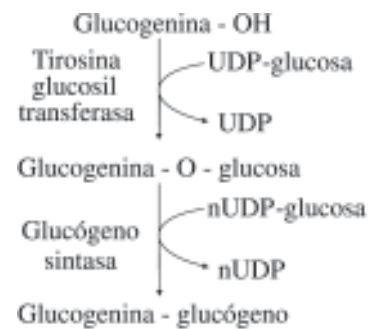
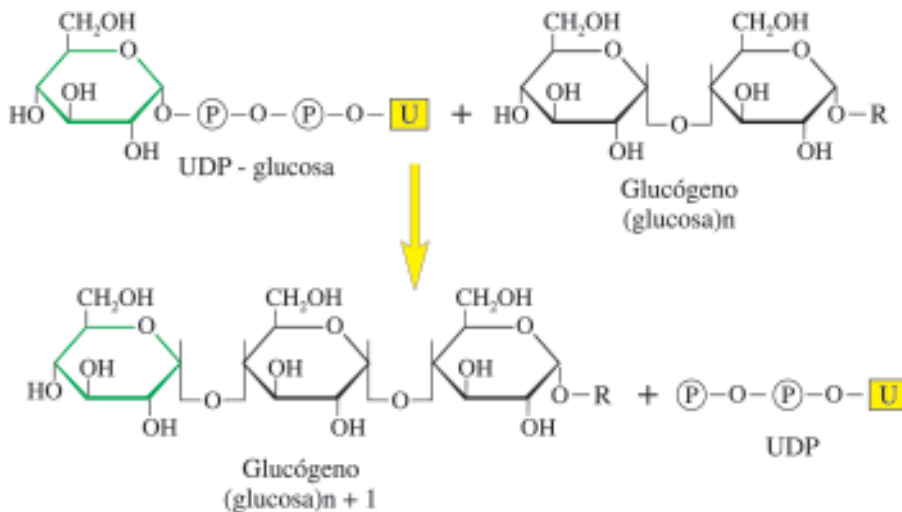


Fig. 8.8. Esquema de las reacciones de iniciación de la síntesis de glucógeno.

La glucógeno sintasa participa en la síntesis de la cadena lineal del polisacárido, la formación de los puntos de ramificación de esta macromolécula requiere de otra enzima: la enzima ramificante (amilo α 1-4, α 1-6 transglucosilasa). La enzima ramificante transfiere un segmento de 6 o 7 residuos de glucosa, de una cadena que contiene entre 10 a 12 residuos de glucosa, hacia un grupo hidroxilo de un carbono 6 de algún otro residuo de glucosa de la misma u otra cadena, uniendo dicho segmento por un enlace de tipo α 1-6 y por tanto se forma así un nuevo punto de ramificación. Ambas enzimas trabajan de forma concertada. La figura 8.9 muestra un esquema representativo de la acción de ambas enzimas.

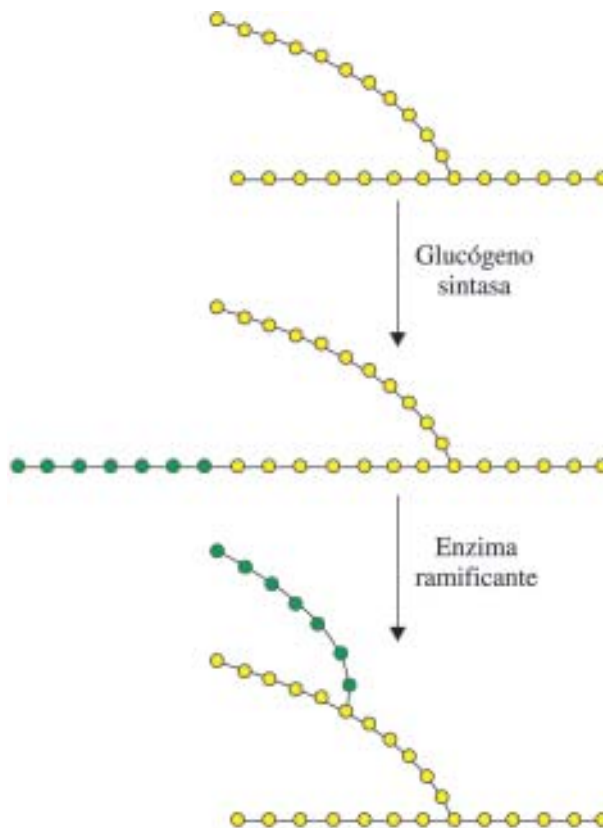


Fig. 8.9. Acción concertada de la glucógeno sintasa y la enzima ramificante. La acción concertada de las enzimas glucógeno sintasa, la cual cataliza la formación de los enlaces α 1-4 de la cadena lineal, y de la enzima ramificante que interviene en la formación de los enlaces α 1-6 presentes en los puntos de ramificación, permite la síntesis de la molécula de glucógeno. La enzima ramificante transfiere un segmento de alrededor de 7 residuos de glucosa (en verde en la figura) hacia otro punto de la molécula de glucógeno y los une por enlace α 1-6.

La síntesis de glucógeno es un proceso repetitivo, altamente eficiente que se lleva a cabo simultáneamente en los numerosos extremos no reductores del glucógeno fundamentalmente en períodos de elevados niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia).

Regulación de la glucogénesis

La principal enzima reguladora es la glucógeno sintasa y su mecanismo fundamental es de modulación covalente por fosforilación-desfosforilación; la enzima es más activa en su forma no fosforilada. La hormona insulina favorece su desfosforilación ya que activa a la enzima que le retira el grupo fosfato, una proteína fosfatasa. La forma fosforilada inactiva se produce por la acción de varias quinasa fundamentalmente la proteína quinasa A dependiente del AMPc. La enzima fosforilada únicamente alcanza alguna actividad si existen en la célula elevadas concentraciones de glucosa-6-fosfato, como ocurre después de una ingesta de alimentos ricos en glúcidos (Figura 8.10).

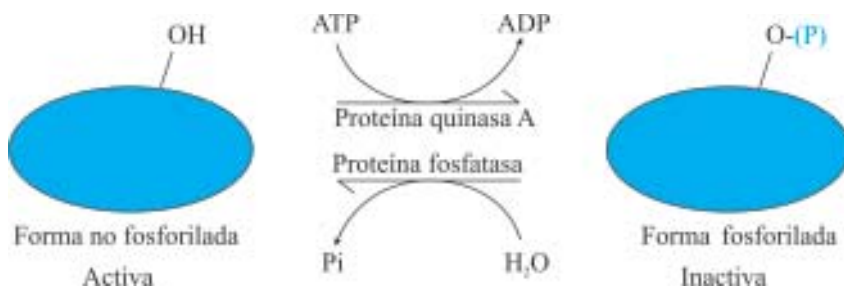
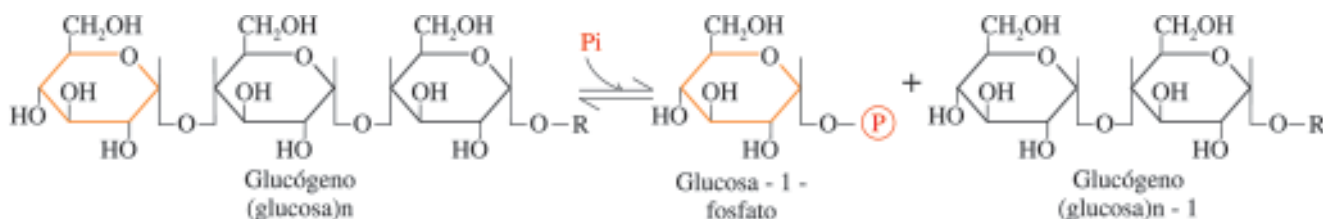


Fig. 8.10. Regulación de la glucógeno sintasa. La enzima presenta mecanismos de regulación covalente por fosforilación-desfosforilación. Su forma activa es la no fosforilada. El paso a la forma fosforilada lo cataliza la proteína quinasa A y otras quinasa. Su desfosforilación es catalizada por una proteína fosfatasa. La forma fosfatada puede adquirir actividad a elevadas concentraciones de glucosa-6-fosfato.

Glucogenólisis

La glucogenólisis es el proceso mediante el cual se degrada el glucógeno. La importancia de este proceso en el hígado es el aporte de glucosa a la sangre con lo que contribuye al mantenimiento de la glicemia; sin embargo en el músculo no hay aporte de glucosa a la sangre y el músculo utiliza la glucosa proveniente de la glucogenólisis como fuente de energía que precisa durante la realización de ejercicios físicos.

La glucógeno fosforilasa es la principal enzima de este proceso; actúa escindiendo los enlaces glicosídicos α 1-4 utilizando un grupo fosfato, por lo que se forma glucosa-1-fosfato como producto.



La glucógeno fosforilasa no rompe los enlaces α 1-6, para ello se requiere la participación de otra enzima: la enzima desramificante (α 1-4 transglucosilasa, α 1-6 glucosidasa). Ambas enzimas también funcionan de forma coordinada como se evidencia en el esquema de la figura 8.11. La fosforilasa va separando fosforolíticamente las glucosas de la cadena lineal hasta que faltan 4 residuos de glucosa para alcanzar un punto de ramificación; en ese momento interviene la desramificante; esta enzima tiene dos acciones: por su centro activo de transferasa, traslada un segmento de 3 residuos de glucosa hacia otra cadena de la molécula de glucógeno y por su centro de acción glucosidasa, escinde hidrolíticamente el enlace glicosídico α 1-6 rindiendo glucosa libre. De modo que la degradación del glucógeno da como productos glucosa-1-fosfato y glucosa libre en una relación cercana de 10:1.

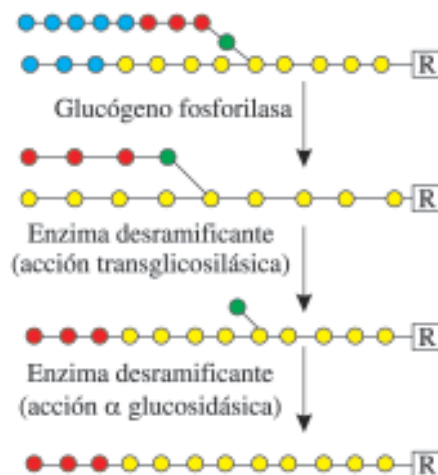
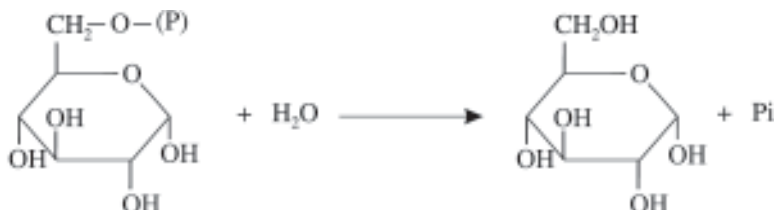


Fig. 8.11. Acción concertada de las enzimas glucógeno fosforilasa y desramificante. La glucógeno fosforilasa cataliza la escisión fosforolítica de los enlaces α 1-4 de la cadena lineal hasta 4 residuos antes de un punto de ramificación; la enzima desramificante cataliza la transferencia de 3 residuos de glucosa a otra cadena -acción transglucosilásica- y la ruptura hidrolítica del enlace α 1-6 -acción glucosidásica-. La acción concertada de ambas enzimas permite la degradación de la molécula de glucógeno.

La glucosa-1-fosfato se convierte en glucosa-6-fosfato por acción de la enzima fosfoglucomutasa. El destino de la glucosa-6-fosfato difiere en hígado y músculo como se había señalado anteriormente. En el hígado está presente la enzima glucosa-6-fosfatasa; esta enzima hidroliza el enlace éster fosfato de posición 6 de la glucosa, de modo que se tienen los productos glucosa libre y fosfato inorgánico. La glucosa libre puede salir del hígado y pasar a la sangre. El músculo, sin embargo, carece de glucosa-6-fosfatasa, de modo que en este tejido no se forma glucosa libre, por ello la glucosa-6-fosfato que se produce por degradación del glucógeno muscular no abandona ese tejido ya que no es reconocida por su transportador y es únicamente utilizada por el propio tejido muscular con fines energéticos.



Regulación de la glucogenólisis

La principal enzima reguladora de la glucogenólisis es la glucógeno fosforilasa. Esta enzima presenta modulación covalente por fosforilación-desfosforilación y regulación alostérica. Su forma activa es la fosforilada y esta forma está favorecida por la liberación de glucagón o adrenalina, mediante la formación de AMPc el cual activa a la proteína quinasa A, la que fosforila y activa a la glucógeno fosforilasa quinasa que a su vez, fosforila y activa la glucógeno fosforilasa que degrada al glucógeno, de este modo en condiciones de hipoglucemia que condiciona la liberación del glucagón se estimula la degradación del glucógeno hepático y con ello el paso de glucosa a la sangre que tiende a eliminar la hipoglucemia. Como puede apreciarse la activación procede según una cascada enzimática que condiciona un efecto de amplificación de la señal (Fig. 8.12).

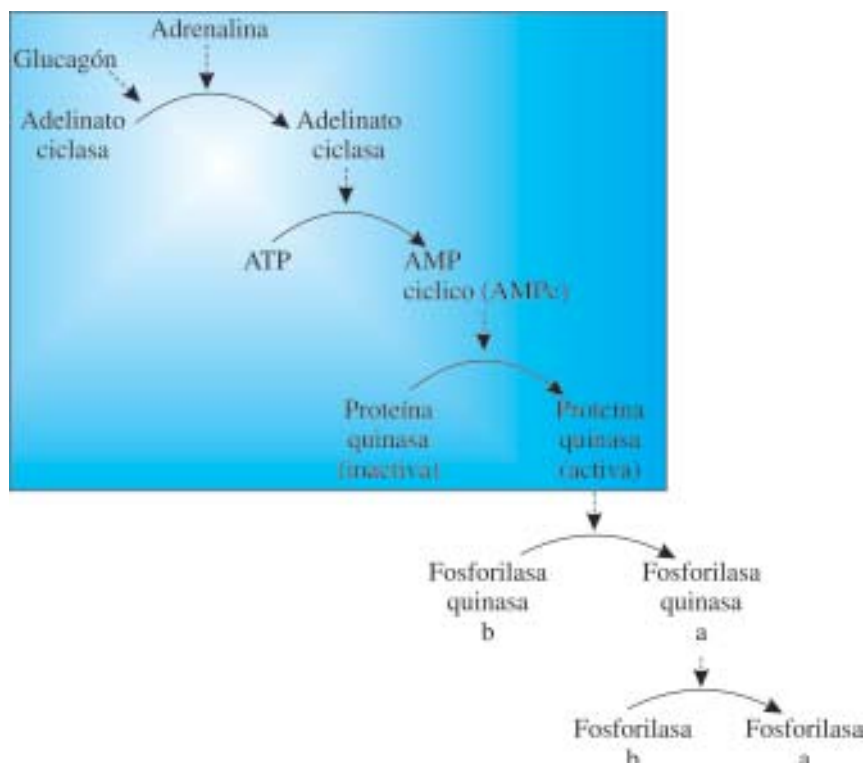


Fig. 8.12. Cascada enzimática de la glucógeno fosforilasa. La glucógeno fosforilasa participa de una cascada enzimática que provoca la amplificación de la señal hormonal. Las hormonas adrenalina o glucagón condicionan la activación de la adenilato ciclasa, esta interviene en la formación de AMPc a partir de ATP; el AMPc activa la proteína quinasa; esta última a su vez, activa a la glucógeno fosforilasa quinasa, la cual convierte a la glucógeno fosforilasa b en la forma activa a.

Por el mecanismo alostérico, La forma no fosforilada de la glucógeno fosforilasa, inactiva, adquiere actividad si existe elevadas concentraciones de AMP (su efector positivo) y se inhibe por elevadas concentraciones de ATP y glucosa-6-fosfato que actúan como efectores negativos.

Glucólisis

La glucólisis es el proceso mediante el cual se degrada la glucosa. La importancia fundamental de la glucólisis es el rendimiento energético y aporte de precursores para otros procesos metabólicos lo que depende del tejido donde ocurre y de las condiciones del organismo.

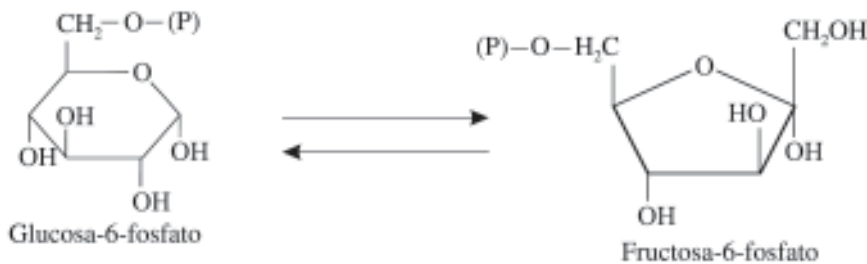
La glucólisis presenta dos etapas: la primera desde la glucosa hasta la formación de dos triosas fosfatadas (3 fosfogliceraldehído y fosfodihidroxiacetona) y la segunda etapa desde 3 fosfogliceraldehído hasta ácido pirúvico. Ambas etapas difieren desde el punto de vista energético pues en la primera se consume energía en forma de 2 ATP y en la segunda se libera energía, también en forma de ATP, y cuya cuantía depende de las condiciones, aerobias o anaerobias en la que proceda la glucólisis.

Primera etapa de la glucólisis

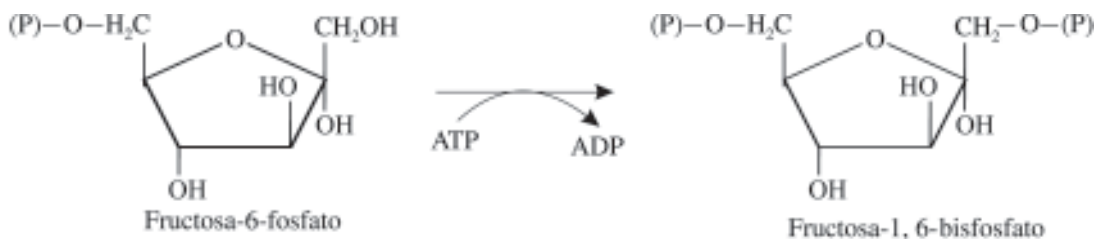
La glucosa se convierte en glucosa-6-fosfato por acción de la hexoquinasa (el tipo de esta enzima dependerá del tejido). En esta reacción se consume un ATP. Esta reacción es fuertemente exergónica e irreversible.



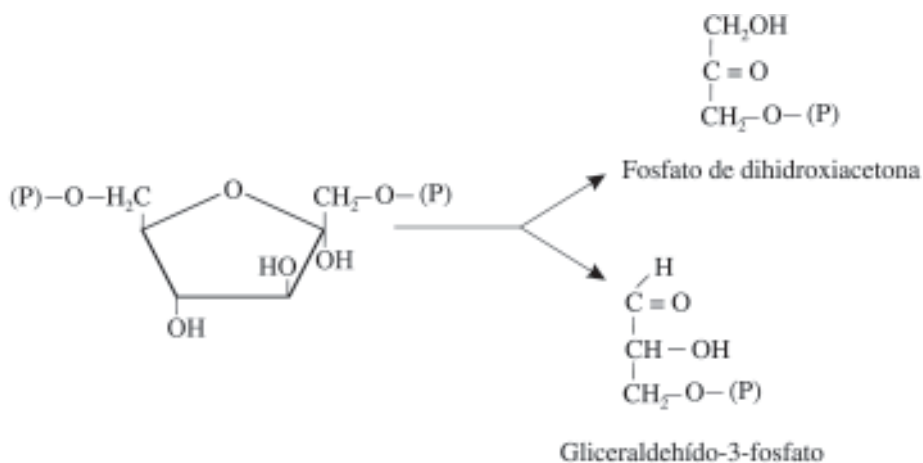
La glucosa-6-fosfato se convierte en fructosa-6-fosfato por acción de la enzima fosfoglucoisomerasa, esta reacción es reversible.



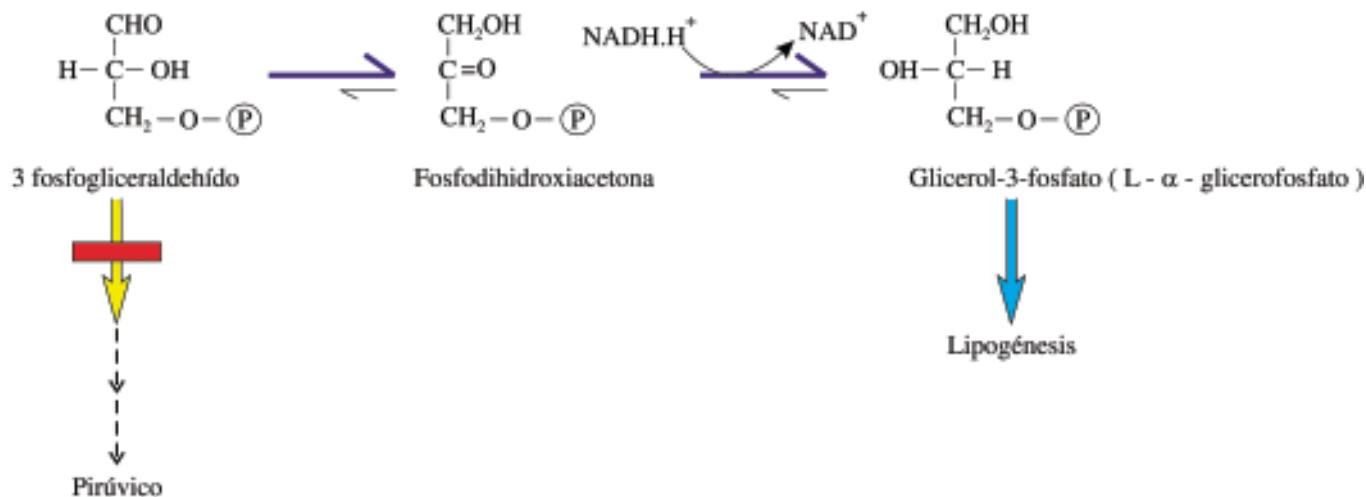
Seguidamente la fructosa-6-fosfato es fosforilada de nuevo y se convierte en fructosa 1,6 bisfosfato, en esta reacción se consume el segundo ATP y la reacción es catalizada por la enzima fosfofructoquinasa 1 que es la principal enzima reguladora del proceso como se verá más adelante. Reacción también irreversible y exergónica.



La enzima fructosa bisfosfato aldolasa escinde la fructosa 2,6 bisfosfato originando las dos triosas fosfatadas y así culmina la primera etapa de la glucólisis.

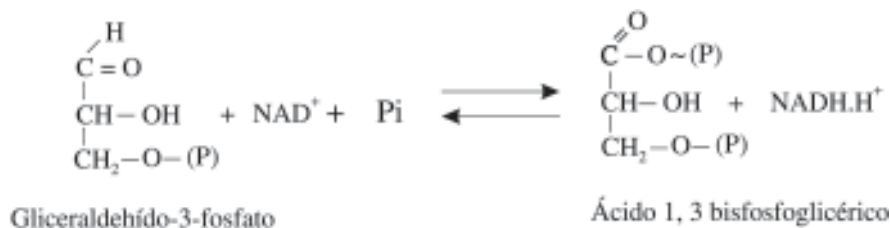


Ambas triosas pueden interconvertirse por acción de la enzima fosfotriosa isomerasa. Si la glucólisis está activada se favorece el paso a 3 fosfogliceraldehído, en tanto que si la glucólisis se encuentra deprimida se favorece el paso a fosfodihidroxiacetona la cual puede formar un precursor de la síntesis de los triacilglicerol (el glicerol-3-fosfato).



Segunda etapa de la glucólisis

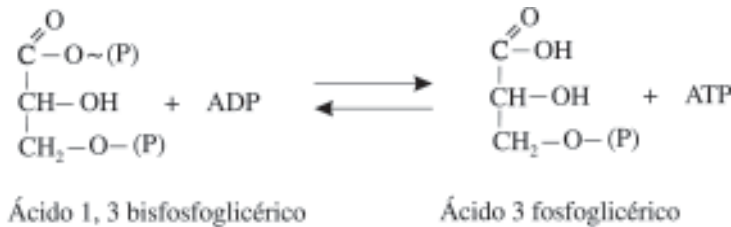
La segunda etapa procede a partir del 3 fosfogliceraldehído. La primera reacción es de oxidación y es catalizada por la 3 fosfogliceraldehído deshidrogenasa.



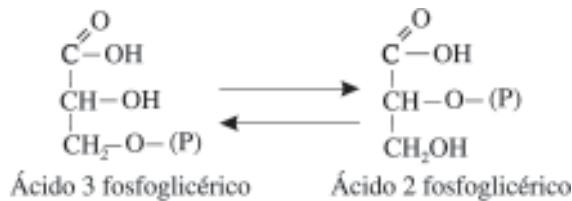
El ácido 1,3 bisfosfoglicérico formado en la reacción presenta un enlace anhídrido de ácido, de alto contenido energético, que al hidrolizarse libera suficiente energía que se utiliza para la formación de un ATP en la reacción siguiente.

En esta reacción de la deshidrogenasa, se forma NADH.H^+ , el cual debe ser reoxidado en alguna reacción ulterior de modo que no se acumule este cofactor reducido y se garantice la disponibilidad del mismo en forma oxidada como lo requiere esta enzima. Si la glucólisis ocurre en condiciones aeróbicas la reoxidación del NADH en la cadena transportadora de electrones permitirá la liberación de energía y la formación de ATP. Sin embargo en condiciones anaeróbicas la reoxidación del NADH no libera energía como se podrá comprobar más adelante en este capítulo.

La enzima fosfogliceroquinasa actúa sobre el ácido 1,3 bisfosfoglicérico formando ácido 3 fosfoglicérico + ATP por fosforilación a nivel de sustrato.



El ácido 3 fosfoglicérico se convierte en ácido 2 fosfoglicérico por la acción catalítica de la fosfogliceromutasa.



Seguidamente a partir del ácido 2 fosfoglicérico se forma el ácido fosfoenolpirúvico (PEP), por la extracción de una molécula de H_2O y formación de un enlace de alto contenido energético. La reacción es catalizada por la enolasa.

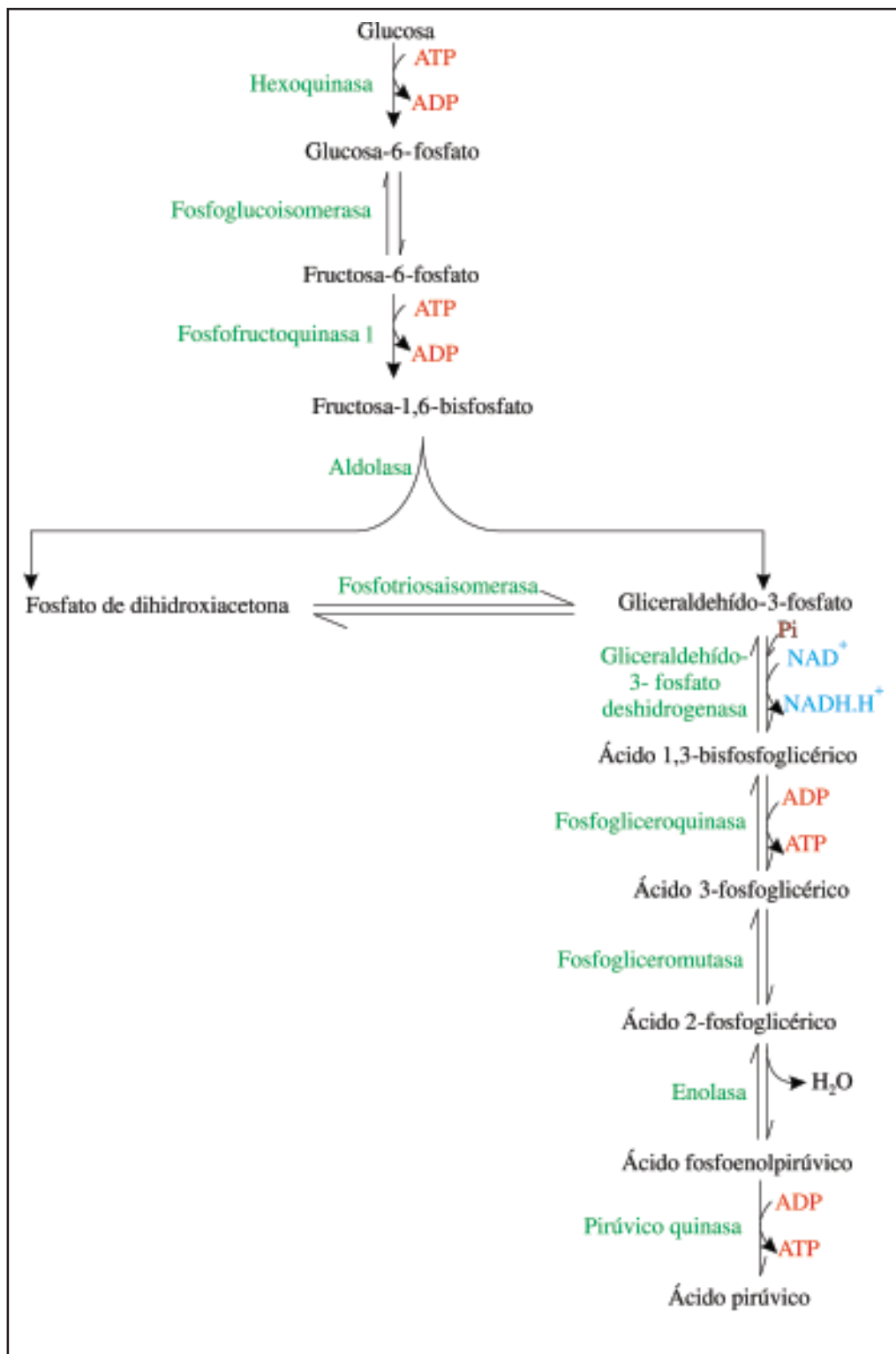


La pirúvico quinasa es la enzima que, a partir del fosfoenolpirúvico + ADP forma el ácido pirúvico + ATP, esta reacción, también irreversible, es la segunda reacción de fosforilación a nivel de sustrato de la glucólisis y con ella culmina la segunda etapa de la glucólisis.



En el cuadro 8.1 se resumen las reacciones de la vía glucolítica.

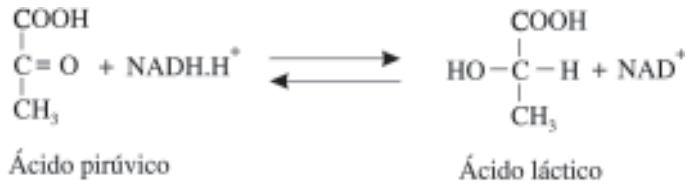
Cuadro 8.1. Secuencia de reacciones de la vía glucolítica. En rojo se señalan los ATP que se consumen o se forman en la vía; en verde, el nombre de las enzimas participantes y en azul, el cofactor reducido formado en la segunda etapa.



El ácido pirúvico formado sigue diferentes destinos metabólicos en dependencia de la condición aeróbica o anaeróbica en que proceda la glucólisis:

Destino del ácido pirúvico en condiciones anaerobias

En condiciones anaeróbicas el ácido pirúvico se convierte en ácido láctico por la acción de la enzima láctico deshidrogenasa.



Se puede constatar que en esta reacción se produce la reoxidación del NADH, equivalente al formado en la reacción de la 3 fosfogliceraldehido deshidrogenasa y que su reoxidación garantiza el funcionamiento de la glucólisis en estas condiciones. Como puede apreciarse la reoxidación del NADH en esta reacción no conlleva la liberación de energía.

Destino del ácido pirúvico en condiciones aeróbicas

En condiciones aeróbicas, el ácido pirúvico es convertido en acetil CoA por acción del complejo multienzimático pirúvico deshidrogenasa. Este complejo ubicado en la mitocondria y formado por 3 enzimas que intervienen en la transformación del sustrato y dos reguladoras (una quinasa y una fosfatasa) y para su acción participan 5 cofactores; PPT, ácido lipoico, coenzima A, FAD y NAD⁺. La reacción global es la siguiente:



En esta reacción el NADH formado se incorpora a la cadena transportadora de electrones lo que posibilita la formación de ATP.

Balance energético de la glucólisis

Como puede inferirse del estudio de la glucólisis, dado que la fructosa 1,6 bisfosfato se escinde en dos triosas y ambas pueden continuar su degradación en la segunda etapa de la glucólisis, al realizar los cálculos para el balance energético de la vía debe tenerse en cuenta que cada glucosa origina 2 triosas.

En la primera etapa de la glucólisis se consumen 2 ATP. En la segunda etapa se forman 4 ATP: 2 en la reacción de la fosfogliceroquinasa y 2 en la catalizada por la enzima pirúvico quinasa. De manera que el rendimiento neto de energía en condiciones anaerobias es de 2 ATP.

En condiciones aeróbicas, sin embargo, deben tenerse en cuenta la reoxidación del NADH formado en la reacción de la 3 fosfogliceraldehido deshidrogenasa que asumiremos que su paso a la matriz mitocondrial se realiza por un mecanismo que no afecta el rendimiento de 2,5 ATP por cada NADH y además hay que considerar la reoxidación del NADH formado en la reacción de la pirúvico deshidrogenasa. Por otra parte, el acetil CoA formado en la reacción de la pirúvico deshidrogenasa se incorpora al ciclo de Krebs rindiendo 10 ATP por cada triosa fosfatada y por tanto 20 ATP por cada glucosa. Lo cual significa un rendimiento energético neto de 32 ATP por cada molécula de glucosa degradada en condiciones aeróbicas (ver cuadro 8.2).

Cuadro 8.2. Balance energético de la glucólisis

Reacción	Formación de moléculas de ATP	
	Condiciones anaerobias	Condiciones aerobias
Formación de glucosa-6-fosfato (reacción de la hexoquinasa)	- 1ATP	- 1ATP
Formación de fructosa 1,6 bisfosfato (enzima fosfofructoquinasa)	- 1ATP	- 1ATP
Formación de 1,3 bisfosfoglicérico. Reacción de la enzima fosfogliceraldehído deshidrogenasa. Formación de 1 NADH	-	+ 5 ATP
Formación de 3 fosfoglicérico. Reacción de la enzima fosfogliceroquinasa	+ 2ATP	+ 2ATP
Formación de piruvato. Reacción de la enzima piruvato quinasa	+ 2ATP	+ 2ATP
Formación de acetyl-CoA. Reacción de la piruvato deshidrogenasa. Formación de 1 NADH	-	+ 5ATP
Degradación de la acetyl-CoA en el ciclo de Krebs	-	+ 20ATP
Total	2 ATP	32ATP

Irreversibilidad de la vía glucolítica

La mayoría de las reacciones de la vía glucolítica son reversibles, con la excepción de las catalizadas por las hexoquinasas, la fosfofructoquinasa 1 y la pirúvico quinasa, lo que determina que el proceso total sea irreversible. Cuando se trate el proceso de gluconeogénesis se volverá a insistir en esta característica de la vía glucolítica.

Regulación de la vía glucolítica

En la vía glucolítica existen 4 enzimas reguladoras fundamentales: las hexoquinasas, la pirúvico quinasa, la pirúvico deshidrogenasa y la principal enzima reguladora de la vía que es la fosfofructoquinasa 1.

La regulación de las hexoquinasas está en dependencia de la enzima expresada en cada tejido. Como se analizó anteriormente la hexoquinasa I característica del cerebro se inhibe por acumulación de su producto glucosa-6-fosfato, en tanto que la hexoquinasa IV (o glucoquinasa) no se inhibe por dicho metabolito pero sí por la fructosa-6-fosfato mediado por la proteína reguladora de glucoquinasa; además esta enzima resulta inducida por la insulina todo lo cual está relacionado con la especificidad histórica y el destino metabólico de la glucosa en dichos tejidos. La proteína reguladora de la glucoquinasa

posee también afinidad por la fructosa 1-fosfato y cuando esta última se le une cancela su efecto inhibitorio sobre la glucoquinasa, ello explica que la ingestión de fructosa estimule la fosforilación de glucosa en el hígado.

La pirúvico quinasa presenta regulación covalente y alostérica. En la covalente, por fosforilación-desfosforilación, la forma activa es la desfosforilada. La alostérica depende también del tejido, así la isoenzima hepática es activada por la fructosa 1,6-bisfosfato e inhibida por el ATP en tanto la muscular no se activa apreciablemente por la fructosa 1,6-bisfosfato y resulta inhibida por la fenilalanina.

La pirúvico deshidrogenasa controla su actividad por el mecanismo de regulación covalente, también es activa en forma desfosforilada. En la fosforilación y desfosforilación de la enzima intervienen las dos enzimas reguladoras del complejo; la quinasa y la fosfatasa. Además, alostéricamente la enzima resulta activada por elevadas concentraciones de piruvato y de ADP y es inhibida por elevadas concentraciones de ATP.

La principal enzima reguladora de la vía glucolítica es la fosfofructo quinasa 1. Su regulación es alostérica. Son efectores positivos de la enzima el AMP, el ADP y especialmente la fructosa 2,6-bisfosfato; en tanto que son sus efectores negativos el ATP y el citrato.

Formación y degradación de la fructosa 2,6 bisfosfato

En el hígado, la formación y degradación de la fructosa 2,6-bisfosfato es catalizada por una enzima bifuncional, es decir, una enzima que posee dos centros activos. Un centro de acción quinásica denominado fosfofructoquinasa 2 por la similitud de acción con la fosfofructoquinasa 1, por el que la enzima forma la fructosa 2,6-bisfosfato a partir de la fructosa 6 fosfato; por tanto por la acción de este centro activo se incrementa la concentración de la fructosa 2,6-bisfosfato. El otro centro activo posee acción fosfatásica, denominado bisfosfofructo fosfatasa 2, por similitud con la enzima reguladora de la gluconeogénesis que se analizará más adelante en este capítulo; por este centro activo la enzima bifuncional cataliza la conversión de la fructosa 2,6-bisfosfato en fructosa 6 fosfato y por tanto por la acción de este centro activo de la enzima disminuye la concentración de fructosa 2,6-bisfosfato. La enzima bifuncional presenta regulación por modulación covalente, en su estado fosforilado, favorecido por la liberación de glucagón, se activa su centro activo de acción fosfatásico y por tanto disminuyen los niveles de fructosa 2,6-bisfosfato. En tanto que la liberación de insulina contrarresta este efecto y se favorece la acción del centro activo con acción quinásica y debido a esto se incrementarán los niveles de fructosa 2,6-bisfosfato (Fig. 8.13).



Fig. 8.13. Formación y degradación de la fructosa 2,6 bisfosfato. La enzima bifuncional por su centro con actividad quinásica cataliza la formación de la fructosa 2,6 bisfosfato a partir de fructosa-6-fosfato. El centro fosfatásico actúa sobre la fructosa 2,6 bisfosfato y la convierte en fructosa-6-fosfato. La fosforilación de la enzima bifuncional activa el centro fosfatásico, por lo que, en esas condiciones, disminuyen los niveles de fructosa 2,6 bisfosfato.

Gluconeogénesis

La gluconeogénesis es el proceso mediante el cual se sintetiza glucosa a partir de compuestos no glucídicos. Sus precursores son el ácido láctico, el glicerol y varios aminoácidos denominados aminoácidos glucogenéticos. Este proceso ocurre principalmente en el hígado y con menor intensidad en el riñón y se localiza intracelularmente en la mitocondria y el citosol.

La mayoría de las reacciones de esta vía ocurren por inversión de las reacciones de la vía glucolítica con la excepción de las reacciones irreversibles de esta última vía. Estos pasos se evaden por la participación de otras enzimas que forman rodeos metabólicos.

1. Primer rodeo metabólico

La formación del ácido fosfoenolpirúvico a partir de pirúvico constituye el primer rodeo metabólico de la gluconeogénesis. En él intervienen varias enzimas: la pirúvico carboxilasa (principal enzima anaplerótica del ciclo de Krebs) que catalizará la formación de ácido oxalacético a partir del ácido pirúvico, seguidamente el ácido oxalacético se convierte en ácido L málico por la enzima L málico deshidrogenasa del ciclo de Krebs; este puede salir de la matriz mitocondrial mediante transportadores de ácidos dicarboxílicos y ya en el citosol se convierte de nuevo en ácido L málico por una L málico deshidrogenasa citoplasmática. La enzima ácido fosfoenolpirúvico carboxiquinasa (PEP carboxiquinasa), específica de esta vía, convierte el ácido málico en ácido fosfoenolpirúvico; en esta reacción se requiere el consumo de GTP y se pierde CO_2 (Fig. 8.14).

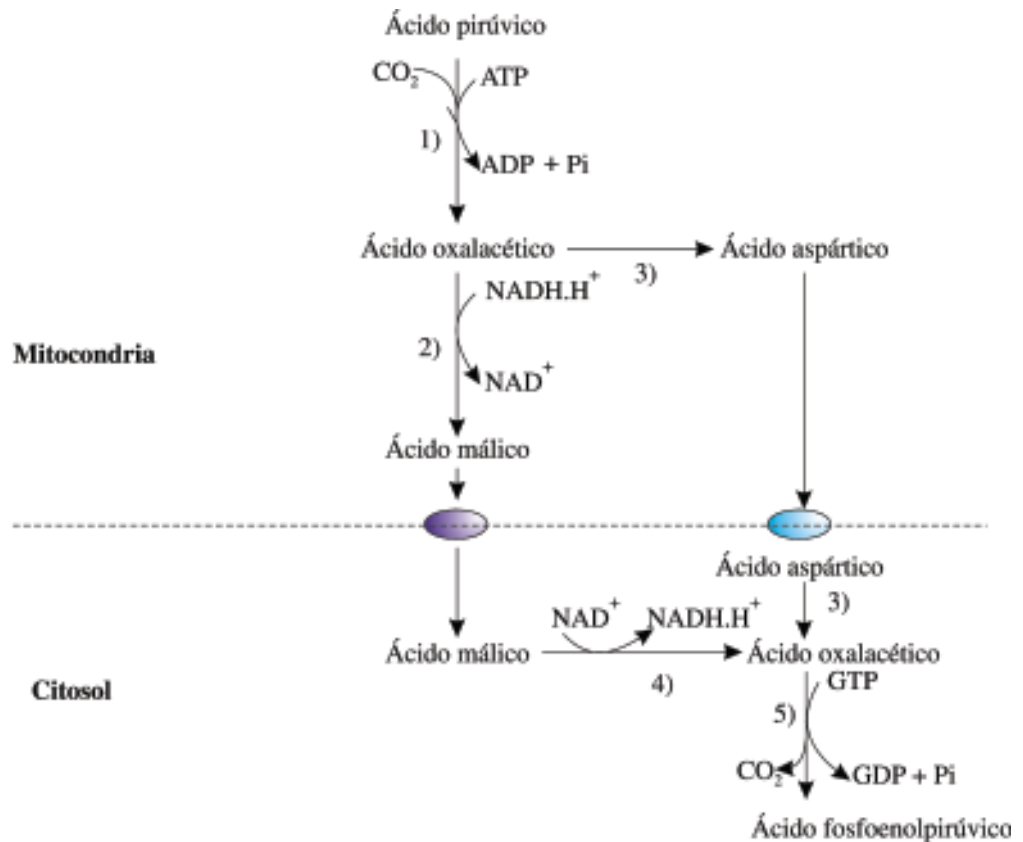


Fig. 8.14. Resumen de las reacciones del primer rodeo metabólico de la gluconeogénesis.

Enzimas:

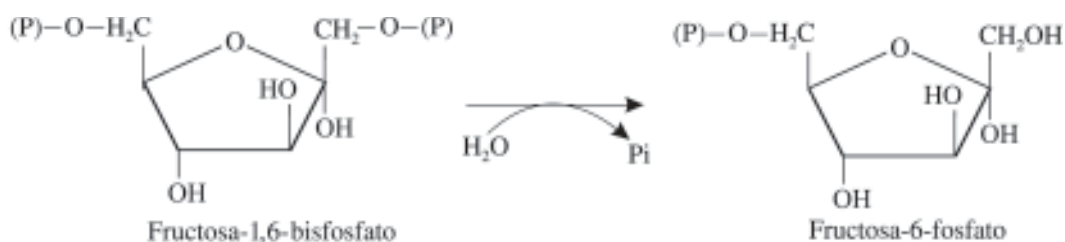
- 1): pirúvico carboxilasa;
- 2): málico deshidrogenasa mitocondrial;
- 3): transaminasa;
- 4): málico deshidrogenasa citoplasmática;
- 5): PEP carboxiquinasa.

Una vez formado el ácido fosfoenolpirúvico la vía procede por la inversión de las reacciones de la vía glucolítica hasta la formación de la fructosa 1,6-bisfosfato ya que todas las enzimas que participan catalizan reacciones reversibles.

2. Segundo rodeo metabólico

El segundo rodeo metabólico elude la reacción de la fosfofructoquinasa 1 que es irreversible. La enzima que interviene es la bisfosfofructofosfatasa 1 que cataliza la

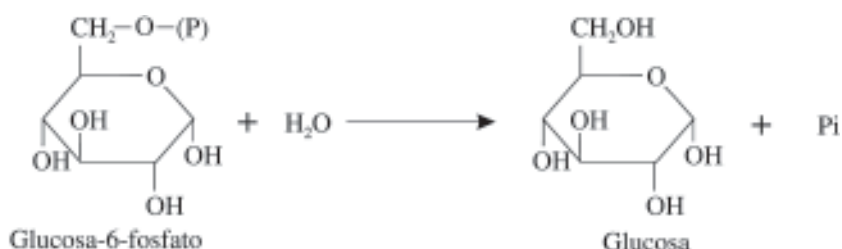
reacción de fructosa 1,6-bisfosfato a fructosa-6-fosfato y es la enzima principal reguladora de esta vía.



Una vez formada la fructosa-6-fosfato la enzima fosfoglucoisomerasa, de la vía glucolítica, la convierte en glucosa-6-fosfato que debe ser convertida en glucosa por la glucosa-6-fosfatasa, reacción que constituye el tercer y último rodeo metabólico.

3. Tercer rodeo metabólico

La glucosa-6-fosfato formada se convierte en glucosa libre por la acción de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Como se vio anteriormente esta enzima interviene también en la glucogenólisis hepática y su acción permite que la glucosa formada pueda salir de este tejido.



En el cuadro 8.3 se presentan, de forma resumida, las reacciones de la vía gluconeogénica y la glucolítica. Como puede constatar en la formación de una molécula de glucosa se consume el equivalente de 6 ATP.

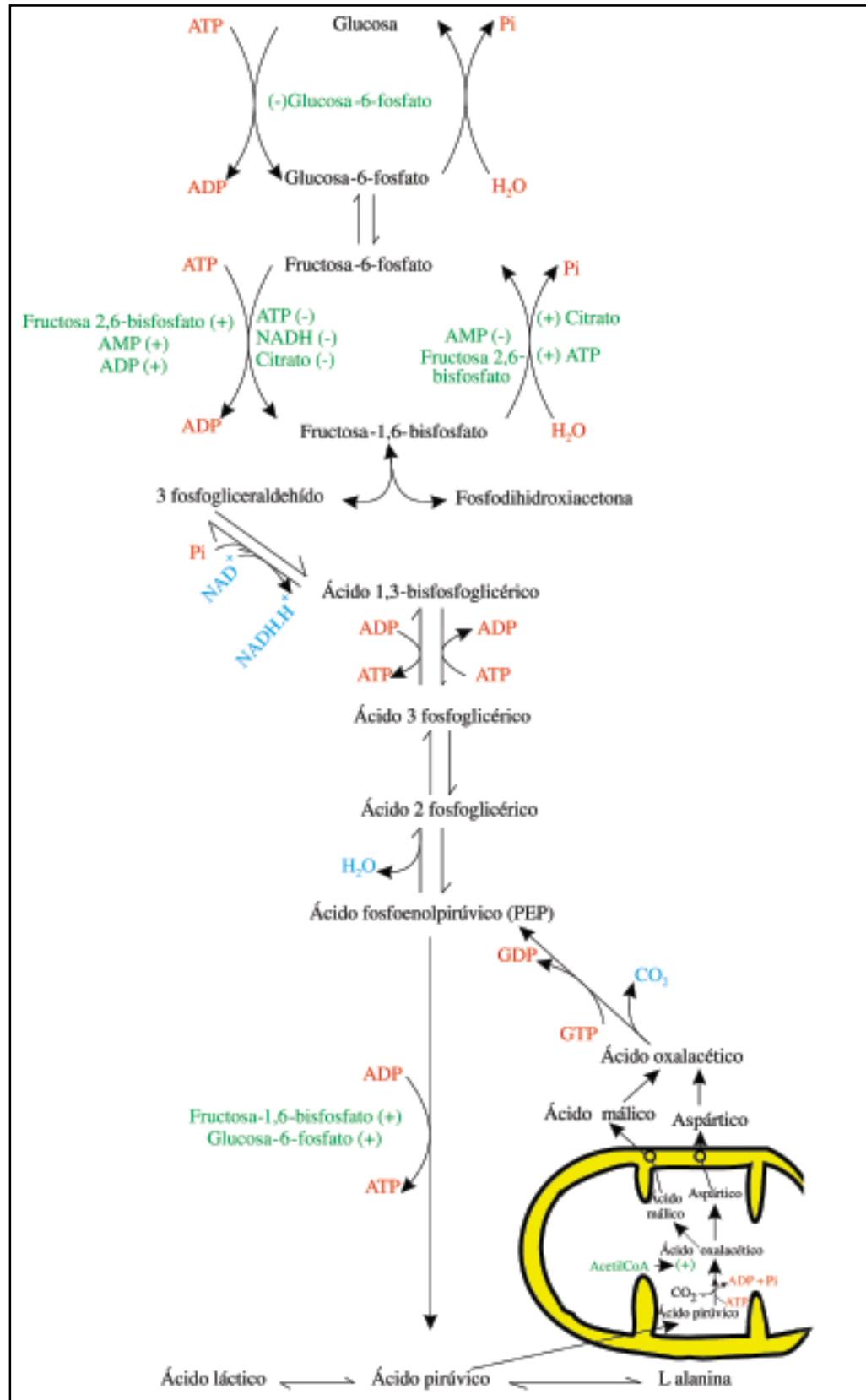
Relaciones interorgánicas entre hígado, músculo y tejido adiposo

El glicerol, precursor de la gluconeogénesis, proviene fundamentalmente de la degradación de los triacilglicerol del tejido adiposo; el ácido láctico de la glucólisis anaerobia del eritrocito y del músculo en ejercicio anaerobio. Entre el hígado y el músculo se establece un ciclo ya que la glucosa formada en la gluconeogénesis pasa a la sangre y puede alcanzar de nuevo el músculo, este ciclo se conoce como ciclo de Cori y es característico del ejercicio físico (Fig. 8.15).



Fig. 8.15. Ciclo de Cori. El láctico, formado por la glucogenólisis y glucólisis muscular, es transportado por la sangre hasta el hígado y en este tejido puede transformarse en glucosa, la cual nuevamente puede llegar al tejido muscular conformando así el ciclo de Cori.

Cuadro 8.3. Regulación de la glucólisis y la gluconeogénesis. Se presenta, de forma resumida, la secuencia de reacciones de las vías glucolítica y de la gluconeogénesis; en esta se indican los moduladores de las distintas enzimas reguladoras de la vía.



Entre el músculo y el hígado se establece otra relación interorgánica mediante el ciclo de Cahill (Fig 8.16), la degradación de las proteínas hícticas musculares, que ocurre durante el ayuno, libera aminoácidos que al transaminarse con el ácido pirúvico proveniente de la glucólisis se convierten en alanina, este aminoácido pasa a la sangre, alcanza el hígado y allí constituye un precursor para la síntesis de glucosa, la cual pasa a la sangre y puede de nuevo ingresar al músculo.



Fig. 8.16. Ciclo de Cahill. Las proteínas en el tejido muscular, en determinadas condiciones, se degradan a sus aminoácidos constituyentes; estos pueden, por transaminación con el ácido pirúvico proveniente de la glucólisis, formar alanina, la cual resulta transportada por la sangre hasta el hígado. En el hígado, la alanina puede convertirse en glucosa por el proceso de gluconeogénesis, la cual puede alcanzar el tejido muscular y conformar así el ciclo de Cahill.

Regulación de la gluconeogénesis

En la regulación de la gluconeogénesis intervienen 2 enzimas fundamentales la pirúvico carboxilasa y la bisfosfofructofosfatasa 1.

La enzima pirúvico carboxilasa resulta activada por elevadas concentraciones de acetil CoA.

La bisfosfofructofosfatasa 1 es la principal enzima reguladora de la gluconeogénesis y su mecanismo de regulación es alostérico siendo sus efectores positivos el ATP y el citrato y sus efectores negativos el AMP, el ADP y la fructosa 2,6-bisfosfato. Como puede apreciarse los efectores alostéricos de esta enzima actúan de modo inverso a como lo hacen, esos mismos efectores, en el caso de la enzima fosfofructoquinasa 1; ello es fundamental en la regulación coordinada de la glucólisis y la gluconeogénesis.

La regulación coordinada de la glucólisis y la gluconeogénesis depende de tales efectos inversos. Así el nivel elevado de AMP o ADP activa la glucólisis y deprime la gluconeogénesis, un efecto opuesto lo provocaría un nivel elevado de ATP.

Por otra parte, la liberación de glucagón, al activar el centro fosfatásico de la enzima bifuncional condiciona que disminuyan los niveles de fructosa 2,6 bisfosfato, lo cual provoca que se deprima la glucólisis al faltar el principal efector alostérico positivo de la enzima marcapaso, la fosfofructoquinasa 1; por el contrario la gluconeogénesis se activaría al decrecer la concentración de un efector negativo de la principal reguladora de esta vía, la bisfosfofructofosfatasa 1. Un efecto inverso se provocaría por la liberación de la hormona insulina.

Incorporación de otras hexosas a la vía glucolítica

La degradación de polisacáridos y oligosacáridos tanto exógenos como endógenos da como productos otros monosacáridos además de la glucosa. Estos monosacáridos experimentan algunas transformaciones iniciales hasta convertirse en algún metabolito de la vía glucolítica, se incorporan entonces a dicha vía y así completan su degradación.

Seguidamente se revisarán las reacciones que permiten la incorporación de la manosa, la galactosa y la fructosa a la vía glucolítica.

Incorporación de la manosa a la vía glucolítica

La manosa es sustrato de al menos una de las hexoquinetas que fosforila a la glucosa. La manosa-6-fosfato producto de dicha reacción se transforma en fructosa-6-fosfato por la acción catalítica de la enzima fosfomanosaisomerasa. La fructosa-6-fosfato es ya un metabolito de la vía glucolítica y por tanto la degradación de la manosa se continúa por dicha vía.

Incorporación de la galactosa a la vía glucolítica

Las reacciones por medio de las cuales la galactosa se incorpora a la vía glucolítica se conocen como vía de Leloir y de manera resumida se muestran en la figura 8.17. Como puede apreciarse la galactoquinasa fosforila a la galactosa y forma galactosa-1-fosfato con consumo de 1 ATP. A continuación la galactosa-1-fosfato, por la acción de la enzima galactosa-1-fosfato UDP-galactosa uridil transferasa reacciona con la UDP-glucosa formándose glucosa-1-fosfato y UDP-galactosa. La galactosa unida al UDP se convierte en UDP-glucosa por la acción de una epimerasa. La glucosa 1 fosfato formada a partir de la galactosa se convierte en glucosa-6-fosfato por la enzima fosfoglucomutasa y de esta forma puede ya incorporarse a la vía glucolítica. Como se verá mas adelante, la falta de la enzima galactosa uridil transferasa provoca una enfermedad molecular, la galactosemia clásica.

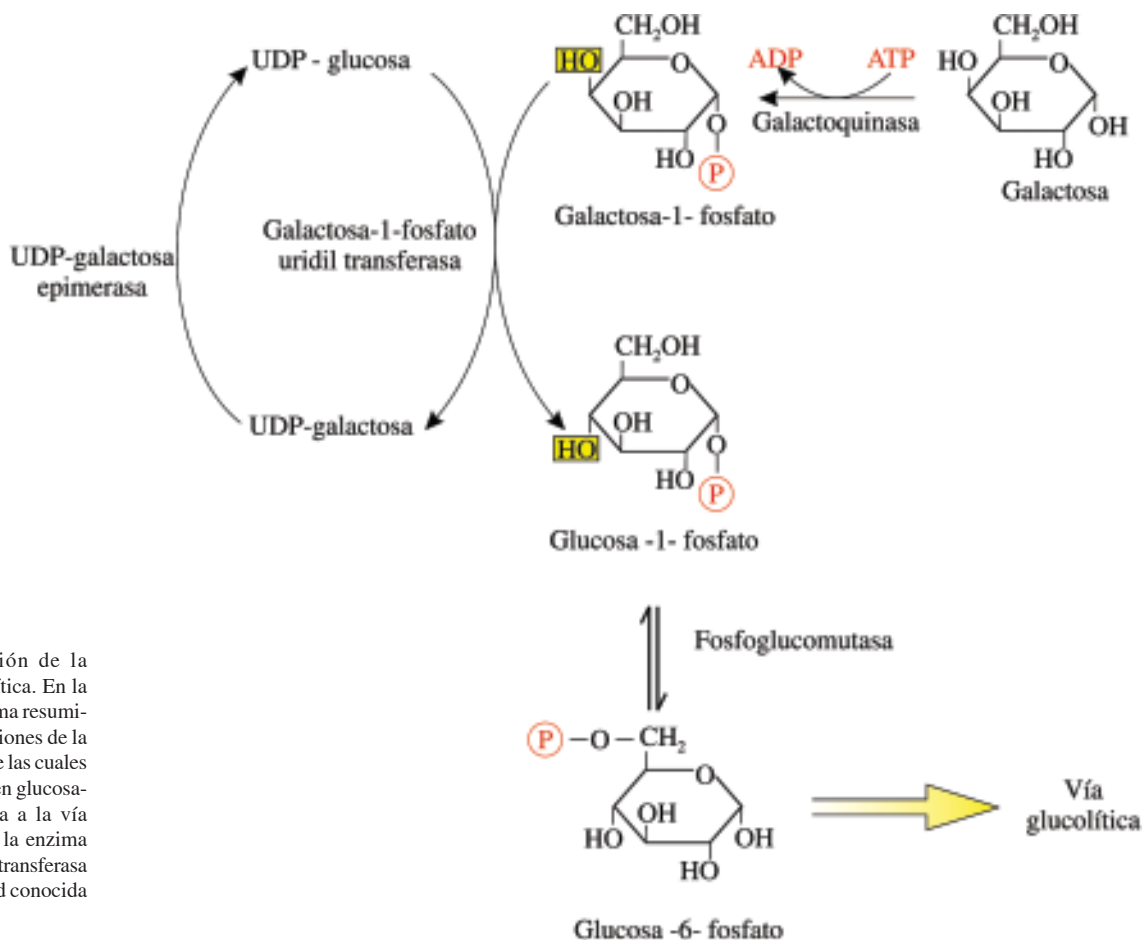


Fig. 8.17. Incorporación de la galactosa a la vía glucolítica. En la figura se presenta, de forma resumida, la secuencia de reacciones de la vía de Leloir por medio de las cuales la galactosa se convierte en glucosa-6-fosfato y se incorpora a la vía glucolítica. El déficit de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa es causa de la enfermedad conocida como galactosemia.

Incorporación de la fructosa a la vía glucolítica

La fructosa mayoritariamente se forma por la degradación de la sacarosa abundante en la dieta humana.

La vía principal de incorporación de la fructosa comienza por su fosforilación por una quinasa específica dando fructosa-1-fosfato la cual es escindida por una aldolasa a dos triosas: fosfodihidroxiacetona y gliceraldehído; este último es fosforilado hasta 3 fosfogliceraldehído por la gliceraldehído quinasa. Estas dos triosas fosfatadas constituyen ya metabolitos intermediarios de la vía glucolítica y por tanto a partir de ellos continúa la degradación de la fructosa. Como puede apreciarse la incorporación de la fructosa elude la reacción fundamental de regulación de la vía glucolítica ya que se incorpora a esta vía justo al final de la primera etapa. El déficit de la fructosa aldolasa provoca la incapacidad para la adecuada utilización de este monosacárido lo cual condiciona la aparición de la enfermedad conocida como intolerancia a la fructosa (Fig. 8.18).

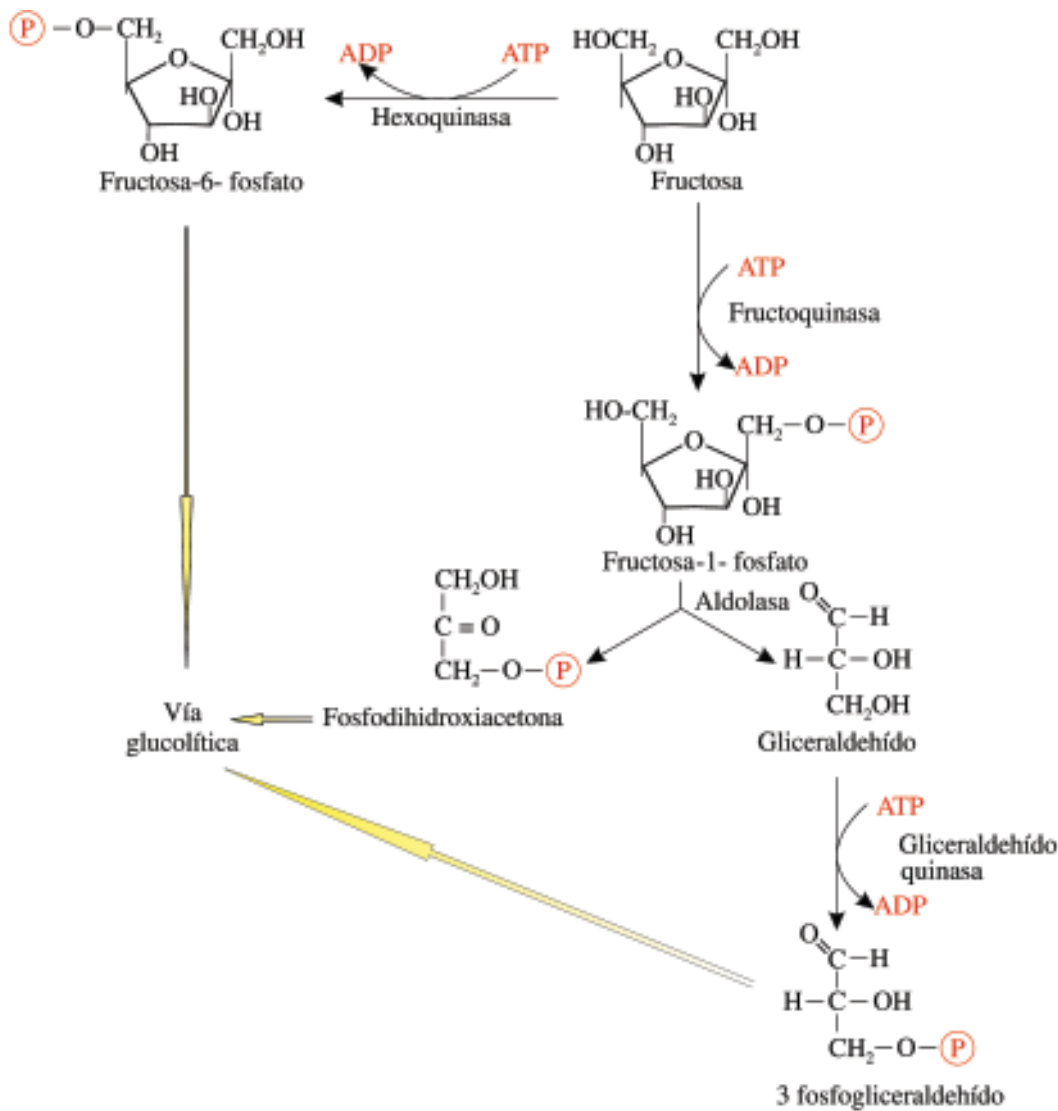


Fig. 8.18. Incorporación de la fructosa a la vía glucolítica. En la figura se observa la secuencia de reacciones por medio de las cuales la fructosa se incorpora a la vía glucolítica.

Como puede apreciarse los tres monosacáridos estudiados se incorporan a la vía glucolítica y por ello experimentan globalmente similares transformaciones que la glucosa.

Ciclo de las pentosas

La vía de oxidación directa de la glucosa o vía del fosfogluconato o ciclo de las pentosas reviste especial importancia en algunos tejidos, como los lipogénicos (hígado y tejido adiposo), eritrocitos, el cristalino y otros. La energía que se libera en el proceso no se conserva en forma de ATP sino de equivalentes de reducción en forma de NADPH. Esta vía consta de dos etapas: la oxidativa, de glucosa-6-fosfato a ribulosa-5-fosfato, y la no oxidativa de ribulosa-5-fosfato a fructosa-6-fosfato + 3 fosfogliceraldehido. Dado que la fructosa-6-fosfato se puede convertir en glucosa-6-fosfato, de esta manera se conforma un ciclo. La segunda etapa se caracteriza por una serie de reacciones de interconversión de monosacáridos de distinto número de átomos de carbono (Fig 8.19).

En la primera etapa las reacciones proceden de la siguiente manera:

La glucosa-6-(P) es convertida en 6 fosfogluconolactona por acción de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En la reacción una molécula de NADP^+ se convierte en NADPH.H^+ . En el paso siguiente esta lactona experimenta una hidrólisis por la acción catalítica de una lactonasa y se produce ácido 6 fosfogluconico. Una descarboxilación con la participación de la enzima 6 fosfogluconico deshidrogenasa rinde ribulosa-5-fosfato y se forma otra molécula de NADPH.H^+ .

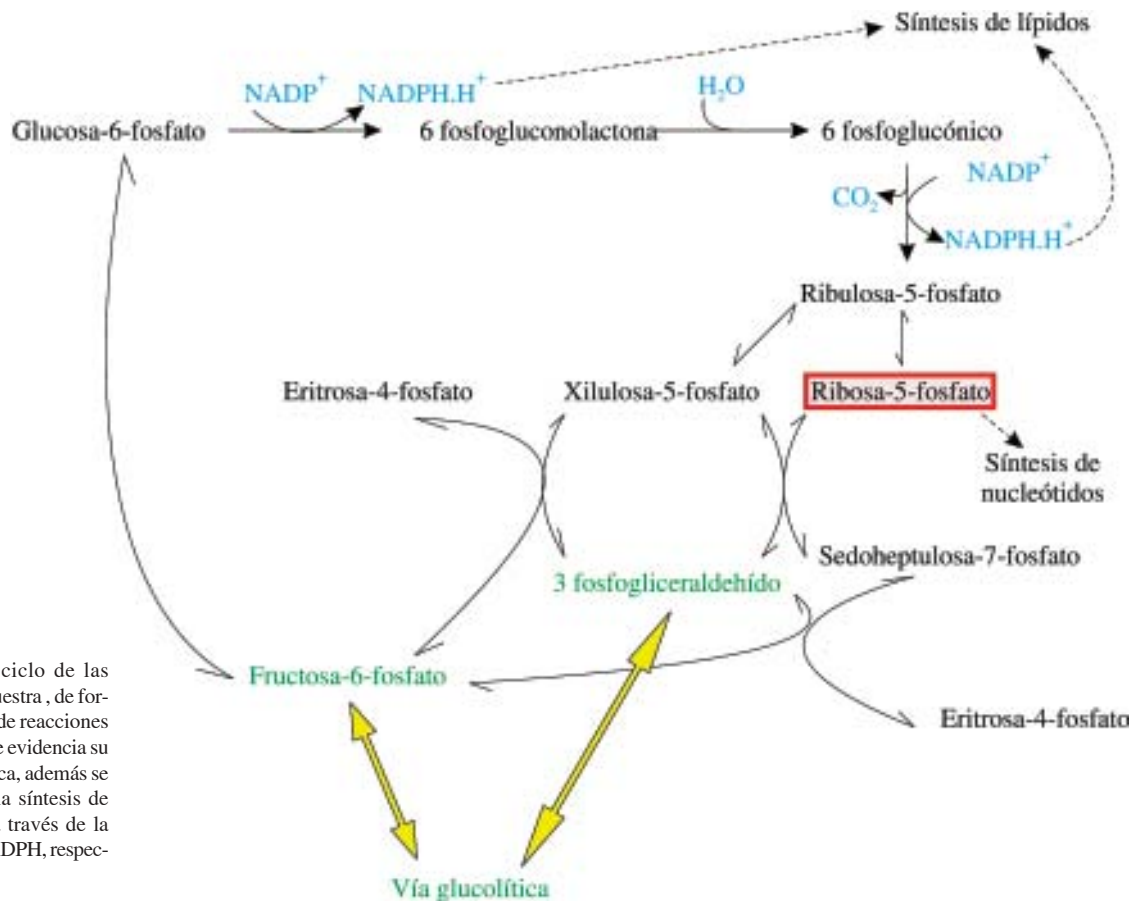


Fig. 8.19. Resumen del ciclo de las pentosas. En la figura se muestra, de forma resumida, la secuencia de reacciones del ciclo de las pentosas y se evidencia su relación con la vía glucolítica, además se indican los vínculos con la síntesis de nucleótidos y de lípidos a través de la ribosa-5-fosfato y de los NADPH, respectivamente.

En la segunda etapa el proceso es como sigue:

La fosfopentosa isomerasa interconvierte las 2 pentosas: 5 fosforibulosa y ribosa-5 fosfato

Las reacciones subsiguientes del ciclo se caracterizan por la interconversión de monosacáridos de número de átomos de carbono distintos. En esta etapa son fundamentales 2 tipos de enzimas transcetolasa y la transaldolasa que catalizan la transferencia de unidades bicarbonadas y tricarbonadas, respectivamente.

La enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es la principal reguladora de la vía y depende principalmente de los niveles de NADP⁺. Además el NADPH compite con el NADP⁺ por la unión a la enzima, así como el ATP lo hace con la glucosa-6-fosfato. Todo ello permite que la velocidad del ciclo de las pentosas esté acoplado a la utilización del NADPH en los diferentes procesos en los cuales el mismo participa. La importancia de este ciclo descansa principalmente en la formación de equivalentes de reducción en forma de NADPH, los cuales serán utilizados en la síntesis reductora de diversos tipos de lípidos, y en la obtención de ribosa-5-fosfato, sustancia precursora en la síntesis de nucleótidos.

Especificidades hísticas en el metabolismo de los glúcidos

La significación biológica de los diferentes procesos del metabolismo glucídico está estrechamente relacionado con la especialización hística. Así el metabolismo del glucógeno es relevante en el hígado y el músculo; sin embargo existen diferencias entre ambos tejidos, el hepático contribuye de forma marcada en el mantenimiento de la glucemia en períodos interalimentarios, en tanto que el muscular aporta glucosa-6-fosfato utilizable por el propio tejido como fuente de energía durante el ejercicio físico.

La glucólisis es un proceso que ocurre en la inmensa mayoría de los tejidos, pero también presenta especificidades hísticas. Para el cerebro es el metabolito principal para la obtención de energía y ocurre siempre en condiciones aerobias. Por el tipo de GLUT (1 y 3) y la isoenzima hexoquinasa presentes en este tejido la entrada de glucosa se facilita aún en condiciones de bajas concentraciones relativas de glucosa sanguínea. En el eritrocito la glucólisis ocurre siempre en condiciones anaerobias dado que esta célula carece de mitocondrias y por tanto de los procesos de la respiración celular.

El músculo, en condiciones de reposo, utiliza con preferencia la degradación de ácidos grasos y no de glucosa y en esta condición la glucosa que entra a este tejido principalmente se almacena en forma de glucógeno. Para la obtención de la energía que precisa en el ejercicio físico, utiliza la glucosa como fuente de energía, y la glucólisis puede ocurrir en condiciones aerobias o anaerobias dependiendo del tipo de ejercicio físico que se desarrolle.

En el tejido adiposo, la glucólisis ocurre fundamentalmente en condiciones de hiperglucemia y esencialmente su función es el aporte de precursores para la síntesis de triacilglicérolos (TAG).

El hígado, es el órgano esencial en el mantenimiento de la glucemia en el organismo. Sus GLUT con alta K_M para la glucosa permiten su entrada solo en condiciones de elevada concentración de glucosa en sangre. Además, la principal hexoquinasa expresada en este tejido, la hexoquinasa IV o glucoquinasa, presenta también alta K_M para su sustrato y es inducida por la insulina (que solo se libera en hiperglicemia), de modo que la entrada y fosforilación de la glucosa en este tejido está favorecida en condiciones de elevada concentración de glucosa sanguínea. El destino principal de la glucosa en el hepatocito es la síntesis de glucógeno, así se almacena energía mediata en condiciones de abundancia de glucosa que será utilizada cuando disminuyan los niveles de glucosa en sangre. La glucólisis en hígado fundamentalmente provee precursores para la síntesis de triacilglicérolos (Fig. 8.20).

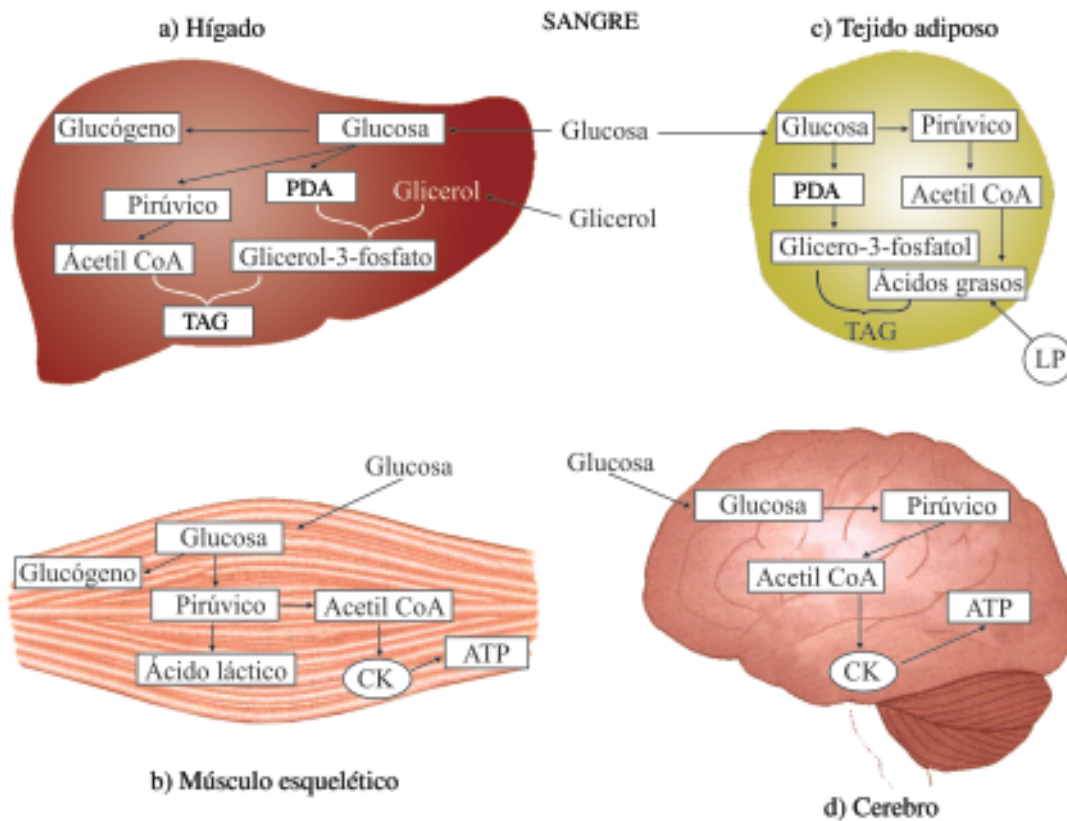


Fig. 8.20. Procesos del metabolismo glucídico favorecidos en hiperglucemia en diferentes tejidos. a) Hígado: se favorece la glucogénesis. La glucólisis en estas condiciones provee precursores para la síntesis de TAG. b) Tejido adiposo: La entrada de glucosa está favorecida y permite la formación de precursores para la síntesis de TAG. c) Músculo esquelético. En reposo se favorece la síntesis de glucógeno; en ejercicio la glucólisis aerobia o anaerobia en dependencia del tipo de ejercicio. d) Cerebro: degrada la glucosa en condiciones aerobias y así obtiene la energía que precisa. PDA: fosfodihidroxiacetona; TAG: triacilglicerol; CK: ciclo de Krebs; LP: lipoproteínas.

En condiciones de hipoglucemia, el hígado aporta glucosa a la sangre por los procesos de glucogenólisis y gluconeogénesis, contribuyendo así al mantenimiento de la glucemia.

El hígado y también el tejido adiposo, ambos lipogénicos, presentan alta actividad del ciclo de las pentosas que aporta cofactores reducidos en forma de NADPH para la síntesis lipídica. Por esta misma vía, el hígado garantiza la obtención de ribosa-5-fosfato, precursora de la síntesis de nucleótidos, proceso muy activo en este tejido (Fig. 8.21).

Alteraciones del metabolismo de los glúcidos

Existen evidencias de diversas enfermedades por alteraciones en el metabolismo de los glúcidos. A manera de ejemplos trataremos los aspectos más relevantes desde el punto de vista bioquímico de algunas de estas.

Glucogenosis

Las glucogenosis son enfermedades que se caracterizan por el almacenamiento de glucógeno en distintos tejidos, se conocen alrededor de 12 tipos de glucogenosis; la mayoría afectan al hígado y a veces también al músculo esquelético y cardíaco. La causa del almacenamiento de este polisacárido se debe a errores congénitos del metabolismo por déficit de alguna de las enzimas que intervienen en su síntesis o en su degradación. Estas enfermedades son por tanto hereditarias y se transmiten con carácter autosómico recesivo, con excepción de una de ellas (la tipo IXb), que es recesiva ligada al sexo.

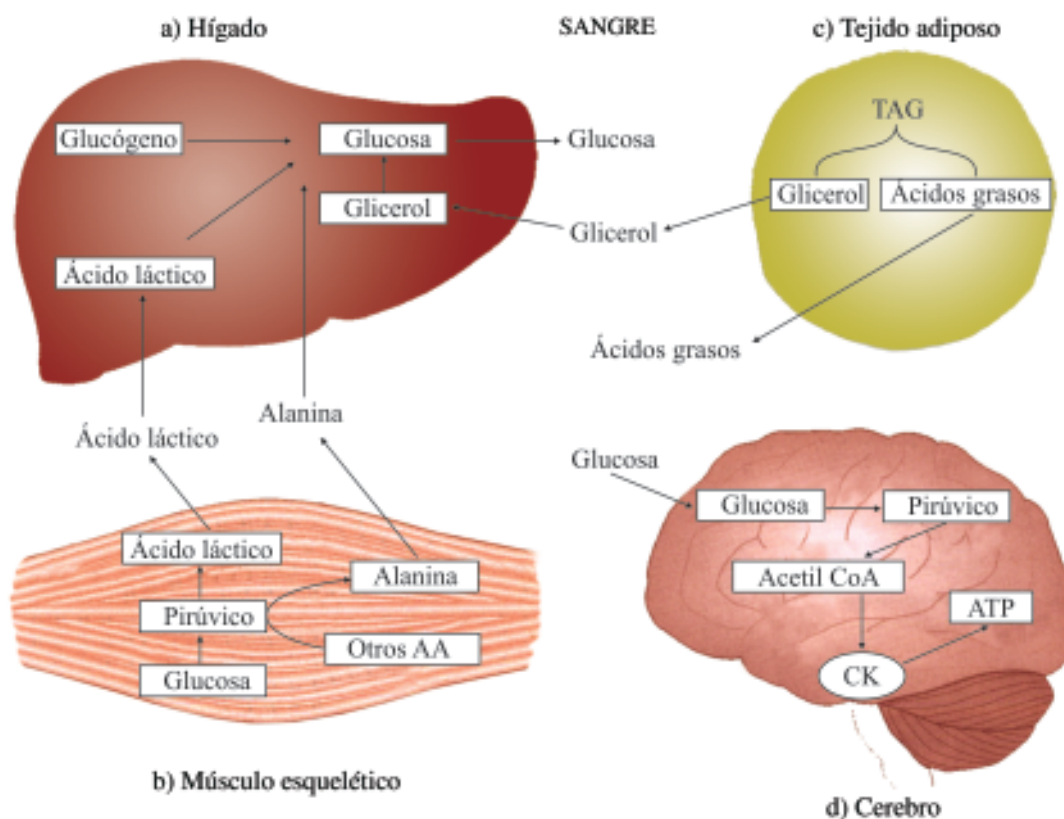


Fig. 8.21. Procesos del metabolismo glucídico favorecidos en hipoglucemia en diferentes tejidos. a) Hígado: se favorece la glucogenólisis y la gluconeogénesis lo que permite el paso de glucosa a la sangre. b) Tejido adiposo: Se encuentra limitada la entrada de glucosa, se activa la lipólisis y pasan ácidos grasos a la sangre y glicerol que en el hígado es un precursor de la gluconeogénesis. c) Músculo esquelético. El lactato formado por la glucólisis anaerobia pasa a la sangre y en el hígado su destino es la formación de glucosa; los aminoácidos que se obtienen por la proteólisis se transaminan con el pirúvico formando alanina que pasa a la sangre y en el hígado constituye un precursor de la gluconeogénesis. d) Cerebro: aún con niveles relativamente bajos de glucosa en sangre, por su GLUT y su isoenzima hexoquinasa I mantiene la glucólisis obteniendo la energía que requiere, a no ser que la hipoglucemia sea mantenida, en cuyos casos se experimentan adaptaciones metabólicas que le permiten el empleo de otros combustibles.

La enfermedad que trataremos aquí, por ser la más común, es la glucogenosis tipo I conocida también como enfermedad de von Gierke. Esta glucogenosis es causada por el déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa tanto en hígado como en el intestino y el riñón.

Las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad son: hipoglicemia, hepatomegalia, acidemia láctica, hiperlipemia, hiperuricemia y gota.

La hipoglucemia se explica ya que al faltar la glucosa-6-fosfatasa no puede desfosforilar la glucosa-6-fosfato y así por tanto no puede salir del hígado y contribuir al mantenimiento de la glicemia. Los aumentos de la concentración de la glucosa-6-fosfato en el hepatocito inhiben la glucogenólisis y la gluconeogénesis, ya que como se recordará esta enzima interviene en ambos procesos; se favorecerá, por el contrario, la glucogénesis activada la enzima glucógeno sintasa por esos niveles elevados de glucosa-6-fosfato. Todo ello trae como consecuencia un incremento de glucógeno en el hígado lo que aumenta el tamaño del órgano provocando la hepatomegalia.

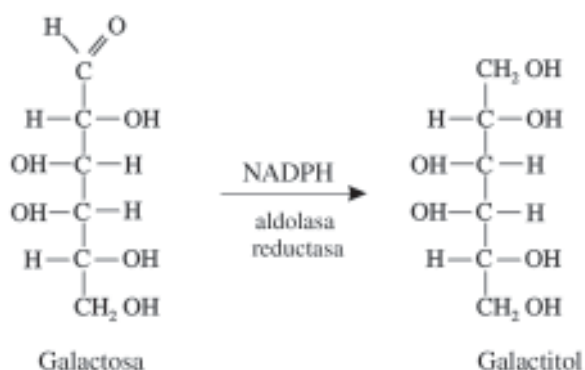
El aumento de ácido láctico en sangre (lacticidemia), se debe a la pérdida de la capacidad del hígado de utilizar este metabolito formado en la glucólisis muscular y eritrocitaria como precursor de la síntesis de glucosa en el proceso de gluconeogénesis. Por otra parte, la movilización de lípidos, triacilglicerol del tejido adiposo, aumenta debido a la hipoglucemia mantenida, y por ello se presenta el aumento de ácidos grasos no esterificados en sangre (hiperlipemia). Además, se constata un aumento de la degradación de purinas, lo que conduce a la hiperuricemia y a la gota.

La galactosemia clásica

La galactosemia clásica es causada por el déficit de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa. Entre las manifestaciones clínicas de esta enfermedad se encuentran: hipoglicemia, cataratas, retraso mental, hepatomegalia y subíctero, aminoaciduria, vómitos, no adecuado aumento de peso, hepatoesplenomegalia, entre otras.

La acumulación en el hígado de galactosa-1-fosfato inhibe competitivamente a la enzima fosfoglucomutasa, lo que deprime severamente la glucogenólisis, y provoca la hipoglucemia que puede llegar a ser grave especialmente ante una sobrecarga de galactosa. También provoca la acumulación de glucógeno, lo que explica la hepatomegalia y en general el daño hepático.

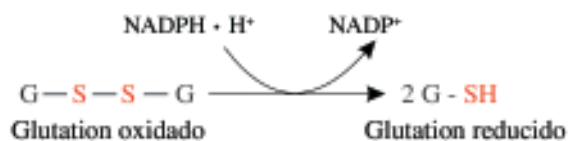
La catarata parece producirse por la formación excesiva de galactitol, el cual se forma según la reacción que se muestra a continuación y que condiciona un incremento de la entrada de agua al cristalino que lleva a la aparición de cataratas.



La galactosa 1-fosfato es dañina para el sistema nervioso central y para el hígado. Estos pacientes mejoran su cuadro si se les elimina de la dieta los alimentos que contengan galactosa, la cual no son capaces de utilizar. El azúcar de la leche (la lactosa), está compuesta por glucosa y galactosa, de ahí que a estos niños debe suspenderse la leche materna y proceder a instituirle una alimentación a base de preparados con muy bajos contenidos de galactosa. El tratamiento correcto en el momento oportuno, protege a estos pacientes de las cataratas y de los daños mentales marcados.

Déficit de G6PD

La enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la primera enzima y la principal reguladora del ciclo de las pentosas. Se han determinado alrededor de 300 variantes de esta enzima electroforéticamente. El déficit, especialmente, de algunas de estas variantes, provoca una enfermedad que se manifiesta por alteración en los hematíes. Los NADPH formados en el ciclo de las pentosas constituyen la única fuente de este cofactor reducido en los eritrocitos y se requieren para mantener el tripéptido glutatión (capítulo 5) en su forma reducida, ya que la enzima que participa en su reducción utiliza el NADPH:



El glutatión reducido protege a los eritrocitos de la acción de agentes oxidantes. La enzima glutatión peroxidasa descompone el H_2O_2 , evitando así el estrés oxidativo. Por esta razón en las personas que padecen esta patología, la carencia de NADPH en los eritrocitos condiciona, que si el individuo se expone a agentes oxidantes, se produzca la peroxidación de varias moléculas lipídicas de la membrana del eritrocito, la precipitación

de la hemoglobina y se produzca hemólisis, la cual puede ser intensa si se mantiene la exposición a estos agentes oxidantes. Las manifestaciones clínicas pueden ir desde anemia discreta hasta hemoglobinuria, íctero hemolítico, shock e incluso la muerte. Es de destacar que si estos pacientes no se exponen a agentes oxidantes pueden pasar la vida sin sospechar que padecen esta enfermedad.

En la Tabla 8.1 se relacionan algunas de las sustancias oxidantes capaces de provocar el cuadro clínico en los pacientes con déficit de G6PD.

Tabla 8.1. Drogas con acción oxidante que no deben administrarse a pacientes con déficit de G6PD.

Acetanilidina	Pentaquina
clorhidrato de clonidina	Primaquina
Azul de toluidina	Sulfacetamida
Azul de metileno	Sulfanilamida
Fenilhidracina	Sulfametatoxazole
Naftaleno	Sulfapiridina
Niridazol	Tiazolesulfone
Nitrofurantoína	Trinitrotolueno

Resumen

El mantenimiento de la concentración de glucosa en sangre (glucemia) es fundamental para el organismo especialmente para algunos tejidos que dependen de este compuesto para la obtención de energía metabólica como el cerebro. La homeostasis de la glucemia se mantiene por el balance entre los procesos que aportan y sustraen glucosa a la sangre. La absorción intestinal, la glucogenólisis y la gluconeogénesis son procesos que aportan este metabolito a la sangre, en tanto que la glucogénesis y la glucólisis lo sustraen.

La glucogénesis es el proceso mediante el cual se sintetiza glucógeno cuya función es el almacenamiento de energía mediata principalmente en hígado y músculo. Este proceso ocurre en el citosol de dichos tejidos y su precursor activo es la UDP-glucosa. En la síntesis de este polisacárido intervienen la glucógeno sintasa y la enzima ramificante; la primera de estas enzimas cataliza la formación de los enlaces glicosídicos α 1-4 de las cadenas lineales y la ramificante forma los enlaces glicosídicos α 1-6 de los puntos de ramificación. La glucógeno sintasa es la principal enzima reguladora de la vía y su mecanismo de regulación es covalente por fosforilación-desfosforilación siendo la forma desfosforilada la forma activa aunque a elevadas concentraciones de glucosa-6-fosfato la forma fosforilada puede ganar en actividad.

La degradación del glucógeno se lleva a cabo mediante el proceso de glucogenólisis. La principal enzima de esta vía, la glucógeno fosforilasa escinde los enlaces α 1-4 glicosídicos fosforolíticamente de manera que el producto que se obtiene es glucosa-1-fosfato. Los puntos de ramificación se hidrolizan por acción de la enzima desramificante rindiendo glucosa libre. El producto principal de la glucogenólisis la glucosa-1-fosfato es convertida en glucosa-6-fosfato por la acción de la fosfoglucomutasa. En el hígado la glucosa-6-fosfato es hidrolizada por la acción catalítica de la glucosa-6-fosfatasa dando como productos glucosa libre y Pi, la glucosa libre puede pasar a la sangre contribuyendo al mantenimiento de la glucemia especialmente en períodos interalimentarios y durante el ayuno de corta duración. El tejido muscular, por carecer de la enzima glucosa-6-fosfatasa, no libera glucosa a

la sangre y en su lugar la glucosa-6-fosfato formada por la glucogenólisis muscular es utilizada con fines energéticos durante la realización de ejercicios físicos.

La glucólisis es una vía universal en la que se degrada la glucosa y la función principal de este proceso es el rendimiento energético en forma de ATP. Por medio de esta vía la glucosa se convierte en ácido pirúvico, el cual en dependencia de las condiciones anaeróbicas o aeróbicas en que proceda, se convertirá en ácido láctico o acetil CoA, respectivamente; en este último caso el acetil CoA formado se incorporará a los procesos de la respiración celular. El rendimiento energético de la glucólisis dependerá, por tanto, de las condiciones en que esta se lleve a cabo: en anaerobiosis rinde solamente 2 ATP, en tanto que en condiciones aeróbicas se formarán 32 ATP.

La principal enzima reguladora de la glucólisis es la fosfofructoquinasa 1, la cual presenta mecanismo de regulación alostérico siendo sus efectores positivos el AMP, el ADP y la fructosa 2,6 bisfosfato y sus efectores negativos el ATP y el citrato.

El otro proceso que aporta glucosa a la sangre es la gluconeogénesis, el cual consiste en la formación de glucosa a partir de compuestos no glucídicos como el ácido láctico, el glicerol y algunos aminoácidos. Ocurre en la matriz mitocondrial y el citosol del hígado y en menor cuantía en el riñón. Este proceso se lleva a cabo por la inversión de la mayoría de las reacciones de la glucólisis excepto en el caso de las reacciones irreversibles de la vía glucolítica, las cuales se eluden con la participación de otras enzimas que conforman 3 rodeos metabólicos. La principal enzima reguladora de la gluconeogénesis es la bisfosfofructofosfatasa 1; esta enzima presenta regulación alostérica y sus efectores positivos son el ATP y el citrato y los negativos el AMP, el ADP y la fructosa 2,6 bisfosfato.

Una enzima bifuncional es la responsable de la formación de la fructosa 2,6 bisfosfato a partir de fructosa-6-fosfato por su centro activo de fosfofructoquinasa 2 y por su centro activo de bisfosfofructofosfatasa 2 reconvierte la fructosa 2,6 bisfosfato en fructosa-6-fosfato. Esta enzima bifuncional se regula de forma covalente, su fosforilación favorecida por la liberación de glucagón activa el centro fosfatásico lo que conlleva a la disminución de los niveles de fructosa 2,6 bisfosfato lo que trae como consecuencia la activación de la gluconeogénesis al disminuir los niveles de este efector negativo de la principal enzima reguladora de esta vía y se deprime la glucólisis por falta de efector positivo de su enzima reguladora principal. Por el contrario, la acción de la insulina favorece la activación del centro activo con acción quinásica, se incrementa así la formación de la fructosa 2,6 bisfosfato con lo que se activa la glucólisis y se deprime la gluconeogénesis.

El ciclo de las pentosas es una vía de oxidación directa de la glucosa que reviste especial importancia en algunos tejidos como los lipogénicos (hígado y tejido adiposo) y en el eritrocito, entre otros. Esta vía no aporta ATP y la energía que rinde se almacena en forma de cofactores reducidos (NADPH). Mediante este proceso se aportan cofactores reducidos para la síntesis de ácidos grasos y colesterol y además se forma ribosa-5-fosfato necesaria para la síntesis de nucleótidos. La principal enzima reguladora de esta vía es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa la cual se activa por elevadas concentraciones de NADP⁺, en tanto que se inactiva si se elevan las concentraciones de NADPH.

Los otros monosacáridos formados en el proceso degradativo de polisacáridos y disacáridos exógenos y endógenos se incorporan a la vía glucolítica después de experimentar algunas transformaciones iniciales hasta convertirse en algún o algunos de los metabolitos intermediarios de la glucólisis.

Existen diversas alteraciones del metabolismo de los glúcidos de los cuales se revisaron en este capítulo, a manera de modelos, la intolerancia a la lactosa, la glucogenosis tipo I, la galactosemia y el déficit de G6PD.

La intolerancia a la lactosa por déficit de la disacaridasa lactasa en una patología que se presenta con relativa frecuencia en lactantes, su tratamiento requiere de eliminación de la leche y el suministro de una dieta sustitutiva.

La glucogenosis tipo I o enfermedad de von Gierke se debe al déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa en hígado, riñón e intestino. Al faltar esta enzima la glucosa-6-fosfato formada en el hígado en los procesos de glucogenólisis y gluconeogénesis no puede separar su grupo fosfato y por tanto está impedida de incorporarse a la sangre lo que explica la hipoglucemia interalimentaria que presentan estos enfermos. El incremento de la concentración de la glucosa-6-fosfato inhibe la glucogenólisis e incluso activa la glucogénesis por lo que se acumula glucógeno que provoca el aumento de tamaño del hígado, es decir, la hepatomegalia. En esta enfermedad se presenta, además, hiperlipemia, aciduria láctica entre otros síntomas.

El déficit de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa es la causa de la galactosemia clásica. Esta enfermedad cursa con hipoglucemia que puede ser muy severa si se ingieren alimentos que contengan galactosa. A partir de la galactosa se forma en los tejidos la galactosa-1-fosfato que inhibe la fosfoglucomutasa hepática, se acumula glucosa-1-fosfato, se inhibe la glucogenólisis lo que provoca la hipoglicemia. Se considera que la propia galactosa-1-fosfato resulta tóxica para el sistema nervioso central y de hecho el retardo mental es una de las manifestaciones de esta patología. También el cuadro clínico se acompaña de cataratas provocadas por la formación de galactitol en el cristalino a partir de galactosa. En el tratamiento de estos pacientes es esencial limitar en su dieta todos los alimentos que contengan galactosa.

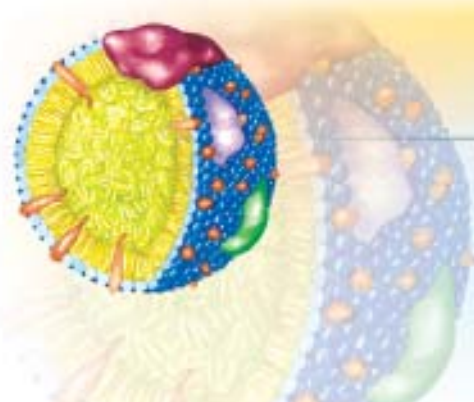
El déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se manifiesta con cuadros de hemólisis por la carencia de NADPH formados en esta vía y que son necesarios para mantener el glutatión en su estado reducido y así prevenir el estrés oxidativo provocado por la exposición a agentes oxidantes.

Ejercicios

1. Mencione los procesos que aportan y sustraen glucosa de la sangre.
2. Para los procesos de glucogénesis, glucogenólisis, glucólisis y gluconeogénesis, responda los aspectos que se relacionan a continuación:
 - a) función del proceso.
 - b) localización celular e hística del proceso.
 - c) importancia biológica.
 - d) precursor inicial y producto o productos finales.
 - e) consideraciones energéticas del proceso.
3. En condiciones de hipoglucemia se libera la hormona glucagón, debido a su acción se incrementan los niveles de AMPc intracelular. Fundamente cómo se encontrarán los siguientes procesos en esta condición y sus consecuencias para la glucemia:
 - a) glucogénesis.
 - b) glucogenólisis.
 - c) glucólisis.
 - d) gluconeogénesis.

4. En condiciones de hiperglucemia, se libera la hormona insulina. Esta hormona, entre otros efectos, activa enzimas con acción de proteínas fosfatasa que catalizan la separación del grupo fosfato de enzimas con modulación covalente por fosforilación-desfosforilación. Argumente cómo se encontrarán los siguientes procesos en tal condición y refiérase a sus consecuencias para la glicemia:
 - a) glucogénesis.
 - b) glucogenólisis.
 - c) glucólisis.
 - d) gluconeogénesis.
 - e) ciclo de las pentosas.
5. Explique, la acción y el mecanismo de regulación de la enzima bifuncional. Apóyese en un esquema para su explicación.
6. Analice para los tejidos que se mencionan a continuación, cómo estará la entrada, fosforilación inicial y el destino metabólico ulterior de la glucosa en la condición de concentraciones relativamente bajas de glucosa en sangre:
 - a) hígado.
 - b) músculo.
 - c) cerebro.
 - d) tejido adiposo.
7. Analice para los tejidos que se mencionan a continuación, cómo estará la entrada, fosforilación inicial y el destino metabólico ulterior de la glucosa en la condición de hiperglucemia:
 - a) hígado.
 - b) músculo.
 - c) cerebro.
 - d) tejido adiposo.
8. Fundamente la causa por la que a los pacientes con déficit de lactasa se les indique la suspensión de la ingestión de la leche.
9. Justifique la hipoglucemia que se presenta en las siguientes enfermedades:
 - a) galactosemia clásica.
 - b) glucogenosis tipo I o enfermedad de von Gierke.
10. Argumente la causa del estrés oxidativo en pacientes que presentan déficit de G6PD y se exponen a agentes oxidantes.

Metabolismo de los lípidos



El hombre ingiere diariamente cantidades variables de lípidos. La mayoría de estos pueden ser sintetizados en el propio organismo, con la excepción, de los ácidos grasos esenciales y las vitaminas liposolubles que son requerimiento obligado de ingestión. En este capítulo se estudiarán los procesos de digestión y absorción de los lípidos de la dieta, su transporte en sangre y las diferentes vías metabólicas de síntesis de triacilglicerolos y colesterol así como de degradación de los triacilglicerolos.

Digestión y absorción de los lípidos de la dieta. Papel de las sales biliares en la digestión de los lípidos

Los lípidos de la dieta están constituidos por una mezcla heterogénea de estos compuestos, provenientes de diversos alimentos de origen animal y vegetal, la mayor parte de los cuales, son moléculas complejas, por lo que requieren ser hidrolizadas para que sus componentes sean absorbidos por la mucosa intestinal.

Digestión

Los triacilglicerolos o triacilglicéridos (grasas) (TAG) constituyen como promedio 90% de los lípidos que se ingieren en la dieta (60 a 150 g/día); el otro 10% corresponde a fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol, ácidos grasos libres y pequeñas cantidades de vitaminas liposolubles (A, D, E, K). Además por la bilis se segrega colesterol (1 a 2 g) y lecitina (7 a 22 g). Las enzimas digestivas de los diferentes lípidos complejos son proteínas hidrosolubles, y la digestión se lleva a cabo en interfases lípido-agua. La velocidad de este proceso, depende entonces del área superficial de la interfase.

Las sales biliares tienen un importante papel en este proceso de digestión y se forman a partir de los ácidos biliares. Los ácidos biliares pueden ser primarios o secundarios. Los primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico)

se sintetizan en los hepatocitos a partir del colesterol, tienen un proceso de conjugación con glicina y taurina y se excretan a la bilis en forma de sales. Estas sales biliares poseen una acción detergente que permite desintegrar los glóbulos de grasa hasta un tamaño minúsculo, formando complejos denominados micelas que ayudan tanto en proceso de digestión como en la absorción de ácidos grasos, colesterol y otros lípidos.

La mayor parte de las grasas alimentarias las constituyen los triacilgliceroles. Las enzimas digestivas de los TAGs son lipasas (hidrolasas) que se vierten a la luz del tubo digestivo) y al hidrolizarlas dan como resultado ácidos grasos y monoacilglicéridos.

A diferencia de cómo se planteaba hasta épocas recientes, el proceso digestivo de los triglicéridos dietarios, comienza desde la cavidad bucal y se inicia con la actividad de la lipasa lingual, (también conocida como esterasa pregástrica o lipasa salival). La lipasa lingual se secreta en baja cantidad en forma constante. Sin embargo, ante la presencia del alimento en la boca (factor mecánico) y/o por estimulación parasimpática (factor neurológico), la enzima es secretada en gran cantidad en la cavidad bucal. Esta lipasa actúa sobre el bolo alimentario en su tránsito hacia el estómago y también durante la permanencia del alimento en este órgano. El pH óptimo de la lipasa lingual es de 4,5 pero su actividad comienza a pH = 2 y aún es activa a pH = 7,5. La enzima no es inactivada por la actividad proteolítica de la pepsina gástrica, por lo cual sigue actuando en la cavidad gástrica. Además se ha descrito una lipasa gástrica secretada por la mucosa de este órgano. Sus características estructurales y catalíticas son similares a la de la lipasa lingual y por lo general se les considera a ambas enzimas como una sola unidad estructural e hidrolítica. Se plantea que entre ambas son responsables de 10 a 30% de la digestión de los triacilgliceroles de origen alimentario. Este proceso continúa en el intestino con la acción de la lipasa de origen pancreático que es segregada hacia la luz intestinal y se considera la principal enzima en el aspecto cuantitativo de la digestión.

En los recién nacidos, sin embargo, la secreción pancreática de lipasas es todavía baja, y en ellos, la digestión de los TAG se puede realizar con efectividad, gracias a la lipasa lingual, que es ya activa, y a una lipasa presente en la propia leche materna. Se conoce que la leche materna humana contiene una lipasa especial, que puede hidrolizar indistintamente las posiciones 1, 2 y 3, identificadas como lipasa láctea. Esta enzima cuando está presente en la leche es inactiva y solo adquiere actividad después del contacto con las sales biliares en el intestino, por lo cual se le conoce también como lipasa láctea estimulada por las sales biliares. La misma permite a los recién nacidos y a los lactantes hidrolizar totalmente los triglicéridos de la leche materna, aún en ausencia de la lipasa lingual-gástrica y de la lipasa pancreática, lo cual reviste una particular importancia nutricional mientras se alimentan con leche materna.

Los TAG que entran en el intestino se mezclan con la bilis y con posterioridad el peristaltismo intestinal los emulsiona. Esta emulsión es entonces tratada por las lipasas segregadas por el páncreas (lipasa pancreática) tanto en los niños mayores de un año como en los adultos. Esta enzima presenta una activación superficial: su actividad se incrementa al entrar en contacto con la interfase lípido-agua, a través de un complejo con la colipasa pancreática (proteína de 12 kD) en una relación 1:1. La colipasa ayuda a la lipasa a unirse a la interfase, ya que aquella contiene una sección larga de residuos hidrofóbicos que se asocian cerca del centro activo de la lipasa y en la enzima se produce un cambio conformacional que contribuye a realizar su catálisis sobre los TAG.

La lipasa pancreática cataliza la hidrólisis de los ácidos grasos de los triacilgliceroles, de las posiciones 1 y 3, generando 2-monoacilglicéridos y ácidos grasos libres con diferentes longitudes de sus cadenas hidrocarbonadas.

Absorción

La mezcla de ácidos grasos y monoacilglicérol producidos por la digestión de los lípidos, junto con el colesterol y las vitaminas liposolubles, como la A, D, E y K ingeridas en la dieta, se absorben por las células especializadas de la superficie del intestino delgado, en un proceso también facilitado por las sales biliares mediante la formación de micelas. Estas incorporan en su medio, a los productos no polares de degradación de los lípidos y les facilitan el transporte hacia la capa que rodea a las células epiteliales del intestino. Esto es muy importante en aquellas personas que no son capaces de formar cantidad suficiente de ácidos biliares o que se producen obstrucciones en las vías biliares que no permiten su llegada al intestino, no hay una buena digestión ni absorción de los lípidos y se eliminan cantidades importantes de estos en sus heces (esteatorrea), como también sucede con las enfermedades que afectan a la secreción pancreática de las enzimas con actividad de lipasa, como la fibrosis quística y la pancreatitis crónica.

Dentro de las células intestinales, los ácidos grasos forman complejos con una proteína intestinal de unión a estos. A partir de aquí, el destino de los ácidos grasos difiere de acuerdo al número de carbonos. Los ácidos grasos de cadena corta (menos de 10 a 12 carbonos) salen por la membrana baso-lateral por difusión simple, llegan a los capilares venosos del intestino y de allí al hígado por la vena porta. Los que tienen más de 12 carbonos son trasladados al retículo endoplásmico y allí se sintetizan de nuevo los triacilglicérols. Estos resintetizados, el colesterol y los fosfolípidos, son posteriormente incorporados dentro de la mucosa intestinal, a la estructura de un tipo de lipoproteína denominadas quilomicrones, atraviesan la membrana basolateral por exocitosis y llegan a los capilares linfáticos del intestino. De allí, por el conducto torácico, a la vena cava superior y a la circulación general, desde donde alcanzan sucesivamente diversos tejidos como el muscular y el adiposo y finalmente, el hígado, donde son metabolizados por mecanismos que serán estudiados más adelante. Estas estructuras complejas de lipoproteínas son las que dan el aspecto opalescente o lechoso al plasma cuando se le extrae sangre a una persona que ha ingerido, recientemente, una comida rica en grasas.

Aunque la proporción exacta depende de la dieta, se suele aceptar que de 80 a 90% de la absorción de lípidos se hace por vía linfática y de 10 a 20% por vía portal. Este proceso de absorción y reesterificación de los productos de la digestión de los lípidos en la propia mucosa intestinal, los cuales forman lípidos complejos que se integran a apoproteínas específicas y forman los quilomicrones, se ilustra en la figura 9.2.

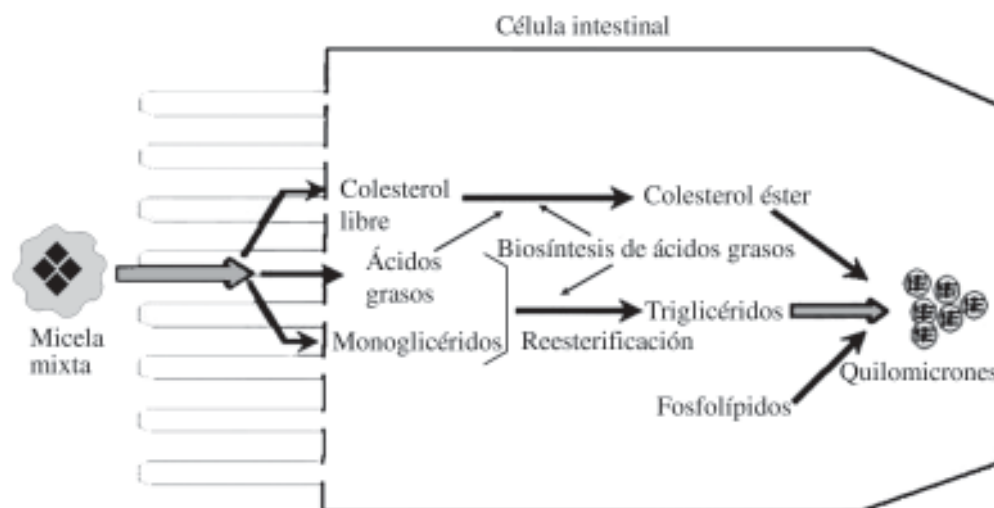
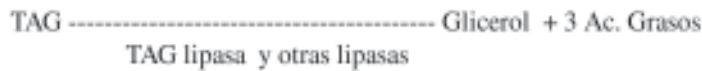


Fig. 9.2. Absorción y reesterificación de los lípidos en el intestino delgado y formación de los quilomicrones.

Lipólisis

La lipólisis es la degradación gradual de los triacilgliceroles almacenados en los tejidos del organismo. Los triacilgliceroles se almacenan, principalmente, en el tejido adiposo, donde ocupan aproximadamente 99 % del peso seco de la célula en una gran vacuola que desplaza a un pequeño huso polar del citoplasma, núcleo y organelos, lo que no significa que no existan en músculo o en hígado, aunque en menores cantidades.

La enzima principal que cataliza la hidrólisis de los triacilgliceroles es una triacilglicerol lipasa denominada lipasa intracelular hormono sensible, que puede estar en dos formas a y b, con diferente grado de actividad catalítica la que conjuntamente con otras lipasas convierte los triacilgliceroles en tres moléculas de ácidos grasos y una de glicerol . La TAG lipasa es una enzima reguladora.



Con los productos de la hidrólisis no se puede resintetizar triglicéridos directamente en el tejido adiposo; para ello se requiere el glicerol fosfato en lugar de glicerol libre que se ha liberado, de modo que este glicerol sale del adipocito y a través de la sangre, llega al hígado donde puede ser activado porque existe la glicerol quinasa, y se forma glicerol 3 fosfato, el cual puede seguir otras vías metabólicas, entre ellas la gluconeogénesis, que aportará glucosa libre a otros tejidos del organismo que la requieren para la obtención de energía, como el cerebro. Los ácidos grasos libres, también pasan a la sangre y se unen a la albúmina sérica, y son transportados a otros tejidos como el músculo, el corazón, y el hígado entre otros, que los utilizan de forma relevante, donde son oxidados, con el rendimiento correspondiente de energía metabolitamente útil (ATP) en condiciones aeróbicas.

Oxidación de los ácidos grasos

Ocurre en rutas metabólicas por las cuales los ácidos grasos se oxidan, con la consiguiente generación de ATP al sistema celular. Existen diferentes tipos de oxidación de los ácidos grasos según sean saturados o insaturados y con variaciones en las reacciones atendiendo a si son de un número par o impar de carbonos. Estudiaremos en este capítulo la beta oxidación de los ácidos grasos saturados de cadena par, los cuales constituyen la mayor parte de los que forman los triacilgliceroles almacenados en el tejido adiposo que constituyen la mayor fuente de energía en nuestro organismo. No obstante los estudiantes interesados, pueden obtener información de los otros procesos en el libro de Bioquímica Médica tomo III Cardellá - Hernández.

Los ácidos grasos que llegan a las células se encuentran inicialmente en el citosol, pero las enzimas de la beta oxidación de ácidos grasos se encuentran en la matriz mitocondrial. Los ácidos grasos son transportados a este organelo a través de varias reacciones enzimáticas, que se pueden observar en la figura 9.3.

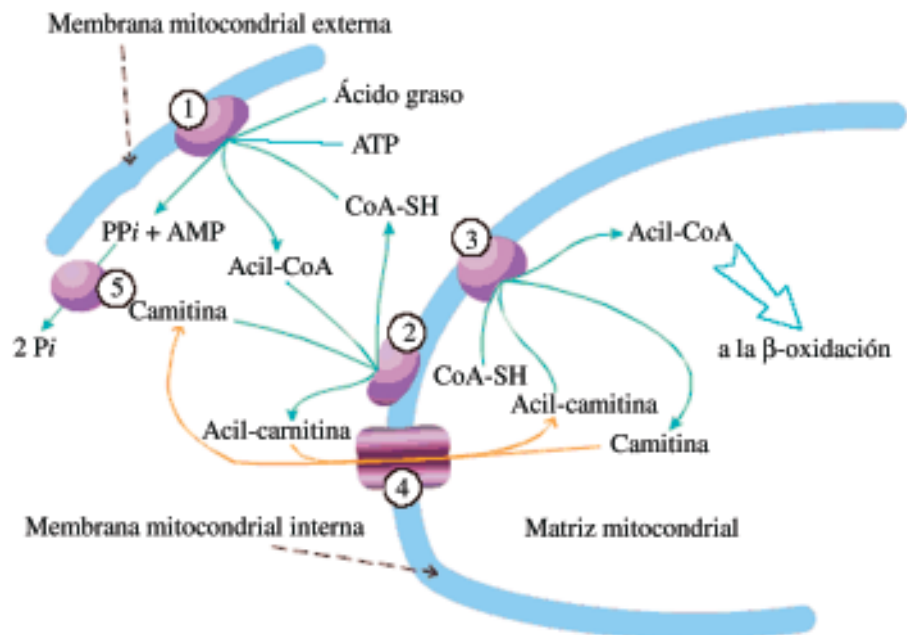


Fig. 9.3. Mecanismo de entrada de los ácidos grasos desde el citosol hacia la matriz mitocondrial.

1. AcilCoA: sintetasa (hay 3 isoenzimas diferentes, especializadas en ácidos grasos de cadenas larga, media y corta, respectivamente).
2. AcilCoA: carnitina aciltransferasa I (cara externa de la membrana mitocondrial interna).
3. AcilCoA: carnitina aciltransferasa II (cara interna de la membrana mitocondrial interna).
4. Transportador carnitina: acilcarnitina.
5. Pirofosfatasa inorgánica.

Transporte de ácidos grasos a la mitocondria

Primera reacción.

1. La primera reacción es catalizada por una familia de isoenzimas presentes en la membrana mitocondrial externa, la Acil-CoA-sintetasa.
2. La enzima cataliza la formación de un enlace tioéster entre el grupo COOH del ácido graso y el grupo tiol de la CoA, para generar un acil-CoA. En forma simultánea se hidroliza ATP a AMP y PPi.
3. Los acil-CoA al igual que el acetil-CoA son compuestos con enlaces de alta energía

Segunda reacción.

1. Participa la carnitina-acil-transferasa, que permite el paso de los ácidos grasos hacia el interior de la mitocondria. Esta enzima ubicada en la cara externa de la membrana interna de la mitocondria facilita la unión transitoria del grupo acil-graso al grupo OH de la carnitina. La acil-carnitina producida es transportada.
2. El éster acil-carnitina ingresa a la matriz mitocondrial por difusión facilitada por el transportador acil-carnitina/carnitina.

Tercera reacción.

1. El grupo acilo es transferido enzimáticamente, desde la carnitina a la coenzima A intra mitocondrial, por la carnitina acil-transferasa II. La enzima se localiza en la cara interna de la membrana mitocondrial interna, donde regenera el acil-CoA.
2. La carnitina liberada vuelve a la cámara externa, a través del transportador carnitina. De esta forma los ácidos grasos activados se encuentran listos para iniciar el proceso de β oxidación dentro de la matriz mitocondrial.

Una vez dentro de la matriz mitocondrial, los ácidos grasos pueden experimentar las reacciones de la beta oxidación.

Beta oxidación de ácidos grasos

Es la degradación oxidativa de los ácidos grasos que ocurre de forma gradual; dicha oxidación se produce a nivel de sus carbonos beta, y se degradan hasta unidades de acetil CoA. Es una vía del metabolismo energético, muy importante en células aeróbicas de diversos organismos de tipo animal y lo es el ser humano, en particular. Los electrones cedidos directamente en la beta oxidación por medio de cofactores reducidos y otros mediante la incorporación del acetil CoA al ciclo de Krebs, pasan a la cadena transportadora de electrones, acoplada a la fosforilación oxidativa donde se produce la síntesis de ATP. Este proceso ocurre en la matriz mitocondrial.

Beta oxidación de ácidos grasos saturados

Se presentan cuatro reacciones enzimáticas que están implicadas en la primera fase de la oxidación de los ácidos grasos.

Primera etapa.

La acil-CoA-deshidrogenasa, produce un enlace doble entre los carbonos alfa y beta (C-2 y C-3), generando un trans 2-enoil-CoA. La enzima utiliza como grupo prostético FAD. Los electrones del FADH₂ son cedidos posteriormente a un transportador electrónico, la flavoproteína transferidora de electrones (ETFP), que permite se formen 1,5 moles de ATP en el proceso de fosforilación oxidativa.

Segunda etapa.

Implica la adición de agua al doble enlace del trans-2-enoil CoA, de esta forma generar la forma L del β-hidroxiacil-CoA. La reacción es catalizada por la enoil-CoA-hidratasa.

Tercera etapa.

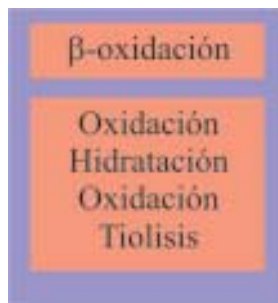
Se produce la deshidrogenación del L-β-hidroxiacil- CoA, para formar el β-cetoacil-CoA, por acción de la β-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa. En esta reacción el NAD⁺ actúa como aceptor de electrones. Posteriormente los electrones son cedidos al complejo I de la cadena respiratoria, que permite la formación de 2,5 moles de ATP en el proceso de fosforilación oxidativa.

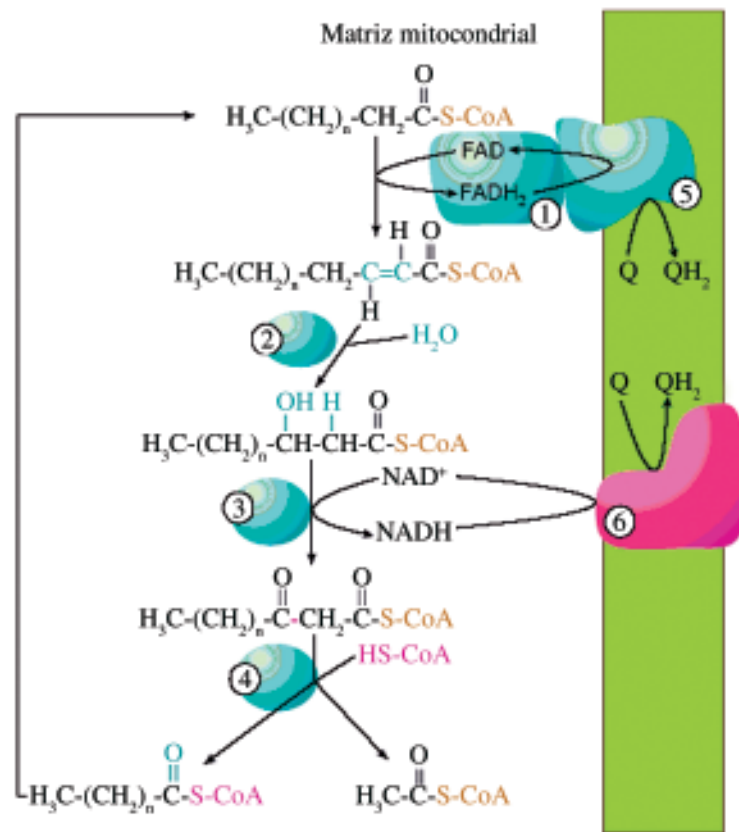
Cuarta etapa.

Fase catalizada por la acil-CoA-acetil-transferasa (tiolasa), que promueve la reacción entre el β-cetoacil-CoA y una CoA libre, y así separar el fragmento carboxilo terminal de 2 carbonos del acetil CoA. Otro producto es un tioéster. Esta reacción se conoce como tiólisis.

En la figura 9.4 se puede observar un esquema general con las reacciones descritas, que se producen en una *vuelta* de la beta oxidación, proceso éste que se repite en ciclos sucesivos hasta la degradación completa del ácido graso.

En resumen, se producen los siguientes tipos de reacciones:





1. Acil-CoA deshidrogenasa
2. *trans*-enoil hidratasa
3. L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa
4. β -cetoacil-CoA Tiolasa (tiolasa)
5. Flavoproteína transferidora de electrones (a la ubiquinona)
6. Complejo respiratorio I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial

Fig. 9.4. Secuencia de reacciones de la beta oxidación de un ácido graso saturado. (una vuelta típica).

Balance energético de la beta oxidación de ácidos grasos.

Liberación del acetil - CoA y formación de ATP. Balance completo con la beta oxidación de un grupo acilo de 16 C (Palmitoil ~ CoA).

En cada vuelta de la beta oxidación de ácido grasos, se libera un acetil CoA, dos pares de electrones (e-) y 4 protones (H⁺), acortándolo en 2 átomos de carbono.



En consecuencia se necesitan 7 vueltas en la beta oxidación para oxidar una molécula de palmitoil-CoA a 8 moléculas de acetil-CoA.

Se forman 4 ATP a partir del FADH₂ y del NADH. H⁺ liberados por cada acetil-CoA (2 C) eliminados, o sea en cada vuelta de la beta oxidación.

Las moléculas de acetil CoA liberadas se incorporan al ciclo de Krebs, el cual debe estar funcionando adecuadamente para poder incorporarlas y oxidarlas, en una secuencia de reacciones que implican la síntesis de 10 ATP por cada molécula de acetil - CoA .

Por lo tanto, realizando las operaciones matemáticas correspondientes tenemos que:

La beta oxidación del Palmitoil-CoA (16 C) produce:

- 8 acetil-CoA (2C)
- 7 FADH₂
- 7 NADH⁺ + H⁺

Por cada FADH₂ que se incorpora a la CTE, se producen 1,5 ATP y por cada NADH. H⁺, 2,5 ATP y por cada acetil-CoA que se incorpora al Ciclo de Krebs, se forman 10 ATP. Por lo tanto, se formarán en total:

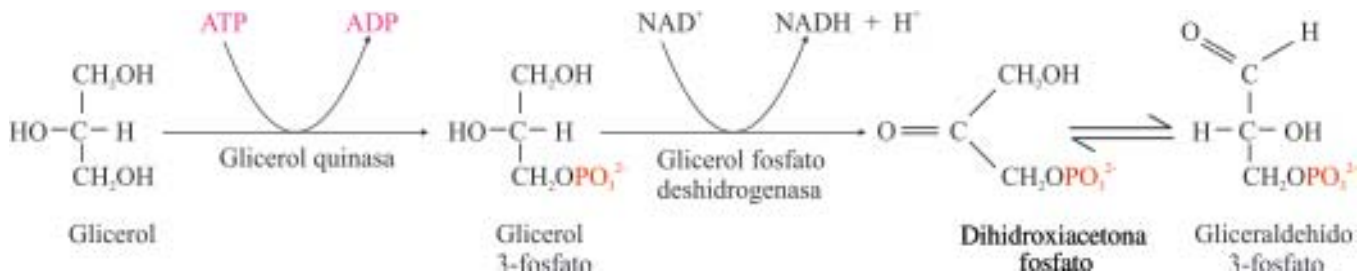
$$7 \times 1,5 \text{ ATP} + 7 \times 2,5 \text{ ATP} + 8 \times 10 \text{ ATP} = 108 \text{ ATP}$$

Si se descuentan los 2 ATP consumidos en la formación del acil CoA serían 106 ATP. Lo cual corresponde, si lo calculamos en moles de ATP, a lo siguiente:

$$7,3 \text{ Kcal/x } 106 \text{ moles de ATP} = 773,8 \text{ moles de ATP/ mol de Palmitoil CoA.}$$

Destino del glicerol formado en la primera etapa de la lipólisis

En el hígado, el glicerol se transforma en triosas fosfatadas que pueden seguir la vía de la gluconeogénesis como fuente de glucosa para otros tejidos del organismo que requieren de energía.



Regulación de la lipólisis

La regulación de la lipólisis, se produce esencialmente a dos niveles: en la degradación inicial de los triacilglicérols en el propio tejido adiposo y a nivel de la entrada de los ácidos grasos a la mitocondria del tejido en que se va a oxidar, donde existen enzimas y transportadores específicos sujetos a regulación como se ha señalado.

La degradación de los triacilglicérols a nivel del tejido adiposo, está regulada por la lipasa intracelular hormona sensible cuya acción hemos descrito. Ante un déficit energético en el organismo como el ejercicio o la hipoglucemia, se producen estímulos en células específicas del sistema endocrino y las hormonas adrenalina y glucagón respectivamente son segregadas por la médula suprarrenal y las células alfa del páncreas. Estas hormonas son encargadas de movilizar las reservas de lípidos del tejido adiposo (células diana, que tienen sus receptores específicos), hacia los órganos y tejidos que requieren de energía (corazón, músculo esquelético e hígado principalmente). En el tejido adiposo, la adrenalina y el glucagón activan la adenilato ciclasa de la membrana del adipocito, produciendo AMPc intracelular. Una proteína quinasa AMPc-dependiente fosforila y activa a la triacilglicérol lipasa, que hidroliza los enlaces ésteres liberando los ácidos grasos y glicerol. Este mecanismo se muestra en un esquema, de la figura 9.5.

Movilización de los lípidos de reserva (triacilglicérols)

En respuesta a señales hormonales (adrenalina y glucagón), los triacilglicérols del tejido adiposo se convierten en ácidos grasos libres que se liberan a la sangre

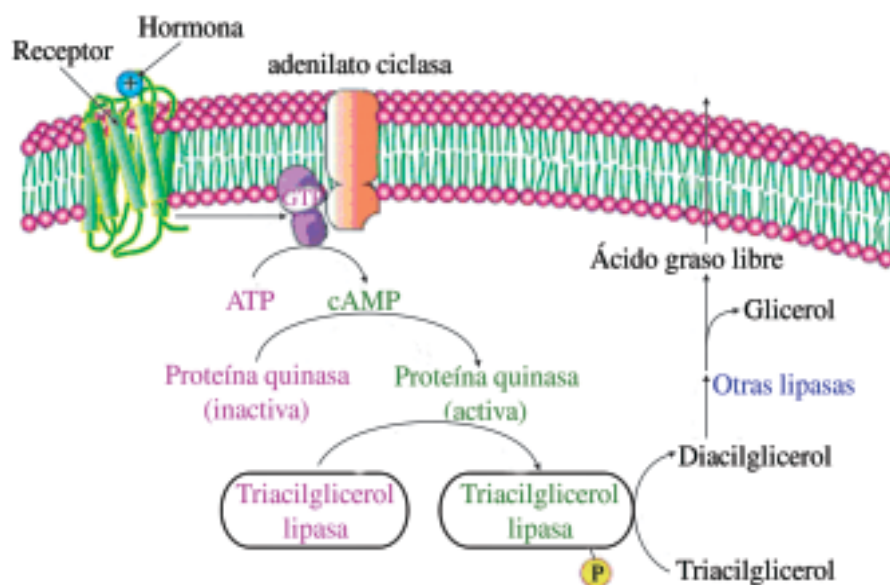


Fig. 9.5. Mecanismo de activación de la lipólisis, mediado por hormonas que actúan a través de la activación de la adenilato ciclasa.

Por otro lado, en condiciones de reposo y tras la ingestión de las comidas, en particular ricas en glúcidos y aminoácidos, se estimulan las células beta del páncreas y se liberan cantidades de insulina, que tiene un efecto contrario a las hormonas glucagón y adrenalina. Se inhibe la actividad de la triacilglicérol lipasa, mediante un mecanismo de desfosforilación de la enzima, en el que participa una fosfatasa. Además, se activa una fosfodiesterasa que hidroliza el enlace 3 - éster del AMPc que se convierte de nuevo en 5 AMP, cesando la actividad que estimuló la cascada de fosforilaciones de las quinasa que pudo dar lugar al incremento de la lipólisis en las condiciones de requerimiento energético. De manera que, como resultado de este mecanismo, la insulina disminuye el proceso de lipólisis.

Pero, además, como se estudiará detalladamente más adelante, en la regulación de la lipogénesis, la insulina activa la acetil CoA-carboxilasa, que cataliza la síntesis del malonil - CoA en la biosíntesis de los ácidos grasos, y el glucagón la inactiva. El malonil -CoA es un inhibidor alostérico del transporte de los ácidos grasos hacia el interior de la matriz mitocondrial, que como hemos visto es un paso clave para que exista disponibilidad de estos sustratos en la mitocondria y se pueda producir la beta oxidación. De manera que la insulina produce una disminución de la beta oxidación, y por tanto de la lipólisis y el glucagón contribuye a incrementarla por este mecanismo. Este mecanismo puede verse en la figura 9.6. Como puede observarse, este mecanismo complementa la acción que estas hormonas tienen directamente en la degradación inicial de los triacilglicérols, según vimos anteriormente.

Cuerpos cetónicos

Se denominan cuerpos cetónicos a los ácidos acetil acético y β hidroxibutírico y a la acetona. Estos compuestos existen normalmente en la sangre y son utilizados por algunos tejidos como fuente de energía. Sin embargo la elevación de sus niveles sanguíneos puede ocasionar complicaciones metabólicas importantes. Procederemos al estudio del metabolismo de estos compuestos.



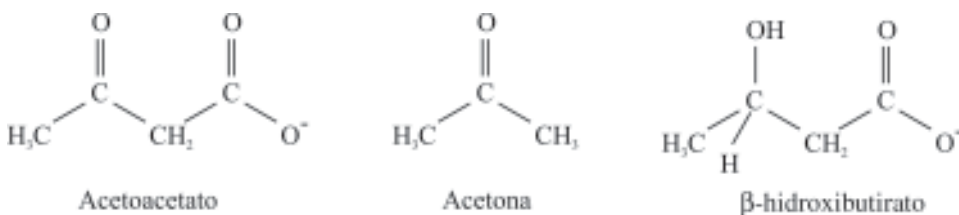
Fig. 9.6. Regulación de la beta oxidación, a nivel de la entrada de los ácidos grasos a la mitocondria. El malonil CoA formado por la acetil CoA carboxilasa en el proceso de síntesis de ácidos grasos inhibe a la enzima carnitina acil transferasa 1 (CAT 1), lo cual limita el paso de los ácidos grasos al interior de la mitocondria y por tanto su oxidación.

Cetogénesis

El acetil-CoA producido por la oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias del hígado puede ser completamente oxidado por la vía el ciclo de Krebs. Pero una fracción de este acetil-CoA tiene otros destinos en el hígado, entre ellos, la formación de cuerpos cetónicos. Estos son compuestos de bajo peso molecular, solubles en agua y constituyen la fuente principal de energía para el corazón y también aportan energía al músculo y al cerebro en condiciones de inanición.

Este proceso conocido como cetogénesis, ocurre esencialmente en las mitocondrias del hepatocito, en las cuales el acetil-CoA es convertido en acetoacetato o β -hidroxibutirato. Estos compuestos junto con la acetona, son conocidos como cuerpos cetónicos.

El proceso se lleva a cabo en tres reacciones:



1. Dos moléculas de acetil-CoA son condensadas a acetoacetil-CoA por la tiolasa (acetil-CoA transferasa), que es exactamente la dirección contraria del paso final de la β -oxidación.
2. Condensación de acetoacetil-CoA con un tercer acetil-CoA por la HMG-CoA sintasa que forma β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA: que también es un precursor en la biosíntesis del colesterol). El mecanismo de reacción recuerda la reacción reversa catalizada por la tiolasa, en la cual, en el sitio activo un grupo tiol forma un intermedio acil-tioéster.
3. Degradación de HMG-CoA a acetoacetato y acetil-CoA, el mecanismo de esta enzima es análogo a la reacción reversa de la enzima citrato sintasa. En la actualidad no se sabe por qué esta aparentemente simple hidrólisis ocurre en esta manera indirecta.

La secuencia de las tres reacciones y las enzimas participantes en cada una de ellas para obtener acetoacetato a partir de dos moléculas de acetil-CoA, se muestra en el siguiente esquema (Fig. 9.7).

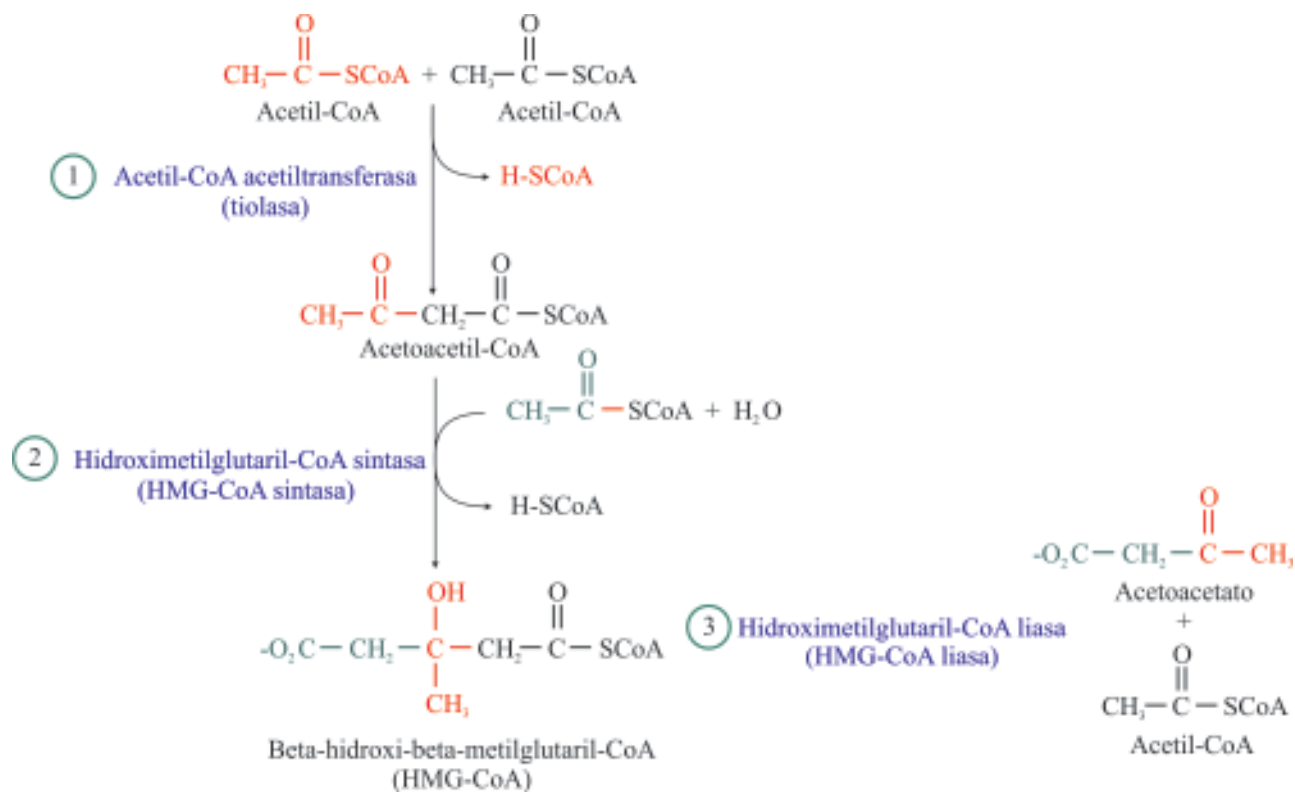
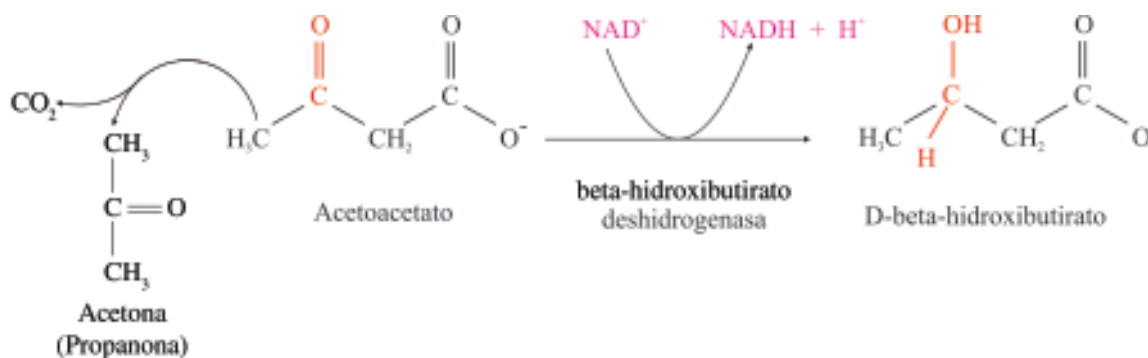


Fig. 9.7. Reacciones que intervienen en la formación del acetoacetato a partir de acetil- CoA en la mitocondria.

El acetoacetato así formado puede ser reducido a beta D-hidroxiacetato. Esta reacción es catalizada por la enzima β -hidroxibutirato deshidrogenasa.



El acetoacetato, que es un cetoácido, también puede ser descarboxilado no enzimáticamente a acetona y CO_2 . La expiración de los individuos que tienen cetosis, enfermedad en la cual el acetoacetato se produce más rápido de lo que puede ser metabolizado (uno de los signos clínicos de una complicación de la diabetes mellitus) tiene un característico olor a acetona.

Cetólisis

El hígado libera acetoacetato y β -hidroxibutirato que son llevados por el torrente sanguíneo a los tejidos periféricos para ser usados como combustibles alternativos, donde son convertidos a acetil-CoA (Fig. 9.8).

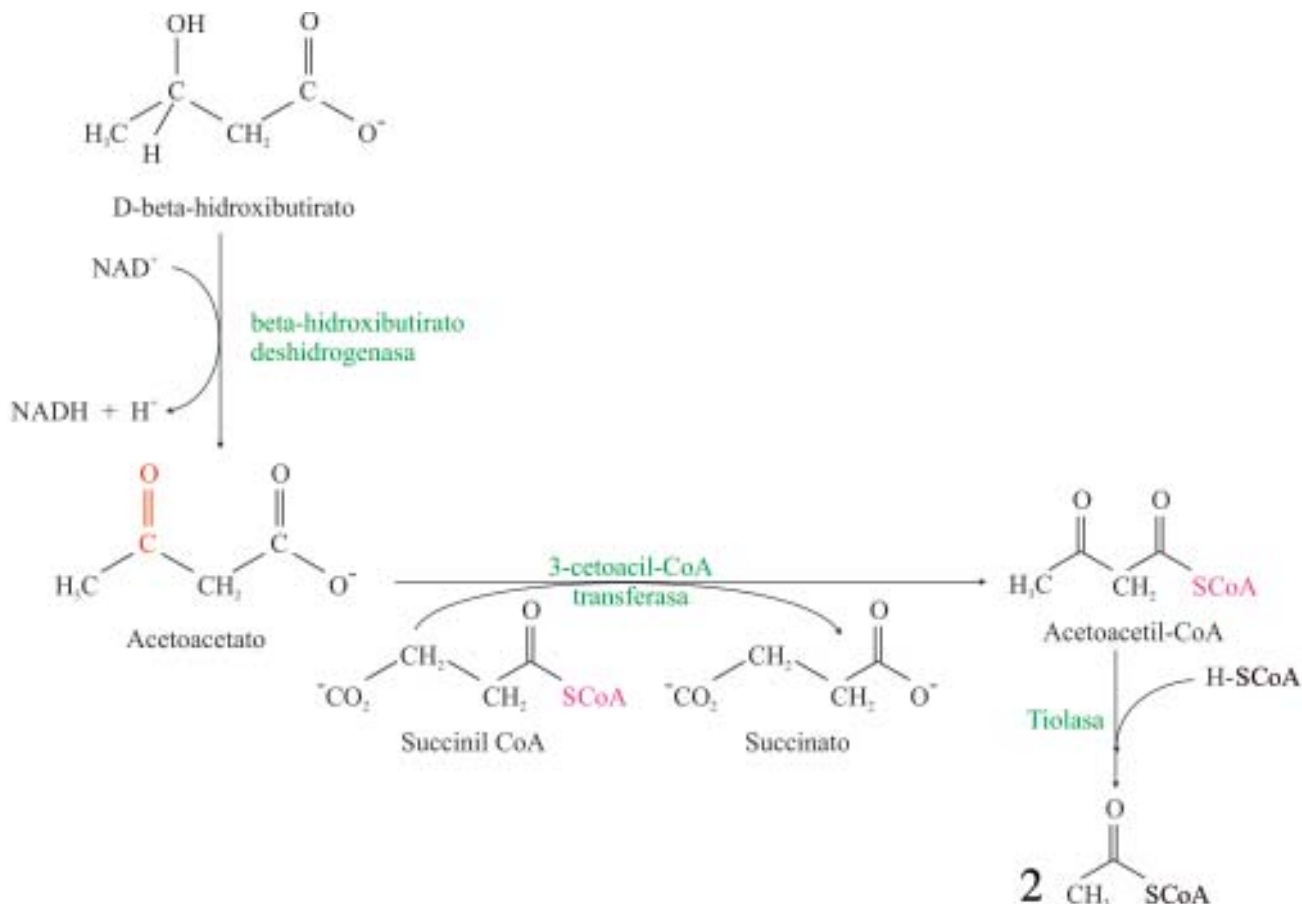


Fig. 9.8. Interconversión entre el acetoacetato y el β hidroxibutirato

En la reacción catalizada por la 3-cetoacil-CoA-transferasa (también conocida como tioforasa), puede participar como donador del grupo CoA del succinil-CoA, el cual puede ser convertido a succinato con la síntesis acoplada de GTP en la reacción catalizada por la succinil-CoA sintetasa, enzima que participa en las reacciones del ciclo de Krebs. Este es una desviación o rodeo (*bypass*) del acetoacetato el cual necesita de la hidrólisis de un GTP. El acetoacetyl CoA es hidrolizado y convertido en dos moléculas de acetil CoA por acción de la tiolasa. El hígado carece de 3-cetoacil-CoA-transferasa (tioforasa), por lo cual los cuerpos cetónicos no pueden ser degradados allí, lo cual permite abastecer de estos compuestos a otros tejidos que los utilizan como fuente importante de energía.

En los períodos de inanición, en la diabetes mellitus no controlada y en las personas que mantienen una dieta rica en grasas y pobre en glúcidos, la concentración del oxalacetato disminuye debido al déficit relativo de ácido pirúvico, que es su precursor en el proceso de anaplerosis y porque dicho cetoácido, en estas condiciones, se utiliza en la gluconeogénesis. El acetil-CoA no puede incorporarse en cantidades suficientes al ciclo. En estas condiciones, las cantidades de cuerpos cetónicos que se producen son mayores de las que se degradan en la cetólisis y se produce un trastorno clínico-metabólico conocido como estado de cetosis (hipercetonemia con acidosis metabólica, cetonuria y aliento cetónico).

Lipogénesis

Una vez que los requerimientos energéticos de la célula han sido satisfechos y la concentración de sustratos oxidables es elevada, estos últimos son almacenados en forma de triacilgliceroles, que constituyen la reserva energética a largo plazo más importante de nuestro organismo. La lipogénesis es el proceso de formación de triacilgliceroles en el tejido adiposo y en el hígado, a partir de los ácidos grasos, que también pueden ser sintetizados en el organismo o tener origen exógeno, y glicerol, ambos deben estar en sus formas activas, esto es, los acil-CoA y el glicerol 3 fosfato. En resumen la lipogénesis incluye, en esencia, dos procesos:

El primero es la biosíntesis de ácidos grasos, la cual se efectúa en el citoplasma a partir de acetil CoA, con el aporte de ATP y el poder reductor del NADPH proveniente este último, del ciclo de las pentosas fosfatadas y otros sistemas generadores de este cofactor reducido.

El otro componente que es la formación del glicerol activado, en forma de glicerol 3 fosfato, cuyo origen puede ser a partir de la vía glucolítica, por conversión de la fosfodihidroxiacetona, cuando las condiciones metabólicas de la célula son favorables al anabolismo, esto es un elevado nivel de ATP y abundante glucosa que pueda ser transformada por esa vía en el tejido adiposo. También el glicerol libre puede ser fuente del glicerol 3 - fosfato en las células de la mucosa del intestino delgado y en los hepatocitos, donde existe la enzima quinasa necesaria para esta transformación. Sin embargo esto último no ocurre en el tejido adiposo.

Biosíntesis de los ácidos grasos

Se conoce como biosíntesis de ácidos grasos, la formación de moléculas de ácidos grasos saturados de hasta 16 átomos de carbonos (ácido palmítico), a partir de la incorporación de unidades de dos carbonos(acetil CoA), proceso que ocurre en el citoplasma, en el cual participan diversas enzimas y cofactores. A partir del ácido palmítico se pueden formar otros ácidos grasos de mayor número de carbonos, saturados e insaturados, necesarios para el organismo, pero ocurren mediante procesos complementarios conocidos como de alargamiento y desaturación con otra localización subcelular y con la participación de enzimas diferentes a las de la biosíntesis citoplasmática.

Fuentes de acetil-CoA

El acetil-CoA es generado en las mitocondrias por descarboxilación oxidativa del piruvato (reacción catalizada por el complejo enzimático piruvato deshidrogenasa), procedente fundamentalmente de la glucolisis y también de algunos aminoácidos; el acetil-CoA puede provenir teóricamente de la oxidación de los ácidos grasos, aunque en las condiciones metabólicas en que se favorece la síntesis, la beta oxidación suele estar disminuida como se podrá ver más adelante, en la regulación. Cuando las necesidades de ATP son bajas y la oxidación de acetil-CoA, vía ciclo de Krebs es mínima, el acetil-CoA *se almacena* en forma de ácidos grasos en los triacilgliceroles. La membrana mitocondrial es impermeable a acetil-CoA por lo cual éste abandona la mitocondria en forma de citrato por la vía del sistema de transporte de tricarboxilatos, como puede verse en la figura 9.9.

La enzima malato deshidrogenasa (descarboxilante) proporciona parte del NADPH necesario para la biosíntesis; el resto lo proporciona la fase oxidativa del ciclo de las pentosas.

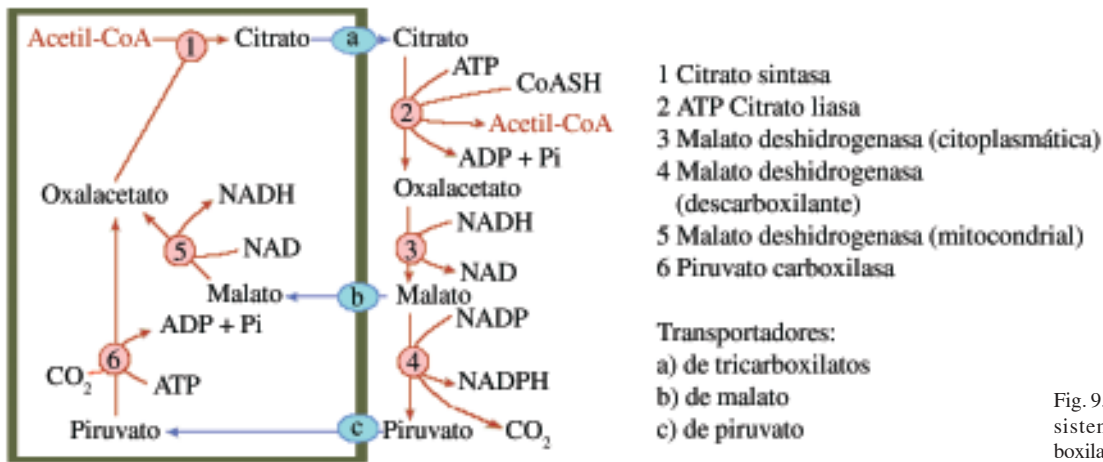


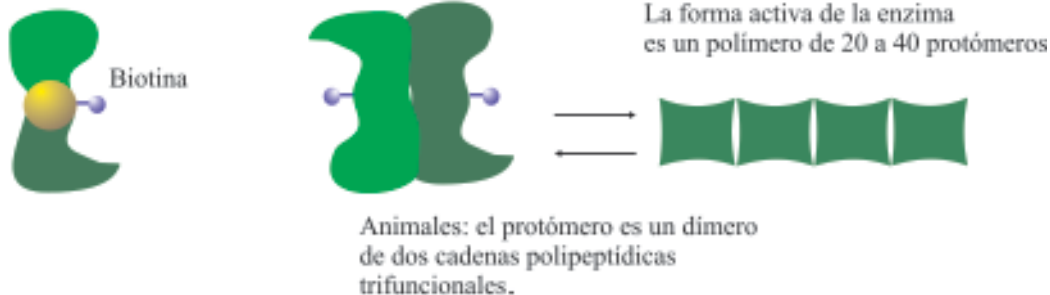
Fig. 9.9. Transporte del citrato por el sistema de transporte de tricarboxilatos.

Reacciones de la biosíntesis de los ácidos grasos

Preparación para las reacciones de condensación inicial de los grupos acetilo al graso en formación:

La acetil-CoA carboxilasa cataliza el primer paso de la biosíntesis con la formación de malonil-CoA, que es uno de los pasos limitantes del proceso. Esta enzima tiene características diferentes en microorganismos y animales

Acetil-CoA carboxilasa



El mecanismo de esta enzima es dependiente de la biotina y requiere de ATP, su mecanismo de reacción se describe en el esquema de las figuras 9.10 (a) y (b).

Reacciones de la sintasa de ácidos grasos

La síntesis de ácidos grasos, hasta la formación del ácido palmítico, se lleva a cabo en un conjunto de reacciones, a partir de acetil-CoA y malonil-CoA (Fig. 9.11). En *E.coli* son catalizadas por enzimas independientes, al igual que en el cloroplasto (único sitio de síntesis de ácidos grasos en plantas). En las levaduras, la sintasa de ácidos grasos es un decámero $a_6 b_6$ multifuncional de 2 500 kD y en los animales y el hombre, es catalizada por una enzima multifuncional consistente en dos cadenas polipeptídicas idénticas multifuncionales orientadas en sentido inverso: cabeza-cola, que interactúan durante la catálisis como una unidad funcional, como se muestra a continuación. Las reacciones catalizadas por esta enzima multifuncional se muestran en la figura 9.12.

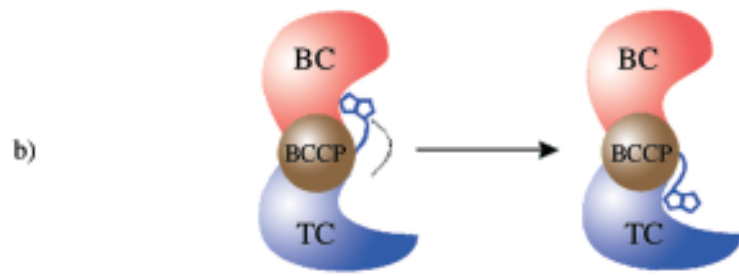
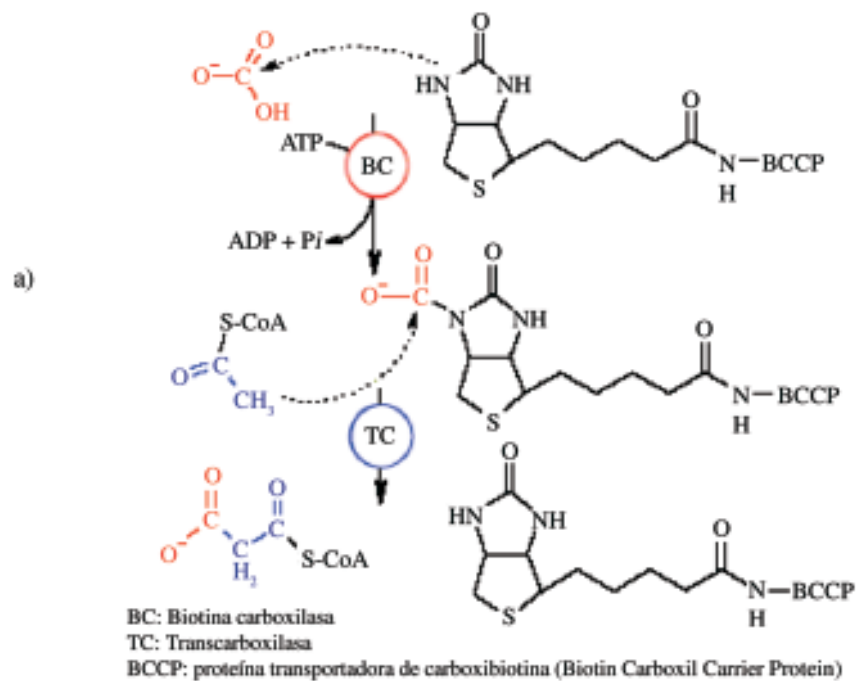


Fig. 9.10 (a) Mecanismo de carboxilación del acetil-CoA dependiente de la biotina. (b) Representación esquemática de la transferencia de la carboxilasa a la transcarboxilasa por la proteína transportadora de carboxibiotina.

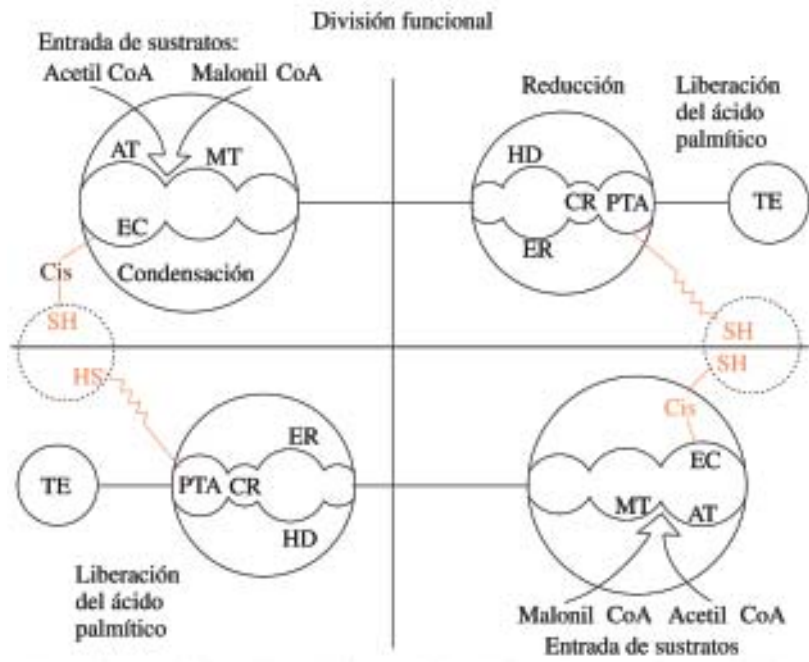
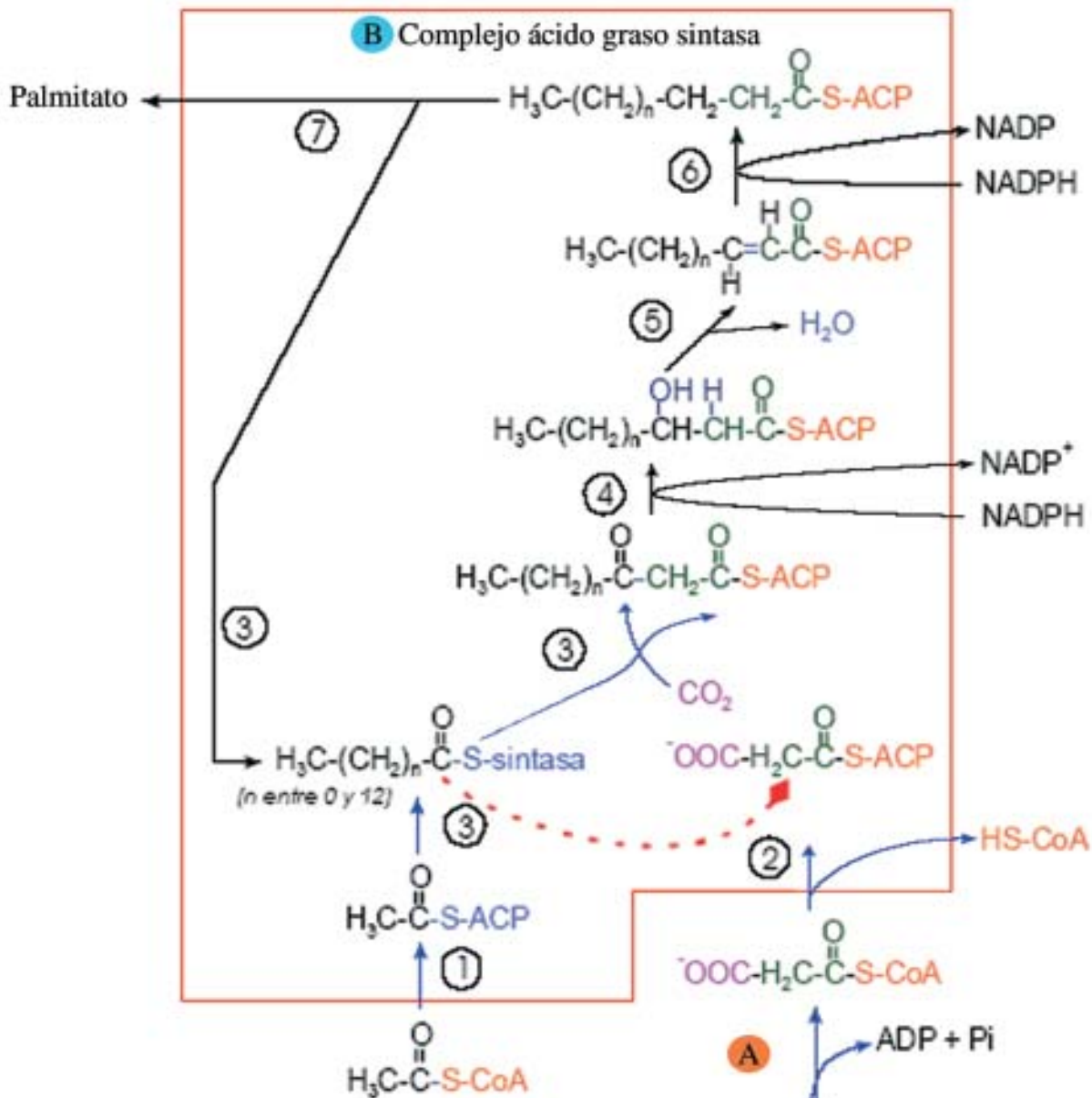


Fig. 9.11 La ácido graso sintetasa en su forma funcional. La forma activa de un dímero de los monómeros de polipéptidos idénticos, en disposición cabeza-cola. El -SH de la 4-fosfopanteteína de un monómero está muy cerca del -SH del residuo de cisteína de la cetoacil sintetasa del otro monómero. El complejo funcional contiene la cabeza de un monómero y la cola del otro.

AT : acetil transacilasa; MT: malonil transacilasa; EC: enzima condensante; CR: 3-cetoacil PTA reductasa; HD: deshidratasa; ER: enoil reductasa; PTA: proteína transportadora de acilo; TE: tioesterasa; CIS: cisteína; SH: sulfidrido



- B Complejo ácido graso sintasa**
- 1 AcilCoA transacetilasa
 - 2 MalonilCoA-ACP sintasa
 - 3 β -cetoacil-ACP sintasa
 - 4 β -cetoacil-ACP reductasa
 - 5 β -hidroxiacil-ACPdeshidratasa
 - 6 Enoil-ACP reductasa
 - 7 Palmitoil-ACP tioesterasa

Fig. 9.12. Las 7 reacciones de la síntesis de ácidos grasos con las enzimas correspondientes (ACP) en inglés: acil binding protein = proteína transportadora de acilo.

A continuación, se puede observar el balance de sustancia y energía en el proceso completo de biosíntesis, partiendo de las moléculas de acetil-CoA.

Estequiometría de la síntesis de ácidos grasos

Para la síntesis de palmitato necesitaremos:



y en la síntesis del malonil-CoA:



En total:



Como podrá comprobarse si se comparan las reacciones de la biosíntesis de ácidos grasos y la β oxidación, estos no son dos procesos metabólicos que ocurren por inversión de la vía, sino que son vías específicas, que difieren en varios aspectos. Esta situación se da también en otras vías biosintéticas y degradativas del metabolismo, que permite que ambas rutas puedan ser termodinámicamente favorables e independientemente regulables bajo condiciones fisiológicas determinadas.

Las diferencias esenciales en este caso se encuentran a 5 niveles: 1. localización celular; 2. portador del grupo acilo; 3. cofactores: dador/aceptor de electrones; 4. estereoquímica de la reacción de hidratación/deshidratación; y 5. la forma en que las unidades C_2 son producidas o donadas: ACP (acil binding protein) o CoA.

Regulación de la síntesis de ácidos grasos en mamíferos

Hay tres niveles de control:

- 1) Dependiente de las concentraciones de metabolitos clave, mediante inhibiciones o activaciones de tipo alostérico
- 2) Dependiente del control hormonal, mediante fosforilación o defosforilación de enzimas con regulación covalente.
- 3) A nivel de expresión génica, dependiente de la dieta.

Regulación alostérica

El punto principal de control es la acetil-CoA carboxilasa. El malonil-CoA solo se emplea en la biosíntesis de ácidos grasos, por lo que es lógico que el punto principal de control sea el de su síntesis. La acumulación de citrato citosólico es la señal para activar la síntesis de ácidos grasos. Por otra parte, la inhibición alostérica que ejerce el malonil-CoA sobre la acil-CoA: carnitina aciltransferasa I impide el paso de los acil-CoA a la mitocondria y su degradación mediante la beta-oxidación como lo mencionamos anteriormente, al explicar la regulación de ese proceso, con lo que se evita que los acil-CoA se sintetizen y degraden simultáneamente. Finalmente, la acumulación de acil CoA de cadena larga, como el palmitoil-CoA es una señal de inhibición para la síntesis de nuevo malonil-CoA (Fig. 9.13).

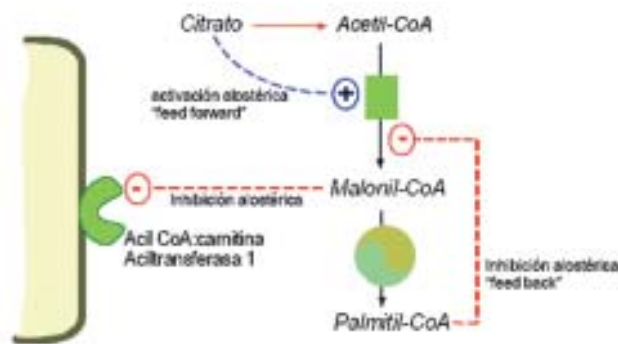
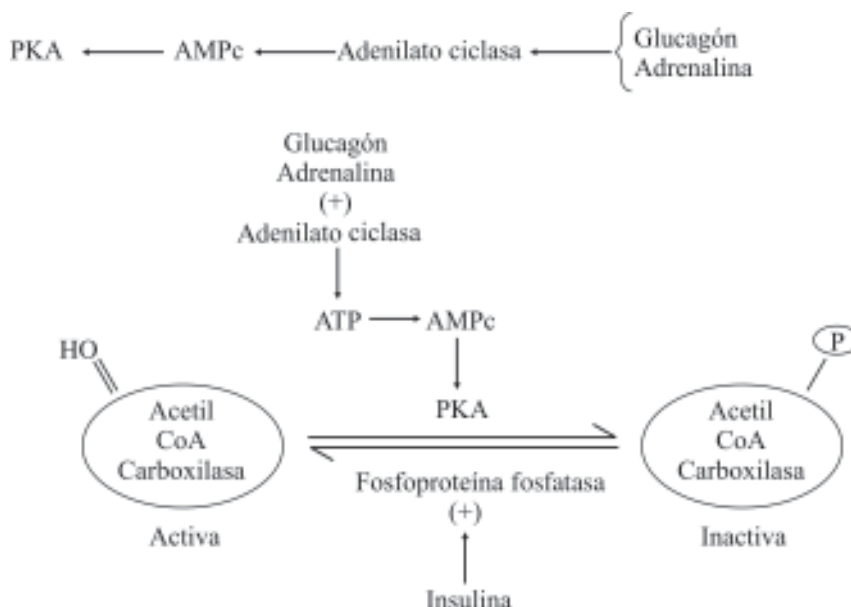


Fig. 9.13. Mecanismo de regulación alostérica de la síntesis y degradación de ácidos grasos en los mamíferos.

Regulación hormonal

La insulina y el glucagón actúan induciendo la desfosforilación o la fosforilación, respectivamente, de la acetil-CoA carboxilasa mediante sus correspondientes cascadas de señalización dependientes de proteína-quinasas. En resumen, la insulina aumenta la síntesis de ácidos grasos, mientras que el glucagón o la adrenalina inhiben dicha síntesis. La forma fosforilada de la enzima es un protómero inactivo formado por la asociación de 2 cadenas polipeptídicas, mientras que la forma desfosforilada es una cadena de 20 a 40 protómeros.



Control genético relacionado con la dieta

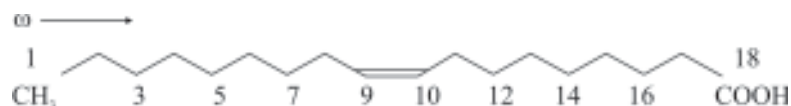
Los ácidos grasos poliinsaturados inhiben la expresión de los genes de las enzimas lipogénicas hepáticas. Por otra parte, las dietas ricas en hidratos de carbono y bajas en lípidos inducen la expresión de estas enzimas, con lo que se favorece la síntesis de lípidos saturados a partir del exceso de hidratos de carbono. No se conocen todavía los mecanismos exactos responsables de estos efectos.

Alargamiento y desaturación de los ácidos grasos

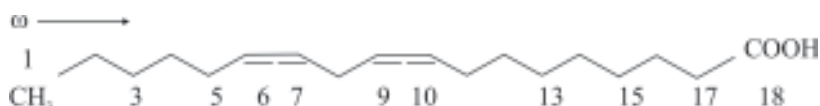
El palmitato (16:0) que es el producto normal de la síntesis de ácidos grasos, constituye el precursor de los ácidos grasos saturados e insaturados de cadenas mayores, a través de las enzimas elongasas que se encuentran en la mitocondria y el retículo endoplásmico, cuyo mecanismo es diferente en cada organelo.

A continuación le presentamos un ácido graso monoinsaturado de 18 carbonos que puede ser sintetizado en nuestro organismo (obsérvese la nomenclatura basada en la numeración a partir del carbono más alejado del carboxilo u omega (ω))

Esta nomenclatura se utiliza en nutrición y en la clínica, por lo que es necesario que se conozca de igual forma que la numeración a partir del carboxilo, utilizada habitualmente en la bioquímica estructural.



Sin embargo, algunos ácidos grasos poli insaturados (AGPIs) de cadena larga, como los ácidos linoleico (C 18:2, ω -6), linolénico (C 18: 3, ω -3) y araquidónico (C 20: 4, ω -3), no pueden ser sintetizados en células de nuestro organismo, debido a que no existen las enzimas necesarias y deben ser ingeridos en la dieta. Estos compuestos tienen gran importancia biológica en el ser humano, por ejemplo, son precursores de las prostaglandinas y otras sustancias relacionadas estructuralmente y por su metabolismo, que están presentes en el funcionamiento del sistema cardiovascular y de los riñones, de la función inmune e intervienen en el proceso de inflamación entre otras funciones. A estos ácidos grasos se les conocen genéricamente como ácidos grasos esenciales.



Formación de los triacilgliceroles

Los triacilgliceroles (o triglicéridos) se sintetizan a partir de acil-CoA y glicerol-3-fosfato. Según esta vía, el proceso se inicia por la acción de la enzima glicerol-3-fosfato aciltransferasa (1). El resultante es transformado en un triacilglicérido por la acción sucesiva de la enzima 1-acilglicerol-3-fosfato aciltransferasa (2) que da lugar al ácido fosfatídico, la enzima fosfatasa (3) que hidroliza el fosfato de la posición 3 y la diacilglicerol aciltransferasa (4) que incorpora el tercer ácido graso (Fig. 9.13) .

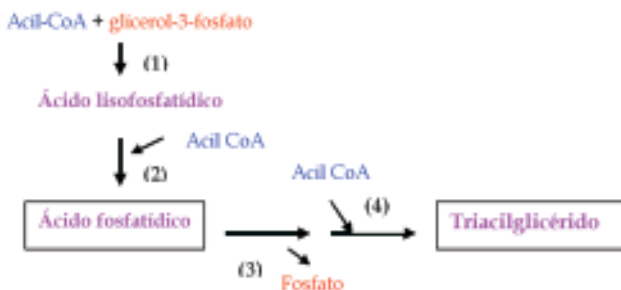


Fig. 9.14: Esquema general de la biosíntesis de los triacilgliceroles.

El ácido fosfatídico a su vez, puede ser convertido en los fosfolípidos derivados de éste, como son el fosfatidil colina, fosfatidil etanolamina y los inositolofosfátidos, todos de gran importancia biológica.

El colesterol. Su importancia y fuentes para el organismo humano

El colesterol es un lípido de gran importancia biológica que se encuentra normalmente en los tejidos corporales. Es un constituyente fundamental de las membranas celulares y constituye el precursor de las hormonas esteroideas, de una pro vitamina D y de los ácidos biliares (Fig. 9.15).

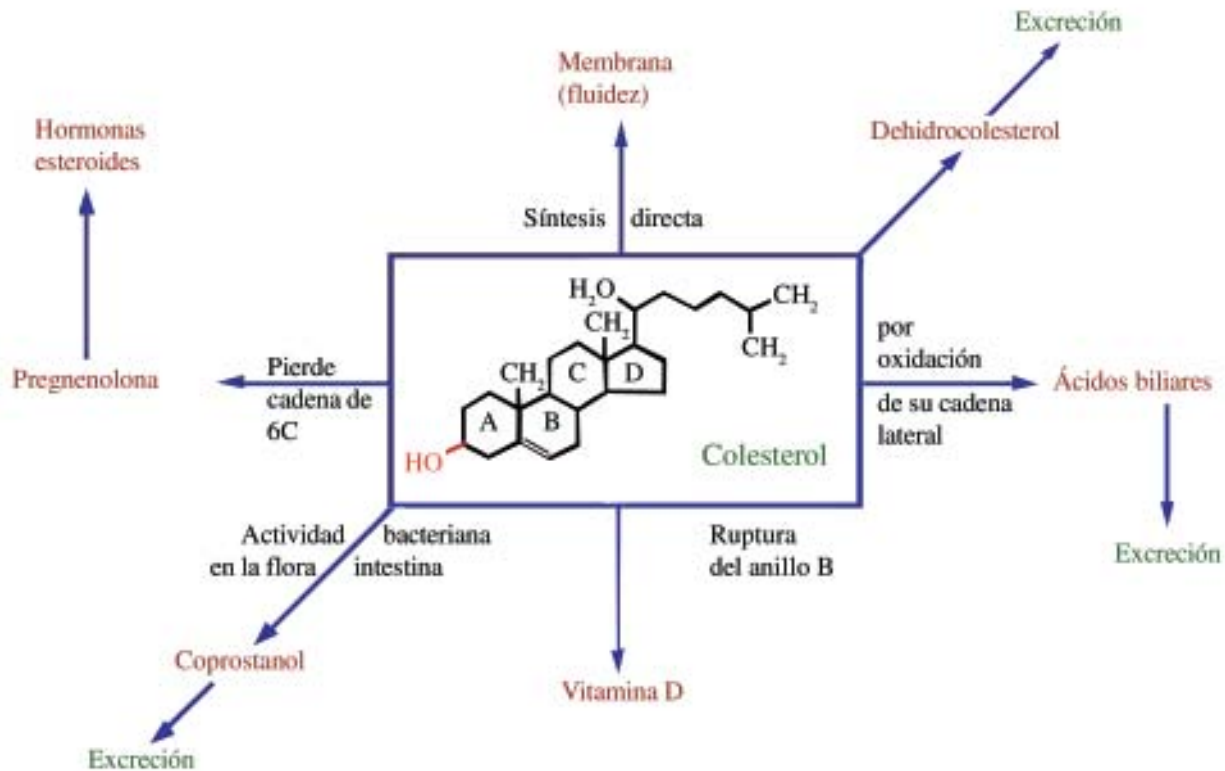


Fig. 9.15. Destinos del colesterol en el organismo.

Puede obtenerse de la dieta, a partir de productos de origen animal que lo contienen; está presente en muchos de los alimentos que consume el ser humano. También puede sintetizarse (colesterol endógeno) en el hígado y en otros tejidos.

Se transporta en la sangre de los vertebrados, en concentraciones variables, como componente del plasma sanguíneo, principalmente formando parte de estructuras lipoproteicas complejas.

En los organismos sanos, hay un balance entre su biosíntesis, transporte y utilización, lo cual mantiene sus depósitos con las cantidades mínimas necesarias. La acumulación patológica de este lípido en las arterias, está asociada con enfermedades cardiovasculares.

Biosíntesis del colesterol

Se puede afirmar que todos los carbonos del colesterol, derivan del acetato (acetil-CoA). *Konrad Blonch* propuso, a partir de experimentos con isótopos radioactivos

realizados con animales, que el acetato se fusiona dando unidades intermedias de isoprenoides (parecidas al isopreno) antes de constituirse la molécula de colesterol. Las 6 unidades isoprenoides, se fusionan para formar al escualeno (hidrocarburo poliisoprenoide) que es una molécula lineal y que finalmente se cicliza para formar al colesterol. El camino biosintético propuesto por *Blonch* se presenta en la siguiente figura.

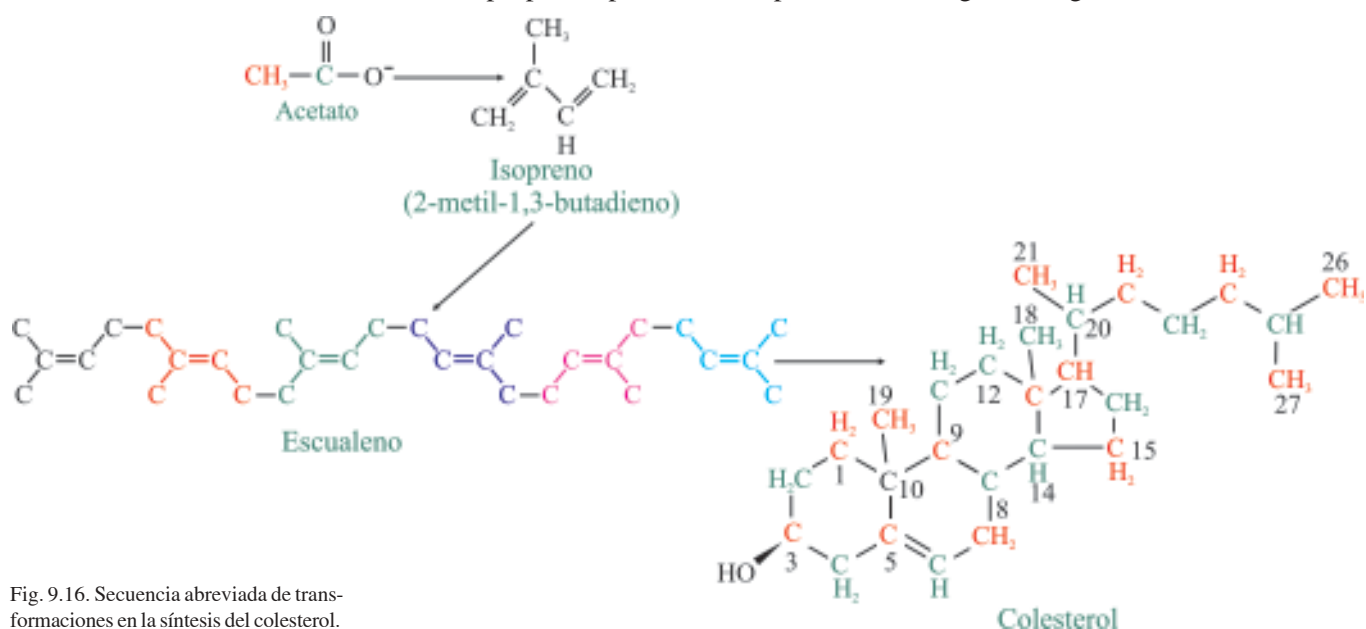
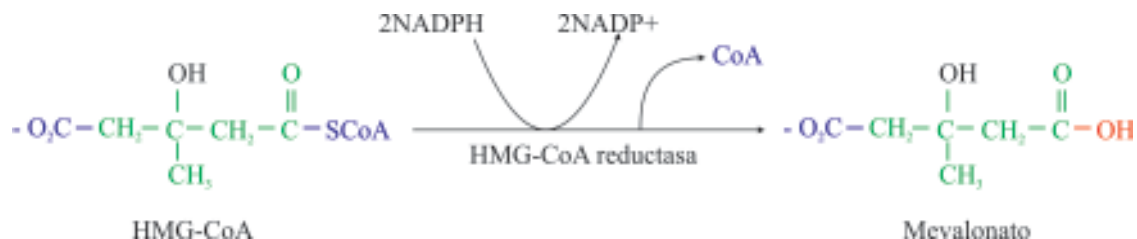


Fig. 9.16. Secuencia abreviada de transformaciones en la síntesis del colesterol.

El acetyl-CoA es convertido en unidades isoprenoides por un conjunto de reacciones que comienza, en una primera etapa, con la formación de hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA). Esta etapa tiene reacciones iniciales comunes con la cetogénesis que ya fue estudiada anteriormente, sin embargo, las enzimas para la síntesis de los cuerpos cetónicos están en la mitocondria, por el contrario, cuando su destino es la síntesis de colesterol, están en el citoplasma, aunque el mecanismo catalítico de esa primera etapa es el mismo. En el caso de la síntesis del colesterol, el HMG-CoA es precursor del intermediario isoprenoide (unidad isoprenoide): el isopentenil pirofosfato (Fig. 9.17).

Es necesario señalar que la formación de isopentenil pirofosfato a partir del acetyl-CoA, se lleva a cabo en cuatro reacciones. Es importante que se conozca que en estas reacciones, se produce consumo de varias moléculas de cofactores reducidos (NADPH) y se utiliza energía (ATP), lo cual es característico de las reacciones de biosíntesis en general (anabolismo) y de los lípidos en particular.

También se debe destacar, por su importancia, la transformación de HMG-CoA en mevalonato, esa reacción es catalizada por la HMG-CoA reductasa. Esta enzima es la reguladora del paso limitante en la síntesis del colesterol. A continuación vemos la reacción.



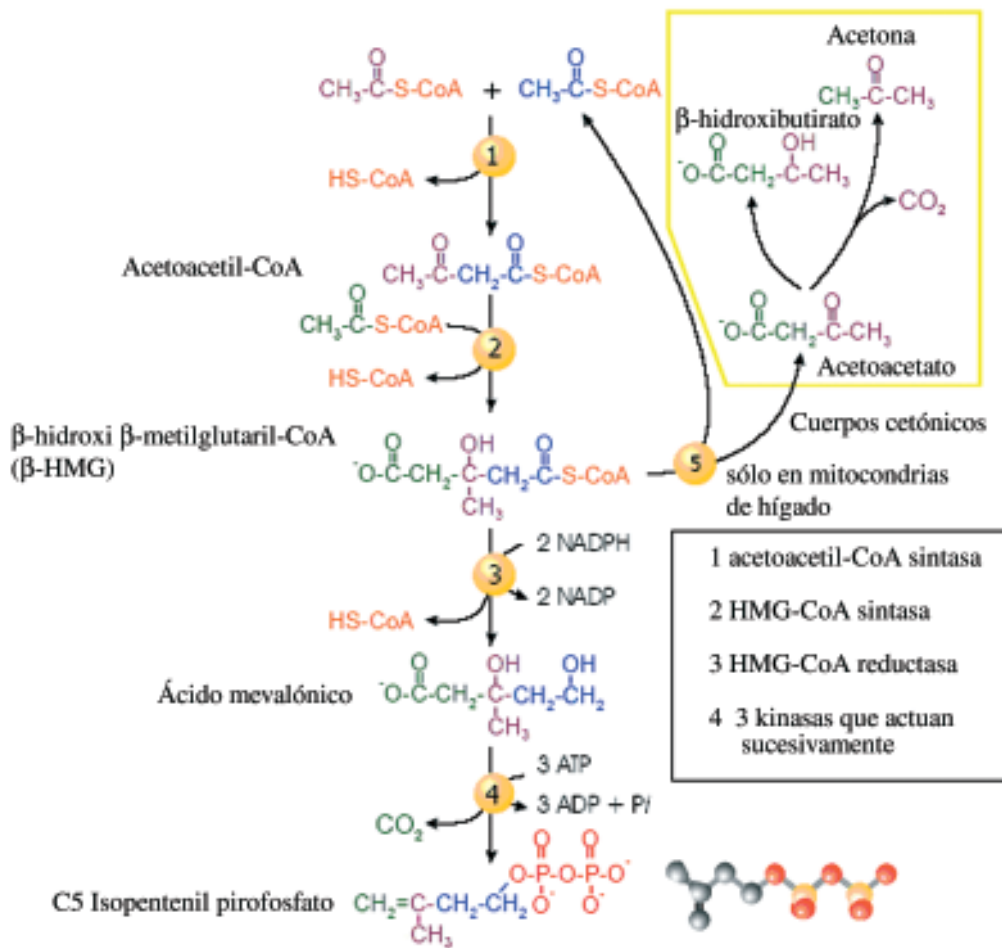


Fig. 9.17. Síntesis de unidades isoprenoides a partir del acetil-CoA (reacciones 1 a 4), donde se destaca la etapa inicial común con la síntesis de cuerpos cetónicos (reacciones 1 y 2).

Regulación de la síntesis de colesterol

La síntesis de colesterol se regula en general mediante cuatro vías:

1. Regulando la actividad de la HMG-CoA reductasa, que cataliza el paso limitante en la síntesis *de novo*: esta inhibición de corto plazo puede ser por efectos alostéricos o por modificaciones covalentes (fosforilación reversible vía AMPc). La HMG-CoA puede ser regulada, mediante fosforilación reversible (al igual que la glucógeno sintasa, piruvato deshidrogenasa, acetil-CoA carboxilasa y otras enzimas). La forma fosforilada es menos activa, esta reacción es catalizada por la HMG-CoA reductasa quinasa; esta enzima realiza una función similar a la de la proteína quinasa dependiente de AMPc que hace la misma acción en la acetil-CoA carboxilasa.
2. Regulando la concentración de la HMG-CoA reductasa. El camino principal por el cual es regulada la HMG-CoA reductasa por este mecanismo a largo plazo, se produce controlando la concentración de la enzima en la célula. Cuando los niveles de LDL-colesterol o de mevalonato disminuyen, la cantidad de HMG-CoA reductasa puede aumentar hasta 220 veces (aumenta su síntesis y disminuye su degradación), mientras que cuando los niveles de LDL-colesterol o de mevalonato se incrementan, el efecto es el contrario.

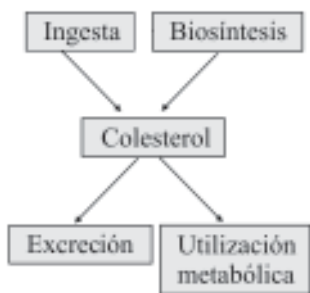


Fig. 9.18. Regulación de la homeostasis del colesterol.

3. Regulando la síntesis de los receptores de LDL. El aumento en la concentración intracelular de colesterol, inhibe la síntesis del receptor de LDL y viceversa.
4. Regulando la velocidad de esterificación a través de la acil colesterol-acil transferasa (ACAT). Su actividad aumenta al incrementarse los niveles de colesterol intracelular y también pueden ser modificadas las concentraciones de esta enzima por mecanismos a largo plazo.

En la figura 9.18 se muestra un esquema resumen de la homeostasis del colesterol en nuestro organismo.

A continuación se presenta la tabla 9.1 que resume el control hormonal del metabolismo de los lípidos, cuyo conocimiento es muy importante para la comprensión del papel integrador del sistema neuroendocrino en el metabolismo intermediario de los lípidos.

Tabla 9.1 Resumen del control hormonal del metabolismo de los lípidos.

Vía metabólica	Hormona que la estimula	Hormona que la inhibe
Lipogénesis	Insulina	Glucagón Adrenalina
Cetogénesis	Glucagón	Insulina
Lipólisis	Glucagón Glucocorticoides Adrenalina	Insulina
Síntesis de colesterol	Insulina	Glucagón

Las lipoproteínas

Las lipoproteínas son estructuras supramacromoleculares y por lo tanto, de gran complejidad, formadas por dos tipos de componentes: una fracción lipídica y una parte proteica. El componente lipídico puede ser colesterol libre y esterificado y fosfolípidos, en una composición y proporción que varía en dependencia de la lipoproteína en particular. Las proteínas que forman la fracción proteica se denominan apoproteínas (Apo), de las cuales se conocen diferentes clases y subclases, las cuales cumplen variadas funciones específicas, como son el reconocimiento de receptores, activación enzimática, función estructural y otras. La principal función de las lipoproteínas de la sangre es la de transportar lípidos en el plasma (Fig.9.19).

Clasificación de las lipoproteínas

Mediante la ultracentrifugación, se han reconocido 4 tipos principales de lipoproteínas: los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL).

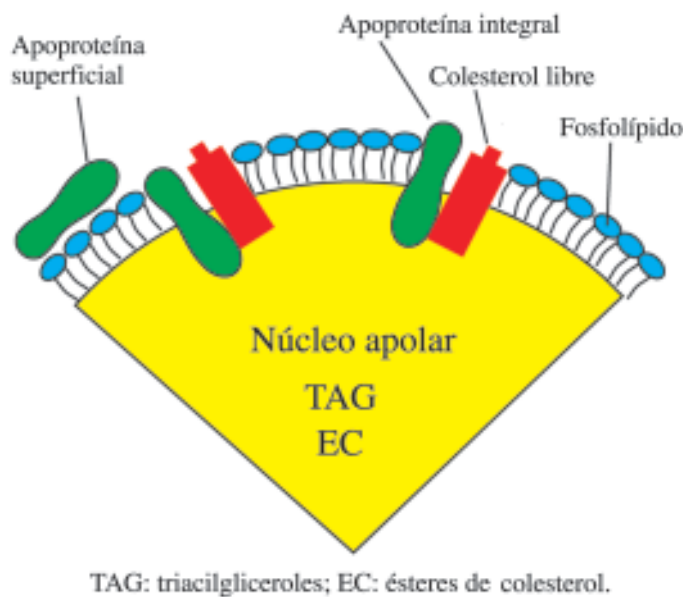


Fig. 9.19. Estructura generalizada de una lipoproteína plasmática (corte transversal). Obsérvese la disposición de las porciones polares de los componentes hacia el exterior, en contacto con el medio acuoso, y en el núcleo, los componentes no anfipáticos.

Receptores de las lipoproteínas

Existen receptores hepáticos y periféricos. Su función es de reconocimiento molecular. Los receptores hepáticos son afines a apoproteínas específicas de diferentes lipoproteínas que son captadas por este importante órgano; existen receptores de remanentes de quilomicrones, de remanentes de VLDL, de las LDL y de HDL₂.

A nivel periférico de las células de los tejidos periféricos, existen receptores de LDL y de HDL y, en los macrófagos en particular, hay receptores que reconocen las LDL alteradas (acetiladas, oxidadas o glicosiladas).

Sistemas enzimáticos que participan en el metabolismo de las lipoproteínas

Los principales sistemas enzimáticos son las lipasas de lipoproteínas periféricas (músculo y tejido adiposo), la lipasa de lipoproteína hepática y la lecitin-colesterol acil transferasa.

Las lipasas de lipoproteína periféricas, son sintetizadas en las células, translocadas a la superficie de la pared vascular y liberadas por la heparina. Son insulino-dependientes. Están vinculadas al catabolismo de los quilomicrones y a las VLDL.

La lipasa de lipoproteína hepática es responsable del catabolismo de los remanentes de quilomicrones y de VLDL y de las HDL.

La lecitin colesterol acil transferasa (LCAT), es responsable de la esterificación de colesterol libre en las HDL, transfiere ácidos grasos desde los fosfolípidos al colesterol libre.

Metabolismo de las lipoproteínas

Quilomicrones: Se forman en el intestino. Su componente lipídico principal lo constituyen los triglicéridos, aunque tiene cantidades menores de colesterol procedente de la dieta y colesterol sintetizado por la pared intestinal. Se absorben por vía linfática. En la pared vascular de los tejidos (especialmente adiposo y muscular) son hidrolizados por la lipasa de lipoproteína periférica, liberando ácidos grasos y glicerol. Estos son captados a nivel hístico, originándose

partículas denominadas remanentes de quilomicrones, con un contenido muy pequeño de triglicéridos y con una mayor proporción de colesterol que son captados por receptores hepáticos, en donde continúan su catabolismo por acción de la lipasa de lipoproteína hepática.

VLDL: Se forman en el hígado. Son ricas en triacilglicéridos de origen endógeno. Al igual que los quilomicrones son hidrolizadas en los tejidos extrahepáticos por el sistema de lipasas de lipoproteínas periféricas. Una proporción aproximadamente de 70%, son rápidamente captadas como remanentes de VLDL por los receptores hepáticos y otra parte, continúa transformándose en IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), hasta convertirse finalmente en LDL.

LDL: Son el producto del catabolismo de las VLDL. Son ricas en colesterol libre y esterificado. Son captadas a nivel hepático y por las células periféricas, en este caso, por los receptores periféricos B100. En las células periféricas, estas LDL se internalizan con los receptores y se produce su catabolismo celular, se libera colesterol libre y éste inhibe a la hidroximetilglutaril CoA reductasa, enzima clave para la síntesis de colesterol, reduce la síntesis de receptores y estimula la acil colesterol acil transferasa (ACAT) que esterifica el colesterol. En esta forma se regula la concentración del colesterol a nivel celular.

Además, aproximadamente entre 20 a 30% de las LDL son captadas por receptores inespecíficos de los macrófagos, que no tienen capacidad de contra regulación, lo cual tiene una alta significación patogénica en la aterosclerosis.

HDL: Son fundamentales en el transporte reverso del colesterol desde los tejidos hacia el hígado, único órgano capaz de excretarlo (por la vía biliar). Son sintetizadas a nivel intestinal y a nivel hepático. Su forma naciente, es captada por los receptores de las células periféricas, lo que induce translocación del colesterol libre del interior de las células a la membrana y su transferencia a la partícula de HDL. El colesterol libre posicionado en la superficie de la molécula, es esterificado e incorporado a la estructura de la HDL, por acción de la LCAT. Las HDL son captadas a nivel hepático y metabolizadas por la lipasa de lipoproteína hepática.

En la figura 9.20 se muestra un esquema general del metabolismo de las lipoproteínas con los aspectos esenciales de sus transformaciones y los tejidos que participan.

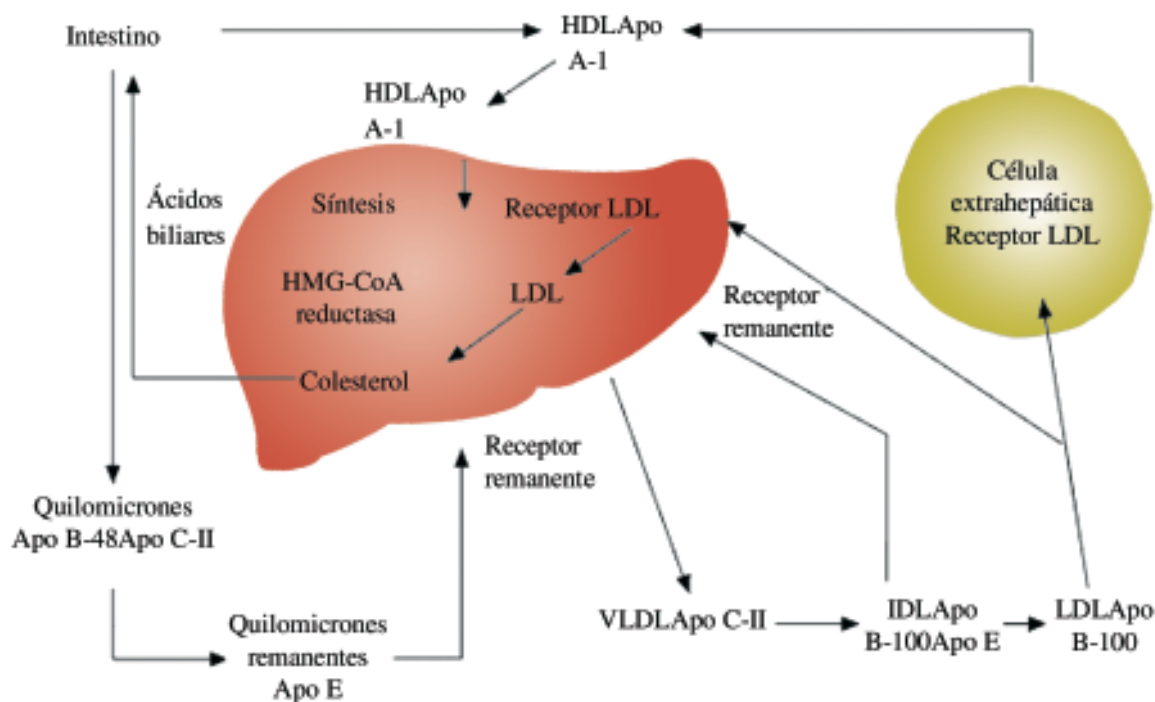


Fig. 9.20. Esquema general del metabolismo de las lipoproteínas

Algunas subclases de lipoproteínas y lipoproteínas modificadas con riesgo aterogénico

LDL subclase fenotipo B: Una clase de las LDL son las pequeñas y densas, asociadas a mayor riesgo coronario. Están vinculadas a hipertrigliceridemia y HDL bajo y acompañan al síndrome de resistencia insulínica. Los estudios in vitro comprueban una mayor susceptibilidad para la oxidación y por tanto para la aterosclerosis.

Lipoproteína (a): Es una partícula compuesta por LDL con apo B100 incluida y la proteína apo (a). La elevación de los niveles sanguíneos de esta lipoproteína se asocia a riesgo coronario y la modificación de los niveles sanguíneos en la población obedece a determinantes genéticos.

LDL oxidadas: La oxidación completa de las LDL contribuiría a formar células espumosas y por tanto favorece la aterosclerosis. Se ha comprobado que las LDL de sujetos con cardiopatía coronaria, diabéticos, fumadores son más susceptibles de peroxidación y por tanto están asociadas al desarrollo de la aterosclerosis en estos pacientes.

Glicosilación de lipoproteínas: La hiperglucemia produce directamente, sin mediar enzimas, glicosilación, que es la unión de glucosa con aminoácidos de las apoproteínas. Las lipoproteínas glicosiladas son funcionalmente anormales, así las LDL glicosiladas se oxidan con mayor facilidad, siendo más aterogénicas.

Metabolismo de las lipoproteínas y aterosclerosis

Las hiperlipidemias y dislipidemias, que incluyen las hiperlipoproteinemias como tales y otras alteraciones de determinados tipos de lipoproteínas como es el caso de la disminución de las HDL o presencia de apoproteínas anómalas en las lipoproteínas, son trastornos del metabolismo lipídico que se expresan por cambios cuantitativos y cualitativos de las lipoproteínas, determinados por alteraciones en la síntesis, degradación y composición de las mismas y que por su magnitud y persistencia causan enfermedades, entre las cuales están las enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico. Algunos de estos trastornos son primarios o de origen genético y otros son secundarios a determinados estados patológicos como la obesidad, la diabetes mellitus, enfermedades hepáticas, renales y otras, o que están relacionadas con el consumo de determinados medicamentos. Sin embargo, aún en las de tipo primarias, el estilo de vida, que incluye los hábitos alimentarios, la ingestión de alcohol, el consumo de tabaco, el tipo de actividad física y el estrés, entre otros factores, influyen en la composición y niveles de los lípidos sanguíneos.

Por lo tanto, el control de las enfermedades relacionadas con las dislipidemias, el uso racional de los medicamentos y la modificación de los estilos de vida de las personas, que pueden ser modificadas favorablemente a partir de orientaciones del personal de salud, son aspectos en los cuales estos profesionales pueden desempeñar un papel importante en la prevención y control de una gran parte de las dislipoproteinemias, unidos al uso de medicamentos específicos según el tipo de dislipoproteinemia o la enfermedad de base.

Dieta y metabolismo de las lipoproteínas

Las modificaciones de la dieta pueden modular los niveles de lipoproteínas circulantes, existiendo una gran variabilidad en la respuesta individual, la que se supone genéticamente condicionada.

Colesterol de la dieta: Una gran proporción de la población puede mantener *niveles aceptables* de colesterol plasmático frente a un amplio rango de ingestión de colesterol. Ello se debe a una contra regulación de la síntesis endógena, esto es a mayor ingesta menor síntesis y viceversa, como vimos anteriormente. También existe una contra regulación de su absorción intestinal que oscila entre 40 a 60%. Sin embargo, existe una proporción de la población que responde incrementando significativamente los niveles del colesterol

de LDL del suero. Estos sujetos presentan un defecto genético subyacente, ya sea una disminución del número y actividad de los receptores de LDL (como se ha descrito en la hipercolesterolemia familiar) o de los mecanismos de contra regulación hepática o intestinal. En estas personas que responden con incremento en los niveles del colesterol de LDL, en muchas ocasiones se ha producido una reducción en el número de receptores hepáticos y periféricos de LDL. Al existir una mayor disponibilidad hepática de colesterol, se generan señales genéticas que reducen la síntesis de receptores. Ello interfiere con la clarificación de LDL y eleva sus niveles séricos.

Grasas (TAG) en la dieta: Las grasas saturadas e hidrogenadas elevan los niveles del colesterol de LDL y las mono y poliinsaturadas lo reducen. El mecanismo por el cual ejercen este efecto, aún es materia de controversia científica. Se postula que modulan la expresión de los receptores de LDL y que ello se realiza a través de cambios de la expresión de la acil colesterol acil transferasa (ACAT), enzima clave en la esterificación del colesterol intracelular. Las grasas saturadas reducen su expresión, incrementando la proporción de colesterol libre en el hígado, a lo que sigue una reducción de la síntesis de receptores de LDL. En cambio, el monoinsaturado y el poliinsaturado, incrementan la expresión de la ACAT, reduciendo el contenido de colesterol libre y aumentando la expresión de los receptores de LDL.

Las grasas poliinsaturadas, especialmente las marinas (ω -3), reducen la síntesis y secreción de VLDL, posiblemente por inhibición de los genes involucrados en su síntesis. Además, estas grasas estimulan el catabolismo de las VLDL, activando la oxidación de acil-CoA a nivel peroxisomal.

Fibra dietética: La fibra dietética (ver capítulo de nutrición) soluble reduce la concentración del colesterol en LDL del suero y atenúa los incrementos exagerados posprandiales de los quilomicrones. Su efecto se atribuye a su capacidad de absorber sales biliares, reducir el pool de estas sales, lo que hace que disminuya el colesterol hepático. La reducción de la disponibilidad de colesterol en el hígado, incrementa la expresión de receptores de LDL. Ello parece ser causado por un receptor que ejerce un efecto regulatorio entre el contenido de sales biliares y la actividad de la 7 alfa hidroxilasa, enzima clave de la síntesis de sales biliares a partir del colesterol y por la proteína ligante de sales biliares (I-BAPS), responsable del transporte de sales biliares a nivel hepato-biliar. Al reducirse el contenido de sales biliares, se activa la 7 alfa hidroxilasa. Su efecto de disminución de los quilomicrones se atribuye a interferencia con la absorción de las grasas.

Glúcidos en la dieta: Un aporte excesivo de glúcidos, de preferencia monosacáridos y disacáridos (glucosa, fructosa o sacarosa) incrementa la síntesis y secreción de VLDL y acelera el catabolismo de HDL, que se hacen ricas en triacilgliceroles. La glucosa posiblemente ejerce su efecto al incrementar la secreción de insulina. En cambio, la fructosa lo hace porque su vía metabólica preferencial es hacia síntesis de glucógeno y triglicéridos.

La obesidad. Tipos de obesidad y sus consecuencias

La obesidad se define como un porcentaje anormalmente elevado de grasa corporal. En los varones, la grasa corporal normal representa 12 a 20 % del peso corporal. En las mujeres normales, representa el 20 a 30 % del peso corporal. El grado de obesidad se determina habitualmente de forma indirecta, utilizando diferentes indicadores. Puede medirse como un aumento, por encima de ciertos límites, del peso corporal en relación con la estatura (comparando los valores con tablas para estos fines), aunque con más precisión,

se suele medir por el índice de masa corporal (IMC), que es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso (en Kg)} / (\text{talla en m})^2$). El sobrepeso, la obesidad y la distribución corporal de las grasas son indicadores de pronósticos sobre la mortalidad prematura y los riesgos de contraer enfermedades del corazón, hipertensión, diabetes mellitus no dependiente de insulina, enfermedades de la vesícula biliar y algunos tipos de cáncer.

Se han definido formas de obesidad con predominio del tejido adiposo en determinadas localizaciones del cuerpo, tal es el caso de la obesidad abdominal o visceral (obesidad en forma de pera), en la cual hay un cúmulo de grasa, no solo en la parte externa del abdomen, sino en el interior, o sea en las vísceras. Este tejido adiposo visceral tiene características metabólicas también particulares. La obesidad abdominal, que se mide por los valores de la circunferencia de la cintura o por el índice cintura /cadera, tiene una significación especial en la clínica, pues se relaciona de manera particularmente directa con un elevado riesgo de enfermedades cardiovasculares como es el infarto agudo del miocardio; está ligada a la insulino-resistencia y a la diabetes mellitus tipo 2 formando parte del llamado síndrome metabólico.

Tabla 9.2 Composición química de las fracciones principales de lipoproteínas plasmáticas

Fracción	Apo %	Triglicéridos %	Colesterol %	Fosfolípidos %
QUILOMICRONES	2 % (A, B 48)	81	9	8
VLDL	7 % (B100, C, E)	52	22	19
LDL	21 % (B100)	9	47	23
HDL	46% (C, E)	8	19	27

Causas de obesidad

En la obesidad ocurre un fallo crónico en equilibrar la ingestión de nutrientes con su eliminación (oxidación). Hay varias causas de obesidad, en las cuales intervienen factores genéticos (endógenos) y ambientales (exógenos); ambos están íntimamente relacionados en el desarrollo de la obesidad, aunque pueda predominar uno u otro factor.

Factores genéticos específicos

Existen siete mutaciones genéticas conocidas que se han asociado con casos específicos y poco frecuentes de obesidad grave. Algunas son las siguientes:

- Se han identificado diferentes variantes del gen de la leptina, (sustancia liberada por las células grasas y también posiblemente por las células del estómago que normalmente estimula al hipotálamo para suprimir el apetito) incluyendo las que causan deficiencias de leptina y obesidad.
- Un gen llamado gen del receptor de la melanocortina-4, que juega un papel en el establecimiento de la necesidad de comer, es deficiente en algunas familias con historia de obesidad.
- Los investigadores también han identificado una mutación del gen de una proteína llamada proopiomelanocortina, que provoca un síndrome compuesto por obesidad, cabello rojo, y deficiencias en las hormonas del estrés.

- Los factores genéticos también determinan el número de células grasas que tiene una persona, y resulta que algunas personas nacen con un mayor número de adipocitos.

Los factores neuroendocrinos y metabólicos propios de una persona pueden conducir a bajos niveles de lipólisis, en la oxidación de los ácidos grasos o en distribuciones particulares de su tejido adiposo.

Factores exógenos o ambientales

También, existen factores como el estrés y el estado emocional-afectivo que tienen una repercusión en la obesidad de algunas personas, sobre todo por su influencia en el apetito. De cualquier manera que se analice, podemos afirmar que es definitorio en el desarrollo de la obesidad, el balance energético que se produzca día a día. La obesidad puede deberse simplemente a un exceso de consumo de alimentos energéticos (aporte de energía) en forma de glúcidos, grasas o proteínas, en relación con los requisitos energéticos de la persona, lo cual está generalmente condicionado por patrones culturales y alimentarios personales que caracterizan diferentes regiones del mundo. De hecho, esta es la causa aparente más común, pues los factores genéticos no han cambiado tanto en los últimos años y sí han sido mayores los cambios en los hábitos alimentarios y en los estilos de vida que favorecen la obesidad, principalmente en los países ricos, pero también en muchos del tercer mundo, los cuales se han acompañado de un creciente y preocupante incremento de los niveles de obesidad de la población, tanto infantil como adulta.

La elevada ingestión de grasas, constituye el eje central de la obesidad en muchas ocasiones. Esto tiene una particular importancia debido al elevado valor calórico de las grasas y a que después de su incorporación al organismo no se estimula su oxidación tan fácilmente como ocurre con los glúcidos por sus características regulatorias propias. Se ha comprobado que, incluso, al ser alimentados con dietas normocalóricas ricas, pero en grasa, las personas, tanto obesas como delgadas, presentan balances graso y calórico positivos, promoviendo un aumento de peso y crecimiento de la masa de adipocitos. Para evitar el almacenamiento de las grasas consumidas en exceso se requiere que estos se oxiden, por lo que es necesario estimular dicha oxidación.

Prevención y tratamiento

Cualquiera de estos tipos de obesidad puede controlarse modificando la alimentación, reduciendo el consumo de alimentos, en particular de grasas y glúcidos y/o aumentando la oxidación de los nutrientes, por ejemplo mediante un sistema controlado y planificado de ejercicios que estimulen su oxidación por parte de los músculos. Por este motivo, una actividad física debería formar parte de cualquier programa de control de peso, por ejemplo, las caminatas y las carreras de baja intensidad y larga duración se consideran como buenos modelos con estos fines.

La mayor parte de los programas para perder peso se basan en la modificación del comportamiento. Los regímenes de dietas especiales, por lo general, se consideran menos importantes que los cambios permanentes en los hábitos alimentarios y de ejercicio físico. Muchos programas diseñados por los organismos de salud de diversos países y por organismos regionales y mundiales de la salud, enseñan cómo hacer cambios seguros, sensatos y graduales en los hábitos alimentarios que aumenten el consumo de hidratos de carbono complejos (frutas, vegetales, pan y pasta) y que disminuyan el consumo de grasas. Esto,

unido a una adecuada actividad física habitual que rompa con el sedentarismo, será la mejor forma no solo de tratar, sino de prevenir la obesidad y sus dañinas consecuencias para la salud.

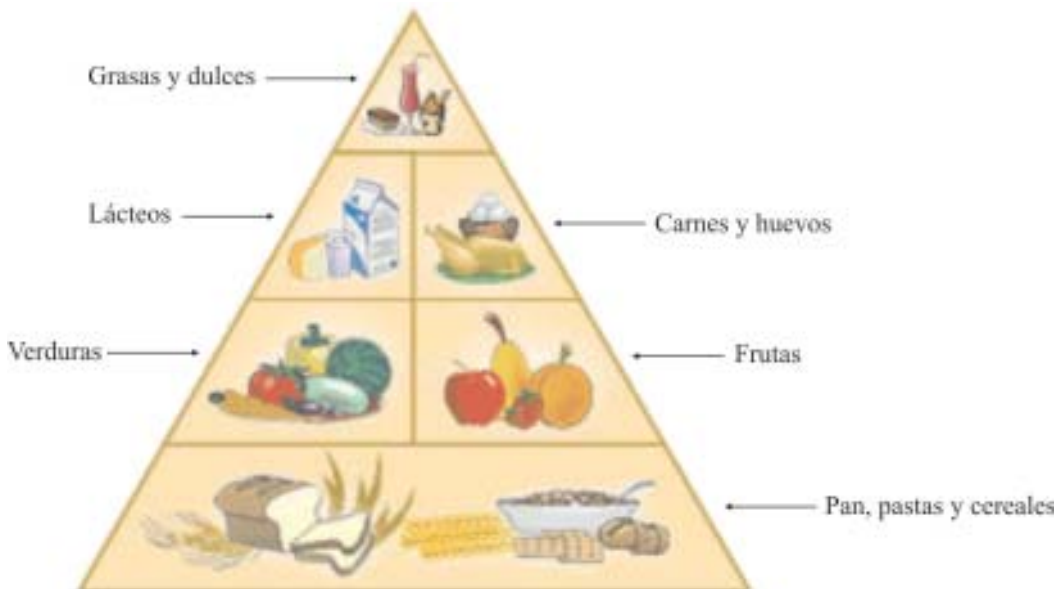
Las cantidades totales de calorías y por lo tanto, de cada tipo de alimento que las aporta, puede ser calculado de acuerdo a las necesidades de cada persona, en dependencia de su constitución física, estado nutricional, tipo de actividad física que realiza habitualmente, etc. La proporción de cada tipo de alimento es importante al confeccionar una dieta con una determinada cantidad de calorías totales. Veamos esto, una pirámide alimentaria confeccionada por la OMS.

Pirámide alimentaria diseñada por la OMS

La pirámide alimentaria fue diseñada por la OMS para que las personas supieran como tener alimentación saludable con las porciones y la variedad recomendada de alimentos.

Esta organizada de forma que los alimentos de la base y mas cercanos a ella se deben consumir en mayor cantidad que los últimos.

- En el primer nivel están los polisacáridos (contenidos en cereales, viandas, etc.), por que constituyen el 60% de una dieta.
- En el segundo nivel están las frutas y verduras por ser ricas en vitaminas y minerales
- En el tercer nivel están las proteínas en sus diversas formas, que corresponden al 20% de una dieta
- Y en el cuarto nivel están los alimentos ricos en azúcares y grasas los cuales deben ser consumidos con precaución y en cantidades limitadas.



Resumen

En el presente capítulo, se ha estudiado el metabolismo de un grupo importante de lípidos de gran importancia para nuestro organismo. En su estudio se pone de relieve la diversidad estructural y funcional de este tipo de compuestos biológicos, con frecuencia asociados solamente con la función de reserva energética, lo cual

corresponde en particular a los triacilglicerolos, pero no es la única función de los lípidos.

El carácter hidrófobo de estos compuestos les confiere peculiaridades a sus procesos de digestión y absorción. A diferencia de glúcidos y proteínas, en la digestión y absorción de los lípidos no solo cuentan las enzimas hidrolíticas correspondientes, sino que es necesaria la acción de otros agentes que propician la formación de micelas que se dispersan en la fase acuosa, y permiten la acción de las enzimas y la incorporación al organismo de los lípidos digeridos.

Los triacilglicerolos almacenados en el organismo pueden ser movilizados y sus ácidos grasos componentes utilizados por el organismo en la obtención de energía metabólicamente útil, lo cual está regulado por enzimas que responden a mecanismos moleculares diversos, alostéricos y covalentes mediados por hormonas. La beta oxidación de los ácidos grasos liberados, suministra cofactores reducidos a la cadena transportadora de electrones de la respiración celular, con la consiguiente obtención de energía en forma de ATP al final de ese proceso.

A partir del acetil CoA derivado de la degradación de los ácidos grasos, se forman en el hígado, los cuerpos cetónicos, los cuales tienen como función biológica normal el transporte de grupos acetilo a los tejidos extrahepáticos, pero adquieren relevancia clínica, debido a que existen situaciones en las cuales se pierde el balance entre la formación y la utilización de estos metabolitos. El carácter ácido de estos provoca que su acumulación en el organismo traiga consigo alteraciones del equilibrio ácido-básico. Es necesario conocer bien el metabolismo de estos compuestos y sus relaciones con otras áreas metabólicas para comprender y manejar adecuadamente los desequilibrios que se presentan y configuran la llamada cetosis.

El organismo tiene también la capacidad de formar grandes cantidades de los lípidos de reserva energética, a partir del excedente glucídico, aunque también, en menores proporciones, a partir de las cadenas carbonadas provenientes de los aminoácidos. Existe una limitante enzimática celular que no permite formar determinados ácidos grasos poliinsaturados, por eso a tales ácidos grasos se les denomina esenciales y es necesario incorporarlos con la dieta, pues son precursores de sustancias biológicas importantes en el organismo.

Se analiza también en este capítulo, el metabolismo del colesterol y sus derivados. La síntesis de este importante compuesto se encuentra sometida a un riguroso y múltiple control, sin embargo, debido a sus características estructurales y la poca solubilidad de su forma esterificada, así como la complejidad de las interrelaciones entre las cantidades ingeridas en la dieta y sus múltiples regulaciones a nivel hístico, hace que sea un factor esencial en la génesis de la aterosclerosis, que constituye uno de los azotes en la salud de gran parte de la humanidad.

Las lipoproteínas, su formación, su dinámica, son elementos importantes que se deben considerar en el metabolismo normal de los lípidos. Además, serios trastornos cardiovasculares que a mediano plazo comprometen la vida del sujeto como la enfermedad coronaria o cerebro vascular, pueden sobrevenir por alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, las cuales pueden dar lugar a elevación del colesterol y /o de los triacilglicerolos plasmáticos y por consiguiente acelerar el proceso de la aterosclerosis.

Finalmente, el desbalance entre la lipogénesis y la lipólisis a favor del primer proceso, produce un exceso del tejido adiposo corporal que puede llevar a estas perso-

nas a estados desde un sobre peso inicial ligero hasta las formas severas de obesidad. En el desarrollo de la obesidad intervienen factores genéticos y ambientales, que deben conocerse bien por los profesionales de la salud, para poder orientar adecuadamente las medidas de prevención y tratamiento. De todos modos, cualquiera que sea el factor causal principal, la orientación nutricional, los cambios de estilo de vida hacia formas adecuadas y el ejercicio físico, constituyen la base principal para enfrentar este problema de salud relacionado también con la enfermedad cardiovascular y en general con una disminución de la calidad de vida de quienes la padecen.

Ejercicios

1. Analice el proceso de digestión, absorción y transporte que se produce cuando se ingiere en la dieta mixta que contiene determinada cantidad de una mezcla de trioleína (trioleato de glicerol) y ésteres de colesterol que contienen ácido palmítico. Tenga en cuenta en el análisis, los siguientes aspectos:
 - a) Qué enzimas participan y su localización en el tubo digestivo.
 - b) Los productos de la digestión completa de estos lípidos
 - c) El papel de las sales biliares en el proceso de digestión y absorción (utilice un esquema).
 - d) El tipo de lipoproteína que se forma y su composición y su destino metabólico.
 - e) Qué características físico-químicas tendrá el suero de una persona que se realice un análisis de laboratorio 3 h después de haber ingerido esta dieta rica en lípidos.
 - f) Las consecuencias para la digestión de estos lípidos, de una insuficiencia total o parcial en la actividad del páncreas exocrino y qué manifestación se espera encontrar en el paciente.
2. Calcule:
 - a) El número de moles de ATP que se producirían por la oxidación completa de una molécula de ácido palmítico hasta CO_2 y agua, asumiendo 2,5 ATP por cada par de electrones transferidos desde el NADH al oxígeno, y 1,5 ATP por cada par de electrones transferidos por el FADH_2 .
 - b) El número de moles de agua producidos por la degradación completa de un mol del triglicérido tripalmitoil glicerol.
 - c) Empleando el dato anterior, calcule el número de litros de agua que se producen por la degradación oxidativa total de 1 kg de tripalmitoil glicerol.
3. Teniendo en cuenta la relación que existe entre el papel de las vitaminas en el metabolismo (procesos catalizados por enzimas) y su ingestión en la dieta, explique cómo se afectaría el proceso de la lipólisis cuando existe un déficit en la ingestión de vitaminas del complejo B.
4. Diga qué tipo de alimentos pueden ser fuentes del acetyl CoA que se utiliza en la lipogénesis y describa las vías generales por las cuales ese acetyl CoA puede llegar a convertirse en triacilglicérol.
5. Con relación a los cuerpos cetónicos:
 - a) Diga por qué podemos considerarlos beneficiosos para el organismo humano, pero potencialmente dañinos en determinadas situaciones.
 - b) Diga qué significación bioquímica y clínica le atribuye usted al hallazgo en un paciente diabético que mantiene tratamiento en su hogar y que presenta una prueba de Imbert positiva (+) y cuál debe ser la conducta inmediata del personal de enfermería en esta situación.
6. Con respecto al colesterol:

- a) Diga qué importancia biológica le confiere usted al colesterol en el organismo humano.
 - b) Fundamente con ejemplos las funciones que realiza.
 - c) Explique por qué cuando presenta valores elevados es perjudicial y cuál es la lipoproteína que usted espera encontrar más elevada por transportar la mayor parte del colesterol plasmático hacia los tejidos periféricos.
7. Seleccione un paciente diabético en el centro de salud donde usted desarrolla su actividad práctica .
- a) Clasifique el tipo de obesidad con criterios antropométricos(haga las mediciones correspondientes)
 - b) Analice cómo inciden en este paciente los factores genéticos y los exógenos o ambientales.
 - c) Proponga algunas medidas nutricionales y del estilo de vida que pudieran contribuir a disminuirla o al menos a prevenir su incremento. Fundamente con criterios bioquímicos su propuesta.
8. En la regulación del metabolismo de los lípidos participan diversas enzimas, las cuales son reguladas por determinados mecanismos moleculares. Para resumirlo usted debe completar el siguiente cuadro:

Vía metabólica	Enzimas (relacionar las principales)	Regulación alostérica		Regulación covalente		Regulación genética
		(si / no)	Efactor alostérico positivo y negativo	(si / no)	Hormonas que intervienen (mencionar)	
Lipólisis	1. 2. 3.					
Biosíntesis de ácidos grasos	1. 2. 3.					
Biosíntesis de colesterol	1. 2. 3.					

Metabolismo de compuestos nitrogenados de bajo peso molecular

El nitrógeno forma parte de múltiples biomoléculas, tal como puede observarse en el caso de los aminoácidos, las proteínas, los nucleótidos, los ácidos nucleicos y muchas más.

La presencia del nitrógeno en estas biomoléculas les confiere importantes capacidades reaccionales. Es habitual que estos átomos de nitrógeno participen de modo destacado en las transformaciones biológicas de las biomoléculas que los contienen.

Con los alimentos ingresan a nuestro organismo una gran variedad de compuestos nitrogenados, sin embargo, son los aminoácidos los que aportan la mayor parte del nitrógeno que forma parte de las múltiples biomoléculas nitrogenadas en nuestras células y tejidos. Por esta razón se considera al nitrógeno aminoacídico como la forma fundamental de adquisición de nitrógeno metabólicamente útil en nuestro organismo. No obstante, son las proteínas de la dieta la fuente primaria de estos compuestos como se explica más adelante. Así como, los aminoácidos, son los precursores de la mayor parte del resto de los compuestos nitrogenados. Por esta razón, el metabolismo de los aminoácidos constituye el núcleo de todo el metabolismo de compuestos nitrogenados de bajo peso molecular. En este capítulo se le presta especial atención al metabolismo general de los aminoácidos.

Una interesante particularidad del metabolismo de compuestos nitrogenados es que en él se originan algunos compuestos que, por su naturaleza tóxica o su carencia de destino metabólico ulterior, deben ser eliminados del organismo mediante su excreción. Es el caso del amoníaco que si no es eliminado en forma correcta puede producir intoxicaciones severas; o el de la bilirrubina que puede acumularse en variadas condiciones insanas impartiendo un característico color amarillo a la piel y las mucosas como parte del llamado síndrome icterico.

El metabolismo de los compuestos nitrogenados debe incluir el de macromoléculas como las proteínas y los ácidos nucleicos. Se prefiere, sin embargo, estudiar el metabolismo de estos últimos compuestos en conexión con los procesos de la genética molecular. Este capítulo se refiere al estudio de los compuestos nitrogenados de bajo peso molecular, si bien se establecerán sus relaciones con otro tipo de biomoléculas cuando ello sea necesario.

Proteínas de la dieta común

Como ha sido señalado en la introducción, los aminoácidos constituyen el centro del metabolismo de compuestos nitrogenados de bajo peso molecular. La principal fuente de aminoácidos para nuestro organismo es la dieta. Pero es importante destacar que el contenido de aminoácidos libres en los alimentos es muy pobre, la mayor parte de los aminoácidos que en ellos se encuentran son parte de las proteínas presentes en múltiples productos de origen animal o vegetal que nos sirven de alimento.

Como nuestros alimentos proceden de organismos vivos de diversa índole, su contenido en proteínas es muy variado. Por una parte la composición de aminoácidos de una fuente de proteínas a otra, es diferente, pero también el contenido cuantitativo de proteínas en los diferentes alimentos es muy variable, siendo más elevado en las carnes y semillas que en los tubérculos y hojas.

La composición cuantitativa y cualitativa de las proteínas de los alimentos reviste una importancia práctica considerable, ya que, es imperioso ingerir determinadas cantidades de este tipo de nutriente para garantizar un apropiado estado de salud. Las proteínas de la dieta son, por tanto, un requerimiento nutricional cuyas particularidades se consideran en el siguiente apartado.

Necesidades cuantitativas y cualitativas de proteínas

Para mantener el estado de salud y un crecimiento y desarrollo adecuados nuestro organismo debe obtener a diario cantidades adecuadas de aminoácidos, especialmente algunos de ellos que no somos capaces de sintetizar. Sin embargo, como los alimentos que consumimos de manera habitual no contienen cantidades apreciables de aminoácidos en estado libre, son las proteínas presentes en ellos, una vez digeridas, las que nos aportan estos importantes nutrientes. Por esta razón se suele hacer referencia a las necesidades de consumo de proteínas como requerimiento nutricional. Las cantidades de proteínas de los alimentos que satisfacen estas necesidades constituyen las necesidades cuantitativas, pero como la composición aminoacídica de las diferentes proteínas no es la misma, no todas tienen la misma capacidad de satisfacer estas necesidades, siendo este aspecto referido a la composición de estos nutrientes la vertiente cualitativa de estas necesidades.

Es posible evaluar la idoneidad nutricional de determinada proteína a partir del conocimiento de su composición en aminoácidos. Esta evaluación permite asignar valores que nos indican en qué grado una proteína satisface nuestras necesidades de aminoácidos. Este tipo de valoración, ligado al concepto de *valor biológico* se trata en el capítulo de nutrición.

Aún en el caso de proteínas, de excelente composición aminoacídica, que se digieran y absorban en su totalidad, resulta imprescindible que las cantidades ingeridas se correspondan con nuestras necesidades. Las cantidades de proteínas diarias ingeridas, en el supuesto de su máxima calidad, que satisfacen este requerimiento cuantitativo se denominan *dosis inocuas* y para mayor detalle se debe revisar el capítulo de nutrición.

Digestión de las proteínas

Una vez ingeridos los alimentos que nos aportan proteínas se produce su digestión química mediante la acción de enzimas proteolíticas (proteasas), cuya acción general consiste en la hidrólisis de los enlaces peptídicos (Fig. 10.1). La masticación previa, al producir el desmenuzamiento de los alimentos facilita el acceso mutuo entre estas enzimas y sus sustratos.

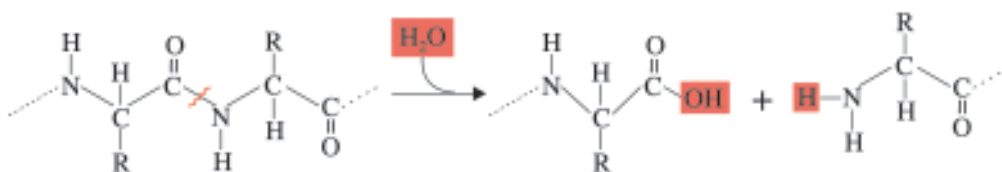


Fig. 10.1. Las enzimas proteolíticas catalizan una reacción hidrolítica en la cual se produce la ruptura de un enlace peptídico con la incorporación de los elementos del agua. En el punto de ruptura quedan restituidos los grupos amino y carboxilo que participaban en dicho enlace.

Las enzimas proteolíticas digestivas se encuentran en las secreciones del estómago, el páncreas y el intestino delgado. Estas enzimas, de acuerdo a su modalidad de acción, se denominan proteinasas (endopeptidasas) a aquellas que hidrolizan los enlaces peptídicos interiores de grandes cadenas polipeptídicas, mientras que el término peptidasas (exo-peptidasas) se reserva para las que atacan los polipéptidos sustratos por sus extremos; en este caso se distinguen las aminopeptidasas y las carboxipeptidasas según el extremo del polipéptido por donde llevan a cabo su ataque proteolítico.

Las principales enzimas proteolíticas del aparato digestivo son las proteinasas: pepsina, tripsina, quimotripsina y elastasa; mientras que las peptidasas incluyen: aminopeptidasas, carboxipeptidasas, dipeptidasas y otras.

Pepsina

La pepsina es segregada por las células de la mucosa gástrica en forma de zimógeno o proenzima denominado pepsinógeno. Esta secreción en forma de un precursor inactivo es bastante común en el caso de las enzimas proteolíticas digestivas, y se asegura así que solo desarrollen su actividad degradativa una vez que son activadas en la luz de los órganos digestivos. La activación del pepsinógeno se lleva a cabo por el HCl presente en la secreción gástrica, o autocatalíticamente por la propia pepsina.



El pH óptimo de la pepsina está entre 1,5 y 2,5 lo cual se corresponde con el pH ácido típico del contenido gástrico debido a la secreción simultánea de HCl.

La pepsina hidroliza con preferencia los enlaces peptídicos cuyo grupo amino pertenece a aminoácidos aromáticos, pero otros enlaces son también atacados en forma más lenta de modo que en las proteínas comunes de la dieta la pepsina provoca la hidrólisis de 10 a 15 % de sus enlaces peptídicos.

Tripsina

La tripsina es segregada en el jugo pancreático en forma de tripsinógeno, su zimógeno. Su activación se produce en el intestino delgado por acción de una enzima intestinal, la enteroquinasa (enteropeptidasa).



La tripsina tiene un pH óptimo de 7,0 a 9,0 por lo que para su acción resulta importante la acción neutralizante del bicarbonato sobre el contenido ácido del estómago que arriba al duodeno. Esta enzima ejerce su acción de preferencia sobre enlaces peptídicos cuyo grupo carboxilo es aportado por aminoácidos básicos.

Quimotripsina

El páncreas segrega el quimotripsinógeno que resulta convertido en quimotripsina en la luz del duodeno, por acción de la tripsina o la propia quimotripsina.



El pH óptimo de esta enzima es también ligeramente alcalino, entre 7,0 y 9,0. Esta enzima actúa sobre enlaces peptídicos cuyos grupos carboxilo pertenecen a aminoácidos aromáticos o hidrofóbicos.

Elastasa

El jugo pancreático contiene también proelastasa que resulta convertida en elastasa por acción de la tripsina. Se le asignó este nombre porque es capaz de hidrolizar a la elastina, una proteína fibrosa. La elastasa hidroliza de preferencia enlaces peptídicos cuyo grupo carboxilo corresponde al aminoácido alanina.

Peptidasas digestivas

La acción inicial de las proteinasas rinde como productos de su acción una mezcla de péptidos más o menos pequeños. Este proceso digestivo es completado por las peptidasas, algunas de las cuales son de origen pancreático, mientras otras están presentes en las zonas apicales de las células que revisten el intestino.

El páncreas segrega las procarboxipeptidasas A y B que son activadas por acción de la quimotripsina. Estas enzimas atacan los péptidos por su extremo carboxilo terminal liberando aminoácidos en forma consecutiva.

En el jugo intestinal se encuentra una peptidasa, la leucinaminopeptidasa que actúa sobre los extremos amino de los péptidos.

La acción de todas estas enzimas extracelulares sobre las proteínas de la dieta rinde como productos finales una mezcla de aminoácidos libres (30 a 40 %) y diversos dipéptidos y tripéptidos (60 a 70 %). Estos últimos son incorporados al interior de las células del epitelio intestinal por mecanismos de transporte activo, una vez dentro de estas células, diferentes peptidasas completan la digestión de estos oligopéptidos residuales. Al final del proceso las proteínas ingeridas con los alimentos, quedan convertidas en una mezcla heterogénea de aminoácidos libres más una ínfima proporción de pequeños oligopéptidos (Fig. 10.2).

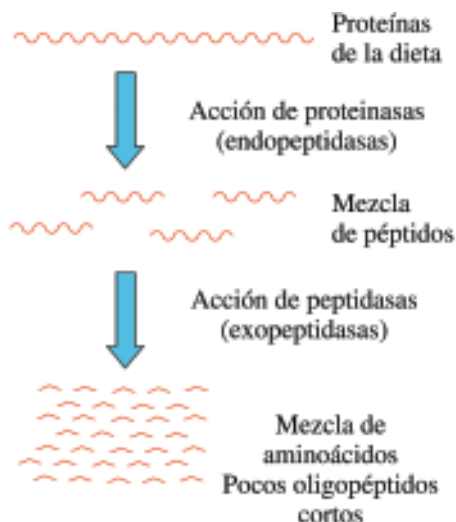


Fig. 10.2. Sobre las proteínas de la dieta actúan, inicialmente, las proteinasas que hidrolizan enlaces peptídicos del interior de las cadenas, con lo cual estas resultan fragmentadas en péptidos de longitud variable. Las peptidasas, al actuar sobre estos péptidos, hidrolizan los enlaces peptídicos restantes y se obtiene una mezcla de aminoácidos libres.

La tabla siguiente resume las características de las principales enzimas proteolíticas digestivas.

Tabla 10.1 Características de las principales enzimas proteolíticas digestivas.

Enzima	Zimógeno	pH óptimo	Especificidad	Localización
Pepsina	Pepsinógeno	1,5 a 2,2	-X-Trip- -X-Fen- -X-Tir-	Estómago
Tripsina	Tripsinógeno	8,0 a 9,0	-Lis-X- -Arg-X-	Duodeno
Elastasa	Proelastasa	8,0 a 9,0	X-Ala-X	Duodeno
Quimotripsina	Quimotripsinógeno	8,0 a 9,0	-Trip-X- -Fen-X- -Tir-X-	Duodeno
Carboxipeptidasas	Procarboxipeptidasas	7,4	-X-Y-COOH	Duodeno
Aminopeptidasas	----	----	H ₂ N-X-Y-	Duodeno
Dipeptidasas	----	----	H ₂ N-X-Y-COOH	Duodeno

Digestibilidad de las proteínas

Debido a su composición en aminoácidos y otras propiedades, el grado de digestión alcanzado en las diferentes proteínas presentes en los alimentos es variable. Algunas proteínas, como la caseína de la leche, son degradadas de forma completa hasta sus aminoácidos constituyentes, los cuales, por tanto, son absorbidos en su totalidad. Se puede afirmar que en estos casos todo el nitrógeno aminoacídico de estas proteínas resulta aprovechado por el organismo. En otros casos algunos enlaces de ciertas proteínas resisten la acción de las enzimas proteolíticas digestivas de modo que algunos péptidos residuales permanecen con masas moleculares que impiden su absorción y resultan al final excretados con las heces fecales. Es obvio que, en estos casos el aprovechamiento del nitrógeno aminoacídico de dichas proteínas no es completo.

Esta característica de las proteínas que ingerimos en nuestra dieta recibe el nombre de digestibilidad y suele expresarse en valores porcentuales. Una digestibilidad de 100 % corresponde a una proteína que se degrada de forma completa y se aprovecha en su totalidad; valores inferiores indican el grado de limitación en este aprovechamiento.

Absorción intestinal de los aminoácidos

Los aminoácidos producto de la digestión de las proteínas son absorbidos por mecanismos de transporte activo (simporte con sodio); existen varios sistemas transportadores para distintos grupos de aminoácidos.

Los aminoácidos absorbidos son transportados por la sangre y la linfa. La mayoría llegan en primer lugar al hígado a través de la circulación portal y después alcanzan todas las células del organismo donde se incorporan a sus correspondientes vías metabólicas (Fig. 10.3).

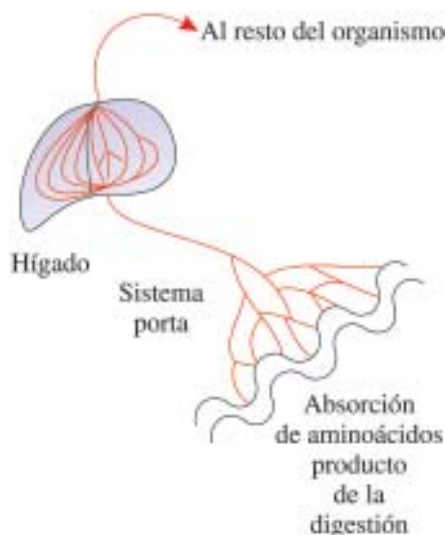


Fig. 10.3. La mayor parte de la sangre que retorna del área intestinal lo hace a través del sistema porta hepático, por lo cual la mayoría de los aminoácidos absorbidos en el intestino alcanzan, en primer lugar, el hígado y, ulteriormente, el resto de las células del organismo.

Es notable que en los recién nacidos, en las primeras horas después del parto, algunas proteínas ingeridas pueden alcanzar intactas el torrente circulatorio. Se afirma que de este modo adquieren inmunidad pasiva al incorporar inmunoglobulinas A presentes en el calostro materno.

Pool de aminoácidos

El término del inglés *pool* ha sido incorporado a la terminología bioquímica ya que no se ha propuesto ningún término del español que logre expresar su contenido. *Pool* es un concepto que se aplica a compuestos específicos. Como es sabido, en nuestro organismo las diferentes biomoléculas se encuentran distribuidas en los diferentes líquidos corporales, plasma, linfa, líquido intersticial, líquido intracelular y otros. En lo habitual cuando se hace referencia al *pool* de un compuesto determinado estamos haciendo abstracción de esta distribución compartimentada y creamos un modelo donde todas estas biomoléculas están presentes en un compartimiento único.

Refiriéndonos al *pool* de aminoácidos, este concepto está expresando la concentración y estado de todos los aminoácidos libres presentes en el organismo, en un momento dado.

En ocasiones el concepto de *pool* se limita a un compartimiento determinado, pudiéndose hacer referencia, por ejemplo, al *pool* intramitocondrial de determinada sustancia.

El *pool* de cualquier sustancia no tiene un carácter estático, sino que mantiene un estado dinámico que se manifiesta por el continuo ingreso y egreso de sus componentes.

Este carácter dinámico refleja el principio del recambio continuo que es un atributo general de la materia viva. En términos generales este estado dinámico tiene tales características cuantitativas que la composición del *pool* en diferentes momentos suele mantenerse dentro de límites relativamente estrechos, afirmándose que resulta desde el punto de vista biológico, constante.

En el caso del *pool* de aminoácidos existen procesos que de forma continua aportan y sustraen estas biomoléculas de su *pool*. Pasemos a considerarlas de manera breve.

Procesos que aportan y sustraen aminoácidos al pool

Los procesos que aportan aminoácidos al pool de estos compuestos son los siguientes:

1. La absorción intestinal.
2. El catabolismo de proteínas hísticas.
3. La síntesis de aminoácidos.

En sentido contrario actúan procesos que sustraen aminoácidos del pool y son los siguientes:

1. La síntesis de proteínas.
2. La síntesis de otros compuestos nitrogenados.
3. El catabolismo de aminoácidos (Fig. 10.4).



Fig. 10.4. Representación esquemática del pool de aminoácidos y los procesos relacionados con él. El balance entre los procesos que aportan y sustraen, aminoácidos al pool, determina que éste permanezca en un estado de equilibrio dinámico. Estos procesos se encuentran interrelacionados a través del propio pool.

La absorción intestinal de aminoácidos fue considerada con anterioridad en este capítulo. Esta es la principal fuente de ingreso de aminoácidos a nuestro organismo y alcanza un importe total de 70 a 100 g diarios en un adulto normal.

El catabolismo de proteínas hísticas se refiere a la degradación continua que experimentan las proteínas presentes en los tejidos de nuestro organismo, tanto las de carácter intracelular como extracelular. Como quiera que el producto final de estos procesos son los aminoácidos constituyentes, este es un mecanismo que incrementa el contenido de aminoácidos del pool. El catabolismo de proteínas hísticas es la vertiente degradativa del recambio continuo de estas proteínas que también están sujetas a mecanismos continuos de síntesis y degradación.

En los últimos años se han experimentado avances notables en el conocimiento de los procesos del catabolismo intracelular de proteínas celulares. Se sabe que en el mismo participan enzimas proteolíticas semejantes a las enzimas proteolíticas encargadas de la degradación digestiva de las proteínas.

Tres sistemas intracelulares participan en la degradación intracelular de proteínas. En relación con el catabolismo de proteínas en condiciones fisiológicas normales el papel fundamental corresponde a los proteasomas, que son complejos supramacromoleculares de alrededor de 1 000 000 D. Estos complejos tienen actividad proteolítica variada y durante su ensamblaje y funcionamiento se requiere energía proveniente del ATP. Un hecho sobresaliente de este sistema es que las proteínas que en él se degradan suelen ser *marcadas* para su destrucción mediante su unión a una pequeña proteína de 76 aminoácidos denominada ubiquitina. Este proceso de ubiquitinización resulta influido por las secuencias de las proteínas a degradar, lo cual explica en parte que las proteínas intracelulares presenten vidas medias tan diferentes como de unas horas a varios días.

El catabolismo intracelular de proteínas está sujeto a delicados mecanismos de regulación y se sabe que resulta inhibido por varios aminoácidos y por la hormona insulina, mientras que el glucagón y los glucocorticoides lo estimulan.

También participan en la degradación intracelular de proteínas los lisosomas. Estos organelos contienen enzimas proteolíticas denominadas captepsinas (D, H, B, E). Sin embargo, el sistema lisosomal parece que está implicado en la degradación de proteínas de membrana y otras de vida media prolongada, así como en situaciones en que se incrementan los procesos de autofagia.

Las caspasas son enzimas proteolíticas que poseen cisteína en su centro activo. Se encuentran en el medio intracelular en forma de procaspasas y su función biológica está vinculada con los mecanismos de apoptosis o muerte celular programada, especialmente cuando este proceso es desencadenado por la liberación de citocromo c mitocondrial.

La síntesis de aminoácidos se refiere a la formación de estos compuestos a partir de biomoléculas precursoras que se obtienen de las vías metabólicas de los glúcidos. Si bien es cierto que mediante este proceso se aportan aminoácidos al pool, el mismo tiene limitaciones cualitativas, ya que, por no contar con las vías metabólicas correspondientes, nuestro organismo es incapaz de sintetizar algunos de los aminoácidos presentes en el pool. Como se puede colegir, la división de los aminoácidos entre aquellos que pueden ser sintetizados y los que no pueden ser sintetizados tiene importantes implicaciones relacionadas con la obtención de los segundos. Sobre este aspecto se tratará más adelante.

La síntesis de proteínas es un importante proceso consumidor de aminoácidos que sustrae de manera continua estos compuestos de su pool. Es la contrapartida del catabolismo de proteínas hísticas en cuanto al recambio continuo de las mismas y también se encuentra sometido a delicados mecanismos de regulación.

Por su complejidad los detalles de este proceso se estudian dentro de la genética molecular. Quede entendido que su adecuado funcionamiento requiere una adecuada composición cuantitativa y cualitativa del pool de aminoácidos.

La síntesis de otros compuestos nitrogenados se refiere a la utilización de aminoácidos en la formación de otros compuestos nitrogenados de bajo peso molecular tales como creatina, nucleótidos, grupos hemo, etc. Se comprende que esta utilización sustrae aminoácidos de su pool. Debe tenerse en cuenta que esta sustracción es selectiva en el sentido que cada uno de estos compuestos tiene como precursores determinados aminoácidos. Para los detalles se recomienda consultar las vías biosintéticas correspondientes. La intensidad de estos procesos depende de la vía particular de que se trate, el tipo de tejido y el estado fisiológico del organismo.

El catabolismo de los aminoácidos es la degradación de estos compuestos a los fines de obtención de energía metabólica en forma de ATP. Probablemente por la importancia que tienen los aminoácidos en la síntesis de proteínas muchos estudiantes no interiorizan la importancia que tienen los aminoácidos desde el punto de vista del balance energético del organismo. De hecho cada día unos 70 g de aminoácidos son utilizados con estos fines y, de esta forma se sustraen del pool tanto los aminoácidos que pueden ser sintetizados por nuestro organismo como aquellos donde esto no es así.

El catabolismo de aminoácidos cubre alrededor de 20 % de nuestras necesidades energéticas diarias. Esta proporción puede variar de acuerdo a la composición de la dieta y el estado fisiológico del organismo.

Una particularidad del catabolismo de los aminoácidos es que los productos finales que se obtienen incluyen al NH_3 además de CO_2 y H_2O . La formación de este producto terminal adicional condiciona la necesidad de determinados mecanismos de detoxificación.

Además de su degradación total hasta NH_3 , CO_2 y H_2O , los aminoácidos pueden experimentar su degradación parcial de modo que sus cadenas carbonadas pueden ser convertidas de forma total o parcial, en glúcidos o lípidos.

Por sus disímiles estructuras los diferentes aminoácidos tienen desigual rendimiento energético durante su catabolismo. Como promedio práctico se considera que la degradación de aminoácidos aporta 4 Kcal /mol^{-1} que es el mismo valor que se asigna a las proteínas de la dieta en los cálculos nutricionales.

Aminoácidos esenciales y no esenciales

Como ya se ha mencionado, no todos los diferentes aminoácidos pueden ser sintetizados en nuestro organismo. Esto obedece a que, comúnmente, la síntesis de un aminoácido en particular requiere la obtención de su esqueleto carbonado en el cual se introduce el característico grupo amino de estos compuestos. La introducción de grupos amino es un mecanismo generalizado en el metabolismo, pero no todas las cadenas carbonadas de los aminoácidos pueden ser obtenidas a partir de precursores no aminoacídicos como los glúcidos. La pérdida de esta capacidad en los organismos superiores ha sido un proceso evolutivo mediante el cual se ha prescindido de vías biosintéticas especializadas en la síntesis de determinados compuestos que pueden obtenerse de forma más económica a través de los alimentos, si se supone que la dieta tenga una composición adecuada. Muchos microorganismos y plantas conservan la capacidad de sintetizar todos los aminoácidos, y las limitaciones que en este sentido presentan otros organismos vivos muestran algunas diferencias entre las diferentes especies.

Esta situación ha conducido a clasificar a los aminoácidos en dos categorías, los *no esenciales*, que son aquellos que el organismo puede sintetizar; y los *esenciales*, que son los que no pueden ser sintetizados por un organismo determinado. En algunos textos se utilizan los términos *dispensables* e *indispensables* para aludir a estas características. Desde luego que, en ciencias de la salud, el interés se centra en conocer cuáles son los aminoácidos esenciales y no esenciales para el ser humano. La relevancia de estos conceptos se vincula al hecho de que la única forma de obtener los aminoácidos esenciales es a través de su ingestión con los alimentos.

En el cuadro 10.1 se presentan los diferentes aminoácidos agrupados de acuerdo con su condición de esenciales o no esenciales.

Cuadro 10.1 Aminoácidos esenciales y no esenciales en el ser humano.

Esenciales	No esenciales
Histidina	Alanina
Isoleucina	Aspargina
Leucina	cido aspártico
Lisina	cido glutámico
Metionina	Cisteína
Fenilalanina	Glutamina
Treonina	Glicina
Triptófano	Prolina
Valina	Serina
Arginina*	Tirosina

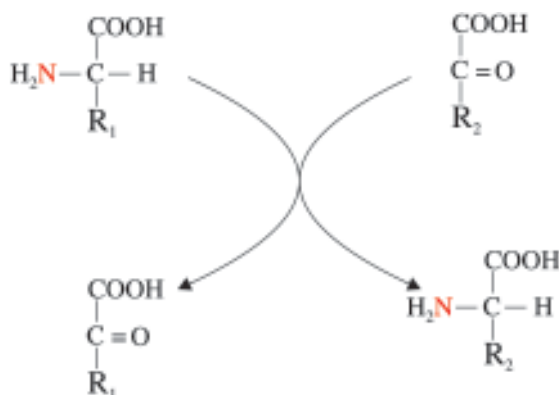
* Esencial solamente durante el crecimiento, no en el adulto.

Reacciones metabólicas generales de los aminoácidos

El metabolismo de los aminoácidos resulta ser muy complejo si se pretende abordar la síntesis y degradación de cada uno de ellos. Se trata de tantas vías metabólicas distintas como aminoácidos hay, muchas de ellas constituidas por numerosos pasos enzimáticos. Profundizar en este conocimiento solo se justifica en el caso de investigadores especializados en este campo. El fin de este texto es centrar la atención en las denominadas reacciones metabólicas generales de los aminoácidos, que son aquellas comunes a muchos de ellos o que constituyen etapas de alta significación en el metabolismo de estos compuestos.

Transaminación y desaminación

Existen numerosas reacciones en el metabolismo en las cuales un grupo amino es transferido desde un compuesto a otro. Sin embargo, es común que se entienda por transaminación a la transferencia de un grupo amino desde un aminoácido, que actúa como donante, hasta un cetoácido que actúa como aceptor. La reacción transcurre de forma tal que los productos de esta son un nuevo aminoácido y un nuevo cetoácido como se ilustra a continuación.

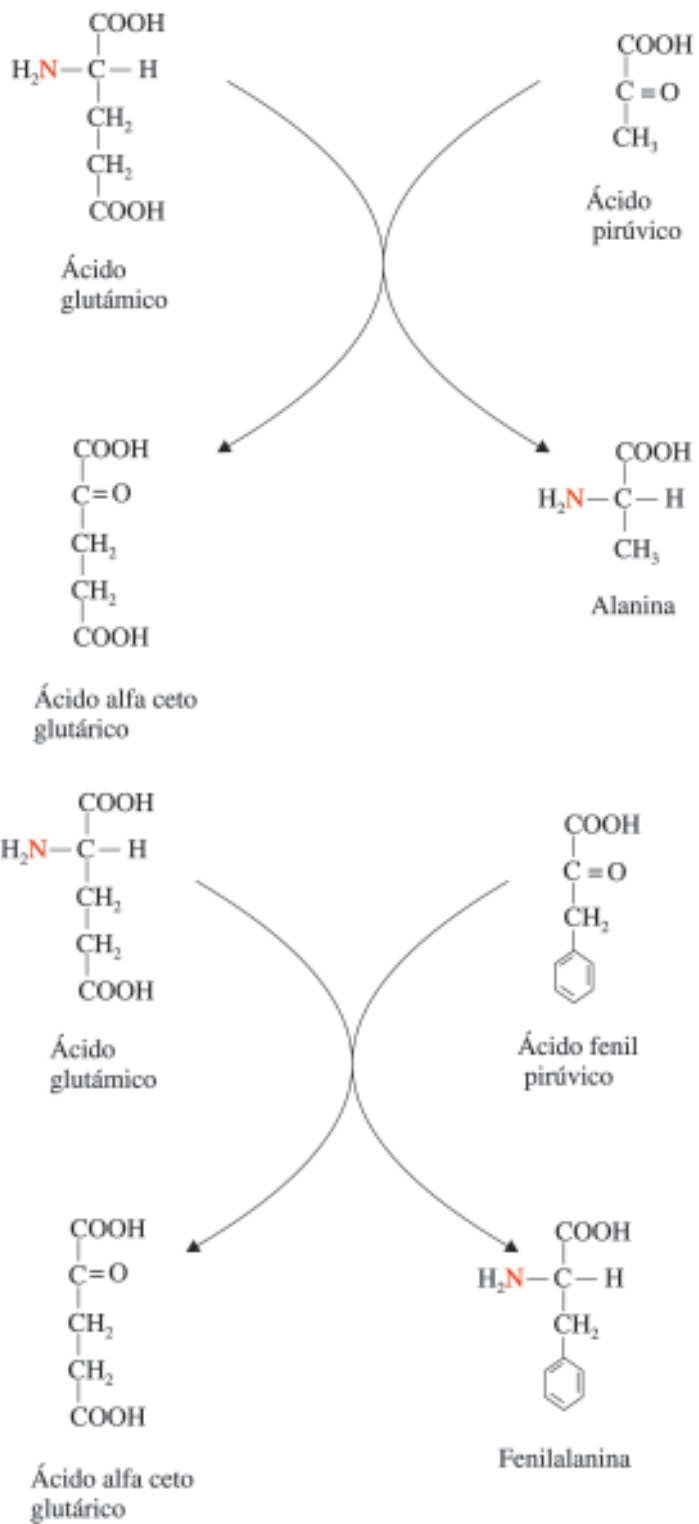


A diferencia de las reacciones de desaminación, (ver más adelante), en las cuales el grupo amino es separado en forma de amoníaco libre, en las transaminaciones el nitrógeno permanece formando parte de un grupo amino de un aminoácido.

Se denominan genéricamente transaminasas (aminotransferasas) a un grupo de enzimas capaces de catalizar la transferencia de grupos amino, entre una diversidad de parejas aminoácidos-cetoácidos, pudiendo afirmarse que casi todos los aminoácidos pueden intervenir en reacciones de transaminación. Sin embargo, si no todas, la mayoría de las transaminasas tiene a alguno de los cetoácidos pirúvico, oxalacético o alfaetoglutarico como un participante obligado de la reacción; de ahí que estos cetoácidos y sus aminoácidos correspondientes, alanina, ácido aspártico y ácido glutámico tengan un papel primordial en este tipo de reacciones.

Las reacciones de transaminación son libremente reversibles de modo que las transaminasas catalizan con la misma facilidad la reacción en uno u otro sentido, por lo que la dirección neta estará en dependencia de las concentraciones de los sustratos y productos.

Un caso concreto de reacción de transaminación es el de la catalizada por la transaminasa glutámico-pirúvico, una de las más abundantes y conocidas .



En realidad la transferencia del grupo amino, en las reacciones de transaminación, no ocurre entre el aminoácido y el cetoácido involucrados, sino que el cofactor fosfato de piridoxal actúa como un transportador intermediario que primero recibe el grupo amino del aminoácido (adoptando la forma de piridoxamina) para cederlo a continuación al cetoácido (retornando al estado de piridoxal).



Interés médico de las transaminasas

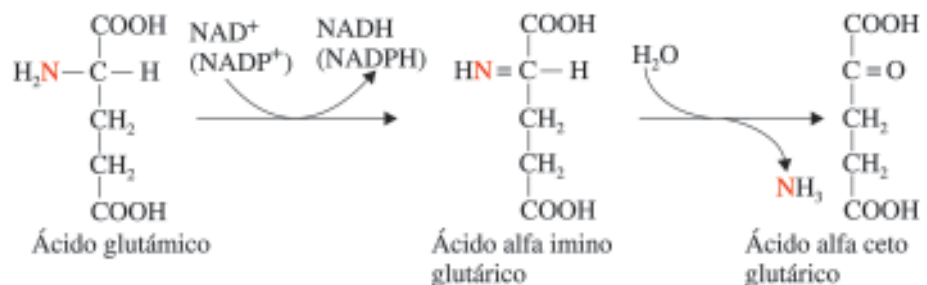
Las transaminasas, además de su importancia metabólica, tienen interés clínico pues, siendo las mismas intracelulares, sus concentraciones en el plasma son muy bajas en condiciones normales. Sin embargo, cuando se produce la muerte con lisis celular por cualquier causa, su concentración en el plasma aumenta, detectándose una actividad considerable en dependencia de la intensidad y duración del agente que provoca el daño celular.

La cuantificación de la actividad plasmática de algunas transaminasas posibilita realizar el diagnóstico, emitir un pronóstico y seguir la evolución de ciertas afecciones que transcurren con daño a las células.

El tipo específico de transaminasa que se encuentra elevada puede sugerir incluso el órgano que se encuentra afectado debido a su relativa abundancia en este. La actividad de la transaminasa glutámico pirúvico (TGP) en el plasma se eleva de forma considerable en enfermedades del hígado, como la hepatitis y la cirrosis; en cambio, es la transaminasa glutámico oxalacético (TGO) la que muestra una mayor elevación en el caso del infarto del miocardio. Sin embargo, no se deben considerar estos patrones como invariables, pues en ciertos casos se presentan variaciones de estos.

A diferencia de las reacciones de transaminación, en las de desaminación se separan grupos amino de diferentes biomoléculas en forma de amoníaco libre. Aunque son muy variados los compuestos que pueden resultar desaminados por enzimas específicas, este tipo de reacción tiene mayor relevancia cuantitativa y cualitativa en el caso de los aminoácidos, en particular la que utiliza como sustrato al ácido glutámico.

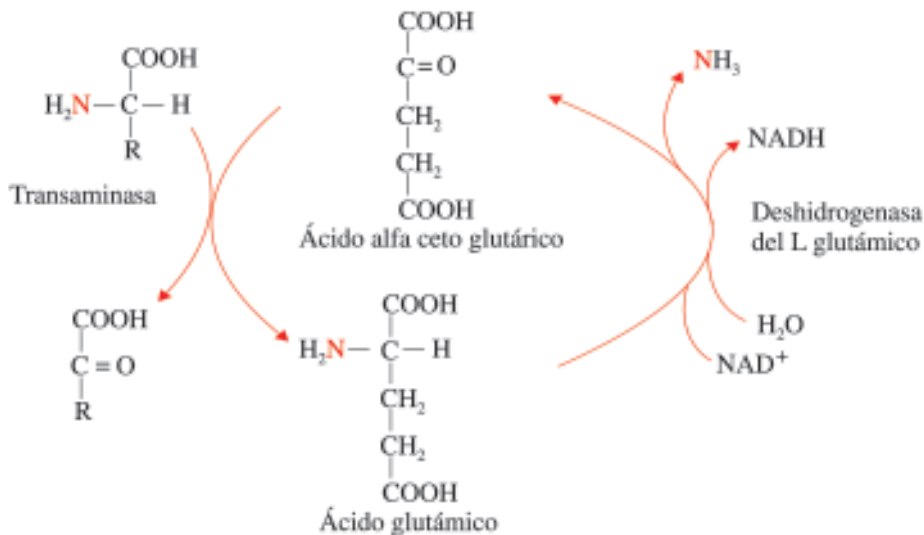
En los casos en que la desaminación requiere la participación de cofactores de óxido reducción esta se denomina desaminación oxidativa. La principal enzima que cataliza una reacción de desaminación oxidativa se destaca, por su abundancia, distribución y elevada actividad, la deshidrogenasa del L- glutámico la cual cataliza la desaminación oxidativa de este aminoácido, utilizando como cofactor de oxidorreducción el NAD⁺ o el NADP⁺ indistintamente.



La reacción transcurre en dos etapas: primero una reacción de oxidación en que dos hidrógenos son sustraídos del sustrato y se forma un compuesto intermediario, el ácido alfa imino glutámico, el cual es posteriormente hidrolizado y se produce el amoníaco (NH₃) y el cetoácido homólogo del ácido glutámico, el ácido alfa ceto glutámico.

La reacción de la deshidrogenasa del L- glutámico es reversible y la enzima resulta regulada por diversos moduladores, el ADP, el GDP y algunos aminoácidos la activan, mientras que el ATP, el GTP, el NADH y el fosfato de piridoxal son inhibidores.

Aunque existen otras enzimas capaces de catalizar la desaminación oxidativa de otros aminoácidos, su actividad es muy baja por lo cual la separación del grupo amino de aminoácidos diferentes al glutámico se efectúa combinando reacciones de transaminación con la catalizada por la deshidrogenasa del L- glutámico. De esta forma el grupo amino de cualquier aminoácido es trasladado al ácido alfa ceto glutámico con la formación de ácido glutámico que después es desaminado y se libera el amoníaco. El resultado neto es la desaminación del aminoácido original. Algunos han llamado transdesaminación a esta eficiente combinación enzimática.

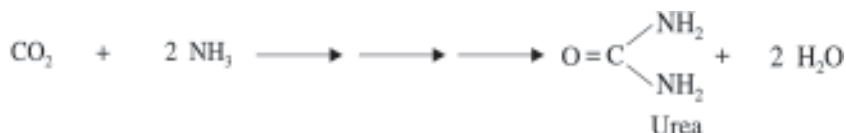


Algunos aminoácidos, como la serina, la treonina y la cisteína, pueden ser desaminados mediante mecanismos enzimáticos no oxidativos. En estos casos la reacción suele incluir la sustracción de una molécula de agua, los productos finales son siempre el cetoácido correspondiente al aminoácido y amoníaco.

Los cetoácidos obtenidos a partir de los aminoácidos, mediante las reacciones que se han considerado, se incorporan de forma más o menos directa a las vías metabólicas de glúcidos y lípidos. Si bien una mínima fracción del amoníaco puede ser reincorporado al metabolismo, la mayoría resulta eliminado mediante mecanismos de destoxificación específicos que serán considerados a continuación como por ejemplo: la ureogénesis.

Ureogénesis

La ureogénesis es un proceso metabólico exclusivamente hepático mediante el cual el amoníaco es convertido en urea. Visto de forma global el proceso de la ureogénesis consiste en la conversión de dos moléculas de amoníaco y una de anhídrido carbónico en una molécula de urea.



El significado biológico de esta vía metabólica consiste en que el amoníaco, de elevada toxicidad, es convertido en urea que posee una toxicidad mucho más baja. Una vez formada la urea en el hígado esta alcanza los riñones a través de la sangre y es excretada por la orina.

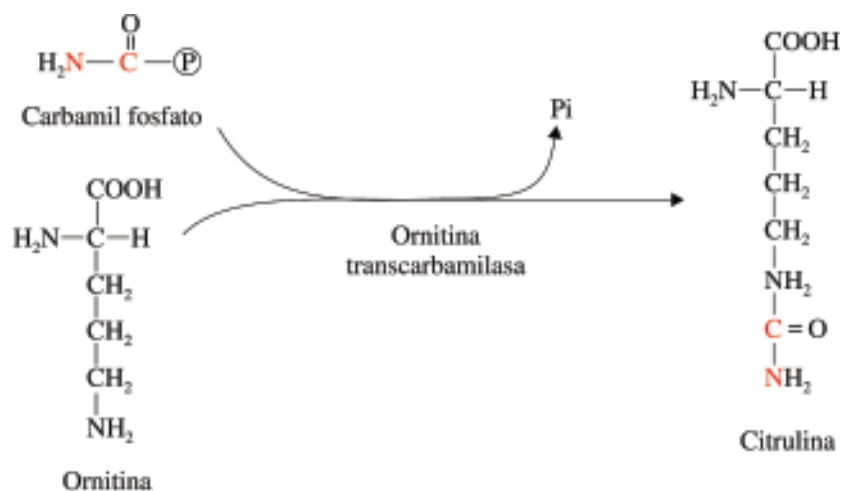
La ureogénesis es el mecanismo más eficiente que poseemos para eliminar amoníaco y diariamente excretamos alrededor de 25 a 30 g de este compuesto, con lo cual se logra mantener la amonemia dentro de sus límites normales.

Sin embargo, el proceso de la ureogénesis es mucho más complejo de lo que pudiera pensarse a partir de la simplicidad de la reacción global de formación de urea. La síntesis de urea transcurre en el hígado mediante una secuencia de reacciones enzimáticas denominada ciclo de la urea o ciclo de Krebs-Henseleit quienes fueron sus descubridores en la primera mitad del pasado siglo.

La biosíntesis de urea comienza con la formación del compuesto carbamil fosfato por la acción de la enzima carbamil fosfato sintetasa I a partir de una molécula de amoníaco y una de anhídrido carbónico y con el consumo de dos moléculas de ATP que aporta la energía requerida en la síntesis.

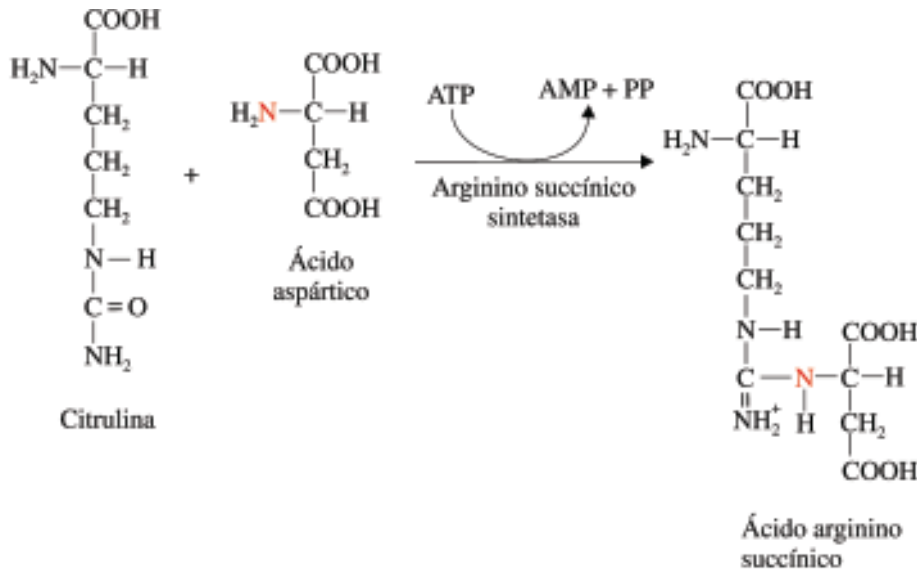


En la siguiente reacción se produce citrulina a partir del carbamil fosfato y el aminoácido ornitina. Actúa en este caso la enzima ornitina transcarbamilasa que al igual que la carbamil fosfato sintetasa se localiza en la matriz mitocondrial.

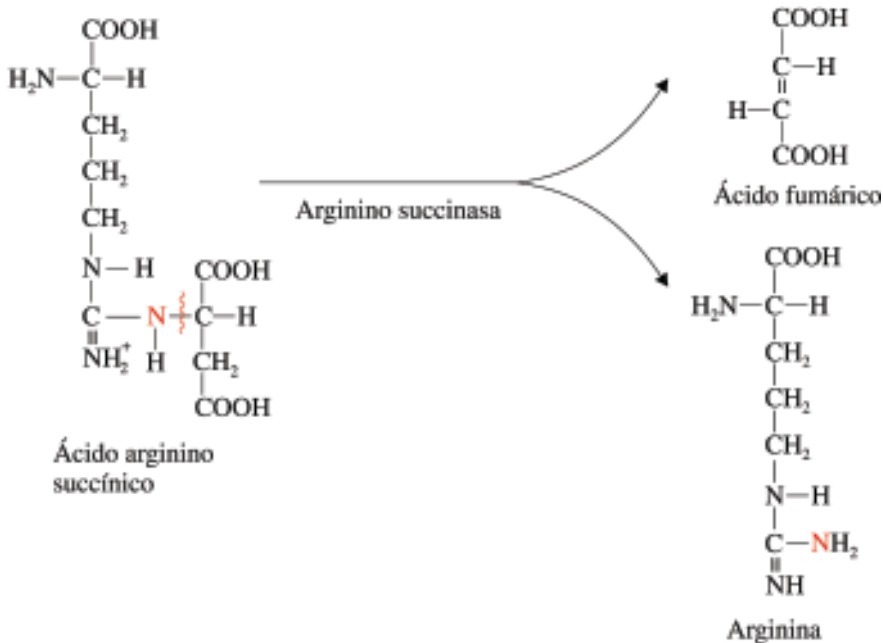


La citrulina formada sale al exterior de la mitocondria donde se produce la incorporación del segundo nitrógeno requerido para la formación de urea. Esto ocurre en dos etapas, primeramente la enzima arginino succínico sintetasa une a la citrulina con una molécula de ácido aspártico formando el ácido arginino succínico. La reacción requiere energía la cual es aportada también en este caso por el ATP,

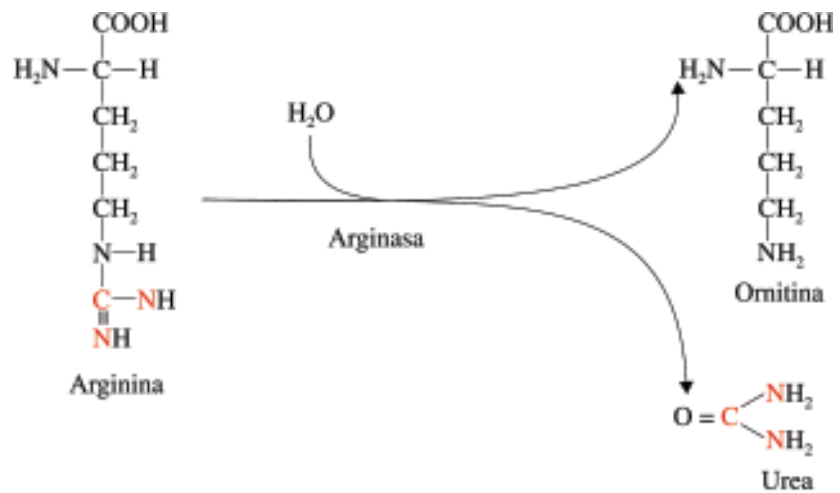
su hidrólisis a AMP y pirofosfato PPi justifica que se contabilicen dos ATP consumidos en este paso.



En la siguiente etapa el ácido arginino succínico se escinde en dos compuestos, ácido fumárico, que sale del proceso ureogénético, y arginina que pasa a la siguiente reacción del ciclo.



En la reacción final de este ciclo la enzima arginasa, presente solo en el hígado, hidroliza a la arginina liberando el producto final, urea, y regenerando la ornitina que queda en condiciones de reiniciar el proceso.



El siguiente esquema brinda una visión global del proceso de la ureogénesis y sus vínculos con los procesos de transaminación y desaminación estudiados como parte del metabolismo general de aminoácidos. Obsérvese el papel destacado que tienen los ácidos glutámico y aspártico en el aporte directo de nitrógeno amínico para la síntesis de urea. Las transaminasas garantizarían la incorporación a este proceso detoxificador de los grupos amino de otros aminoácidos (Fig. 10.6).

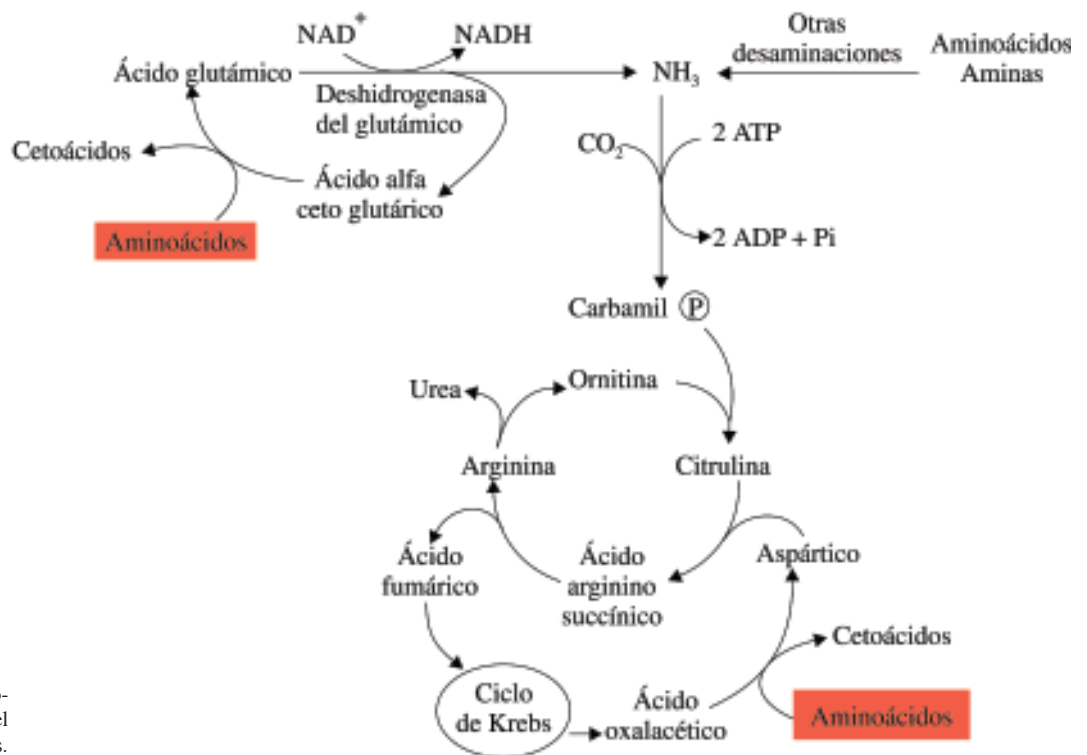


Fig. 10.6. Resumen de las reacciones del ciclo de la urea. Origen del NH_2 y vínculo con el ciclo de Krebs.

Como ya se señaló, la urea formada pasa a la sangre hasta llegar al riñón el cual la excreta con la orina.

Las enzimas del ciclo de la urea son sintetizadas en mayores cantidades cuando se consumen dietas ricas en proteínas o durante los estados de ayuno prolongado, situaciones ambas en las cuales se incrementa el catabolismo de aminoácidos, solo que en el primer caso se trata de aminoácidos provenientes de las proteínas de la dieta, mientras

que en el segundo caso los aminoácidos catabolizados provienen de la degradación de las proteínas hísticas para garantizar la supervivencia. Como es de suponer, las dietas con bajo contenido de proteínas producen una disminución considerable en la síntesis de estas enzimas.

Formación del amoníaco

El amoníaco es una sustancia muy tóxica que se produce en nuestro organismo en mayores cantidades que las que son utilizadas en determinadas vías anabólicas, esta situación determina que deba ser excretado de modo que sus concentraciones no alcancen niveles tóxicos. Si bien otros procesos pueden contribuir en algún grado a la excreción de amoníaco, es la ureogénesis el mecanismo más eficaz para la eliminación de este compuesto.

La desaminación de los aminoácidos, proceso estudiado con anterioridad, es el proceso que genera las mayores cantidades de amoníaco en los tejidos. Otras contribuciones proceden de la hidrólisis de amidas como la glutamina y la aspargina y del catabolismo de nucleótidos pirimidínicos. Las bacterias intestinales producen considerables cantidades de amoníaco al metabolizar residuos de alimentos presentes en el contenido intestinal y otras sustancias nitrogenadas. Este amoníaco de origen bacteriano es absorbido e incorporado al torrente circulatorio, lo cual impone una importante carga adicional a los mecanismos detoxificadores.

Toxicidad del amoníaco

La concentración normal de amoníaco en el plasma sanguíneo se encuentra entre 12 y $65 \pm \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (15 a $120 \pm \text{g} \cdot \text{dL}^{-1}$). Las enfermedades renales y hepáticas, especialmente estas últimas, pueden provocar hiperamonemia marcada. Esto obedece a que estos dos órganos participan en la eliminación de este compuesto, y al verse afectada su función se produce la acumulación por encima del rango de la normalidad. La hiperamonemia tiene nocivas consecuencias para el organismo, ya que el amoníaco en exceso resulta tóxico para las células, especialmente las células nerviosas.

Aunque se han propuesto otros mecanismos para explicar las manifestaciones clínicas observadas en las enfermedades que cursan con hiperamonemia marcada, parece ser que el efecto directo del amoníaco juega un papel primordial en su producción. Se plantea que el exceso de amoníaco en el tejido cerebral produce una depresión de los mecanismos productores de energía en este tejido. Al aumentar las concentraciones de amoníaco en las neuronas se estimula la formación de ácido glutámico a partir de α cetoglutámico por acción de la deshidrogenasa del L-glutámico y también la de este último metabolito en glutamina por acción de la glutamina sintetasa, escapando este compuesto hacia la sangre. El resultado neto es una disminución en las concentraciones de ácido α cetoglutámico lo cual deprime la actividad del ciclo de Krebs afectando los mecanismos oxidativos de producción de ATP, compuesto rico en energía imprescindible para la actividad nerviosa. Adicionalmente este mecanismo disminuiría la síntesis de ácido γ amino butírico, un importante neurotransmisor (Fig. 10.5).

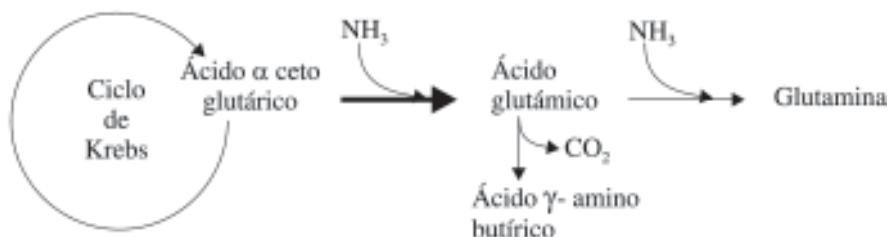


Fig. 10.5. Afectación del ciclo de Krebs en el cerebro por la hiperamonemia. La necesidad de sintetizar la glutamina, como forma de evacuar el exceso de NH_3 , hace decaer el ciclo, debido al escape del ácido alfa cetoglutámico.

Algunos autores consideran que este mecanismo no es suficiente para explicar todos los trastornos psiconeurológicos que se observan en las hepatopatías graves con hiperamonemia. Se considera que, adicionalmente, la salida de glutamina del encéfalo incrementaría el ingreso de aminoácidos aromáticos (triptófano, tirosina y fenilalanina) a este tejido ya que los mecanismos de transporte en las membranas neuronales son comunes. Esta situación está condicionada por un incremento de las concentraciones plasmáticas de estos aminoácidos, que se catabolizan en el hígado, en relación con los de cadena ramificada que se catabolizan en el músculo.

La entrada incrementada de aminoácidos aromáticos a las neuronas provoca desbalances en las cantidades de diferentes neurotransmisores y sustancias que actúan como falsos neurotransmisores, todo lo cual condiciona el abigarrado y variable cuadro clínico que aparece en estas enfermedades.

Otras vías de eliminación del amoníaco

Además del proceso de la ureogénesis que se acaba de considerar, el amoníaco puede ser excretado en forma de sales de amonio (NH_4^+) por la orina. En este proceso las células de los túbulos renales combinan el NH_3 con iones H^+ y el amonio resultante se combina con diferentes aniones. Como se podrá observar este mecanismo consume hidrogeniones por lo cual no puede operar de forma masiva y prolongadamente ya que se provocarían importantes alteraciones del equilibrio ácido básico del organismo. Por esta razón el amonio excretado por el riñón representa solo 3 % del nitrógeno urinario, mientras que la urea alcanza 90 %. La clara conclusión es que el mecanismo renal es incapaz, por sí solo, de desembarazar al organismo de todo el amoníaco que se produce y que la actividad ureogénica del hígado es determinante en este sentido.

Encefalopatía hepática

Se denomina encefalopatía hepática a un cuadro clínico de carácter neuropsiquiátrico que puede aparecer en pacientes aquejados de enfermedades hepáticas severas. Es llamativo el hecho de que una afección del hígado sea capaz de producir este tipo de trastorno. Aunque las manifestaciones son variables de un paciente a otro, suele existir diferente grado de alteración de la conciencia que puede llegar al coma, indiferencia por las personas y las cosas, temblor, hiperreflexia, alucinaciones y un olor típico del aliento denominado hedor hepático. Pueden existir trastornos del ánimo como depresión o euforia, pérdida de la capacidad intelectual con limitaciones para la realización de cálculos sencillos y pérdida de la memoria de grado variable. El temblor incontrolable de las manos, en específico cuando son extendidas, es característico. En dependencia de la enfermedad de base la encefalopatía hepática puede mejorar y resolverse, recurrir o evolucionar hacia estados crónicos con alteraciones permanentes.

La hiperamonemia parece ser el factor detonante inicial de las alteraciones que conducen a la encefalopatía hepática, aunque los mecanismos precisos, aún no están del todo aclarados.

Sobre una hepatopatía de base existen algunos factores que pueden actuar como desencadenantes de la encefalopatía ya que condicionan una mayor producción de amoníaco. Tal es el caso de las comidas abundantes en proteínas, los sangramientos digestivos, comunes en estos pacientes, debido a la acción bacteriana sobre la sangre presente en el intestino. El consumo de alcohol y ciertas drogas deprime aún más la función detoxificadora del hígado con el consiguiente incremento de la amonemia.

El tratamiento de este estado suele requerir la instauración de una dieta pobre o libre de proteínas, administración de antibióticos para esterilizar el intestino, control del sangramiento si lo hubiera y medidas de carácter general. Se ha ensayado con algún éxito

la administración de aminoácidos ramificados. Tanto la adecuación del tratamiento como su ajuste evolutivo esta en dependencia de la enfermedad de base. El trasplante hepático es un recurso extremo pero potencialmente efectivo.

El personal de enfermería debe prestar continua atención a la evolución del paciente aquejado de encefalopatía hepática, pues este estado puede agravarse de manera brusca y requerir acciones inmediatas para evitar el coma y la muerte. La adhesión estricta a las indicaciones dietéticas es de gran importancia y se debe estar alerta a los intentos de familiares y amigos de suministrar alimentos no autorizados al paciente. En el caso de pacientes con afectaciones de la conciencia corresponden las medidas encaminadas a evitar la aparición de escaras o de afecciones pulmonares por decúbito prolongado.

Síndrome icterico

El síndrome icterico es un conjunto de manifestaciones clínicas que se presenta en diferentes afecciones con repercusiones hematológicas o hepáticas y cuya principal característica es una coloración amarilla de la piel y las mucosas (ictericia o íctero) que puede acompañarse de prurito y alteraciones de la coloración normal de las heces y la orina.

La coloración amarilla que aparece en el síndrome icterico se debe a la acumulación de bilirrubina, un pigmento de color amarillo intenso que constituye un producto de excreción formado en el proceso de degradación de grupos hemo.

Formación y metabolismo de la bilirrubina

Son varias las hemoproteínas que llevan a cabo importantes funciones en nuestro organismo, tal es el caso de los citocromos, la hemoglobina y algunas enzimas. Sin embargo, desde el punto de vista cuantitativo, es la hemoglobina la hemoproteína más abundante. Todas estas proteínas se encuentran sometidas al proceso de recambio continuo que afecta a todos los componentes de nuestra economía. La hemoglobina se encuentra contenida en los eritrocitos y su catabolismo es obligado cuando los mismos terminan su período de vitalidad normal, aproximadamente 120 días, en cuyo momento son secuestrados de la circulación por el sistema eritropoyético y destruidos, principalmente en el bazo. Unos 6 g de hemoglobina son catabolizados diariamente.

Todas las hemoproteínas siguen un proceso catabólico similar que incluye la separación de la parte proteínica que es convertida en aminoácidos; mientras que los grupos hemo experimentan una serie de reacciones en las cuales es separado el hierro mientras que la porción porfirínica, la protoporfirina IX, es ulteriormente convertida en productos de excreción (Fig. 10.7).

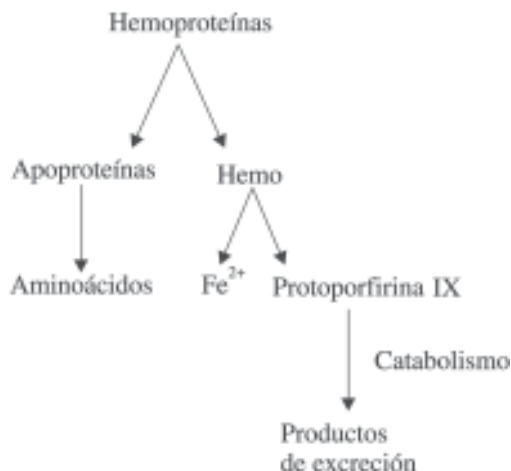
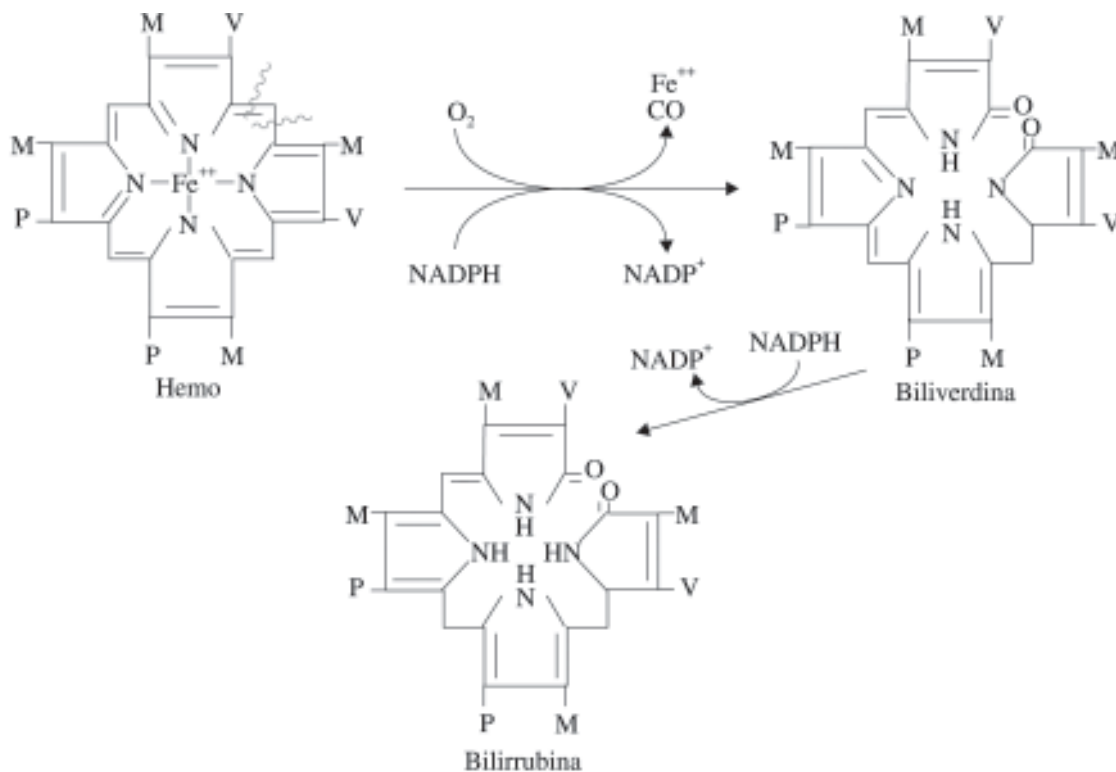


Fig. 10.7. Esquema general del catabolismo de las hemoproteínas. La fracción proteínica es separada y convertida en aminoácidos, el hierro se integra al *pool* de este elemento, y la porción tetrapirrólica del hemo es sometida a ulteriores transformaciones.

El núcleo tetrapirrólico del grupo hemo sufre la acción de la hemo oxigenasa, un sistema enzimático que produce ruptura entre los anillos A y B de la protoporfirina, liberando el hierro y dando lugar a un tetrapirrol lineal, la biliverdina. El sistema requiere NADPH y O_2 .

Posteriormente la enzima biliverdina reductasa, que también requiere NADPH, reduce la biliverdina a bilirrubina. Diariamente se producen unos 300 mg de este compuesto de intenso color amarillo que tiene como único destino su excreción.



La bilirrubina es un compuesto de muy escasa solubilidad, por lo cual su futura excreción urinaria requiere modificaciones que la conviertan en un compuesto más soluble. Este propósito se consigue en el hígado. Desde los órganos del sistema reticuloendotelial la bilirrubina alcanza el hígado a través de la sangre donde viaja unida a la albúmina.

Una vez en la célula hepática la bilirrubina se conjuga, o sea se une, con dos moléculas de ácido glucurónico para formar el diglucurónido de bilirrubina, un compuesto mucho más polar y, por tanto, más soluble.

La conjugación de la bilirrubina al ácido glucurónico ocurre en dos etapas. En la primera la enzima uridín difosfato glucuronil transferasa convierte a la bilirrubina en monoglucurónido de bilirrubina.



El diglucurónido se forma en una reacción catalizada por una dismutasa que transfiere una molécula de ácido glucurónico de un monoglucurónido a otro.



El diglucurónido de bilirrubina, bilirrubina conjugada, es segregado a la bilis por un mecanismo de transporte activo. Desde los canalículos biliares este producto de excreción viaja hasta alcanzar el conducto colédoco y, a través de este, el intestino delgado.

Una vez en el intestino la bilirrubina experimenta la acción de sistemas enzimáticos bacterianos lo que da lugar a distintos tipos de pigmentos derivados, tales como, el urobilinógeno, estercobilinógeno y otros, los cuales son excretados, fundamentalmente junto con las heces fecales a las cuales confieren su color característico. Estos pigmentos tienen la peculiaridad de que cuando se oxidan por la acción del oxígeno del aire se convierten en compuestos de coloración más oscura, la estercobilina y la urobilina.

Parte de la bilirrubina conjugada presente en el intestino es absorbida y llega a los riñones con la sangre siendo excretada en la orina. Otros derivados como el urobilinógeno y el estercobilinógeno también aparecen en la orina mediante este mecanismo.

Debe notarse que en la sangre coexisten dos formas de bilirrubina, la que se ha formado en el sistema retículo endotelial y aún no ha sido conjugada y se encuentra unida a la albúmina; y la que ya ha pasado por el proceso hepático de conjugación y ha adquirido así solubilidad en el medio acuoso. En el laboratorio clínico es posible diferenciar entre ambos tipos de bilirrubina lo que resulta muy valioso cuando se trata de establecer las causas de producción de un síndrome icterico. Debido a los métodos que se emplean en esta cuantificación, a la bilirrubina conjugada se le denomina *directa* y a la no conjugada *indirecta*. La bilirrubina *total* constituye la suma de ambas formas.

Alteraciones en el metabolismo de la bilirrubina: la ictericia

Cuando la bilirrubina se produce en cantidades superiores a las normales o cuando los mecanismos de destoxicación no funcionan de forma adecuada, el pigmento se acumula de modo tal que una coloración amarilla de la piel y las mucosas resulta visible, especialmente cuando se inspeccionan las escleróticas. Esto es lo que constituye la ictericia, parte integrante del síndrome icterico pues aparecen otras manifestaciones que suelen acompañarla.

Ya sea por exceso de producción o por fallas en su excreción, en todas las ictericias la bilirrubina total se encuentra aumentada por encima de sus valores normales que son de $5,1$ a $17,0 \pm \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($0,1$ a $1,0 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$); sin embargo, en algunos casos el aumento se produce sobre todo a expensas de un incremento de las concentraciones de bilirrubina indirecta mientras en otros es más marcado el aumento de la bilirrubina directa. Es normal que las concentraciones de bilirrubina directa en el suero sean muy bajas y no suelen pasar de $5,0 \pm \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($0,5 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$). Puede haber situaciones en que se encuentren incrementadas ambas fracciones de la bilirrubina.

Causas de la ictericia

El único mecanismo que puede conducir a una producción incrementada de bilirrubina es el aumento de la velocidad de destrucción de los hematíes por encima de sus tasas normales habituales; son, por tanto, mecanismos hemolíticos. Las ictericias producidas por hemólisis acelerada, debido a su mecanismo, se acompañan de anemia de diverso grado que puede ser de carácter agudo o crónico. De hecho se puede afirmar que las anemias hemolíticas se acompañan de ictericia con aumento predominante de la bilirrubina no conjugada o indirecta. Son muy variadas las afecciones en que se presenta anemia hemolítica. Según sea la causa subyacente las anemias hemolíticas pueden ser producidas por alteraciones intracorpúsculares (cuando el trastorno primario se localiza en el eritrocito) como son los casos de la anemia drepanocítica, las talasemias y las deficiencias enzimáticas eritrocitarias; o bien por alteraciones extracorpúsculares (cuando el trastorno primario se localiza fuera del eritrocito) como ocurre en las transfusiones de sangre incompatibles o por acción de sustancias tóxicas.

Se conoce el importante papel del hígado en el proceso de eliminación de la hemoglobina. Variadas afecciones de carácter genético o adquirido pueden interferir con los mecanismos hepáticos de detoxificación de la hemoglobina, por la incapacidad de extraer la bilirrubina no conjugada de la sangre, como en el síndrome de Gilbert tipo III, por la incapacidad de los sistemas de conjugación para producir el diglucurónido de bilirrubina, como en el síndrome de Gilbert tipo I, o por la incapacidad de excretar el diglucurónido formado hacia el sistema biliar como ocurre en el síndrome de Rotor. El tipo de bilirrubina aumentado depende del mecanismo hepático que se encuentra afectado. Las enfermedades que causan destrucción de los hepatocitos con alteración de la arquitectura normal del lobulillo hepático pueden provocar el paso de la bilis hacia la sangre donde se incrementan las concentraciones de bilirrubina conjugada.

Si la bilis no logra alcanzar el intestino debido a obstrucciones de los conductos biliares (cálculos) o compresiones de los mismos (tumores del páncreas) el estasis biliar consiguientemente produce regurgitación de la bilis hacia la sangre, lo cual, también provoca aumento de la bilirrubina conjugada o directa. La intensidad del ictericia producido estará en dependencia del carácter total o parcial de la obstrucción y de su intermitencia o continuidad.

Clasificación de las ictericias

Se han propuesto diversas clasificaciones según diferentes criterios. Las ictericias pueden ser clasificadas según el tipo de bilirrubina que se encuentra aumentada, de modo que se agrupan en ictericias con predominio de la bilirrubina indirecta aumentada (incluyen todos los hemolíticos y algunos de causas hepáticas) y aquellos en que predomina la bilirrubina directa (comprenden las obstrucciones al flujo de la bilis y algunos mecanismos hepáticos); en ciertas afecciones del hígado pueden estar aumentadas ambas fracciones de la bilirrubina.

Sin embargo, en la clínica resulta útil diferenciar tres tipos fundamentales de ictericias: las hemolíticas (también llamados prehepáticas) que son aquellos que aparecen en el curso de anemias hemolíticas, las hepatocelulares que responden a enfermedades del hígado, y las obstructivas (o poshepáticas) que se producen por obstrucciones. No obstante, debe tenerse en cuenta que se pueden producir obstrucciones intrahepáticas al flujo biliar.

Metabolismo de la ictericia

En el síndrome icterico existen manifestaciones adicionales a la coloración amarilla que constituyen el hecho más llamativo y típico. Estas otras manifestaciones pueden explicarse a partir del conocimiento de las diferentes etapas en la producción y excreción de la bilirrubina.

En la ictericia hemolítica suele existir palidez y astenia debido a la anemia. Como se produce un exceso de bilirrubina que finalmente se conjuga y excreta, suele presentarse pleiocromía fecal y coluria, términos que aluden a una mayor intensidad en la coloración de las heces y la orina por sus mayores contenidos de pigmentos.

En las ictericias obstructivas las heces presentan un color blanquecino, como de cenizas, ya que su contenido en pigmentos biliares es muy bajo por la limitación en el paso de la bilis hacia el intestino. Como se excretan grandes cantidades de bilirrubina conjugada por la orina, la coloración de esta es amarillo intenso. La obstrucción puede determinar también que aparezcan sales biliares en la orina.

La acumulación de bilirrubina en la piel, por sí misma o por fotosensibilización, puede ser responsable del prurito observado en ocasiones en el síndrome icterico.

En recién nacidos con ictericia intensa se pueden producir afectaciones neurológicas serias (querníctero) si los niveles de bilirrubina se elevan hasta atravesar la barrera

hematoencefálica con impregnación de las estructuras cerebrales y daño neuronal irreversible.

La atención del personal de enfermería en el síndrome icterico esta en dependencia de la enfermedad que lo ocasione. El personal de enfermería debe realizar la observación cuidadosa de sus pacientes a fin de percatarse de la presencia de ictericia que pueda haber pasado inadvertido previamente debido a su poca intensidad; o a la aparición del mismo en un paciente previamente anictérico. Mucha atención requiere la presencia de ictericia en los recién nacidos donde este puede ser una manifestación transitoria que se considera fisiológica o puede ser indicativo de un trastorno serio que requiera medidas inmediatas para evitar la producción del temible querníctero.

Resumen

El nitrógeno forma parte de múltiples biomoléculas tales como los aminoácidos, las proteínas, los nucleótidos, los ácidos nucleicos y muchas más. Con los alimentos ingresan a nuestro organismo gran variedad de compuestos nitrogenados pero son los aminoácidos los que aportan la mayor parte del nitrógeno que va a formar parte de las biomoléculas nitrogenadas en nuestros tejidos. Es por ello que el metabolismo de los aminoácidos constituye el núcleo de todo el metabolismo de compuestos nitrogenados. La principal fuente de aminoácidos es la dieta. El contenido de aminoácidos libres en los alimentos es muy bajo, en estos la mayor parte de los aminoácidos se encuentran formando parte de proteínas. Nuestras necesidades nutricionales de proteínas son tanto de carácter cuantitativo como cualitativo ya que no todas las proteínas tienen la misma capacidad de satisfacer tales necesidades.

Las proteínas ingeridas experimentan digestión química catalizada por enzimas proteolíticas que hidrolizan los enlaces peptídicos. Las principales enzimas proteolíticas digestivas son las proteinasas pepsina, tripsina, quimotripsina y elastasa; y las aminopeptidasas, carboxipeptidasas, dipeptidasas y otras. La acción de estas enzimas sobre las proteínas de la dieta produce una mezcla de aminoácidos libres y diversos dipéptidos y tripéptidos. El grado de digestión alcanzado por las diferentes proteínas presentes en los alimentos es variable. Los aminoácidos producto de la digestión de las proteínas son absorbidos por mecanismos de transporte activo.

Además de la absorción intestinal, también aportan aminoácidos al pool de estos compuestos el catabolismo de proteínas hísticas y la síntesis de aminoácidos; mientras que la síntesis de proteínas, la síntesis de otros compuestos nitrogenados y el catabolismo de aminoácidos los sustraen.

Como no todos los aminoácidos pueden ser sintetizados en nuestro organismo se les clasifica en dos categorías, los no esenciales que son aquellos que el organismo puede sintetizar; y los esenciales que son los que no pueden ser sintetizados. El valor biológico, como expresión de la bondad nutricional de una proteína, está determinado por su contenido en aminoácidos esenciales.

Las reacciones de transaminación y desaminación son las más comunes en el metabolismo general de los aminoácidos. Se denominan genéricamente transaminasas a un grupo de enzimas capaces de catalizar la transferencia de grupos amino entre una diversidad de parejas aminoácidos-cetoácidos.

En las reacciones de desaminación se separan grupos amino en forma de amoníaco libre. Este tipo de reacción tiene mayor relevancia en el catabolismo de los aminoácidos. Particular importancia reviste la reacción de desaminación del ácido glutámico. La separación del grupo amino de aminoácidos diferentes al glutámico por lo

general se efectúa mediante el acoplamiento de reacciones de transaminación a la desaminación del glutámico. La mayor parte del amoníaco formado en el organismo resulta eliminada mediante mecanismos de destoxificación específicos ya que el amoníaco es una sustancia potencialmente tóxica.

La ureogénesis es el mecanismo más eficaz para la eliminación del amoníaco. Este es un proceso metabólico exclusivamente hepático, mediante el cual, dos moléculas de amoníaco y una de anhídrido carbónico son convertidas en una molécula de urea mediante una serie de reacciones de carácter cíclico. El amoníaco también puede ser excretado en forma de sales de amonio por la orina, pero este proceso resulta limitado por los mecanismos de control del equilibrio ácido básico.

La encefalopatía hepática es un cuadro clínico que puede aparecer en pacientes aquejados de enfermedades hepáticas severas. Se considera que es ocasionado por la hiperamonemia consecutiva a una menor actividad del proceso ureogénico.

El síndrome icterico es un conjunto de manifestaciones clínicas cuya principal característica es una coloración amarilla de la piel y las mucosas (ictericia) debida a la acumulación de bilirrubina, un producto de degradación de los grupos hemo. Al degradarse las hemoproteínas, los grupos hemo experimentan una serie de reacciones que los convierten en bilirrubina, compuesto de intenso color amarillo. En el hígado la bilirrubina se conjuga con dos moléculas de ácido glucurónico y se excreta por la bilis.

En el intestino la bilirrubina resulta convertida en urobilinógeno, estercobilinógeno y otros derivados, los cuales son eliminados junto con las heces fecales. Parte de la bilirrubina conjugada presente en el intestino es absorbida y llega a los riñones con la sangre siendo excretada en la orina.

Teniendo en cuenta su mecanismo de producción, en la actividad clínica resulta útil diferenciar tres tipos fundamentales de ictericias: las ictericias hemolíticas, las ictericias hepatocelulares, y las ictericias obstructivas.

Ejercicios

1. Cómo obtiene nuestro organismo el nitrógeno metabólicamente útil?
2. Cuáles son las principales enzimas proteolíticas del aparato digestivo y cuál es su acción sobre las proteínas?
3. Enumere los procesos que aportan y sustraen aminoácidos al pool de estos compuestos.
4. Qué son los aminoácidos esenciales y cuál es su relación con el valor biológico de las proteínas de la dieta?
5. En qué consisten las reacciones de transaminación y desaminación?
- 6.Cuál es la importancia clínica de la determinación de transaminasas en sangre?
7. Cuáles son los mecanismos fundamentales de eliminación del amoníaco del organismo?
8. Qué consecuencias puede tener una elevación anormal de las concentraciones de amoníaco en la sangre?
- 9.Cuál es el origen metabólico de la bilirrubina?
10. De qué manera se elimina la bilirrubina del organismo?
11. En qué consiste el síndrome icterico?
12. Cómo pueden clasificarse los ictericias de acuerdo a su mecanismo de producción?
13. Mencione tres aspectos del metabolismo de compuestos nitrogenados que considere de importancia en la profesión de Enfermería? Justifique su elección.

Integración y regulación del metabolismo

El metabolismo es la actividad central de todas las células. Mediante el mismo la célula obtiene la energía metabólicamente útil para funciones tales como: la contracción, el mantenimiento de gradientes iónicos y la síntesis de macromoléculas. También por medio del metabolismo se obtienen las sustancias que van a incorporarse a las estructuras celulares durante el proceso de crecimiento y desarrollo o que van a servir para reemplazar moléculas dañadas o envejecidas.

Para que una célula pueda funcionar adecuadamente y ajustar su metabolismo a los cambios que se producen en el entorno, requiere poseer mecanismos que permitan por una parte interrelacionar vías metabólicas unas con otras y, por otra parte, hacer que cada vía metabólica funcione con la intensidad necesaria en cada momento. Esta necesidad es aún más evidente cuando se trata de un organismo pluricelular, donde existe un gran número de células y están especializadas en la realización de funciones específicas. Coordinar la actividad de todas las células de manera que el organismo funcione como un todo único y armónico es una necesidad imperiosa de estos organismos.

Los mecanismos de integración y regulación metabólicas garantizan la necesidad de coordinar las funciones metabólicas de las células en tanto la comunicación intercelular es la forma que tienen los organismos pluricelulares de coordinar las funciones generales del organismo.

En este capítulo se estudian los principales mecanismos de regulación e integración metabólicas, así como la comunicación intercelular y sus principales mediadores en el área de la coordinación de las funciones metabólicas de las células del organismo.

La regulación del metabolismo

Se entiende por regulación del metabolismo el fenómeno mediante el cual las vías metabólicas son ajustadas a funcionar con determinada intensidad en respuesta a los cambios que se producen en el entorno o como consecuencia de la propia actividad celular. Como en todos los casos ese fenómeno es el

resultado de mecanismos moleculares que tienen como efectores principales las enzimas. Muchos de estos mecanismos han sido explicados en los capítulos precedentes. Aquí solamente se hace un breve resumen de los más importantes.

- a) **Compartimentalización:** El sustrato se forma en un compartimiento celular y la enzima que debe transformarlo se encuentra en otro. Por lo tanto, la velocidad de transformación depende, no solo de la capacidad catalítica de la enzima, sino, además, de la velocidad con la cual el sustrato pueda atravesar la membrana que separa ambos compartimentos. En ocasiones el control metabólico se ejerce precisamente sobre el transportador modificando su velocidad y con ello la de la vía metabólica implicada.
- b) **Disponibilidad de cofactores:** Los cofactores son modificados durante una reacción y necesitan de una segunda reacción para retornar a su estado inicial. Por lo tanto la primera reacción depende, en gran medida, de la velocidad con la cual se efectúa la segunda. Existen enzimas como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa cuyo control principal ocurre por este mecanismo.
- c) **Actividad de las enzimas:** Existen numerosas enzimas cuya actividad en la célula es variable. Unas veces porque estas enzimas se presentan en dos formas de actividad diferente y al pasar de un estado a otro aumentan o disminuyen la velocidad de la reacción que catalizan. Los mecanismos más conocidos son la transición alostérica y la modificación covalente. Ejemplos de estos mecanismos alostéricos lo constituyen la fosfofructoquinasa I (capítulo 8) y la isocítrico deshidrogenasa (capítulo 7) y de modificación covalente la glucógeno fosforilasa (capítulo 8) y la triacilglicerol lipasa (capítulo 9). En otros casos lo que varía es la cantidad de la enzima, pues, los mecanismos que regulan la velocidad de una reacción actúan sobre los procesos de síntesis y degradación de una enzima. Como las enzimas están sujetas a un recambio constante, si la síntesis disminuye, la cantidad de enzima disminuye y, como la velocidad de la reacción es directamente proporcional a la concentración de la enzima, se produce una disminución en la velocidad de la reacción. De igual manera se puede modificar la concentración de la enzima aumentando su síntesis, aumentando su degradación o disminuyendo su degradación. También a lo largo del texto se han estudiado ejemplos de estos mecanismos.

Otros mecanismos de regulación como la regulación de la carboxipeptidasa (capítulo 13) son menos importantes cuantitativamente y no serán tratados en este momento. Un resumen de los mecanismos de regulación se muestra en la figura 11.1.

A veces una vía metabólica está sometida a varios mecanismos de regulación simultáneamente lo cual puede ser un indicio de la importancia de esa vía para la supervivencia de la especie.

La integración del metabolismo

Aunque el metabolismo está formado por un número importante de vías metabólicas que desde el punto de vista didáctico se estudian por separado, todas ellas funcionan en la célula simultáneamente. Esta situación obliga a la existencia de relaciones importantes entre las vías metabólicas de manera que el proceso global sea lo más eficiente. Esas relaciones hacen posible, por ejemplo, que las vías de síntesis y degradación de la misma sustancia no funcionen con la misma intensidad en un momento determinado pues eso solo acarrearía una pérdida innecesaria de sustancia y energía para la célula. Son precisamente esos vínculos, esas relaciones, las que proporcionan la integridad del metabolismo celular.

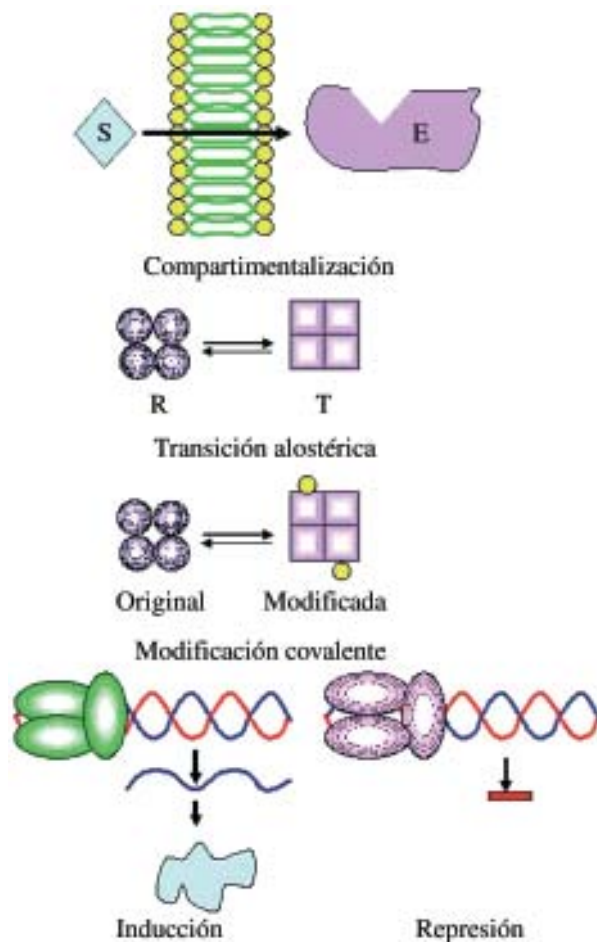


Fig. 11.1. Los principales mecanismos de regulación del metabolismo. La compartimentalización regula la acción de las enzimas al separarlas mediante una membrana del sustrato correspondiente. La transición alostérica y la modificación covalente modifican la actividad de las enzimas sin alterar la cantidad, en tanto la inducción y la represión modifican la cantidad de enzimas existentes en un momento dado.

Las células por lo general se desarrollan en un ambiente variable, principalmente en lo referido a la disponibilidad de nutrientes. Por lo tanto, en cada momento, deben estar más activas las vías que permiten la utilización de los nutrientes disponibles y menos activas las que requieren de nutrientes que en ese momento no están disponibles. De no existir vínculos entre las vías metabólicas no podrían llevarse a cabo este funcionamiento jerarquizado de las vías metabólicas.

Esos vínculos se establecen mediante cuatro modalidades fundamentales: por la existencia de metabolitos comunes a más de una vía, por los cofactores enzimáticos, por reguladores alostéricos y mediante vínculos energéticos. Esto hace que unas vías metabólicas dependan de otras para su funcionamiento máximo. La integración metabólica se basa en esta relación de dependencia.

- Por metabolitos comunes: Si un metabolito es utilizado por más de una vía metabólica, el funcionamiento de cada una de estas depende del funcionamiento de las otras. Por ejemplo, el acetil-CoA es empleado en la síntesis de ácidos grasos, colesterol, cuerpos cetónicos, algunos aminoácidos y en múltiples reacciones de acetilación. Esto significa que este metabolito está estableciendo un vínculo fundamental entre esas vías y, si una de ellas está funcionando con gran intensidad, el resto debe encontrarse a un nivel basal. La vía que funciona con más intensidad, en última instancia, depende de las condiciones celulares en cada momento.
- Mediante cofactores: La necesidad de dos reacciones para que los cofactores completen su ciclo de acción establece una relación importante entre las vías metabólicas.

Por ejemplo, una vía metabólica oxida un sustrato utilizando como cofactor de oxidación reducción al NAD^+ (que se transforma en NADH); en la medida que la vía funciona el NAD^+ se va agotando y la intensidad de la vía disminuye y puede detenerse, a menos que exista otra vía en la cual un sustrato sea reducido utilizando para ello NADH (que se transforma en NAD^+). Esto significa que en última instancia el funcionamiento de la vía oxidativa está condicionado por el funcionamiento de la vía reductora y viceversa.

- c) Por reguladores alostéricos: Una de las características más notables de los efectores alostéricos es que por lo general actúan en pares de sustancias relacionadas estructural y metabólicamente. El ejemplo más sobresaliente es la pareja ATP/ADP . Sucede con frecuencia que en las vías de síntesis y degradación de una sustancia determinada estos efectores tienen efectos contrarios. El ATP puede ser un efector negativo de enzimas que actúan en la vía catabólica y positivo para enzimas de la vía anabólica. Como la concentración de ATP en un momento dado es fija, solamente una de las dos vías puede funcionar a plena capacidad. La selección de esa vía, una vez más está determinada por las condiciones metabólicas de la célula.
- d) Por vínculos energéticos: En todas las células aerobias del organismo humano la respiración celular representa el proceso cuantitativo más importante para la obtención de energía metabólicamente útil en forma de ATP , que es necesario para la realización de numerosas funciones celulares como: el mantenimiento de gradientes iónicos a ambos lados de las membranas, la síntesis de macromoléculas y otras biomoléculas, el proceso de contracción de las fibras de actina y el transporte de macromoléculas y orgánitos citoplasmáticos dentro de la célula. De esta forma la respiración celular desempeña una función de integrador central de todas las funciones celulares. Modificaciones en la intensidad de la respiración influirán de forma decisiva en la supervivencia de las células. La figura 11.2 resume los vínculos fundamentales que integran el metabolismo celular.

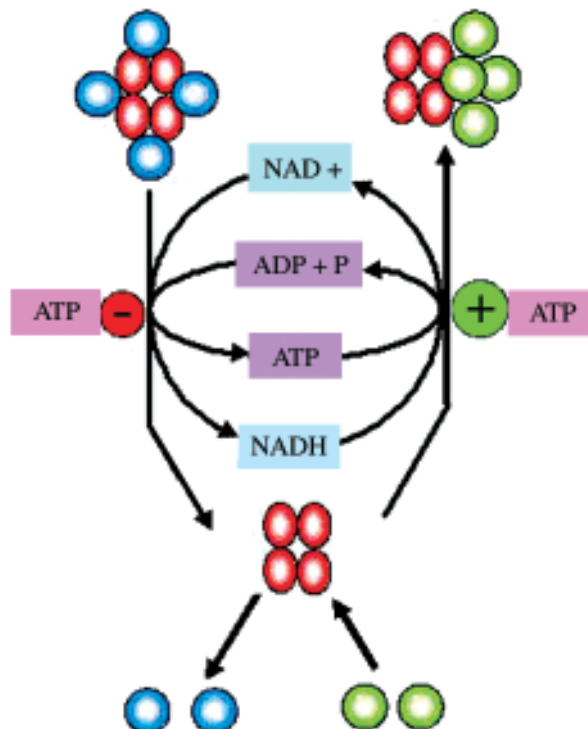


Fig. 11.2. Se representan los principales vínculos entre las vías metabólicas que permiten la integración en un todo único y armónico del metabolismo celular. Los intermediarios comunes, los cofactores, la disponibilidad de energía y los efectores alostéricos constituyen los factores principales de esos mecanismos.

La integración y regulación metabólica en el organismo

El organismo humano está formado por un número de células que los cálculos más conservadores estiman en doce billones y los más liberales en treinta billones. Casi todas estas células se encuentran especializadas en la realización de funciones específicas (secreción, contracción, absorción, defensa y transporte), lo que hace posible llevar a cabo las funciones generales del organismo. Para que todas estas células adapten sus funciones específicas a las necesidades funcionales del organismo se requiere de mecanismos que coordinen, regulen e integren las actividades de todas en cada momento. Estas funciones se logran gracias a la comunicación intercelular que se establece mediante sustancias químicas específicas que actúan como señales y transfieren información de un grupo celular a otro.

La comunicación intercelular puede describirse en su forma más simplificada como el flujo de información que se establece entre un grupo celular y otro, y que permite que cada grupo adapte su funcionamiento a las condiciones del organismo en cada momento. En el mecanismo de comunicación intercelular se pueden distinguir cuatro componentes fundamentales:

- La célula emisora: Puede ser cualquier célula que en un momento determinado emite una señal, esto es, envía hacia el exterior una sustancia química con un componente informativo (señal).
- La señal: Se trata de sustancias químicas, cuya función fundamental es la de ser portadoras de información. El organismo dispone de sustancias especializadas en esta función, pero también pueden actuar como señales, biomoléculas que tienen otras funciones.
- La célula receptora: Es la célula que capta la señal. Para ello esta célula dispone de proteínas receptoras que se encuentran en la membrana plasmática o en el interior de la célula. Estos receptores son específicos para las señales y se unen a estas mediante un mecanismo de reconocimiento molecular. La unión de la señal al receptor mediante el proceso de transducción de señales modifica la actividad de la célula receptora en un sentido específico. Esa modificación trae como consecuencia la elaboración de una respuesta.
- La respuesta: Es la señal de retorno. Como resultado de la modificación en la actividad de la célula receptora, esta realiza una acción (secreción, contracción, reproducción, etc.) que está en consonancia con la información que portaba la señal. Al producirse la respuesta el circuito de comunicación se cierra. En la figura 11.3 se presenta un esquema que resume los aspectos fundamentales de la comunicación intercelular.

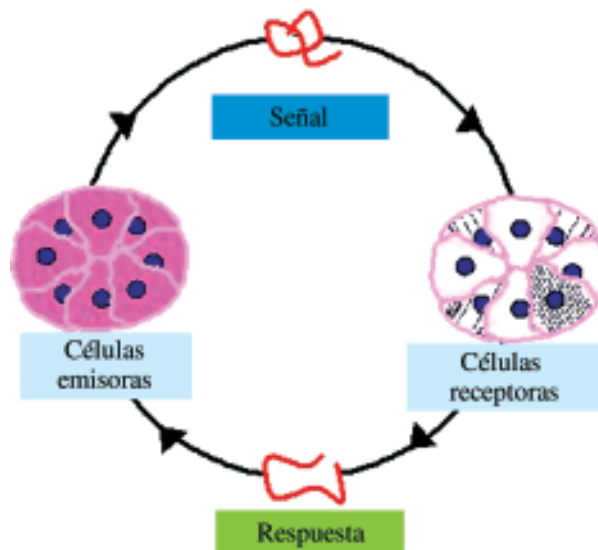


Fig. 11.3. Se representa el mecanismo de comunicación intercelular. Las células emisoras (a la izquierda) son excitadas y liberan una sustancia portadora de información (la señal) que difunde en un medio de propagación adecuado y llega a las células receptoras (a la derecha), las cuales al recibir la información modifican su metabolismo en consonancia con la información recibida y liberan una respuesta que llega a las células emisoras cerrando el circuito de comunicación.

Los trastornos en los mecanismos moleculares de la comunicación intercelular pueden estar implicados en la aparición de enfermedades, como la acromegalia, la diabetes mellitus, etc.

Tipos de comunicación intercelular

Para hacer la clasificación de la comunicación intercelular tomamos como criterio la distancia relativa entre la célula emisora y la receptora. Basados en este criterio se tienen los tipos siguientes:

- a) Comunicación autocrina: La célula emisora y la célula receptora son la misma célula. Una célula determinada elabora una señal para la cual ella posee receptores y, por lo tanto hay una modificación de su propia actividad. La autocrina se ve en algunos linfocitos que, cuando son estimulados por la presencia de un antígeno, sintetizan simultáneamente la señal y el receptor, estimulando la proliferación de dichos linfocitos, con lo cual hay una población celular mayor para enfrentar la presencia del antígeno.
- b) Comunicación paracrina: La célula emisora y la receptora, aunque son de tipos diferentes, se encuentran muy próximas unas a otras y la señal se propaga por el líquido intersticial.
- c) Comunicación telecrina: La célula emisora y la receptora se encuentran separadas por largas distancias, y las señales deben llegar a la sangre para pasar de una a otra. Son muchos los mediadores químicos (señales) incluidos en esta categoría, entre estos las hormonas, de las que se hace un estudio más detallado en este capítulo.

Hormonas

Modernamente el término hormonas se refiere a las sustancias químicas con actividades biológicas específicas sintetizadas o segregadas, o ambos procesos, por las glándulas del sistema endocrino: hipófisis, tiroides, paratiroides, islotes de Langerhans, suprarrenales y gónadas. Todas estas glándulas segregan sus hormonas continuamente al torrente circulatorio en cantidades mínimas, lo cual hace posible el mantenimiento de numerosas funciones del organismo a nivel basal. Sin embargo, cuando son estimuladas la secreción de sus hormonas aumenta y las cantidades en sangre también aumentan considerablemente, con lo cual se intensifican sus efectos. Las hormonas no producen funciones nuevas en los órganos diana, mas bien, actúan modificando la intensidad de funciones ya existentes. Actúan en cantidades muy pequeñas, pues generalmente en su mecanismo de acción hay un efecto de amplificación. Su vida media en sangre suele ser muy breve, ya que existen mecanismos específicos que las inactivan, especialmente en el hígado.

Se acostumbra a clasificar a las hormonas a partir de su naturaleza química. En esta clasificación se identifican tres grupos de hormonas: los polipéptidos y proteínas, los derivados de aminoácidos y los esteroides. En la tabla 11.1 se presentan las principales hormonas, relacionándolas con las glándulas que las segregan y el grupo al que pertenecen.

Tabla 11.1. Relación de algunas de las hormonas del sistema endocrino con las glándulas que las producen y su clasificación de acuerdo con la naturaleza química.

Glándula.	Hormona.	Clasificación.
Adenohipófisis.	Hormona del crecimiento.	Proteína.
	Adenocorticotropina.	Proteína.
	Tirotropina.	Proteína.
	Gonadotropinas.	Proteína.
Neurohipófisis.	Oxitocina.	Polipéptido.
	Antidiurética.	Polipéptido.
Tiroides.	Tiroxina.	Derivado de aminoácidos.
Paratiroides.	Paratohormona.	Polipéptido.
Islotes de Langerhans.	Glucagón.	Polipéptido.
	Insulina.	Polipéptido.
Corteza suprarrenal.	Aldosterona.	Eesteroide.
	Cortisol.	Eesteroide.
Médula suprarrenal.	Adrenalina.	Derivado de aminoácidos.
	Noradrenalina.	Derivado de aminoácidos.
Gónadas.	Progesterona.	Eesteroide.
	Estrógenos.	Eesteroide.
	Andrógenos.	Eesteroide.

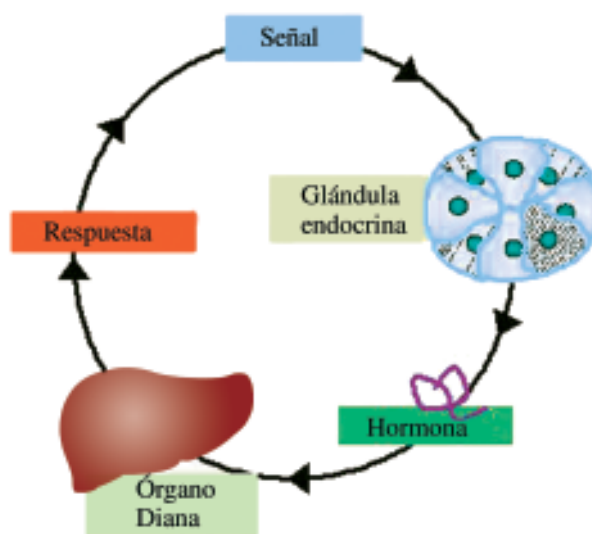
Ciclo hormonal

Cualquiera que sea la hormona que se estudie, existe un grupo de aspectos que son comunes en su forma general de actuar y es a lo que se denomina el ciclo hormonal.

Debido a sus interacciones permanentes con el ambiente o como consecuencia de su propia actividad, las condiciones de vida del organismo varían de forma constante. El organismo debe poseer algún mecanismo que le permita estar recibiendo siempre información acerca del estado del entorno. También en las células esos mecanismos son necesarios. Los agentes portadores de información reciben el nombre de señales. En su interacción con el ambiente el organismo recibe información mediante señales físicas (temperatura, luz y sonidos) y químicas (sustancias irritantes y odoríferos). En el interior del organismo las señales son, generalmente, sustancias químicas. Las células de las glándulas endocrinas poseen receptores que les permiten captar señales específicas. Por lo tanto, el primer evento del ciclo hormonal es la captación de una señal por células de las glándulas endocrinas. Como consecuencia de la interacción de la señal con la célula endocrina, esta segrega una hormona, que es el segundo evento del ciclo hormonal. Esta hormona se distribuye mediante la sangre por todo el organismo, pero solamente puede interactuar con grupos celulares que posean receptores específicos para estas hormonas, lo cual constituye el tercer paso del ciclo hormonal. A esas células con las cuales interactúa la hormona se le llama células diana. La interacción de la hormona con su célula diana hace que

esta modifique su metabolismo y en general elabore una señal de respuesta con lo cual se realiza el siguiente evento del ciclo hormonal. La respuesta de alguna forma modifica la intensidad de la señal y con ello se cierra el ciclo de acción de las hormonas. En la figura 11.4 se resume el ciclo hormonal.

Fig. 11.4. La figura representa un esquema del ciclo de acción hormonal. Una señal incide sobre células del sistema endocrino y las estimulan a liberar una hormona que llega a las células diana y produce una modificación de procesos existentes en esas células. Como resultado de la actividad de las células diana se produce una respuesta que tiende a modificar la señal y con ello todo el sistema se desconecta hasta una nueva estimulación.



El estudio sistemático de las hormonas se realiza en la disciplina de Fisiología, aquí solamente se estudian dos por tener marcados efectos sobre el metabolismo celular.

Ciclo hormonal del glucagón

El glucagón es una hormona polipeptídica que es sintetizada y segregada por las células α de los islotes de Langerhans en el páncreas. En su estado activo consta de una sola cadena polipeptídica de 29 aminoácidos, pero se sintetiza en forma de un precursor más largo que es procesado en el retículo endoplásmico rugoso primero y en las vesículas de secreción después. Se almacena en el interior de la célula cerca de la membrana plasmática en el interior de vesículas de secreción.

La señal específica que determina la secreción del glucagón es el estado de hipoglucemia. Los valores normales de glucemia están aproximadamente en el intervalo de 3,3 a 5,5 mmol L^{-1} . Cuando la glucemia se encuentra por debajo de 3,3 mmol L^{-1} se estimula la secreción del glucagón.

Ante la presencia de la señal específica, las vesículas de secreción son transportadas hacia la membrana plasmática y se fusiona con esta, vertiendo su contenido, es decir la hormona, hacia el espacio extracelular desde donde pasa a la sangre.

Por medio de la sangre el glucagón se distribuye por todo el organismo, pero solamente las células del tejido adiposo y del hígado poseen receptores específicos para la hormona; esos son los órganos diana del glucagón. En el tejido adiposo el glucagón estimula la lipólisis, que trae como resultado la liberación de glicerol y ácidos grasos hacia la sangre. Los ácidos grasos son transportados en la sangre por la albúmina. Por su parte en el hígado el glucagón estimula la glucogenólisis primero y la gluconeogénesis posteriormente, lo cual trae como consecuencia la liberación de glucosa hacia la sangre. Al llegar la glucosa a la sangre su concentración se eleva rápidamente y con ello deja de existir la señal para la secreción del glucagón. Un resumen del ciclo del glucagón se muestra en la figura 11.5.

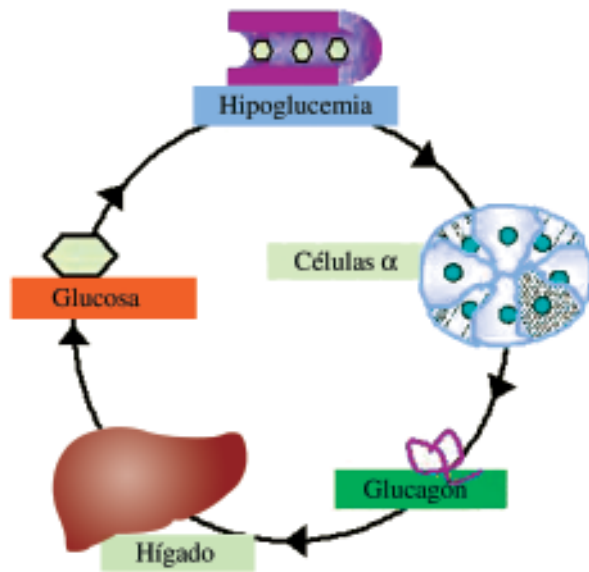


Fig. 11.5. Se representa el ciclo hormonal del glucagón. Cuando existe un estado de hipoglucemia, esto se convierte en un estímulo para las células α de los islotes pancreáticos que en respuesta liberan el glucagón. El glucagón viaja por la sangre y llega al hígado donde modifica el metabolismo de este órgano estimulando los procesos que liberan glucosa hacia la sangre, con lo cual la glicemia se restituye y el circuito se cierra, hasta una nueva estimulación.

Mecanismo de acción del glucagón

El primer paso en el mecanismo de acción del glucagón es su unión mediante un mecanismo de reconocimiento molecular a su receptor específico. El receptor del glucagón es una proteína de la membrana plasmática formada por una sola cadena polipeptídica que zigzaguea en la membrana atravesándola 7 veces mediante estructuras helicoidales. El extremo amino terminal se localiza hacia el espacio extracelular y el carboxilo terminal hacia el citosol. Las hélices se disponen de tal manera que entre estas queda un espacio donde se acomoda la hormona que también entra en contacto con la zona amino terminal. La figura 11.6 resume los aspectos fundamentales de la estructura del receptor del glucagón.

Por la cara citosólica de la membrana el receptor está asociado a un tipo particular de proteína G. Esta proteína consta de tres subunidades identificadas con α , β y γ . La α y la γ están asociadas a la membrana mediante residuos de moléculas muy apolares. Estas proteínas reciben ese nombre por que están unidas a nucleótidos de guanina. Su función es transmitir la información traída por el glucagón y captada por el receptor hacia el interior de la célula. Cuando el receptor está libre (no está unido a la hormona) la subunidad α tiene asociado GDP y de esta forma es inactiva, no es capaz de transmitir información. Cuando el glucagón se une al receptor, en este se produce un fenómeno de transconformación que se transmite a la proteína G, haciendo que esta libere el GDP. Como en el citosol las concentraciones de GTP son mucho más altas que las de GDP cuando el sitio de la subunidad α queda libre, es ocupado casi de inmediato por el GTP y la proteína adquiere su forma activa, es decir, capaz de transmitir información. Simultáneamente a la entrada del GTP la subunidad α se separa de las β y γ que permanecen unidas y asociadas a la membrana.

La subunidad α unida al GTP difunde lateralmente por la membrana y entra en contacto con la enzima adenilciclasa. Esta es una enzima grande, integral de la membrana formada por dos dominios transmembranales que atraviesan la misma seis veces cada uno y por

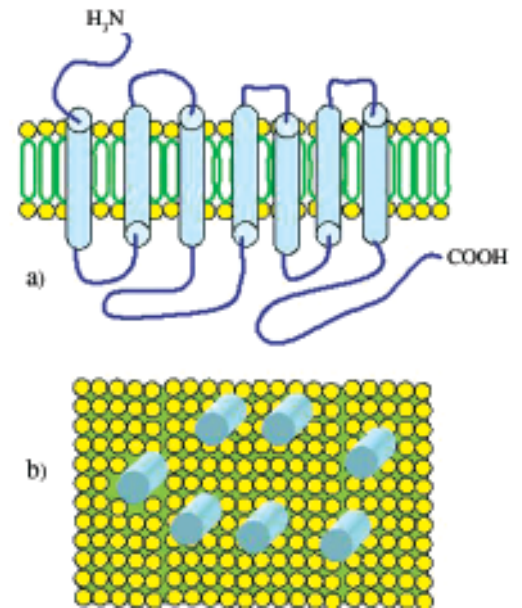


Fig. 11.6. Estructura del receptor del glucagón. En a) se representa un corte transversal de la membrana donde puede observarse que el receptor consta de una sola cadena polipeptídica que atraviesa la membrana siete veces. En b) una vista superior donde puede verse que los siete sectores helicoidales se disponen de forma tal que dejan una cavidad en el centro donde debe alojarse la hormona.

dos dominios globulares citoplasmáticos, uno entre los dominios transmembranales y el otro hacia el extremo carboxilo terminal. La interacción de la subunidad α con el GTP y la adenilciclasa estimula la actividad de esta enzima que cataliza la transformación del ATP en AMPc. Estos aspectos del mecanismo de acción del glucagón se esquematizan en la figura 11.7.

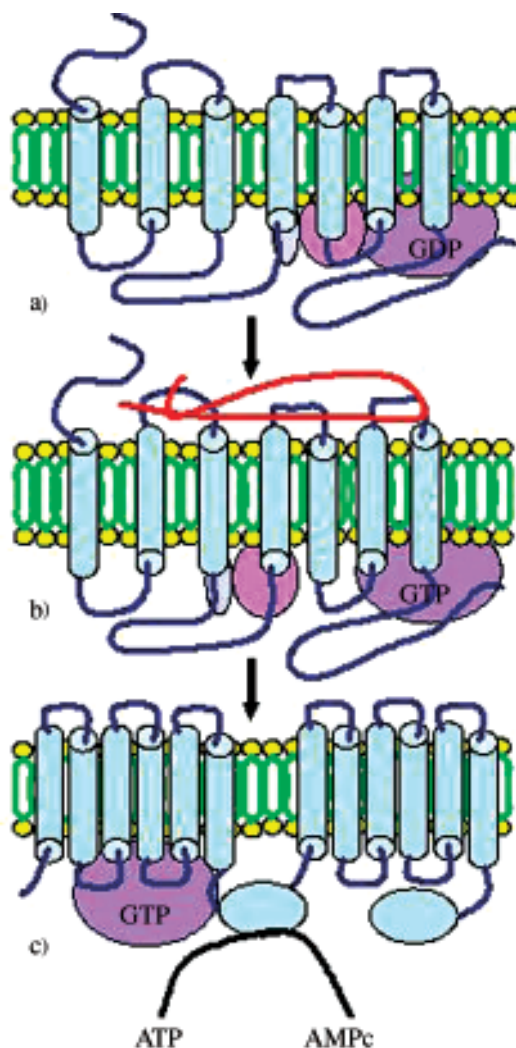


Fig. 11.7. Eventos en la membrana del mecanismo de acción del glucagón. En estado no excitado el receptor está asociado a la proteína G que en su subunidad α tiene unido el GDP. Al producirse la unión del receptor con el glucagón la subunidad α intercambia el GDP por GTP y se separa de las subunidades β y γ . La subunidad α unida al GTP se desplaza por la membrana e interactúa con la adenilciclasa estimulándola a la formación del AMPc.

El AMPc difunde hacia el citosol donde entra en contacto con la proteína quinasa A (PKA). Esta enzima, en su forma inactiva, está formada por cuatro subunidades: dos reguladoras (R) y dos catalíticas (C); por lo tanto, su fórmula subunitaria es R_2C_2 . Dos moléculas de AMPc se unen a cada una de las subunidades R y provocan la disociación del tetrámero. Las subunidades catalíticas libres de las restricciones de la unión con las subunidades R son activas y transfieren un grupo fosforilo del ATP hacia residuos de serina o treonina de sus proteínas sustratos, modificando la actividad de esta. La activación de la PKA por el AMPc se presenta esquemáticamente en la figura 11.8.

En el tejido adiposo, la PKA fosforila a la enzima lipasa hormona-sensible y aumenta su actividad y con ello la actividad lipolítica de los adipocitos.

En el hígado fosforila a varias enzimas. Es fosforilada la glucógeno sintetasa y con ello se inhibe la glucogénesis. La glucógeno fosforilasa quinasa, que se activa también, y, fosforila a la glucógeno fosforilasa activándola, con lo cual se estimula la glucogénesis y por tanto la salida de glucosa hacia la sangre.

La enzima bifuncional (fosfofructoquinasa-2/fosfofructofosfatasa-2) es fosforilada también disminuyendo la síntesis de la fructosa 2,6-bisfosfato. La disminución de este efector trae como consecuencia la inhibición de la glucólisis y la activación de la gluconeogénesis.

Si los niveles de glucemia no se restablecen con estas acciones la subunidad catalítica de la PKA es transportada hacia el núcleo donde fosforila factores de transcripción genicoespecíficos que activan la transcripción de algunos genes entre estos el de la fosfoenolpirúvicocarboxiquinasa que es una enzima clave de la gluconeogénesis.

Este conjunto de acciones desencadenadas por el glucagón son atenuadas paralelamente por diferentes mecanismos. El complejo hormona-receptor experimenta un proceso de endocitosis y es degradado por los lisosomas. La subunidad α de la proteína G tiene una débil actividad de GTPasa y con el tiempo hidroliza al GTP produciendo GDP provocando su propia inactivación y su unión a las subunidades β y γ . Por otra parte fosfoproteínas fosfatasa en el citosol son capaces de eliminar el grupo fosfato de las enzimas que fueron fosforiladas en respuesta al glucagón y con ello modificar su actividad.

De esta forma la glucemia controla la acción del glucagón en tanto el glucagón controla, al menos en parte, el estado de la glucemia.

Ciclo hormonal de la insulina

La insulina es una hormona polipeptídica que es sintetizada y segregada por las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas. En su estado activo consta de dos cadenas polipeptídicas: la A, de 20 aminoácidos y la B, de 31 residuos, unidas por dos puentes disulfuro. También existe un puente disulfuro intracatenario en la cadena B. La insulina se sintetiza como proinsulina y consta de una sola cadena polipeptídica. En el retículo endoplásmico rugoso se elimina el péptido señal con lo cual es convertida en proinsulina. En la proinsulina los péptidos A y B están unidos mediante el péptido C (de conector) que facilita el plegamiento adecuado de la cadena. Endoproteasas específicas eliminan el péptido C una vez que el plegamiento ha permitido la formación correcta de los puentes disulfuros.

Algunos autores estiman que este último paso se realiza en el momento que se estimula la secreción de la hormona. Se almacena en el interior de la célula cerca de la membrana plasmática, en el interior de vesículas de secreción.

La señal específica que determina la secreción de la insulina es el estado de hiperglucemia. Por lo tanto, cuando la glucemia se encuentra por encima de $5,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ se estimula la secreción de la insulina.

Ante la presencia de la señal específica las vesículas de secreción son transportadas hacia la membrana plasmática y se fusionan con esta vertiendo su contenido, es decir, la hormona, hacia el espacio extracelular desde donde pasa a la sangre.

Por la sangre la insulina se distribuye por todo el organismo donde tiene numerosos órganos diana, tal vez con la excepción del sistema nervioso central y de las gónadas. En el tejido adiposo y en el músculo la insulina promueve el transporte de vesículas con el GLUT4 hacia la membrana plasmática, con lo cual se favorece el paso de glucosa desde la sangre hacia el interior de estas células. Además, en el tejido adiposo estimula la lipogénesis que permite la utilización de la glucosa.

Sus efectos metabólicos más importantes son en el hígado, donde, prácticamente se opone a las acciones del glucagón; estimula la glucogénesis e inhibe la glucogenólisis; activa la glucólisis y deprime la gluconeogénesis; favorece la lipogénesis y disminuye la

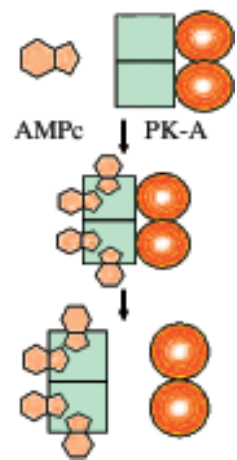
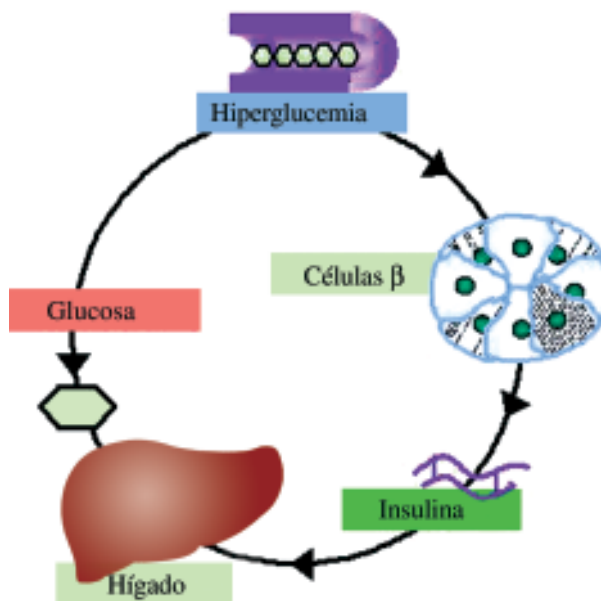


Fig. 11.8. Se muestra la activación de la proteína quinasa A. La PK-A está formada por dos subunidades reguladoras (cuadros verdes) y dos subunidades catalíticas (círculos anaranjados). Dos moléculas de AMPc se unen a cada una de las subunidades reguladoras y las separan de las catalíticas que, libres del freno de las subunidades reguladoras son activas y fosforilan un gran número de proteínas celulares.

lipólisis, también promueve un incremento notable de la síntesis de las proteínas. Al facilitar el paso de glucosa desde la sangre hacia los tejidos y la utilización del monosacárido en procesos anabólicos, la glucemia disminuye y con ello se elimina la señal que desencadenó todas las acciones descritas. Con la disminución de la glucemia se cierra el ciclo de la insulina. El ciclo hormonal de la insulina se resume en la figura 11.9.

Fig. 11.9. Se muestra el ciclo de acción hormonal de la insulina. Cuando existe un estado de hiperglucemia, esto se convierte en un estímulo para las células β de los islotes pancreáticos y las estimulan a segregar insulina. La insulina viaja por la sangre y llega al hígado modificando el metabolismo de este órgano de tal forma que favorece los procesos que utilizan la glucosa. Al ser utilizada la glucosa intracelularmente, se estimula el paso de glucosa desde la sangre hacia los hepatocitos con lo cual disminuye la glicemia y se cierra el circuito.



Mecanismo de acción de la insulina

El primer paso en el mecanismo de acción de la insulina es su unión mediante un mecanismo de reconocimiento molecular a su receptor específico. El receptor de la insulina es una proteína de la membrana plasmática formada por cuatro cadenas polipeptídicas, dos α y dos β . Las cadenas α se localizan hacia el exterior de la membrana y es donde existe el sitio de reconocimiento para la hormona. Por su parte las cadenas β tienen una pequeña porción extracelular, un dominio transmembranal y casi toda la cadena se encuentra hacia el citosol. La porción citosólica de la cadena β tiene actividad enzimática pues cataliza la transferencia de un grupo fosforilo del ATP hacia residuos de tirosina de sus proteínas sustratos. Esta actividad es inhibida constitutivamente por las subunidades α .

Al unirse la insulina a las subunidades α se elimina la inhibición sobre las cadenas β y estas producen una autofosforilación cruzada, es decir, cada cadena β fosforila a su compañera en el mismo receptor. Esta fosforilación se produce, al menos, en cinco residuos de tirosina de las cadenas β .

Estos sitios fosforilados sirven para la unión de proteínas específicas cada una de las cuales inicia una vía de transferencia de información hacia el interior de la célula. En este texto solo se hace referencia de forma simplificada a las vías más relacionadas con el metabolismo. Una discusión detallada del mecanismo de acción de la insulina rebasa el alcance de este texto. Los eventos que tienen lugar en el receptor una vez que se une la insulina están resumidos de forma gráfica en la figura 11.10.

De las cinco proteínas que se unen al receptor, se estudian solamente dos: la que inicia la subunidad reguladora de la fosfatidilinositol-3-quinasa y la que comienza con el sustrato 1 del receptor de insulina.

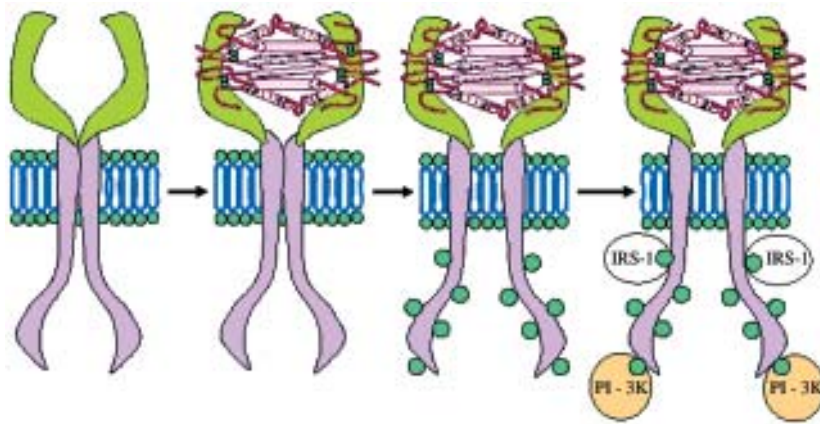


Fig. 11.10. Eventos que ocurren en la membrana como parte del mecanismo de acción de la insulina. Al unirse la insulina al receptor este se autofosforila en varios sitios de la porción citosólica. A cada uno de esos sitios fosforilados se unen proteínas específicas. Solamente se representan el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) y la subunidad reguladora de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI-3-K). Estas proteínas resultan fosforiladas por el receptor y a ellas se unen otras proteínas que también resultan fosforiladas, desencadenándose varias cadenas de transmisión de información.

La fosfatidilinositol-3-quinasa (PI-3K) es una enzima que cataliza la fosforilación dependiente de ATP de la posición 3 del inositol del fosfatidilinositol presente en la membrana plasmática. Está formada por una subunidad reguladora y una catalítica (PI-3K C) en la figura 11.11). La forma activa es el dímero de las dos subunidades que se unen por un motivo estructural de la subunidad reguladora que contiene un residuo de tirosina y que debe estar fosforilado para que la unión se produzca. Cuando la insulina se une a su receptor y este se autofosforila, uno de los sitios fosforilados es ocupado por la subunidad reguladora de la PI-3K que es fosforilada por el receptor y eso permite la unión de la subunidad catalítica. Ya en su forma activa la PI-3K fosforila al fosfatidilinositol y esto trae como resultado la activación de la proteína quinasa B (PK-B). Esta quinasa tiene dos acciones muy relacionadas con los efectos de la insulina: por una parte, estimula el transporte de vesículas hacia la membrana plasmática, entre estas las que contienen el GLUT4 y como hay un mayor número de transportadores en la membrana y existe un estado de hiperglucemia se incrementa el paso de glucosa desde el líquido intersticial hacia el interior de la célula (tejido adiposo y muscular), lo cual contribuye a disminuir la glucemia (la concentración de glucosa en el líquido intersticial es un reflejo de su concentración en sangre); por otra parte, la PK-B fosforila a la glucógeno sintetasa quinasa y la inactiva. Esta última enzima es capaz de fosforilar a la glucógeno sintetasa inactivándola. Al inhibirse la glucógeno sintetasa quinasa no se fosforila la glucógeno sintetasa y de esta forma se mantiene activa con lo cual se favorece la síntesis del glucógeno, un proceso que consume glucosa y contribuye a la extracción de este monosacárido de la sangre. La figura 11.11 resume la vía de la PI-3K activada por la insulina.

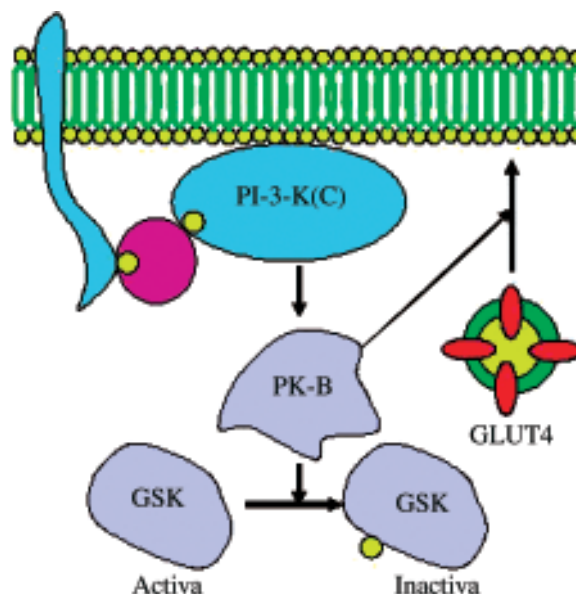


Fig. 11.11. Se representa la vía de la PI-3-K. Cuando la subunidad reguladora es fosforilada por el receptor, a ella se une la subunidad catalítica (PI-3-K(C)). Esto conduce a la activación de la proteína quinasa B (PK-B) que por una parte estimula el transporte de vesículas que contienen el transportador GLUT4 de la glucosa hacia la membrana y por otra fosforila e inactiva a la glucógeno sintetasa quinasa 3 (GSK) con lo cual impide la fosforilación de la glucógeno sintetasa y favorece la síntesis del glucógeno.

El sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1 del inglés *insulin receptor substrate*) es una proteína que se une a un sitio fosforilado de la cadena β del receptor de insulina. Esta proteína presenta varios residuos de tirosina que pueden ser fosforilados por el receptor y que sirven de sitios de unión a otras proteínas. Al parecer la función del IRS-1 es la de acercar determinadas proteínas al receptor facilitando de esta manera la fosforilación de estas últimas. En el IRS-1 se une un dímero formado por las proteínas Grb2 y SOS, de las cuales Grb2 es fosforilada por el receptor. SOS interactúa con la proteína Ras, que es una proteína G que en reposo se encuentra unida al GDP y es inactiva en la transmisión de información. La interacción con SOS hace que Ras libere el GDP y al sitio desocupado se une rápidamente el GTP, con lo cual Ras se activa. Se produce ahora una cascada enzimática donde intervienen varias enzimas de la familia de las MAP quinasas (MAP del inglés *mitogen activated protein*). Esta cascada, entre otros, tiene tres efectos fundamentales como aparecen esquematizados en la figura 11.12:

- a) Se activa por fosforilación una proteína conocida como proteína quinasa sensible a la insulina (ISPK del inglés *insulin sensitive protein kinase*) que fosforila a la subunidad G de la fosfoproteína fosfatasa 1 activándola. La activación de la fosfatasa 1 produce la desfosforilación de varias enzimas, entre estas la glucógeno fosforilasa (se inhibe la glucogenólisis), la glucógeno sintetasa (se activa la glucogénesis) y la enzima bifuncional (se incrementa la glucólisis y se deprime la gluconeogénesis). Todo esto incrementa la utilización de la glucosa, cuya entrada a la célula ha sido estimulada por la insulina.
- b) También se activa por fosforilación la proteína Jun que es transportada hacia el núcleo donde se une con la proteína Fos formando el factor de transcripción génico específico AP-1. Este factor estimula la transcripción de numerosos genes entre estos los relacionados con los efectos de la insulina.
- c) Se activan varias proteínas que actúan como factores de la iniciación de la traducción con lo cual se produce un incremento notable de la síntesis de proteínas.

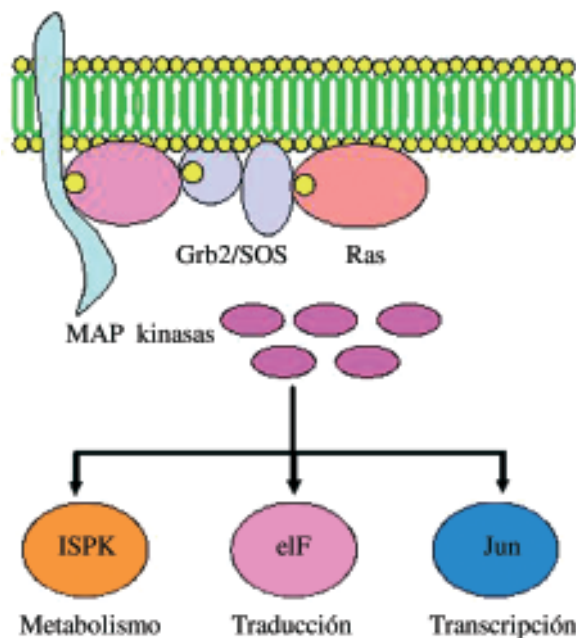


Fig. 11.12. Se representa la vía del IRS-1. Al ser fosforilado el IRS-1 a él se une un complejo formado por las proteínas Grb2 y SOS que es fosforilado por el receptor, lo cual le permite actuar sobre la proteína Ras que es una proteína G y estimula el intercambio de GDP por GTP. Esto trae como consecuencia la activación de la familia de las MAP quinasas que tienen tres salidas importantes: la activación de la ISPK que define los efectos metabólicos de la insulina; la activación de factores de la iniciación de la traducción (eIF) que intensifica la síntesis de proteínas y por último la activación de factores de transcripción (Jun) que incrementan la expresión de genes específicos.

Este conjunto de efectos desencadenados por la insulina es atenuado por varios mecanismos. El estado fosforilado del receptor dura muy poco tiempo, pues existen fosfoproteínas fosfatasas que son activadas por el propio receptor. La proteína Ras tiene una

débil actividad de GTPasa y pasado un tiempo hidroliza el GTP convirtiéndolo en GDP con lo cual se inactiva en la transmisión de información. Otras proteínas que fueron fosforiladas son desfosforiladas por fosfoproteínas fosfatasas. Por último, el complejo hormona-receptor experimenta un proceso de endocitosis y se degrada por los lisosomas.

De esta forma la glucemia controla tanto la actividad de la insulina como la del glucagón, en tanto que la actividad de estas hormonas es el principal mecanismo de regulación de la glucemia.

Al igual que sucede con la glucemia, otras hormonas controlan otros procesos del organismo, al actuar en el momento preciso y coordinando las acciones de varios grupos celulares de manera que el organismo en su conjunto funcione como un todo único y armónico.

Resumen

El funcionamiento del organismo como unidad estructural y funcional requiere de mecanismos de integración y regulación metabólicas que le permitan adaptarse a los cambios frecuentes del ambiente. Estos mecanismos pueden ser de tipos muy variados pero tienen en común que las enzimas son sus principales efectores. La coordinación adecuada de las funciones metabólicas del organismo tiene como fundamento los mecanismos de comunicación intercelular. Uno de los principales componentes de esa comunicación es el sistema endocrino que emplea como mediadores químicos portadores de información a las hormonas.

Las hormonas son producidas y segregadas por las glándulas endocrinas, actúan en pequeñas cantidades sobre procesos existentes, modificando su intensidad y están sometidas a un proceso de recambio continuo. Entre las hormonas que tienen un efecto más marcado sobre el metabolismo celular se encuentran el glucagón y la insulina.

El glucagón se segrega en respuesta a estados de hipoglucemia, actúa sobre el hígado y el tejido adiposo mediante receptores acoplados a proteínas G y utiliza como segundo mensajero al AMPc. Como resultado de su acción se produce la liberación de glucosa por el hígado lo cual contribuye al restablecimiento de la glucemia.

Por su parte la insulina es segregada en respuesta a estados de hiperglucemia. Actúa sobre numerosos órganos mediante un receptor con actividad enzimática de tirosilproteínquinasa. La autofosforilación del receptor conduce a la activación de varias proteínas del citosol que comienzan vías de transferencia de información que conducen a la modificación de la actividad de enzimas claves del metabolismo, la activación de factores de transcripción génico-específicos y a factores que influyen sobre la síntesis de proteínas. Como resultado de la acción de la insulina se genera un flujo de glucosa desde la sangre hacia los tejidos y con esto la glucemia se restablece. Otros procesos del organismo son regulados de forma similar por otras hormonas permitiendo el funcionamiento del organismo como un todo único y armónico.

Ejercicios

1. Cuáles son los principales mecanismos reguladores que controlan la actividad de las enzimas sin modificar su cantidad o concentración?
2. Por qué los efectores alostéricos pueden constituir elementos integradores del metabolismo celular?

3. Cómo influyen los mecanismos que regulan la expresión de la información genética sobre la regulación e integración metabólicas?
4. En cuál situación normal de la vida diaria puede producirse un estado de hipoglucemia?
5. Cómo se modifica el metabolismo de los glúcidos en el hígado en presencia del glucagón?
6. Por qué se puede afirmar que el AMPc es el causante de las acciones que se le atribuyen al glucagón?
7. Si a un hepatocito se le inyectara glucagón intracelularmente se obtendrían los efectos que el glucagón tiene sobre el metabolismo de los glúcidos?
8. Por qué las personas que padecen de diabetes tienen como característica metabólica principal la hiperglucemia en ayunas?
9. Cuál es la única condición fisiológica que puede provocar un estado de hiperglucemia?
10. Hay algunos pacientes diabéticos que al dosificarle la insulina en sangre, esta aparece con niveles normales e incluso incrementados. Cómo puede usted explicar esta situación?

El metabolismo en situaciones específicas

En un organismo multicelular y altamente diferenciado como el del ser humano cada tejido debe recibir biomoléculas combustibles y otras imprescindibles para satisfacer sus propias necesidades y realizar sus funciones especializadas. Así por ejemplo el riñón debe recibir glucosa y otros combustibles metabólicos para generar ATP que después se utiliza en el trabajo de reabsorción y secreción de este órgano; en el músculo esquelético debe generarse ATP para la contracción muscular a partir de la glucosa sanguínea o almacenada en forma de glucógeno muscular, y de los ácidos grasos provenientes del tejido adiposo; el hígado debe generar ATP a partir de diferentes combustibles para el trabajo de biosíntesis de proteínas plasmáticas, de colesterol, de ácidos grasos, la gluconeogénesis o la producción de urea.

Los principales órganos que intervienen en el metabolismo de los combustibles presentan importantes diferencias en cuanto a las concentraciones de enzimas específicas, de manera que cada órgano está especializado en la generación, almacenamiento y uso de determinados combustibles y entre todos estos órganos debe existir una estrecha coordinación para lograr una integración metabólica a nivel de organismo, tanto en situaciones fisiológicas como en determinadas situaciones específicas donde se producen importantes adaptaciones metabólicas como son: el ayuno, el estrés, el ejercicio físico o en el caso de lesiones o traumatismos físicos, infecciones y enfermedades como la diabetes mellitus.

Los principales depósitos de moléculas combustibles en todas estas situaciones mencionadas lo constituyen los triacilglicérols del tejido adiposo, el glucógeno hepático y muscular, y también las proteínas del músculo esquelético. En la tabla 12.1 se muestran estas moléculas combustibles y lo que representan en cuanto a energía para el ser humano. Debe tenerse en cuenta que típicamente una persona requiere de unos 10 megajoules diarios de energía con los alimentos.

Tabla 12.1. Las reservas energéticas del ser humano

Biomolécula combustible	Cantidad en una persona de 70 Kg de peso	Energía equivalente en MegaJoules (MJ)	Días de sobrevivencia como única fuente de energía
Carbohidratos			
<i>Glucosa sanguínea</i>	13 g	0,22 MJ	0,02 (30 min)
<i>Glucógeno</i>	484 g	8,25 MJ	0,83 (20 h)
Grasas			
<i>Triacilglicéridos</i>	16 Kg	600 MJ	60
Proteínas	13,5 Kg	226 MJ	22

En este capítulo se revisan en primer lugar la división metabólica que existe entre los órganos del ser humano y que permite una integración a nivel del organismo, y posteriormente se analizan las principales interrelaciones que se producen entre ellos para lograr una adecuada adaptación del ser humano a su ambiente.

Perfil metabólico de órganos en el ser humano

Cerebro

Este órgano es uno de los más exigentes de nuestro cuerpo en cuanto a utilización de la glucosa sanguínea, la cual utiliza para que sus células generen grandes cantidades de ATP en el mantenimiento de los potenciales de membrana, imprescindibles para la transmisión de los impulsos nerviosos, así como en la síntesis de neurotransmisores y de otras sustancias. En condiciones normales el cerebro utiliza 60 % de toda la glucosa de un ser humano en reposo. Al día requiere unos 120 g de glucosa equivalente a 1760 KJ y es curioso que con mayor o menor actividad mental prácticamente esta cifra no varía. Para la entrada de la glucosa a las células del cerebro se requiere de la presencia en la membrana plasmática de estas células del transportador GLUT₃ que tiene una Km muy baja de 1,6 mM, lo que significa que está saturado completamente a las concentraciones normales de glucosa en sangre de 5 mM. Es un órgano con un metabolismo aerobio predominante y requiere alrededor de 20 % de todo el oxígeno consumido por el ser humano. El cerebro no tiene reservas de combustibles importantes y por tanto el aporte de oxígeno y de glucosa por la sangre no puede interrumpirse. Sin embargo en un periodo de ayuno prolongado este órgano puede adaptarse a consumir cuerpos cetónicos como combustible principal en lugar de glucosa.

Los ácidos grasos no son combustibles para el cerebro porque normalmente circulan en el plasma unidos a la albúmina, y este complejo albúmina-ácidos grasos no puede atravesar la barrera hematoencefálica.

Músculo esquelético

El músculo esquelético puede utilizar diferentes combustibles como glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos. Este órgano puede presentar grandes diferencias en la demanda energética en dependencia a la actividad que realiza. En el músculo en reposo el

principal combustible son los ácidos grasos, mientras que durante el ejercicio intenso y de corta duración la glucosa es la principal molécula combustible, que la puede obtener a partir de la degradación del propio glucógeno muscular. El glucógeno muscular, que constituye las tres cuartas partes de todo el glucógeno del ser humano, no puede suministrar glucosa a otros tejidos por el déficit en las células musculares de la enzima glucosa-6-fosfatasa.

Durante el ejercicio intenso el producto de la glucólisis anaerobia, el lactato, sí puede salir de las células musculares hacia la sangre, llegar al hígado, para convertirse en glucosa mediante la gluconeogénesis y regresar al músculo en forma de glucosa (ciclo de Cori, Fig. 12.1).

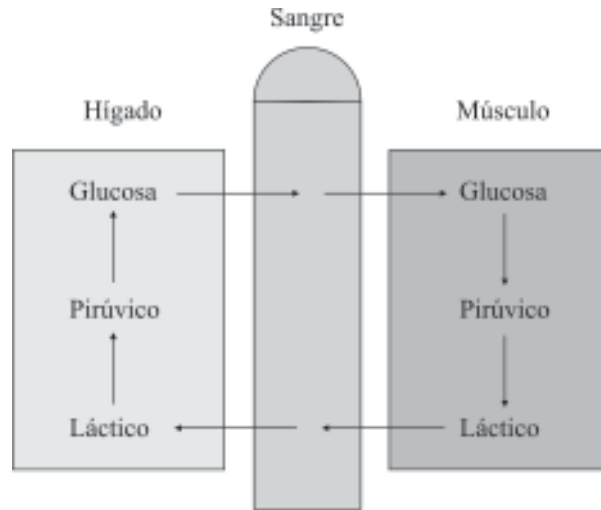


Fig. 12.1. Ciclo de Cori.

También otro producto del metabolismo muscular es el aminoácido alanina, que se obtiene por transaminación del ácido pirúvico formado en la glucólisis. Este aminoácido puede llegar al hígado y convertirse allí en pirúvico de nuevo por transaminación, formar glucosa por la vía de la gluconeogénesis y regresar esta biomolécula al músculo por la sangre (Fig. 12.2 ciclo de la alanina o de Cahill). Otro aminoácido que también exporta el músculo en gran cantidad es la glutamina, que pasa al intestino como combustible y preferentemente al riñón donde por acción de la enzima glutaminasa forma ácido glutámico y NH_3 , combinándose este último con los H^+ excretados por el riñón para formar NH_4^+ .

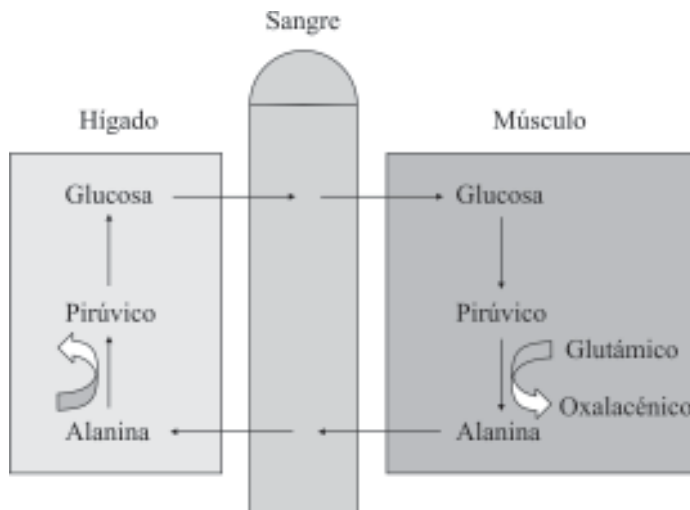


Fig. 12.2. Ciclo de Cahill.

El músculo contiene también otra fuente de energía capaz de movilizarse en determinadas condiciones, que son sus propias proteínas. Sin embargo esto puede resultar peligroso para la salud humana, y normalmente, esa degradación se regula de manera tal que se reduzca al mínimo, excepto en etapas avanzadas del ayuno prolongado.

También el músculo contiene una reserva de energía importante en las moléculas que posee de fosfocreatina. Sin embargo esta reserva se agota muy rápido al cabo de algunos minutos de contracción muscular y debe reponerse, al igual que ocurre con el glucógeno muscular.

Corazón

A diferencia del músculo esquelético que puede tener un metabolismo aerobio y bajo ciertas condiciones anaerobio, el músculo cardíaco tiene un metabolismo predominantemente aerobio y prueba de ello es el número elevado de mitocondrias que se observan en sus células o fibras musculares. Otra diferencia importante es que el corazón prácticamente no tiene reservas de moléculas combustibles, ni de glucógeno ni de triacilglicerol y solo una pequeña cantidad de fosfocreatina, por lo que debe recibir los combustibles de otros tejidos a través de la sangre. Este órgano utiliza como combustibles los ácidos grasos, la glucosa, el ácido láctico y los cuerpos cetónicos.

Tejido adiposo

El tejido adiposo es el principal depósito de triacilglicerol, un depósito de combustible muy importante en el ser humano, pues los ácidos grasos que junto al glicerol forman esta molécula, cuando son liberados, transportados junto a la albúmina y degradados por el mecanismo de la β -oxidación en las células de muchos otros tejidos, rinden gran cantidad de energía metabólica útil en forma de ATP. Los triacilglicerol almacenados en un adulto normal pueden dar al organismo una energía total equivalente a 565,000 KJ (565 MJ). Esta energía puede ser suficiente, si se considera que se requieren 10 MJ diarios, para mantener la vida un par de meses si no se presentan complicaciones metabólicas.

En los adipocitos se sintetizan y se degradan de forma continua triacilglicerol, (Fig.12.3) procesos que son controlados, la síntesis por la hormona insulina, y la adrenalina y glucagón principalmente controlan la degradación por la estimulación de la lipasa hormona sensible mediante modificación covalente de esta enzima; también en el proceso de lipólisis, para la separación del tercer ácido graso interviene una monoacilglicerol lipasa que tiene gran actividad dentro de los adipocitos.

Dos tipos de tejido adiposo pueden ser distinguidos por sus características macroscópicas, el tejido adiposo blanco y el pardo. Al microscopio la principal diferencia entre los dos es que, en el pardo, se observa en las células un contenido mayor de mitocondrias, las gotas de grasa almacenadas son múltiples y se aprecia una mayor vascularización, a lo que se debe su coloración característica. Ambos tienen la misma función de almacenar triacilglicerol que pueden en otras condiciones metabólicas, ser degradados para suministrar ácidos grasos a otros tejidos y glicerol particularmente al hígado, para la síntesis de glucosa por medio de la gluconeogénesis. Además, el tejido adiposo pardo tiene una capacidad oxidativa mucho mayor y existe la posibilidad de que en las mitocondrias de estas células ocurra el desacoplamiento del transporte de electrones y la fosforilación oxidativa, lo cual da lugar a una gran liberación de energía en forma de calor. Este tejido tiene gran importancia en mamíferos que hibernan durante largos períodos en climas fríos pero no existen pruebas que demuestren para este tejido adiposo pardo una gran importancia en el ser humano, a no ser durante la etapa neonatal.

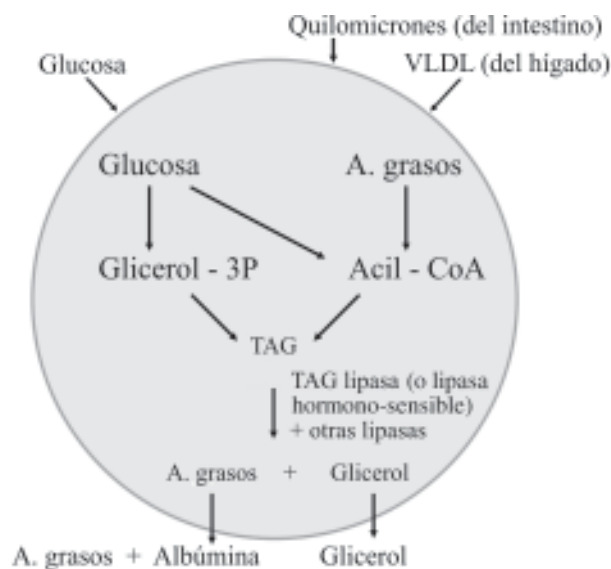


Fig.12.3. Resumen de los procesos de lipogénesis y lipólisis en el adipocito.

Para el almacenamiento de triacilgliceroles en el tejido adiposo se utilizan como fuentes, en primer lugar la glucosa sanguínea, que penetra en los adipocitos por acción de la hormona insulina, y una vez dentro de estas células da origen a la acetil-CoA, y a partir de este metabolito se sintetizan ácidos grasos, que conjuntamente con el glicerol-3-fosfato derivado de la fosfohidroxiacetona, reaccionan entre sí para formar los triacilgliceroles; aunque la fuente principal de ácidos grasos para la síntesis de triacilgliceroles en este tejido la constituyen los triacilgliceroles que viajan por la sangre con los quilomicrones y las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Al llegar a los capilares del tejido adiposo los triacilgliceroles que son transportados por esas dos lipoproteínas, son hidrolizados por la lipasa lipoproteínica estimulada por la insulina y los ácidos grasos liberados ingresan al tejido adiposo.

Hígado

Una de las funciones importantes del hígado es la síntesis de moléculas combustibles para su utilización por otros órganos. El hígado es una localización importante para la síntesis de ácidos grasos y también sintetiza glucosa por la vía de la gluconeogénesis a partir del ácido láctico, el glicerol, la alanina y otros aminoácidos; capta la glucosa de la sangre cuando sus niveles son elevados, como ocurre después de la ingestión de glúcidos. En el citoplasma de los hepatocitos (Fig. 12.4), se almacena esta glucosa como glucógeno. La acción de captar la glucosa de la sangre se ve favorecida por la acción de una enzima propia del hígado, la glucoquinasa (hexoquinasa IV) que tiene una Km elevada y fosforila a la glucosa una vez que entra a la célula hepática. La acumulación de la glucosa-6-fosfato dentro de la célula activa a la forma b (forma fosforilada y menos activa) de la glucogénico sintetasa y por otro lado favorece la conversión de la glucogénico fosforilasa a (forma fosforilada y más activa) en la forma b (no fosforilada y menos activa) estimulándose de tal manera la síntesis de glucógeno por estas acciones.

El hígado es además un órgano formador de cuerpos cetónicos; también de urea y de otros compuestos nitrogenados de bajo peso molecular.

Para satisfacer sus necesidades energéticas, el hígado puede utilizar diversos combustibles como la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos.

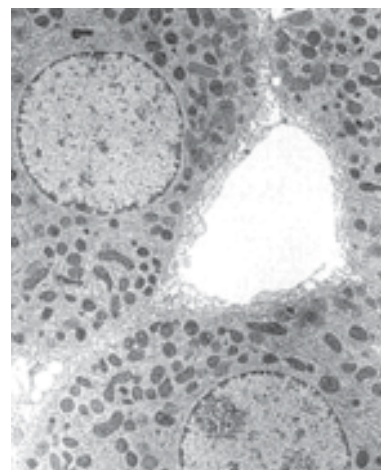


Fig.12.4. Microfotografía de células hepáticas.

Riñón

Su función principal es la producción de orina, en la que se excretan los productos de desecho del metabolismo. Además el riñón contribuye de manera muy importante al mantenimiento del equilibrio hidromineral y ácido-básico del organismo del ser humano. Aproximadamente 160 a 200 L se filtran desde el plasma hacia el glomérulo cada día, pero solo entre 1 y 2 L de orina se producen, lo que indica que hay un mecanismo de reabsorción de las sustancias filtradas muy importante y para este trabajo los riñones requieren una gran cantidad de energía. Los riñones consumen (por ejemplo) aproximadamente 10 % de todo el oxígeno que diariamente requiere una persona, a pesar de representar solo 0,5 % del peso corporal. Los riñones tienen una parte más externa, donde se encuentran la mayor parte de los glomérulos y donde existe un predominio de metabolismo aerobio; en esta región se lleva a cabo la glucólisis aerobia, el catabolismo de ácidos grasos y de cuerpos cetónicos para el suministro de energía metabólica; la región más central denominada la médula renal obtiene su energía del metabolismo anaerobio de la glucosa. Durante el ayuno los riñones también pueden ser un sitio importante de gluconeogénesis y pueden contribuir al suministro de glucosa sanguínea.

Adaptaciones metabólicas en el ayuno

El ayuno durante algunas horas es una situación fisiológica en el ser humano, porque como otros mamíferos el ser humano ingiere alimentos, y se encuentra bien adaptado a eso, cada cierto periodo de tiempo. La respuesta al ayuno más prolongado de días o semanas ocasiona un grupo de cambios metabólicos de adaptación, que pueden culminar con la muerte si la no ingestión de sustratos combustibles llega a producir cambios metabólicos muy drásticos.

Primero analizaremos la situación cíclica fisiológica que se presenta en el metabolismo después de una comida nocturna-ayuno durante la noche-desayuno en la mañana

1. El estado metabólico posabsortivo o posprandial (después de una comida nocturna por ejemplo).

Después de una comida balanceada la glucosa y los aminoácidos se transportan desde la luz intestinal hasta la sangre; los triacilglicerol de la dieta se digieren, se absorben los ácidos grasos y el glicerol, y dentro de las células intestinales se forman los quilomicrones que posteriormente mediante los vasos linfáticos llegan también a la sangre, y por medio de esta hasta el tejido adiposo, donde los triacilglicerol son hidrolizados por la lipasa lipoproteínica, y los ácidos grasos entran al adipocito para la resíntesis de triacilglicerol (Fig. 12.3).

La secreción de insulina por las células beta del páncreas se estimula por las cantidades elevadas de glucosa sanguínea y estímulos parasimpáticos, a la vez que paralelamente se frena la secreción del glucagón. En estas condiciones se favorece la captación de glucosa por el hígado, se estimula la síntesis de glucógeno y se disminuye la degradación de este polisacárido; además se frena la gluconeogénesis. Por otro lado la insulina incrementa la actividad de la acetil-CoA carboxilasa en el hígado con lo cual se acelera la síntesis de ácidos grasos en este órgano, así como la síntesis de VLDL y el transporte de estas lipoproteínas hacia el tejido adiposo. En el tejido adiposo la insulina estimula la entrada de la glucosa, la síntesis de acetil-CoA y ácidos grasos, y las concentraciones elevadas de intermediarios de la vía glucolítica y de ácidos grasos favorecen a su vez la síntesis de triacilglicerol, es decir la lipogénesis. En el músculo la insulina permite la entrada de la glucosa, estimula la síntesis de glucógeno, y la entrada de aminoácidos ramificados como la valina, leucina e isoleucina, a la vez que incrementa la síntesis de proteínas. Como se puede apreciar en este estado posprandial se favorece el depósito de moléculas combustibles y la síntesis de proteínas.

2. Ayuno nocturno de algunas horas de duración.

Varias horas después de la ingestión de alimentos, las concentraciones de glucosa en sangre empiezan a disminuir y los procesos metabólicos descritos arriba se invierten. La secreción de insulina disminuye y la de glucagón aumenta. Esta última hormona promueve la degradación del glucógeno hepático (glucogenólisis) a través de mecanismos donde se activa la glucógeno fosforilasa y se inactiva la glucógeno sintasa.

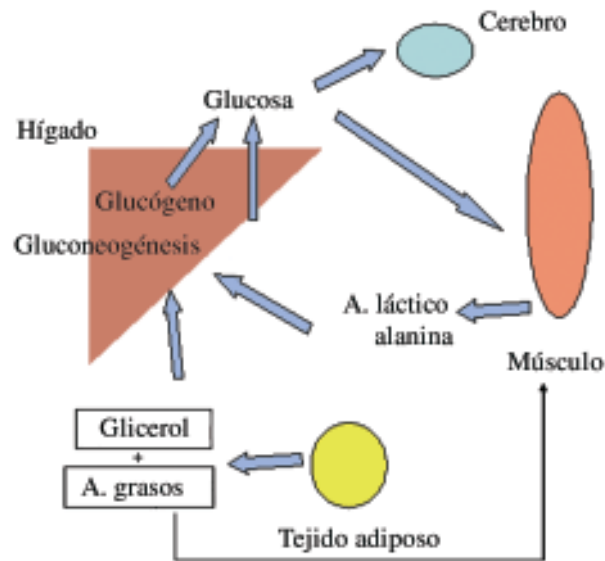


Fig. 12.5. Patrón metabólico después de un ayuno nocturno.

También se activa la degradación de los triacilglicerol almacenados en el tejido adiposo por acción de la lipasa hormona sensible y son transportados a la sangre los ácidos grasos y el glicerol; los ácidos grasos alcanzan muchos tejidos para ser utilizados como combustibles y el glicerol pasa al hígado como alimentador de la vía de la gluconeogénesis. A la vez la disminución de insulina reduce el consumo de glucosa por el músculo, el hígado y el tejido adiposo. Se activa la gluconeogénesis en el hígado a partir del glicerol derivado del tejido adiposo, y de ácido láctico y aminoácidos como la alanina provenientes del músculo. Disminuye la glucólisis por disminución de la fructosa 2,6-bisfosfato, y la glucosa finalmente tiende a aumentar en sangre para utilizarse por el cerebro. Un dibujo esquemático de estos cambios se muestra en la figura 12.5.

El glucagón elevado promueve que la acetil-CoA carboxilasa pase a su forma inactiva fosforilada y por eso la síntesis de ácidos grasos en el hígado disminuye. El hígado y el músculo utilizan preferentemente como combustibles a los ácidos grasos cuando las concentraciones de glucosa sanguínea descienden durante estas horas de ayuno.

3. Ingestión de alimentos en el desayuno.

La relación insulina/glucagón se incrementa. Las grasas son procesadas como en la primera etapa. La glucosa ingerida se utiliza entonces para reabastecer al hígado de glucógeno y otra parte, después de cierto tiempo se utiliza como combustible del propio hígado y sobre todo para la síntesis de ácidos grasos. La glucosa entra en el músculo y en el tejido adiposo por acción de la insulina.

Pero supongamos que una persona no puede ingerir ningún alimento durante varios días, o sea se encuentra en un estado de inanición. En esa situación qué cambios metabólicos ocurren?

Teniendo en cuenta que una persona requiere una cantidad de energía diariamente equivalente a 10 MJ, y analizando los datos de la tabla 12.1 se puede deducir que las reservas de glucógeno solo alcanzan para unas cuantas horas, pero las reservas de grasas y proteínas pueden alcanzar para varias semanas. Sin embargo una de las prioridades del metabolismo en esas condiciones es mantener las concentraciones de glucosa sanguínea por encima de 3 mmol/L, para el funcionamiento del cerebro y también de otras células como los eritrocitos y las células de la médula suprarrenal que dependen únicamente de este combustible. Cómo se realiza esta adaptación metabólica?

En los primeros días de ayuno la lipólisis se incrementa y la gluconeogénesis hepática es el proceso que tiende a mantener las cantidades de glucosa sanguínea, pero como los intermediarios del ciclo de Krebs como el oxalacético empiezan a escasear, y el glicerol proveniente de la lipólisis no es suficiente tampoco para mantener esta vía muy activa, entonces la única fuente importante para la gluconeogénesis son los aminoácidos derivados del catabolismo de proteínas de recambio alto como las del epitelio intestinal, secreciones, y las proteínas musculares. De esta manera en particular la proteólisis muscular se acelera durante los primeros días de inanición. Durante este período el hígado y el músculo pasan a utilizar ácidos grasos como principales moléculas combustibles.

Debido a que se ha activado la degradación de las grasas por una elevada relación glucagón/insulina y la cantidad de ácido oxalacético disponible para el ciclo de Krebs es escasa, se acumula acetil-CoA y empiezan a formarse cuerpos cetónicos en el hígado (Fig. 12.6 y 12.7) que pasan posteriormente a la sangre y empiezan a ser utilizados por otros tejidos y órganos como el cerebro. De esta manera el cerebro se adapta a las concentraciones algo reducidas de glucosa sanguínea mediante la utilización progresiva de mayor cantidad de cuerpos cetónicos como moléculas combustibles alternativas. Al final de la tercera semana de ayuno total las cifras de cuerpos cetónicos por ejemplo alcanzan la cifra de 6 a 7 mmol/L en comparación con las cifras que normalmente se pueden encontrar en sangre de 0,2 mmol/L.

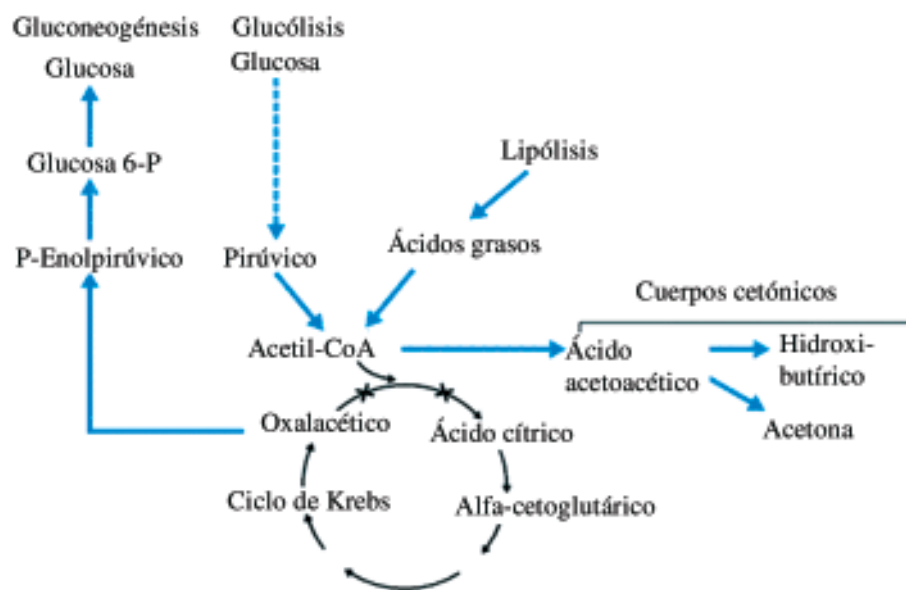


Fig. 12.6. Esquema de la formación de los cuerpos cetónicos. Cuando en el ayuno la gluconeogénesis está aumentada, la glucólisis deprimida, y la lipólisis aumentada se acumula la acetil-CoA y una parte importante de estas moléculas se derivan hacia la formación de cuerpos cetónicos en el hígado.

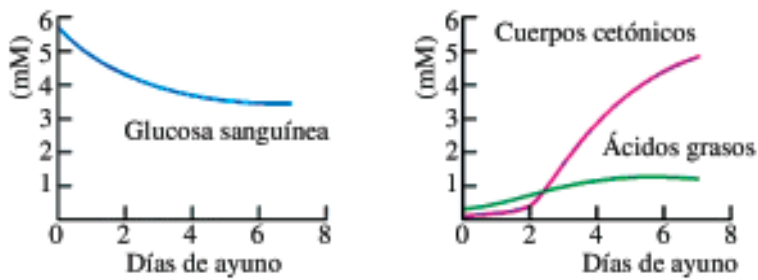


Fig. 12.7. Variación de las concentraciones de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos en plasma sanguíneo durante los primeros días de ayuno.

Esta tendencia se mantiene durante todo el período de ayuno prolongado y así al tercer día el cerebro obtiene una tercera parte de su energía a partir de los cuerpos cetónicos, pero al llegar al día 40 ese uso se incrementa hasta las dos terceras partes. Esta adaptación reduce la necesidad de la gluconeogénesis y evita la movilización de las proteínas musculares. Al tercer día de ayuno se catabolizan aproximadamente 75g de proteínas musculares y sin embargo en el día 40 unos 20g diarios. Un cambio hormonal importante que se produce en el ayuno prolongado es la disminución en la secreción de hormonas tiroideas, particularmente de T_3 , con lo cual disminuye el metabolismo basal y el consumo de O_2 del organismo.

Estas alteraciones metabólicas que se producen durante el ayuno muy prolongado comprometen la capacidad del organismo de responder a otras situaciones de estrés, el frío extremo o las infecciones, además de que la gran formación de cuerpos cetónicos y su presencia en sangre (hipercetonemia) pueden dar lugar a un estado de acidosis metabólica severa, y todo lo anterior ocasionar daños que pueden conducir a la muerte de la persona. También se debe tener en cuenta que en la etapa final de agotamiento de las reservas de grasas, se produce entonces una nueva utilización muy marcada en este caso de proteínas musculares, y de otros órganos como el hígado, los riñones y el corazón con graves afectaciones funcionales de estos.

Tabla 12.2. Estado relativo de los procesos metabólicos en las distintas etapas de un ayuno total de varias semanas de duración

Proceso metabólico	Etapas inicial	Intermedio	Etapas final
Gluconeogénesis	↑	↑	↑
Glucogenólisis hepática	↑	-----	-----
Lipólisis	↑	↑	↑
Cetogénesis	-----	↑	↑
Proteólisis muscular	↑	↑	↑

Adaptaciones metabólicas en el ejercicio físico

La inanición o ayuno total es una situación de estrés metabólico donde se produce una adaptación gradual del organismo, sin embargo el ejercicio físico se diferencia de la

anterior en que los cambios metabólicos deben producirse en un corto tiempo para permitir una rápida adaptación del organismo. Por ejemplo en una carrera de 100 metros planos la vía glucolítica de estos corredores incrementa su velocidad unas 1000 veces en menos de 1 s; y en otras carreras (Fig. 12.8) se produce un incremento menor, pero aún así de varias veces la velocidad que tiene esta vía en condiciones de reposo.



Fig12.8. Alberto Juantorena, doble campeón olímpico cubano en Montreal 1976.

El ejercicio se inicia por una decisión de nuestro cerebro. Nosotros decidimos cuando contraer nuestros músculos en una forma particular y con una intensidad determinada. Se activan los nervios somáticos y viajan así impulsos nerviosos hasta el músculo para iniciar la contracción. En la terminal nerviosa se libera acetilcolina la cual se une a receptores de la placa neuromuscular y se inicia así la despolarización de toda la membrana plasmática o sarcolema de la fibra muscular; esto da lugar a la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y estos iones se unen a la troponina C, con lo que se da inicio al deslizamiento de los filamentos de actina y miosina con consumo de ATP para llevar a cabo el acortamiento de las fibras musculares. El Ca^{2+} liberado es también un activador de la glucogenofosforilasa b, para convertirla en la forma activa o glucogenofosforilasa a, iniciándose así la degradación del glucógeno muscular. Paralelamente durante el ejercicio se incrementan en sangre las concentraciones de la hormona adrenalina, liberada en sangre por la médula suprarrenal y también liberada en las terminales de nervios simpáticos como los que inervan el corazón (Fig. 12.9); al unirse la adrenalina a receptores adrenérgicos de las fibras musculares, activan la enzima adenilciclase, se forma AMP cíclico y se activa la proteína quinasa A, la cual inicia la modificación covalente de una cascada enzimática que termina convirtiendo la glucogenofosforilasa b, en glucogenofosforilasa a, y la degradación del glucógeno. También se ha reportado que en un ejercicio de más de 30 min los niveles de hormona del crecimiento y cortisol también se incrementan. Estas hormonas, además de la adrenalina, estimulan también la lipólisis. Con respecto a la insulina, sus concentraciones disminuyen ligeramente por la inervación simpática.

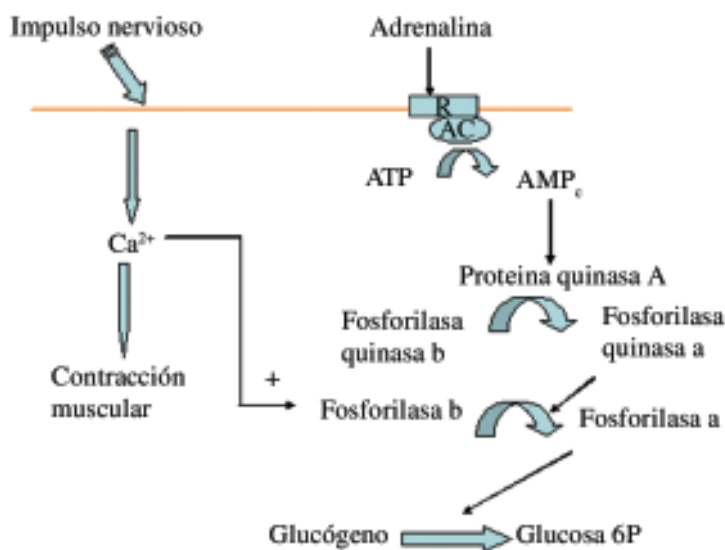


Fig. 12.9. Regulación coordinada de la contracción muscular y la glucogenólisis.
AC: Adenilciclase
R: Receptor adrenérgico

Para medir la intensidad del ejercicio se utiliza el joule, abreviado J (fuerza por espacio recorrido) como expresión de cantidad de trabajo realizado y el watt, abreviado W como índice de la potencia (trabajo/unidad de tiempo). Así por ejemplo un ejercicio de 65 W se considera un ejercicio ligero; uno de 130 W moderado y de 200 W intenso. Alternativamente se puede medir el gasto energético total del organismo teniendo en cuenta que además de la energía gastada en el ejercicio, otra parte de la energía se disipa en forma de calor, ya que el cuerpo humano tiene una eficiencia de solo 25 % al convertir la energía en trabajo, aunque esta eficiencia es más alta que la de las máquinas creadas por el hombre. De esta manera se utiliza para medir el gasto energético total la unidad de tasa metabólica basal (TMB) que equivale aproximadamente en un hombre adulto normal a 4,8 KJ/min y en una mujer a 3,8 KJ/min. En la siguiente tabla se muestran los valores en TMB de diferentes actividades y ejercicios. El trabajo externo realizado en estas actividades será 25 % aproximadamente de los valores que se muestran en la tabla 12.3. Si un hombre adulto duerme 8 horas por ejemplo, la cantidad de energía gastada en esa actividad será igual a:

$$8 \text{ h} \times 60 \text{ min} \times 4.8 \text{ KJ/min} \times 0,9 = 2073$$

es decir, 6 KJ (o 496 Kcal ya que 1 Kcal = 4,18 KJ)

Así sumando las distintas actividades por el tiempo que se realizan es posible estimar el gasto energético total de una persona al día.

Tabla 12.3. Gasto energético relativo de varias actividades.

Actividad	TMB (tasa metabólica basal)
Reposo	1
Sueño	0,9
Trabajo doméstico ligero (barrer por ejemplo)	3,5
Trabajo doméstico pesado (baldear la casa por ejemplo)	4,5
Caminar (5 km/h)	2,5
Bailar	3 a 7
Nadar	6 a 11
Carrera de maratón	18

Es importante considerar que existen 2 tipos de ejercicios físicos, anaeróbico y aeróbico, debido a esto, se describen los cambios metabólicos que tienen lugar en dependencia del tipo de ejercicio que se realice a continuación.

Cambios metabólicos en el ejercicio anaeróbico

El ejercicio anaeróbico como el de un *sprinter* o corredor de 100 m planos (Fig. 12.10), o de un levantador de pesas, es de corta duración pero demanda una gran fuerza y depende de la actividad de las fibras musculares rápidas, blancas, o tipo II. Estas fibras tienen poco contenido de mitocondrias y de mioglobina y una gran actividad de las enzimas que participan en la glucogenólisis.

Hay que tener en cuenta que la concentración de ATP en el músculo disminuye rápidamente con las primeras contracciones musculares, y que la fosfocreatina puede formar una cantidad de ATP adicional, pero aún así cuando se inicia una carrera rápida esas biomoléculas duran para mantener una máxima velocidad solo 5 o 6 s. Se ha determinado que en los primeros segundos las cantidades de ATP caen de 5,2 a 3,7 mmol/L en las

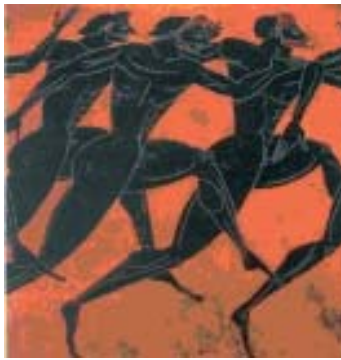


Fig. 12.10. Dibujo de unos corredores en un ánfora griega del siglo VI a.n.e.

células o fibras musculares y el de fosfocreatina de 9,1 a 2,6 mmol/L. El músculo debe utilizar entonces otra fuente energética: la glucogenólisis muscular que forma glucosa 6-fosfato, la cual se degrada por la glucólisis anaerobia con producción rápida de 2 moles de ATP por cada mol de glucosa, y también de ácido láctico. La glucólisis se acelera porque se activa la enzima fosfofructoquinasa que es la enzima alostérica principal que controla esta vía y que se estimula cuando la relación ATP/ AMP disminuye, condición que ocurre rápidamente al iniciarse un ejercicio de gran intensidad.

El ácido láctico formado en la glucólisis se eleva en la sangre de 1,6 hasta 8,3 mM con lo que el pH de la sangre puede descender. El ácido láctico es utilizado por el hígado para convertirlo en glucosa y esta glucosa regresa al músculo como combustible (ciclo de Cori Fig.12.1).

Cambios metabólicos en el ejercicio aeróbico

Una característica del ejercicio aeróbico es que se puede mantener por largos periodos de tiempo, debido a la utilización de combustibles no solo del músculo, y que ocurre con utilización del oxígeno para completar la oxidación total en la célula de las moléculas combustibles (Fig. 12.11). En este tipo de ejercicio están implicadas las fibras musculares tipo I o fibras rojas de velocidad de contracción lenta, con alto contenido de mioglobina, con mayor número de mitocondrias, mayor riego de vasos capilares y más actividad de la lipasa lipoproteínica en estos capilares, todo lo cual refleja las posibilidades de un mayor metabolismo aeróbico y consumo de ácidos grasos como combustibles.

Un corredor por ejemplo de 1000 m planos obtiene una gran cantidad de ATP de la fosforilación oxidativa y como la velocidad de este proceso es menor que el de la glucólisis anaerobia por eso también el paso durante la carrera es necesariamente más lento. Un corredor de mayores distancias como el de maratón (42,2 Km) además del glucógeno muscular utiliza el del hígado y los ácidos grasos del tejido adiposo. En esta carrera la relación glucagón/insulina se eleva por disminución de la glucosa sanguínea y esto tiende a producir un incremento de la lipólisis que permite entonces utilizar los ácidos grasos del tejido adiposo como combustible. Cuando estos corredores comienzan a utilizar en mayor medida los ácidos grasos como moléculas combustibles, disminuye entonces la utilización de la glucosa como principal combustible. Sin duda la simultánea oxidación de glucosa y ácidos grasos permite un ejercicio de mayor intensidad y de más larga duración. Una fuente también de energía pero solo en ejercicios de muy larga duración e intensos son los aminoácidos, cuyas cadenas carbonadas también pueden aportar energía en el músculo. Por transaminación el músculo libera alanina a la sangre, que puede ser reconvertida en ácido pirúvico en el hígado y de ahí por la gluconeogénesis en glucosa que regresa al músculo como combustible (ciclo de la alanina o de Cahill, Fig. 12.2).

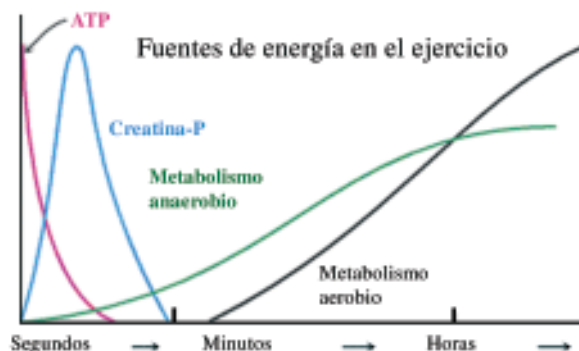


Fig. 12.11. Principales fuentes energéticas en el ejercicio, en dependencia de su duración.

En general, cualquier tipo de ejercicio, realizado con regularidad y con un entrenamiento progresivo se ha demostrado que puede beneficiar la salud de las personas. En la tabla 12.4 se muestran algunos cambios favorables que se producen. Debe recordarse que el ejercicio aunque beneficioso, debe realizarse en las edades avanzadas con moderación y siempre considerando la presencia o no de determinadas enfermedades, que puedan limitar la realización de algunos tipos de ejercicios de fuerza o intensidad más allá de las posibilidades reales del sujeto.

Tabla 12.4. Cambios favorables que ocurren con el ejercicio sistemático en el ser humano

Cardiovasculares y del organismo completo
Aumento del gasto cardíaco
Mejoría de la función respiratoria
Incremento de la masa muscular
Disminución de la grasa corporal
Incremento de la fortaleza ósea
Cambios estructurales en el músculo
Aumento de la densidad de capilares
Incremento del número de mitocondrias
Incremento del tamaño de las mitocondrias
Aumento de la concentración de mioglobina
Cambios metabólicos en el músculo
Aumento en la traslocación del GLUT4
Aumento de la sensibilidad a la insulina
Incremento de la actividad de la lipasa lipoproteínica
Aumento de actividad de enzimas oxidativas en mitocondrias
Incremento de actividad de la glucógeno sintetasa

Adaptaciones metabólicas en la diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica, o como algunos autores consideran, una familia de enfermedades que se caracterizan por una hiperglucemia que es consecuencia de un defecto en la secreción de insulina, o en el efecto sobre las células diana de esta hormona o de ambos defectos. Las primeras descripciones de la diabetes mellitus en unos papiros egipcios datan del año 1500 a.n.e.

Diabetes es una palabra derivada del idioma griego que significa sifón y mellitus significa dulce como la miel. Se distinguen 2 tipos principales de esta enfermedad, la diabetes tipo 1 (anteriormente conocida como diabetes dependiente de la insulina o también diabetes juvenil) que se inicia en edades tempranas de la vida. La diabetes tipo 1 puede ser causada por fenómenos de autoinmunidad que destruyen las células beta, localizadas hacia el centro de los islotes de Langerhans del páncreas (Fig. 12.12) y se debe a defectos genéticos que conllevan a la síntesis de una hormona defectuosa, afectación en el proceso de síntesis o en la secreción de insulina o defectos en los receptores de esta hormona. Como es usual en las proteínas de secreción la insulina se sintetiza en estas células en forma de un precursor, la preproinsulina, el cual en el interior del retículo endoplasmático se convierte en proinsulina después de la separación del péptido señal y la formación de puentes disulfuro. La proinsulina llega al aparato de Golgi y ahí es empaquetada en

vesículas secretorias; tras el rompimiento del péptido C se forma la insulina madura, que se almacena en forma de hexámeros hasta su liberación.

Las células alfa que también se encuentran en estos islotes o unidades endocrinas del páncreas, pero localizadas hacia la periferia, secretan la hormona glucagón.

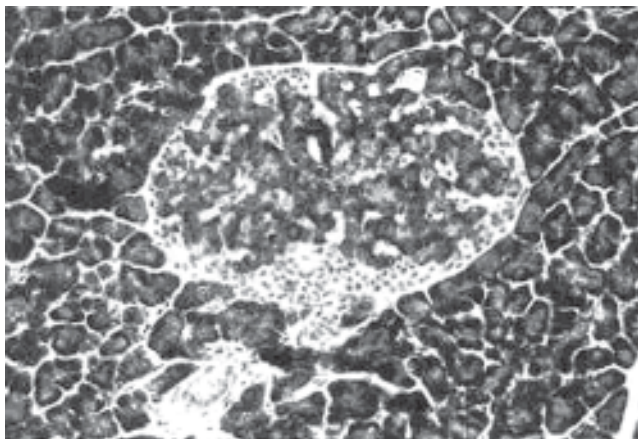


Fig. 12.12. Vista microscópica de un islote pancreático, rodeado de tejido exocrino.

Otro tipo de diabetes mellitus, la más común con una prevalencia cercana a 2 % de la población mundial, y conocida como diabetes tipo 2 (anteriormente diabetes del adulto o diabetes no insulina dependiente) aparece en edades más avanzadas, generalmente por encima de los 40 años y el defecto consiste en una resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, con defecto casi siempre posterior a la secreción de la hormona. La obesidad se menciona cada vez más en la actualidad como una causa muy importante que predispone a este tipo de diabetes. Como en muchos de estos enfermos existe una secreción parcial de insulina, puede no ser necesario la administración de esta hormona y solo con un control dietético, con ejercicios físicos y con una corrección del peso corporal se logran resultados muy satisfactorios; en algunos otros individuos puede ser necesaria la administración de drogas que estimulan la secreción y liberación de insulina por el páncreas o pueden tener necesidad de insulina después de algunos años de evolución.

Los síntomas más frecuentes de la diabetes mellitus son la sed, poliuria (micciones frecuentes y abundantes) y la pérdida de peso.

El diagnóstico de diabetes mellitus se realiza cuando al menos se comprueba una de estas alteraciones:

1. Sintomatología del paciente y glucemia mayor que 11,0 mmol/L en cualquier momento del día.
2. Glucemia en ayunas mayor que 7,0 mmol/L .
3. Glucemia mayor que 11,1 mmol/L después de 2 h en una prueba de tolerancia oral de la glucosa (PTG) con la ingestión en ayunas de 75 g de glucosa.

En realidad la diabetes mellitus no es solo una enfermedad del metabolismo de los glúcidos, ya que también se producen alteraciones metabólicas muy importantes del metabolismo de los lípidos y las proteínas como se demuestra a continuación.

Cambios metabólicos en la diabetes mellitus

En el ayuno prolongado, la utilización de la glucosa es muy baja debido a que los suministros de glucosa a las células tienden a ser menores. Por otro lado en la diabetes mellitus también la utilización de la glucosa se encuentra disminuida aunque la causa sea otra, el déficit de acción de la insulina, y la glucosa por lo tanto en sangre se encuentra elevada. Por esta razón el ayuno prolongado y la diabetes mellitus se parecen en los

cambios metabólicos que se producen, y algunos autores han calificado este estado metabólico como el hambre en medio de la abundancia^f. La no utilización de la glucosa por las células adiposa y muscular, ya que estos tejidos presentan GLUT 4 que precisan de la insulina para permitir la entrada de glucosa a los mismos, con la elevación del glucagón se determina una mayor actividad de la glucogenólisis hepática y también de la lipólisis tal como ocurre también en el ayuno.

Las concentraciones excesivas de glucosa en la sangre y todos los líquidos corporales, que a veces rebasan la cifra de 20 mmol/L, generan sin embargo otros problemas metabólicos muy diferentes a los de la inanición. A concentraciones de glucosa superiores a 10 mmol/L el riñón no es capaz de reabsorber toda la glucosa filtrada y una parte importante de este metabolito se pierde por la orina (por eso el nombre de mellitus), con un exceso de agua por fenómenos osmóticos. De hecho uno de los primeros síntomas de la diabetes mellitus son la micción excesiva y el exceso de sed.

Las células hepáticas en los pacientes diabéticos intentan generar más glucosa y liberarla hacia la sangre, lo cual por supuesto agrava más la hiperglucemia, mediante la activación de la gluconeogénesis por el glucagón, y utilizando como sustratos alimentadores principales de esta vía el glicerol que llega al hígado desde el tejido adiposo y los aminoácidos procedentes del catabolismo de las proteínas musculares. Por la razón de que la glucosa no puede utilizarse para volver a sintetizar algunos aminoácidos no esenciales y ácidos grasos los diabéticos pierden peso. También pueden perder peso los diabéticos por, la lipólisis incrementada. Una mayor producción hepática de VLDL y la deficiente activación de la lipasa lipoproteínica por carencia de insulina determina que no se puedan metabolizar adecuadamente los triacilgliceroles de los quilomicrones y las VLDL, con lo cual se incrementan además de estas lipoproteínas, las LDL y los quilomicrones remanentes, todo lo cual puede favorecer los procesos de aterosclerosis en estos pacientes.

La beta-oxidación de los ácidos grasos se incrementa en muchas células con la consiguiente generación y acumulación de acetil-CoA, pero en el hígado en particular la oxidación de este metabolito en el ciclo de Krebs disminuye porque escasea el ácido oxalacético y se acumulan cofactores reducidos, lo que determina que una gran parte de la acetil-CoA se derive hacia la formación de cuerpos cetónicos (Fig. 12.6), que de una concentración en sangre menor que 0,2 mmol/L pueden elevarse hasta 20 mmol/L.

Se produce de esta manera un desequilibrio entre los procesos de cetogénesis hepática y cetolisis de los tejidos periféricos y estos ácidos orgánicos, que se acumulan en sangre (hipercetonemia) mucho más que en el ayuno, pueden reducir el pH de la sangre que pasa de un valor normal de 7,35 a 7,45 hasta un valor de 6,8 o inferior, e instalarse en estos enfermos todo el cuadro clínico de la acidosis metabólica. La descarboxilación del ácido acetoacético que se estimula a pH bajo, produce acetona, cuyo olor puede detectarse en el aliento de estas personas en situaciones de descontrol grave. El peligro es que muchos de estos pacientes por el cuadro de acidosis metabólica y en general de descompensación metabólica pierden el conocimiento y llegan a los servicios de urgencia en coma, que puede ser confundido con un estado de embriaguez por el aliento y cometerse entonces errores graves en la terapéutica. Los cuerpos cetónicos también se excretan en grandes cantidades por la orina (cetonuria). A la tríada de hipercetonemia, aliento cetónico y cetonuria se le denomina estado de cetosis, complicación temprana frecuente en el paciente diabético.

Complicaciones de la diabetes mellitus

Las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus se producen en la microcirculación y en la macrocirculación. En el primer caso estos cambios producen daños a nivel de muchos órganos como en el glomérulo renal, la retina y el cristalino del

ojo, el cerebro y el corazón entre otros. Los cambios en la microcirculación se producen por dos razones, una por la glicosilación no enzimática de proteínas, que consiste en una reacción química inicial entre la glucosa o alguno de sus metabolitos con grupos aminos de las cadenas laterales de muchas proteínas (Fig. 12.13); posteriormente se forman cetoaminas y otros productos que terminan en definitiva dañando la estructura y función de muchas proteínas y particularmente proteínas de la matriz extracelular, afectándose así las membranas basales de los capilares en todo el organismo.

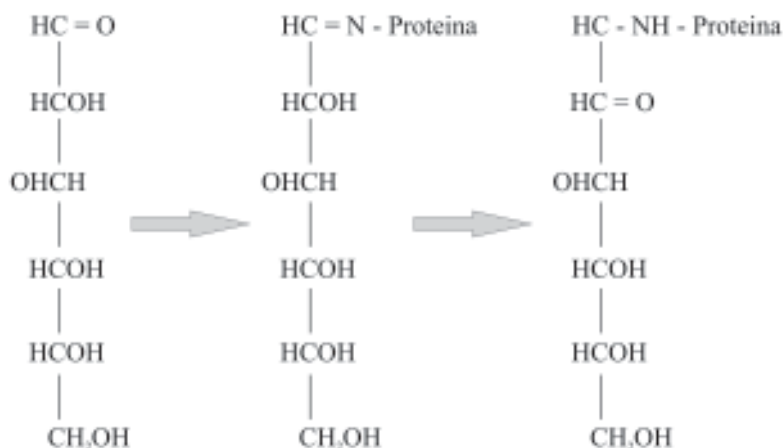


Fig. 12.13. Glicosilación de las proteínas.

Otros cambios se producen porque se incrementa la velocidad de una vía metabólica particular, la vía del sorbitol, debido a la glucosa aumentada en todos los fluidos corporales (Fig. 12.14). A la acumulación de sorbitol se le ha atribuido la aparición de las cataratas en el paciente diabético.

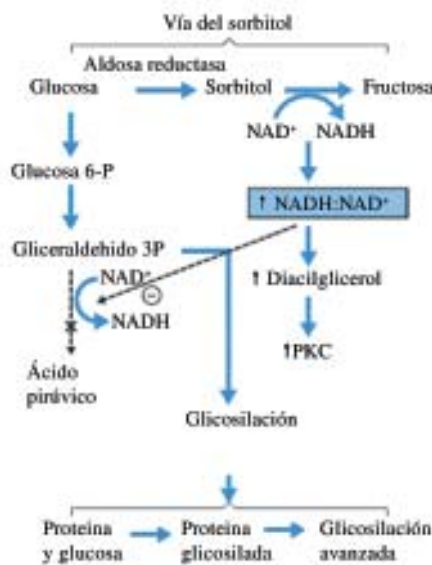


Fig. 12.14. La vía del sorbitol aumentada favorece la glicosilación de proteínas en el diabético por la relación NADH/NAD⁺ aumentada que inhibe a la glicerualdehido 3P deshidrogenasa.

La complicación macrovascular más importante, producida por los trastornos en el metabolismo lipídico, es la aterosclerosis generalizada que determina una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes, como infartos del miocardio, trombosis de miembros inferiores, accidentes vasculares encefálicos y otros.

Otras complicaciones que se presentan en el diabético son las infecciones, por bacterias y hongos fundamentalmente, en la piel y otros órganos posiblemente por el incremento de la glucosa y la afectación de los sistemas de defensa del organismo.

Muchas de estas complicaciones mencionadas se pueden evitar o dilatar su aparición cuando el paciente mantiene un adecuado tratamiento y control de su enfermedad.

Lo que el personal de enfermería debe conocer sobre la atención a los pacientes con diabetes mellitus

En todo paciente diabético es muy importante monitorear diariamente los niveles de glucemia, lo cual se puede realizar por la prueba de Benedict en muestras de orina, aunque también en la actualidad se utilizan tiras reactivas para orina y otros medios diagnósticos para conocer las concentraciones de glucosa en sangre.

En la diabetes tipo 1, el único tratamiento satisfactorio es la administración de insulina, mientras que en la tipo 2 en muchas ocasiones no es necesaria la administración de esta hormona, y como se señaló con anterioridad la dieta, el ejercicio y la corrección del peso corporal pueden controlar el defecto metabólico. Existen en el mercado varias formas de insulina, una conocida como simple o regular donde la hormona no modificada se encuentra disuelta en una solución acuosa y otras formas donde la hormona se encuentra combinada con zinc u otras sustancias, que tiene un efecto de mayor duración y para uso subcutáneo de forma exclusiva. Es importante en la administración subcutánea rotar los sitios de inyección para evitar la lipohipertrofia de este tejido. La insulina que más se ha utilizado en los pacientes diabéticos es de origen porcino, y con el tiempo algunos de estos pacientes desarrollan anticuerpos contra esta hormona. Recientemente se ha introducido en el mercado la insulina humana obtenida por vía recombinante.

Se muestran a continuación algunos tipos de insulina, el inicio de su acción y su duración:

Acción	Tipo de Insulina	Inicio de la acción	Duración
Acción rápida	Simple o regular	30 min	6 h
	Semilenta	1 h	14 h
Acción Intermedia	NPH	2 h	24 h
	Lenta	2 h	24 h
Acción Prolongada	PZI	7 h	36 h
	Ultralenta	8 h	40 h

Tanto en la diabetes tipo 1 como en la tipo 2 es muy importante para el paciente mantener una dieta adecuada a su peso y actividad física, con aproximadamente 55 % de glúcidos, 10 a 15 % de proteínas y menos de 30 % de grasas (no más de 10 % de grasas saturadas). La distribución de la energía total a lo largo del día debe realizarse de la manera siguiente :

Desayuno	20 %
Merienda	10 %
Almuerzo	30 %
Merienda	10 %
Comida	25 %
Cena	5 %

Como una forma de prevenir o conocer precozmente la aparición de la diabetes mellitus es importante estudiar a los familiares del paciente y recomendarle a cualquier persona adulta mantener un estilo de vida saludable con la realización de ejercicios físicos regulares como: caminar, correr, nadar o montar bicicleta, eliminar el hábito de fumar, ingerir

bebidas alcohólicas solo de manera ocasional y de manera moderada, mantener una dieta balanceada, además de mantener un peso ideal para la talla.

En un paciente diabético se debe considerar la cetoacidosis diabética como una emergencia médica. La insulina que se utiliza en este cuadro de descompensación aguda es la insulina simple, que es la única que puede ser administrada por vía intramuscular o endovenosa hasta que los niveles de glucemia se acerquen a lo normal y teniendo siempre el cuidado de no administrar una dosis excesiva que pueda producir una peligrosa hipoglucemia.

Algunos autores han expresado que si no fuera por el riesgo de hipoglucemia el tratamiento de la diabetes sería como un juego de muchachos^f.

En un cuadro agudo también es muy importante hidratar al paciente y corregir el estado de acidosis metabólica.

Para el tratamiento de la diabetes tipo 2 se utilizan también dos tipos de drogas por vía oral:

1. las sulfonilureas que actúan directamente sobre las células beta del páncreas estimulando la liberación de la insulina
2. las guanidinas como la metformina que al parecer actúan disminuyendo la resistencia periférica a la insulina.

En el mercado internacional han aparecido algunas drogas que según se reporta evitan la glicosilación de proteínas y otras que actúan como inhibidores de la aldosa reductasa que participa en la vía del sorbitol.

Es un error considerar que un diabético en tratamiento está exento de problemas, pues se ha comprobado que en muchos pacientes, aun con un buen control de su enfermedad pueden presentar complicaciones, sobre todo a largo plazo.

En todo paciente diabético es importante: evitar el estrés, largos periodos sin ingerir alimentos, las infecciones deben ser tratadas oportunamente, se deben usar prendas de vestir y calzado cómodo, y debe existir un programa de medicina comunitaria para atender periódicamente a estos enfermos y explicarles distintos aspectos de su enfermedad y la manera de evitar las complicaciones.

Resumen

El metabolismo es el conjunto de reacciones enzimáticas que tienen lugar en la célula de todos los organismos vivos, y, se caracteriza, por ser un proceso finamente controlado y con un nivel alto de integración entre todas las vías metabólicas. En los organismos pluricelulares existe además una cooperación entre los diferentes órganos para lograr un nivel de integración en el organismo en su conjunto y poder responder así a los cambios del medio interno y del ambiente. De esta manera en el ser humano cada órgano y tejido se ha especializado a lo largo del proceso evolutivo en llevar a cabo procesos metabólicos y funciones que son útiles para otros órganos y en circunstancias cuando se requiere una adaptación bastante rápida para mantener las funciones vitales. Así el tejido adiposo se ha especializado en el almacenamiento de triacilglicérols para utilizar posteriormente esta reserva en las condiciones de ayuno, de corta o larga duración, y en el ejercicio físico; en el hígado existe una reserva de glucógeno muy importante, capaz de movilizarse en las condiciones de ayuno por ejemplo y aportar glucosa a la sangre para ser utilizada por muchos órganos, entre estos de manera especial el cerebro; el músculo almacena también glucógeno que en condiciones de ejercicio se degrada y genera finalmente gran cantidad de glucosa 6-P para ser utilizada como combustible por la vía de la glucólisis, pero solo en este órgano; la vía de la gluconeogénesis es muy activa en el hígado a partir del glicerol que recibe del tejido

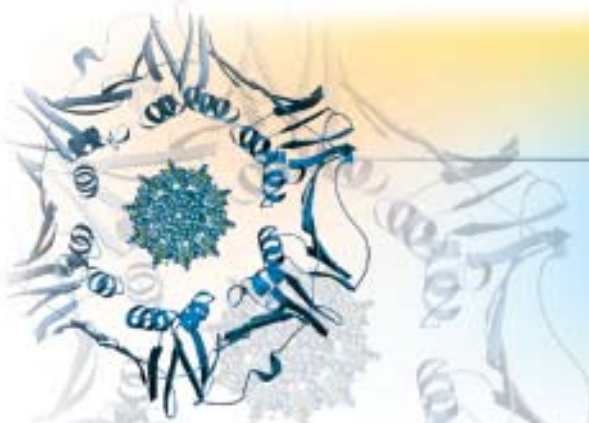
adiposo y de aminoácidos procedentes del músculo, sustratos de la vía a partir de los cuales se sintetiza glucosa para su utilización por otros tejidos. El cerebro por otro lado es un órgano que depende del suministro de glucosa por la sangre aunque en condiciones de ayuno puede utilizar también cuerpos cetónicos.

En otras condiciones específicas, en este caso de una enfermedad como la diabetes mellitus, también se producen adaptaciones metabólicas importantes. Un ejemplo es la mayor producción de cuerpos cetónicos por el hígado, biomoléculas que pueden ser utilizadas como combustibles por otros órganos como el cerebro. Sin embargo la acumulación excesiva de cuerpos cetónicos en sangre y la elevación en los líquidos corporales de la glucosa por la deficiencia o falta de acción de la insulina, pueden provocar en estos pacientes trastornos metabólicos muy severos que incluso provoca su muerte. Es muy importante que todo el personal de salud que atiende a los pacientes diabéticos conozca las características de esta enfermedad, los aspectos de su tratamiento y la manera de evitar las complicaciones.

Ejercicios

1. Realice un esquema de las principales vías metabólicas del hígado en:
 - a) condiciones normales
 - b) después de un ayuno de 12 h
 - c) en un paciente diabético tipo 1, sin tratamiento y descompensado.
2. Explique por qué las reservas de triacilgliceroles existentes en el tejido adiposo pueden permitir que una persona en estado de inanición pueda mantenerse viva cerca de 2 meses si no surgen otras complicaciones metabólicas.
3. Cite 3 efectos metabólicos del glucagón contrarios a la acción de la insulina.
4. Haga una lista de los aspectos que debe conocer el personal de enfermería sobre la diabetes mellitus y el manejo de los pacientes aquejados por esta enfermedad.

Ácidos nucleicos



Los ácidos nucleicos constituyen un grupo de macromoléculas cuya función esencial es la de conservar, transmitir y expresar la información genética. Esta información se transmite de generación en generación y es la que garantiza que todos los individuos de una especie sean esencialmente iguales y puedan dar origen a descendientes también iguales a sus progenitores. Los tipos principales de ácidos nucleicos son dos; los ácidos ribonucleicos (ARN) y los ácidos desoxiribonucleicos (ADN) cada uno de ellos con funciones específicas dentro del amplio fenómeno del procesamiento de la información genética. En este capítulo se hará un estudio de la estructura de los ácidos nucleicos y después sobre los principales procesos en los cuales ellos intervienen.

Ácidos ribonucleicos

Los ácidos ribonucleicos (ARN) son polímeros de ribonucleótidos, es decir, de nucleótidos que contienen ribosa. Las bases nitrogenadas más frecuentes en los ARN son la adenina y la guanina entre las purínicas; y la citosina y el uracilo entre las pirimidínicas. La estructura primaria de los ácidos nucleicos se define como el orden o sucesión de los nucleótidos a lo largo de la cadena polinucleotídica. Como de los tres componentes del nucleótido solo varía la base nitrogenada, se acostumbra hablar de la sucesión de las bases y no de los nucleótidos. Los nucleótidos se unen por los hidroxilos de C3' y C5' mediante un grupo fosfato. Este grupo se esterifica a ambas posiciones por lo cual el enlace recibe el nombre de 3',5'- fosfodiéster. De esta forma se origina una cadena lineal, carente de ramificaciones.

Si se observa una cadena polinucleotídica se verá que todos los nucleótidos están unidos a otros dos, a uno por su C3' y al otro por su C5', excepto los extremos. En un extremo solo está comprometido en el enlace fosfodiéster el C3'-OH, mientras que el grupo fosfato de la posición C5' está libre. En el otro extremo es el C3'-OH el que se encuentra libre. Esto significa que los dos extremos de la cadena son diferentes, por eso se dice que la cadena polinucleotídica tiene polaridad. Se define como el primer componente de la cadena al nucleótido que tiene libre el fosfato de la posición C5' y el último al

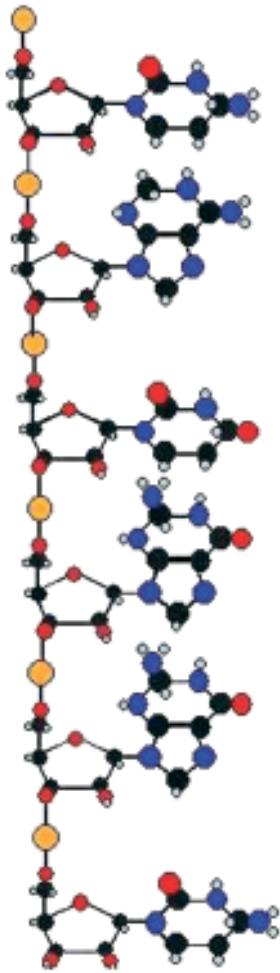


Fig.13.1. Los ácidos ribonucleicos son polímeros de ribonucleótidos. La figura muestra a la izquierda el eje covalente principal donde se alternan la ribosa y el fosfato. Sobresaliendo hacia la derecha las bases nitrogenadas. Los átomos están representados por círculos de colores. El carbono en negro, el hidrógeno en gris, el oxígeno en rojo, el nitrógeno en azul y el fósforo en amarillo.

del C3'-OH y se dice que la cadena tiene una polaridad 5'→3'. A pH fisiológico cada grupo fosfato porta una carga negativa por lo que el polímero posee características de un polianión que atrae muy fuerte a los iones de carga contraria. Una representación de la estructura de los ARN se muestra en la figura 13.1.

Los ARN presentan gran heterogeneidad en su tamaño. Los hay tan pequeños con apenas 80 nucleótidos hasta moléculas gigantes de varios miles de bases. Es por ello que las propiedades físicas que dependen del peso, el tamaño y la forma de las moléculas también son muy variables en estas macromoléculas.

Aunque los ARN están formados por una sola cadena polinucleotídica, esta no adopta una forma fibrilar, sino que se pliega sobre sí misma y en sectores donde las bases son complementarias forman estructuras duplohelicoidales. Es bueno señalar que el apareamiento de bases no es tan estricto como en el ADN y así por ejemplo es frecuente encontrarse pares GU e incluso GG. Estos plegamientos con el máximo grado de apareamiento de bases se pueden representar sobre un plano y se definen como la estructura secundaria de los ARN. La estructura tridimensional de los ARN se conoce como su estructura terciaria. Los estudios en este campo solo han dado resultados en algunos tipos de ARN de pequeño tamaño. En las células existen tres tipos principales de ARN que se distinguen tanto estructural como funcionalmente. Tomando como criterio su participación en la síntesis de proteínas se han denominado ARN de transferencia (ARNt), ARN ribosomal (ARNr) y ARN mensajero (ARNm). Se estudian solo como modelo, la estructura de los ARNt.

Ácidos ribonucleicos de transferencia (ARNt)

Los ARNt constituyen una familia de especies moleculares cuya función es la de transportar los aminoácidos hacia los ribosomas durante la síntesis de proteínas. Los ARNt son polinucleótidos pequeños que contienen de 60 a 95 nucleótidos, aunque la mayoría tiene 76. Lo que más se distingue en su composición de bases es la presencia de numerosas bases modificadas que llegan a constituir hasta 20% de la molécula.

En todos ellos existen 13 bases invariantes, es decir, todos tienen la misma base en posiciones equivalentes y hay 8 bases semiinvariantes, es decir, en posiciones equivalentes siempre hay una purina o una pirimidina. En el extremo 3' siempre aparece el trío CCA que no está apareado.

Según el modelo formulado por *Holley* la cadena se pliega formando cuatro sectores de apareamiento de bases llamados tallos. Tres de esos tallos terminan en zonas ensanchadas no apareadas llamadas asas. Un tallo y su asa correspondiente forman un brazo. Cada brazo tiene una disposición y longitud características. Existe un quinto brazo que es variable en su longitud y composición y es este el que hace que el número de nucleótidos en los distintos ARNt varíe de 60 a 95. Una muestra de la estructura secundaria de los ARNt aparece en la figura 13.2.

Estudios realizados han mostrado que la molécula adopta la forma de una letra L invertida (Γ). El lado vertical se forma por el brazo D y el del anticodón en tanto el lado horizontal lo forman el brazo TψC y el tallo aceptor. En ambos lados la molécula forma una doble hélice similar al ADN pero con apareamientos menos estrictos. Cada lado tiene una longitud de 6 nm y un ancho de 2 a 2,5 nm. Los dos extremos de la L formados por el anticodón y el CCA del aceptor están separados unos 7,6 nm.

La estructura se mantiene gracias a numerosas interacciones que se establecen entre sus componentes. Un esquema del modelo se muestra en la figura 13.3.

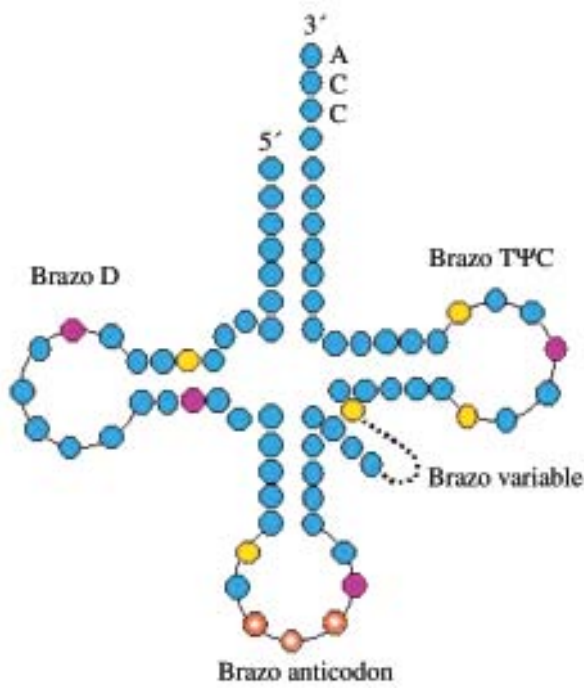


Fig.13.2. La estructura secundaria de los ARNt se asemeja a una hoja de trébol por apareamiento entre las bases de la misma hebra. Se identifican los brazos en la estructura. Las purinas invariantes aparecen como círculos azules y las pirimidinas invariantes como círculos rojos.

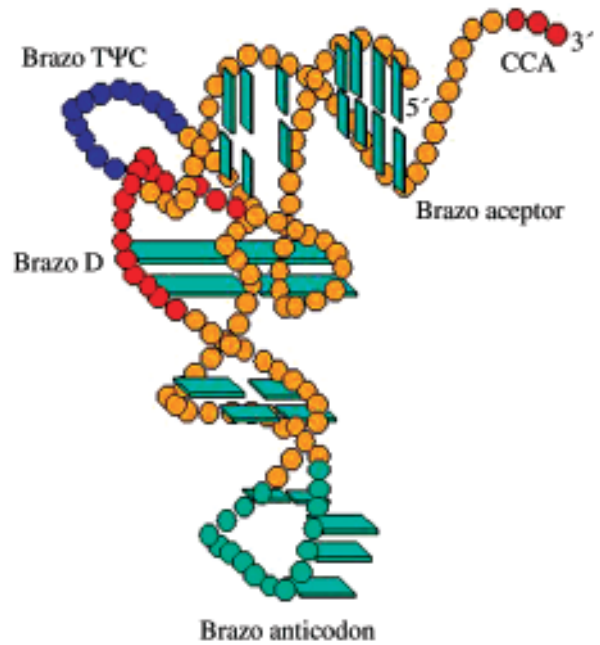


Fig.13.3. La estructura terciaria de los ARNt tiene forma de una letra L invertida. El plegamiento de la cadena se produce gracias a la formación de interacciones entre las bases y entre estas y la ribosa y el grupo fosfato. Se representan algunos de los apareamientos de bases así como se destacan los brazos que se corresponden con la estructura secundaria.

Ácidos desoxiribonucleicos (ADN)

Se ha calculado que el organismo humano posee 10^{12} células somáticas y cada una de ellas posee en su núcleo 48 moléculas de ADN que constituyen el contenido fundamental de los cromosomas. En cada una de las mitocondrias existe un número variable de moléculas de ADN que se diferencian en algunos aspectos de las moléculas del ADN nuclear.

Casi cien años después de que *Miescher* descubrió los ácidos nucleicos en 1868, en 1953 *Watson y Crick* dieron a conocer el modelo molecular del ADN que lleva su nombre. Este trabajo se considera como la hipótesis más brillante de la Biología contemporánea.

Según el modelo descrito por estos dos investigadores el ADN está formado por hebras de polidesoxinucleótidos (que resultan de la unión de gran número de desoxinucleótidos) enlazados mediante un enlace fosfodiéster. Este enlace se establece entre la posición 3' de un desoxinucleótido y la posición 5' del otro, por lo que se denomina 3'→5'. De esta forma la hebra posee un extremo con el grupo fosfato de la posición 5' libre (extremo 5') y el otro que presenta libre el grupo OH de la posición 3' (extremo 3'). Cada desoxinucleótido a su vez está formado por una base nitrogenada que puede ser purínica o pirimidínica, por la D-2-desoxirribosa y una molécula de ácido fosfórico. Las bases purínicas del ADN son la adenina (A) y la guanina (G), mientras que las pirimidínicas son la citosina (C) y la timina (T). Cuando se forma el polímero hay una zona con una estructura monótona pues en ella se alternan la desoxirribosa y el grupo fosfato a todo lo largo de la cadena, pero también una zona diversa pues las bases nitrogenadas que sobresalen de la estructura monótona son diferentes en cada sector de la molécula. Es precisamente en el orden o sucesión de esas bases nitrogenadas donde está contenida la información genética.

Watson y Crick propusieron que la molécula de ADN está formada por dos hebras que se disponían en forma antiparalela, es decir, el extremo 5' de una coincidía con el 3' de la otra y adquirían la forma de una doble hélice de giro derecho. La zona monótona está dispuesta hacia el exterior mientras que la zona diversa se orienta hacia el interior de la molécula, de manera que las bases nitrogenadas de una hebra se enfrenta a las bases de la otra. Esto aparece representado esquemáticamente en la figura 13.4.

Lo más trascendental del modelo era que la estructura solo podía acomodar dos pares de bases, los formados por la adenina y la timina (A-T) y por la citosina y la guanina (C-G). Las bases de cada par se dice que son complementarias. Estos pares se mantenían unidos por la formación de puentes de hidrógeno entre las bases, dos puentes en el par A-T y tres en el C-G. No existía restricción alguna para la sucesión de las bases en una de las hebras, pero la de la otra hebra venía determinada debido al carácter complementario del apareamiento. Un resumen de estos aspectos se presenta en la figura 13.5.

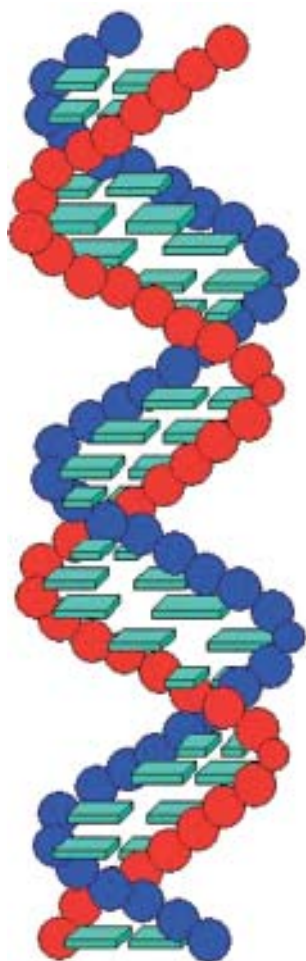


Fig.13.4. La estructura secundaria del ADN presenta una forma duplo helicoidal por el enrollamiento de las dos hebras de polinucleótidos. El eje covalente principal se representa en color rojo para una hebra y en azul para la otra. Los pares de bases son casi perpendiculares al eje de la hélice y se disponen hacia el interior de la molécula.

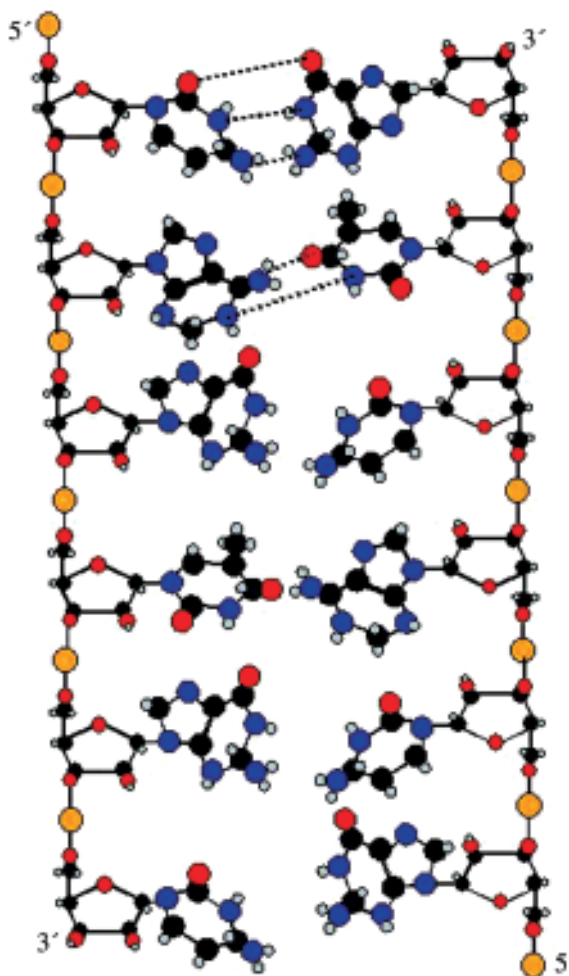


Fig.13.5. Cuando las dos hebras del ADN se enfrentan se forman pares de bases obligados entre una hebra y la otra. El par adenina timina unido por dos puentes de hidrógeno y el par citosina guanina unido por tres. Los átomos se representan por círculos de colores con el mismo significado de la figura 13.1. Los puentes de hidrógeno se muestran como líneas discontinuas.

La estructura de ADN es muy compacta y en su superficie se distinguen dos surcos de tamaño diferentes a los cuales se les denomina mayor y menor. Las paredes de los surcos están formadas por el eje principal, azúcar fosfato, en tanto que el fondo está determinado por los bordes de los pares de bases. Estos surcos, especialmente el mayor, constituyen sitios de interacción con proteínas que controlan las funciones del ADN. Un esquema de la molécula donde se observan los surcos se presenta en la figura 13.6.

Este modelo permitió ver con rapidez el fundamento de una de las funciones de mayor importancia de los seres vivos; su reproducción en seres de su misma especie. Para ello, las moléculas portadoras de la información genética deben duplicarse dando cada una dos moléculas idénticas a las progenitoras. Watson y Crick propusieron que durante este proceso las dos hebras del ADN se separan y cada una de ellas servía de molde para la formación de la hebra complementaria. Esta idea básica resultó ser cierta, aunque el mecanismo es mucho más complejo que lo imaginado en los primeros momentos.

Existen otras formas de ADN que aparecen cuando se cambia la humedad del medio y los cationes que contrarrestan las cargas negativas de la molécula, y hay sectores que adoptan estructuras peculiares en dependencia de la secuencia de bases, pero el estudio de esos otros modelos sobrepasa el alcance de este texto.

Genes eucariontes

Un gen está constituido por uno o varios sectores de una molécula de ADN que en su secuencia de bases tiene la información para la síntesis de una o varias moléculas de ARN. Aunque los genes pueden codificar diferentes tipos de ARN aquí solo se aborda la estructura de los genes que dirigen la síntesis de los ARN mensajeros, los que después dirigen la síntesis de proteínas.

En los genes que codifican proteínas pueden distinguirse dos sectores importantes: la zona de regulación y la zona de codificación. La zona de regulación está formada por secuencias relativamente cortas de bases nitrogenadas y determinan cuándo, dónde y con qué intensidad debe expresarse un gen determinado.

Los principales elementos reguladores son: el promotor, el potenciador y el silenciador. Solo se hará breve referencia al primero. El promotor de los genes que codifican proteínas se encuentra en el extremo 5' de la zona de codificación y por lo general contiene la secuencia TATA a unos 30 nucleótidos del sitio de iniciación de la transcripción. En la secuencia TATA se forma el complejo basal de transcripción, constituido por los factores generales de transcripción y la ARN polimerasa II. También contiene otras secuencias que pueden estar separadas de la secuencia TATA por decenas o cientos de pares de bases y a las cuales se unen los factores de transcripción génico específicos que modulan el nivel basal de la transcripción.

La zona de codificación es copiada en forma de un ARN mensajero durante el proceso de transcripción. La información no está codificada de forma continua sino interrumpida por secuencias que no formarán parte del ARN mensajero maduro y que reciben el nombre de intrones. A los sectores cuya información sí aparece en el ARN mensajero se le da el nombre de exones. Cada gen posee un número de exones que puede ser de dos como el de la β o α -globina o más de cincuenta como sucede con el gen del colágeno. En la figura 13.7 se resumen los principales aspectos de la estructura de los genes eucariontes.

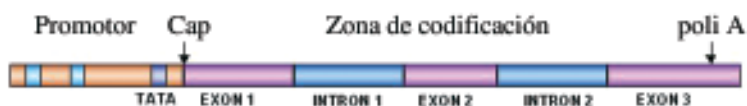


Fig.13.7. Los genes eucariontes presentan una estructura compleja. La zona del promotor en amarillo donde se destaca la posición de la secuencia TATA y otras dos secuencias más alejadas del sitio de iniciación de la transcripción donde se unen factores de transcripción génico específicos. La zona de codificación muestra los exones y los intrones, el sitio donde se adicionan el Cap y la cola de poliadenina (poli A).

Replicación del ADN

La replicación del ADN es el proceso más importante de la naturaleza viva. Uno de los rasgos más sobresalientes de los seres vivos es su reproducción, que consiste en dar origen a organismos esencialmente iguales a sus progenitores. Ese fenómeno tiene su fundamento molecular en el proceso de replicación del ADN. La replicación se produce

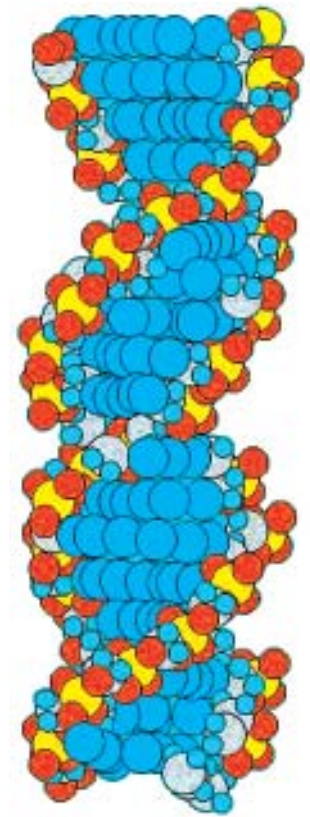


Fig.13.6. La estructura del ADN es compacta y se distinguen en su superficie dos surcos de diferente tamaño que se emplean en la interacción con proteínas.

durante la fase S del ciclo celular, proceso que consiste en obtener, a partir de cada molécula de ADN celular, dos moléculas idénticas a esta. Para este proceso se requiere el concurso de un gran número de proteínas enzimáticas y no enzimáticas.

El proceso global de la replicación comienza durante la telofase de la mitosis cuando proteínas del llamado complejo de reconocimiento del origen (ORC) se unen a zonas específicas del ADN marcando los sitios donde debe comenzar la replicación. En las células humanas estos sitios son numerosos y pueden llegar a ser más de mil en un solo cromosoma. Al ORC se unen las proteínas Cdc6 y Cdt1, lo cual permite que dos ejemplares del complejo MCM2-7 (MCM2, MCM3,.....MCM7) que tiene actividad de helicasa se asocie al ADN en la zona del origen, dando lugar al complejo prereplicativo que está en su totalidad formado al final de la etapa G_1 . Estos aspectos se resumen en la figura 13.8.

En el tránsito de G_1 a S varias de las proteínas del ORC, MCM2-7 y la Cdc6 son fosforiladas, por un complejo enzimático formado por la enzima Cdk2 y su proteína acompañante la ciclina E, lo que permite reclutar a esos sitios a las proteínas Cdc45 y MCM10 que actúan como coactivadores de la helicasa, con lo cual se produce la abertura del ADN y se da inicio a la replicación. La Cdc6 fosforilada se disocia del ADN y en muchos organismos sufre una degradación proteolítica. También la ciclina E se degrada a medida que avanza la etapa S. Por lo tanto durante todo el resto del ciclo celular no es posible la formación de un nuevo complejo y esto garantiza que el ADN se replique solo una vez durante el ciclo celular. Estos eventos están resumidos en la figura 13.9.

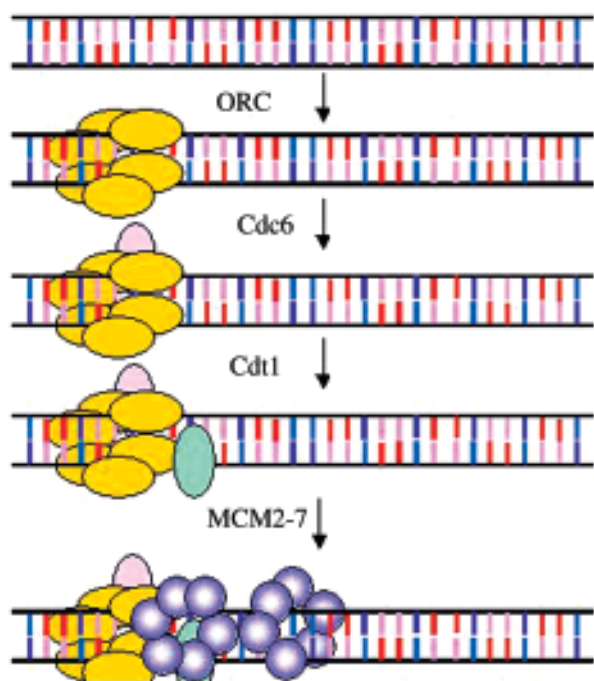


Fig. 13.8. La formación del complejo prereplicativo comienza en la telofase cuando el ORC se une al origen de la replicación. Durante G_1 se unen Cdc6 y Cdt1 y por fin el complejo MCM2-7 con actividad de helicasa. Este complejo está totalmente formado al final de la etapa G_1 .

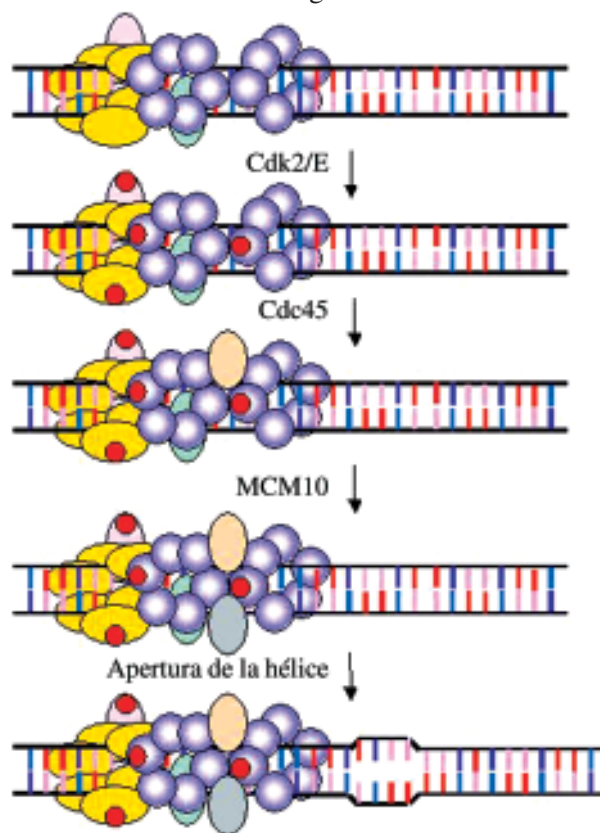


Fig. 13.9. El complejo prereplicativo se activó al inicio de la fase S cuando varias de sus proteínas son fosforiladas. Esto permite la unión de Cdc45 y MCM10 que son coactivadores de la helicasa MCM2-7. La unión de estas últimas proteínas determina la apertura de la doble hélice en un tramo muy corto de la estructura del ADN.

La acción de todas estas proteínas permite la abertura de un pequeño sector de la doble hélice dando acceso a las bases nitrogenadas. Este sector es ampliado por acción de la actividad de helicasa del complejo MCM2-7. La proteína replicativa A (RP-A) estabiliza las hebras simples impidiendo que vuelvan a aparearse. Un esquema de este paso aparece en la figura 13.10.

Un complejo enzimático formado por la ADN polimerasa α y una enzima iniciadora (pol α /iniciadora) se une a la zona de hebra simple que se ha formado. Este complejo tiene actividad de ARN polimerasa y de ADN polimerasa. La iniciadora forma un pequeño ARN de unos diez nucleótidos complementarios, a la hebra del ADN a la cual se ha unido que después es alargado por la pol α unos veinte nucleótidos. La síntesis se produce en dirección $5' \rightarrow 3'$ mientras que la hebra molde está en orientación $3' \rightarrow 5'$. Una vez formado el iniciador que posee de 20 a 30 nucleótidos el complejo pol α /iniciadora se separa del ADN. La figura 13.11 resume en un esquema esta fase.

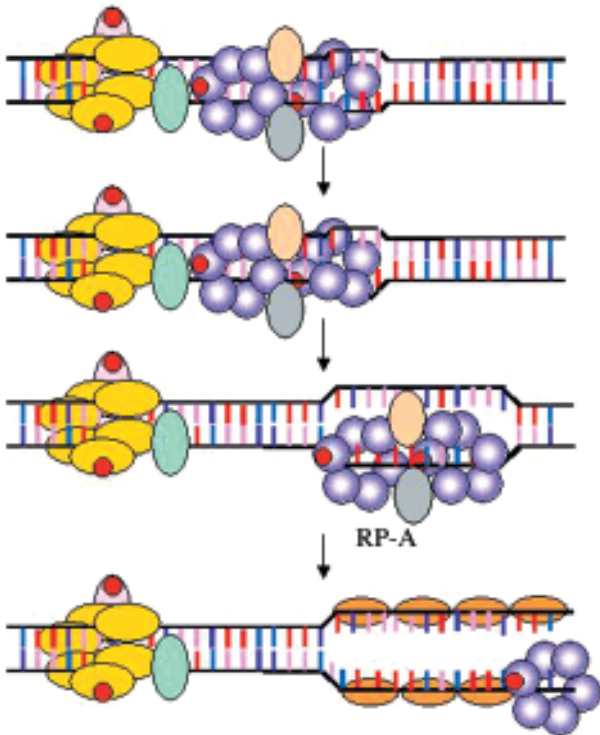


Fig.13.10. En el comienzo de la replicación la helicasa MCM2-7 aumenta la zona de separación entre las dos hebras. La proteína replicativa A (RP-A) se une a cada una de las hebras de manera que estas no pueden volver a unirse.

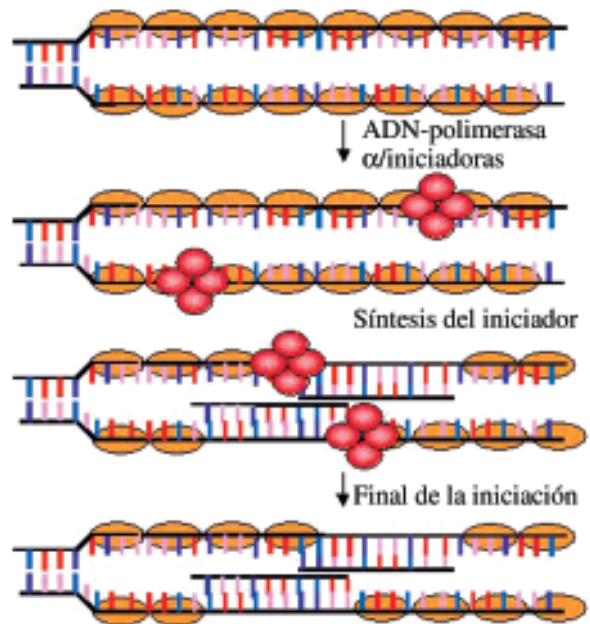


Fig.13.11. A las zonas de hebras simples cubiertas por la RP-A se une la ADN polimerasa α con la iniciadora. Entre ellas forman el iniciador formado por unos diez ribonucleótidos y otros diez desoxinucleótidos. Como las polimerasas actúan en una sola dirección y el ADN tiene una estructura antiparalela en cada hebra la síntesis del iniciador ocurre en sentidos opuestos.

Al extremo $3'$ de este polinucleótido iniciador se asocia el factor replicativo C (RF-C) que utiliza la energía del ATP para cargar al antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) alrededor del ADN. El RF-C tiene la forma de una letra U y puede aparecer en una conformación abierta y una cerrada en dependencia de si tiene unido el ATP o no. El PCNA forma un anillo deslizante que rodea al ADN pero sin entrar en contacto directo con él. Al PCNA se asocia la ADN polimerasa δ (o la ϵ) que alarga el polímero hasta cerca de cinco mil nucleótidos sin separarse del ADN. Estos aspectos se resumen de forma gráfica en la figura 13.12.

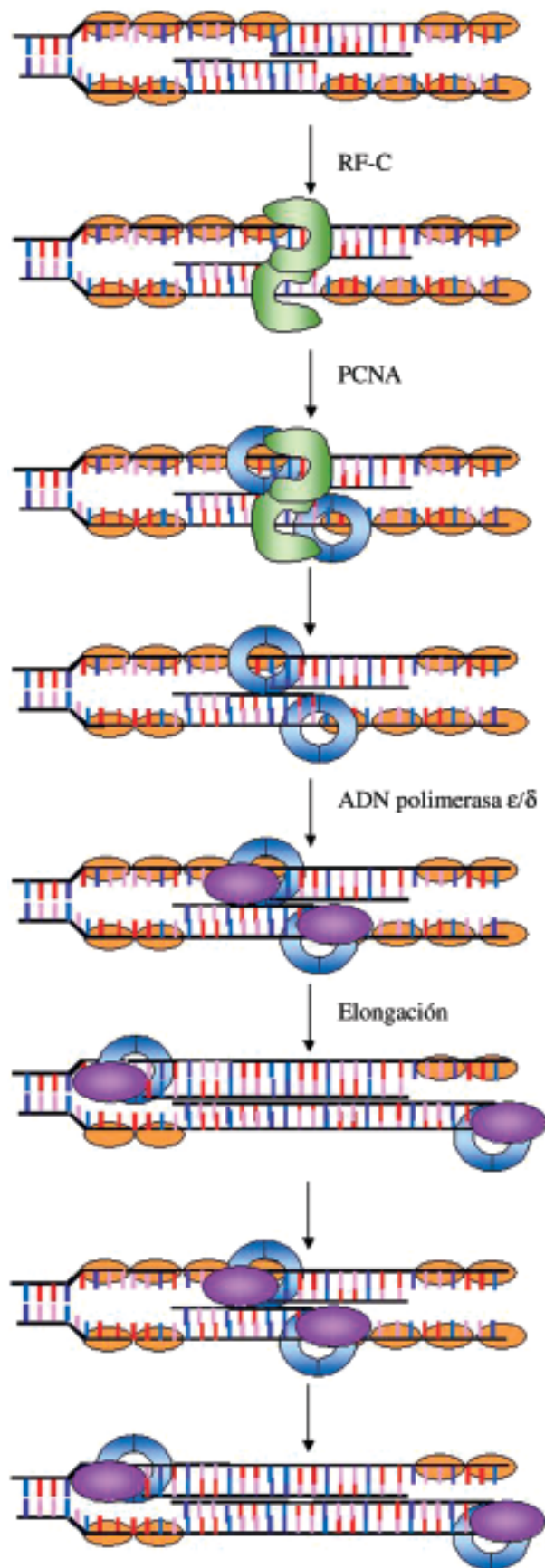


Fig.13.12. Al extremo del iniciador se incorpora el factor replicativo C(RF-C) que utilizando la energía de hidrólisis del ATP carga sobre el ADN al antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) que tiene forma de un anillo y envuelve al ADN sin entrar en contacto físico con él. Al PCNA se une la ADN polimerasa ϵ (o la δ) que alargan cada una de las hebras añadiendo desoxinucleótidos complementarios a la hebra que están copiando. Observen de nuevo que las dos hebras crecen en sentido contrario.

Como las polimerasas solo alargan la cadena en el sentido 5'→3' una de las hebras se sintetiza de forma continua (hebra conductora) mientras que la otra se tiene que sintetizar por fragmentos (hebra conducida). Para la síntesis de cada fragmento es necesario el concurso del complejo pol α /iniciadora, la adición del PCNA por el RF-C y la acción de la polimerasa ϵ (o la δ). Los segmentos iniciadores son retirados por una helicasa conocida como Dna2, la endonucleasa especial llamada FEN1, las brechas son rellenadas por la pol ϵ (o la δ) y la hebra es sellada por la acción de la ADN ligasa 1, tal y como se representa en la figura 13.13.

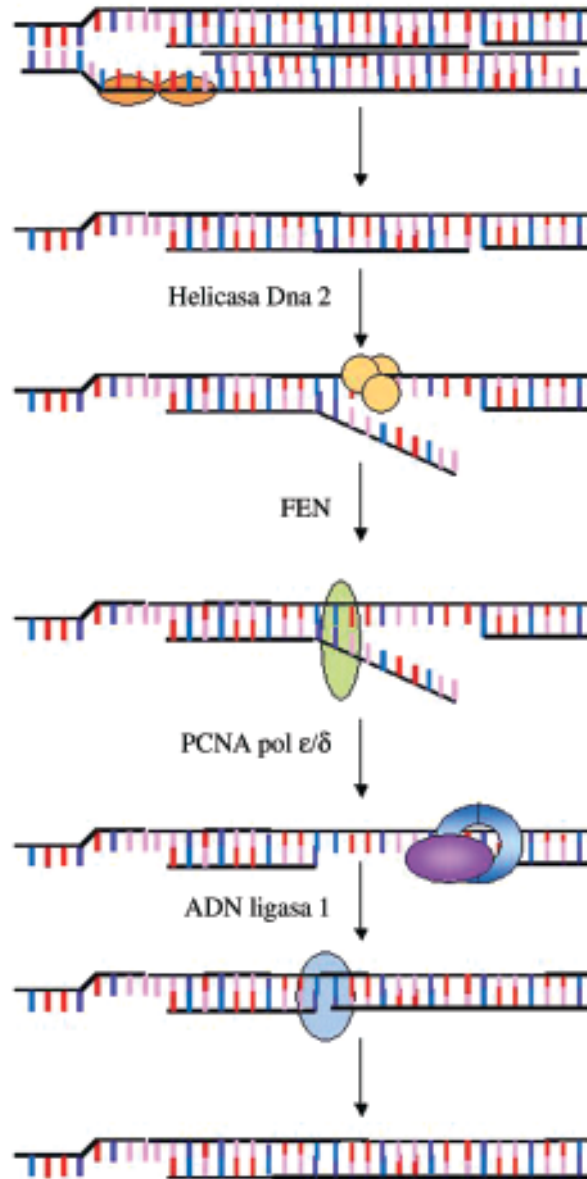


Fig. 13.13. La hebra inferior se replicó de forma continua pero la superior lo hizo por fragmentos. De ahí en adelante solo se representa la hebra superior. La helicasa Dna2 separa el iniciador de la otra hebra. El iniciador queda como colgando de la doble hebra y entonces la endonucleasa FEN 1 corta la hebra precisamente en ese punto. Por último la acción combinada de las ADN polimerasas y las ADN ligasas llenan el espacio vacío y sellan la brecha.

El movimiento del sistema sintetizador crea superenrollamientos en el ADN que son aliviados por la acción de la topoisomerasa I. Cuando dos horquillas de replicación que avanzan en sentido contrario (una hacia la otra) se encuentran, el proceso termina. Para la replicación de los extremos del ADN, que forma parte de los telómeros existe una enzima especial (telomerasa) que contiene como cofactor un ARN que le sirve de molde para el alargamiento de los extremos.

Todo este proceso se realiza con una alta fidelidad de copia pues las ADN polimerasas cometen un error por cada 10^8 a 10^{10} desoxinucleótidos incorporados. Una vez terminada la replicación se realiza un proceso de corrección de la síntesis del ADN. Durante su actividad las ADN polimerasas cometen errores tales como la incorporación de bases incorrectas, la inserción de bases adicionales o la falla en la incorporación de una o más bases. Se ponen en acción un grupo de proteínas codificadas por los genes MSH1, MSH2, MLH2, PMS1 y PMS2 cuya actividad coordinada es capaz de rectificar los errores cometidos durante la replicación. De no hacerlo aparecen microsatélites que pueden dar lugar a una inestabilidad cromosómica que en algunos casos trae como resultado la transformación cancerosa de la célula, como sucede con el cáncer colorectal no polipósico hereditario. Una vez rectificado el ADN comienza el proceso de empaquetamiento de la cromatina que al hacerse cada vez más compacta da lugar a los cromosomas que se hacen visibles al principio de la mitosis.

Expresión de la información genética

La función única de la molécula de ADN es la de conservar la información genética. Pero con eso no es suficiente para la formación de un organismo que necesita estructuras que realicen las funciones que les son inherentes. Para que ese organismo funcional aparezca es necesario que la información se exprese. Las moléculas encargadas esencialmente de realizar esas funciones son las proteínas, por lo tanto, el proceso de expresión de la información genética consiste en la formación de toda la dotación de proteínas que posee un organismo y cuyas estructuras están codificadas en la información conservada en el ADN. Este proceso consta básicamente de dos etapas; en la primera, la transcripción, la información del ADN es copiada en una molécula de ARNm, y en la segunda, la traducción, la molécula del ARNm dirige la síntesis de las proteínas.

Estos procesos están separados físicamente pues mientras la transcripción se realiza en el núcleo, la traducción se lleva a cabo en los ribosomas que están en el citoplasma.

Transcripción genética

La transcripción es el proceso mediante el cual se forma una molécula de ARN copiando la secuencia de bases de una de las hebras del ADN. Aunque el término se refiere a cualquier tipo de ARN en este texto solo será descrita la formación del ARNm por su implicación sobresaliente en los mecanismos de síntesis de proteínas.

La síntesis del ARNm lo realiza la ARN polimerasa II, una enzima compleja formada por 8 a 12 subunidades y que además requiere el concurso de un grupo considerable de otras proteínas, llamadas factores de transcripción para realizar el proceso. Los factores de transcripción pueden ser generales si son necesarios para la transcripción de cualquier gen, mientras que se denominan génicos específicos los que hacen falta para un número reducido de genes. Las señales para el inicio de la transcripción se encuentran en el promotor, segmento de ADN hacia el extremo 5' del gen que está formado por pequeños módulos de seis a ocho nucleótidos y entre los cuales existen determinadas distancias que son importantes para el proceso. El elemento básico del promotor de la ARN polimerasa II es la secuencia TATA localizada a unos 30 pares de bases hacia el extremo 5' del gen.

La secuencia TATA es reconocida por una proteína llamada TBP (del inglés TATA binding protein) que tiene forma de una silla de montar y se une al ADN como lo hace una montura al caballo. A la TBP se unen de forma sucesiva los factores de transcripción generales de la polimerasa II (forma abreviada TFII) que son el TFIIA, TFIIB y TFIID del cual forma parte la TBP. Las interacciones que se establecen entre estas proteínas estabilizan su unión al ADN. La ARN polimerasa II se incorpora unida al TFIIE y después se unen el TFIIIF, TFIIG y TFIIH con lo cual queda constituido el complejo de iniciación de la transcripción. La formación del complejo de iniciación se resume en un gráfico en la figura 13.14.

Una vez que este complejo multiproteínico está formado comienza la transcripción que se detiene rápido a menos que la ARN polimerasa sea fosforilada en varios sitios del dominio carboxilo terminal de la subunidad mayor. La transcripción no ocurre a una velocidad constante, existen pausas que la enzima puede superar y paradas que requieren de proteínas adicionales llamadas factores de elongación para continuar. En la figura 13.15 se representa de forma esquemática el proceso de transcripción.

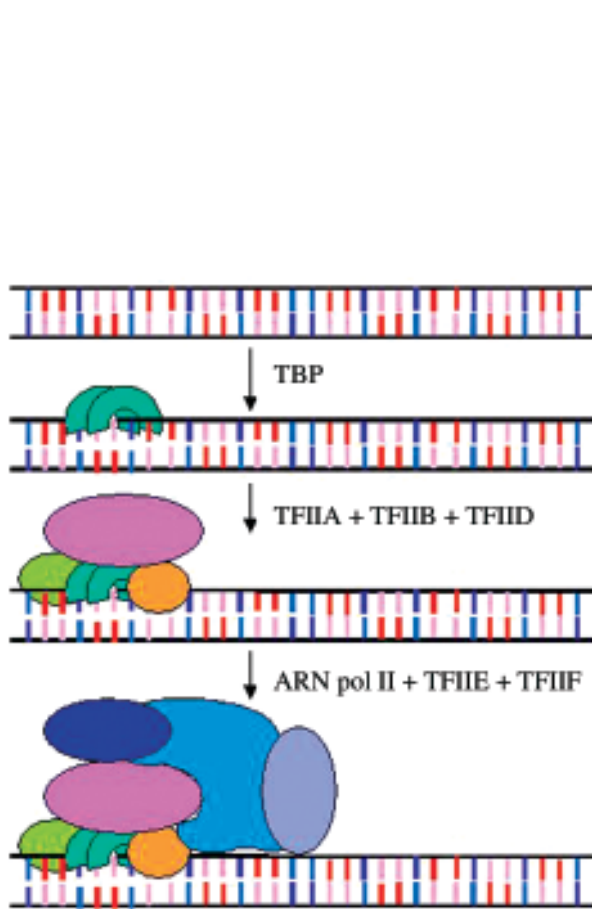


Fig.13.14. La transcripción por la ARN polimerasa II requiere la unión del TBP al promotor y después la unión de los factores generales de la transcripción y la ARN polimerasa II.

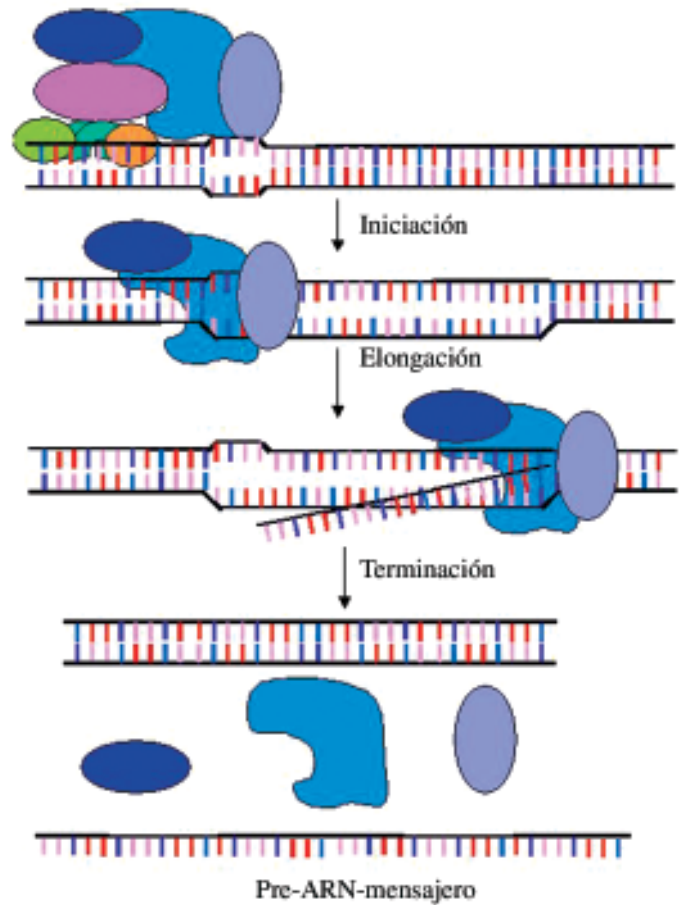


Fig.13.15. Parte de los factores generales de transcripción acompañan a la ARN polimerasa II que produce la apertura del ADN y comienza a copiar una de las hebras colocando el nucleótido complementario al molde. La polimerasa avanza a velocidades diferentes hasta llegar a la señal de terminación, cuando se separa del ADN, este se cierra y el ARN transcrito primario es liberado.

Las mutaciones en uno de esos factores de elongación da lugar a la enfermedad de von Hippel Lindau. Una señal aún desconocida indica el sitio donde la transcripción debe terminar.

Una vez terminada la síntesis del ARNm se producen modificaciones en la molécula en un proceso conocido como maduración. Un nucleótido de guanina metilada es añadido al extremo 5' mediante un enlace pirofosfato. Esta estructura conocida como casquete (cap) protege al ARNm de la acción de exonucleasas y además es importante para la incorporación a los ribosomas. Esta modificación se representa en la figura 13.16.

También el extremo 3' es modificado por la adición de nucleótidos de adenina hasta un número de 250. Esta estructura, conocida como cola de poli(A) también protege al ARNm de la acción de exonucleasas y sirve para la unión de proteínas específicas en el citoplasma que se plantea juegan un papel importante en la traducción. Este paso se representa de forma esquemática en la figura 13.17.

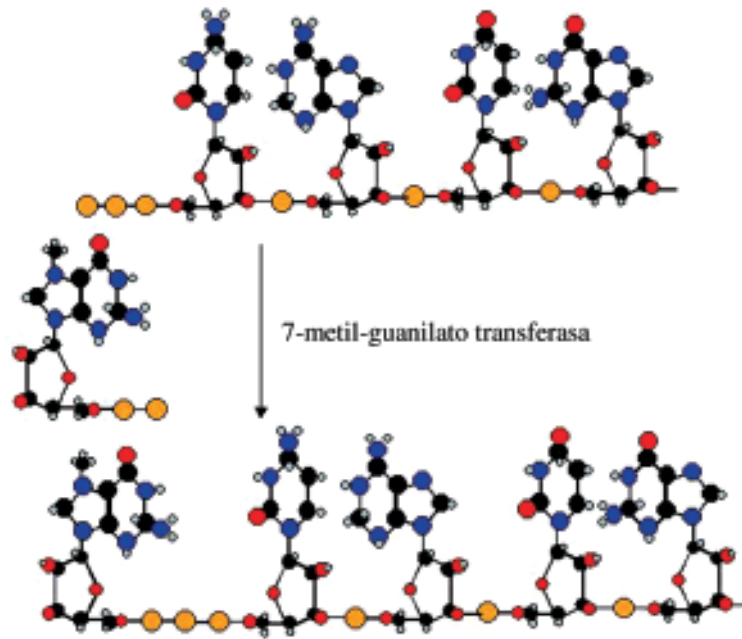


Fig. 13.16. El extremo 5' del transcripto primario presenta un grupo trifosfatado al cual se añade un nucleótido de 7-metil-guanina mediante un enlace pirofosfato. Esta estructura que ahí se forma se denomina cap y es necesaria para el transporte del ARN al citoplasma y su unión posterior a los ribosomas.

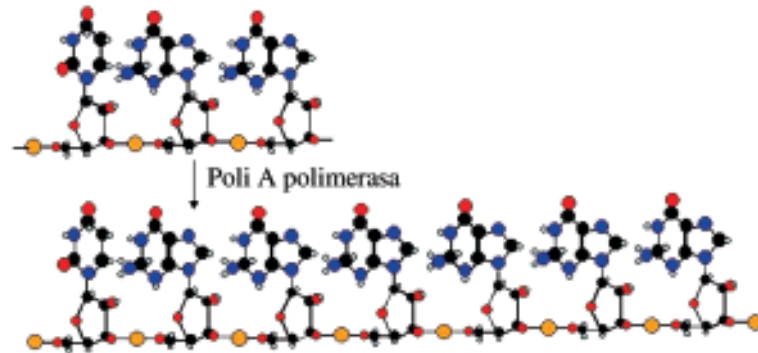


Fig.13.17. Al extremo 3' del transcripto primario se añaden varias adeninas sucesivamente hasta formar una cola que puede llegar a tener 250 nucleótidos. Esta estructura llamada cola de poli A es importante para la unión de los ARNm al ribosoma durante la traducción.

Por último son eliminados los intrones en un proceso complejo que requiere el concurso de varios ARN nucleares pequeños y un número considerable de proteínas. Los intrones son eliminados uno a uno desde el extremo 5' hacia el 3'. La eliminación de los intrones se representa en la figura 13.18.

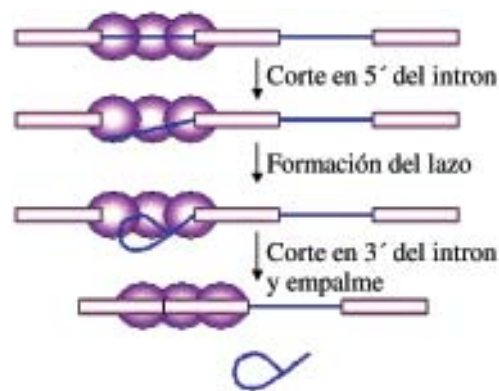


Fig.13.18. Los intrones son eliminados sucesivamente en un proceso complejo donde participan numerosas macromoléculas. Se separa el extremo 5' del intrón, después se forma un lazo con una adenina localizada en el interior del intrón y por último se separa el extremo 3' y se produce el empalme de los exones. Hasta que este proceso no concluye el ARN no es transportado al citoplasma.

Una vez concluido el proceso de maduración el ARNm es transportado hacia el citoplasma a través del complejo del poro nuclear, y allí es conservado unido a proteínas hasta el momento de la traducción.

Traducción genética

La traducción genética es el proceso de síntesis de las proteínas que tiene lugar en los ribosomas y es dirigido por el ARNm. Los ribosomas no son organitos membranosos pues están formados por ácidos ribonucleicos ribosomales y proteínas. Poseen dos subunidades de tamaño diferente denominadas L la mayor y S la menor. La subunidad L contiene los ARNr de 28 S, 5,8 S y 5 S y más de cincuenta proteínas. La subunidad S solo contiene el ARNr de 18 S y unas 35 proteínas. Para su funcionamiento requieren además del concurso de un gran número de proteínas no ribosomales, denominadas en general factores de traducción. La función de los ribosomas es la traducción genética. La figura 13.19 presenta una imagen simplificada de los ribosomas.



Fig.13.19. Los ribosomas están formados por ARN ribosomales y proteínas y están constituidos por dos subunidades de tamaño diferente. La forma peculiar de cada subunidad se representa en la figura. En verde la subunidad mayor y en rojo la menor.

La traducción genética es en términos bioquímicos el proceso de síntesis de proteínas. La información genética que tanto en el ADN como en el ARNm está en forma de secuencia de bases nitrogenadas pasa ahora al lenguaje de la secuencia de aminoácidos y debido a esto se da nombre al proceso. Para poder realizar la traducción es necesario la existencia de un código que permita establecer la equivalencia entre la secuencia de bases del ARNm y la secuencia de aminoácidos de las proteínas, este es el llamado código genético.

El código genético está formado por 64 codones cada uno constituido por tres bases nitrogenadas que codifican un aminoácido específico. Cuando varios codones significan el mismo aminoácido se dice que son sinónimos. La existencia de codones sinónimos es un mecanismo que permite atenuar la existencia de mutaciones. Existe un codón de iniciación (AUG) y tres codones para la terminación (UGA; UAG y UGG). Si en el ADN el gen es discontinuo debido a la presencia de los intrones, en el ARNm los codones se encuentran uno a continuación del otro sin ninguna interrupción desde el codón de iniciación hasta el de terminación. El código genético aparece en la figura 13.20.

		Segunda base					
		U	C	A	G		
Primera base	U	UUU } Fen UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tir UAC } UAA } TER UAG }	UGU } Cis UGC } UGA } TER UGG } Trp	U C A G	
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } GIN CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } Ile AUC } AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Tre ACA } ACG }	AAU } AsN AAC } AAA } Lis AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gli GGA } GGG }	U C A G	
						Tercera base	

Fig.13.20. Se representa la forma convencional de presentar el código genético. Los codones para aminoácidos apolares se representan con fondo amarillo, los de los polares poco iónicos en fondo azul y los polares iónicos en rosado. También se destacan los codones de terminación.

El primer evento relacionado con la traducción es la activación de los aminoácidos, pues estos no pueden interactuar de forma directa con los codones del ARNm. Esta fase del proceso se lleva a cabo por una familia de proteínas que se nombran genéricamente aminoacil-ARNt-sintetasas. En una primera etapa la enzima cataliza la reacción entre el aminoácido y el ATP formando aminoacil-adenilato y pirofosfato que al ser hidrolizado por las pirofosfatasa impulsa termodinámicamente la reacción en un solo sentido. En la segunda etapa, que es catalizada por la misma enzima, el grupo aminoacilo del aminoacil-AMP se transfiere hacia el ARNt que le corresponde. El grupo aminoacilo se une al nucleótido de adenina que ocupa la posición 3' del ARNt que como se sabe está en el extremo opuesto al anticodón. La interacción entre el codón del ARNm y el anticodón del ARNt es el mecanismo que permite ordenar los aminoácidos en la secuencia precisa durante la síntesis de proteínas. Esta reacción de activación aparece en la figura 13.21.

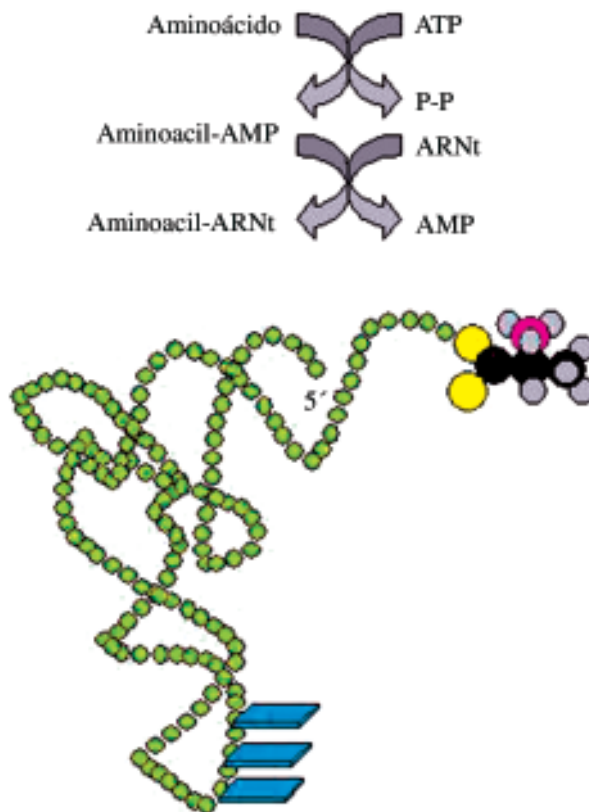


Fig.13.21. La reacción de activación de los aminoácidos ocurre en dos etapas que se representan en la parte superior de la figura. En la parte inferior aparece un aminoácido unido al ARNt correspondiente.

Para la traducción se requiere además de los ribosomas, del concurso de proteínas no ribosomales que se conocen con el nombre de factores de iniciación, de elongación y de terminación.

Los ribosomas se encuentran en un estado de equilibrio dinámico entre la forma asociada y la disociada. Un factor de iniciación se une a la subunidad menor y otro a la mayor provocando el desplazamiento del equilibrio hacia la forma disociada. El metionil-ARNt que funciona como iniciador se une a la subunidad menor acompañado de otro factor de iniciación. Entonces se produce la unión entre el ARNm y la subunidad menor gracias a otro factor de iniciación que está asociado al casquete (cap). La subunidad menor recorre el ARNm hasta que el codón de iniciación se aparea con el anticodón del metionil-ARNt. La iniciación se completa con la incorporación de la subunidad mayor quedando constituido el ribosoma funcional. Todo este proceso se resume en la figura 13.22.

Se produce entonces la incorporación de un aminoacil-ARNt acompañado de un factor de elongación, se forma el enlace peptídico entre la metionina y el aminoácido entrante, el ribosoma se mueve un codón sobre el ARNm gracias al concurso de otro factor de elongación. Este proceso se repite tantas veces como aminoácidos tengan que ser incorporados a la proteína. La elongación se representa en la figura 13.23.

La aparición en el ARNm de un codón de terminación produce que se detenga el ribosoma pues no existe ningún ARNt capaz de leer ese codón. Entonces se produce la incorporación de una proteína conocida como factor de liberación que interactúa de forma directa con el codón de terminación y produce la liberación de la cadena polipeptídica. El proceso se representa en la figura 13.24.

En muchas ocasiones las cadenas polipeptídicas formadas no son todavía funcionales y requieren de modificaciones postraduccionales para alcanzar su total funcionalidad. Entre estas modificaciones se encuentran: eliminación de aminoácidos de cualquiera de los dos extremos o de los dos, eliminación de péptidos internos, modificación de aminoácidos, formación de puentes disulfuro, incorporación de grupos prostéticos, etc.

Muchas proteínas contienen secuencias específicas de aminoácidos que actúan como señales que sirven para dirigir las hacia el lugar donde van a realizar sus funciones, como: el núcleo, las mitocondrias, la membrana plasmática; o para ser segregadas al exterior. En todos los casos esas señales son reconocidas por otras proteínas que actúan como sistema transportador que las lleva a su destino.

Las proteínas realizan múltiples funciones en el organismo:

1. Sirven como soporte o sostén a muchas estructuras.
2. Soportan fuerzas de tensión o estiramiento.
3. Participan en los mecanismos de contracción y relajación que dan lugar al movimiento.
4. Catalizan las reacciones químicas del metabolismo.
5. Actúan como receptores que reciben señales internas o externas.
6. Funcionan como señales que contribuyen a la regulación de muchos procesos.
7. Participan en mecanismos de defensa contra agresores externos, etc.

Es por eso que cuando se forman las proteínas y estas realizan sus funciones se está expresando la información que estaba codificada en forma original en la secuencia de bases del ADN.

Regulación de la expresión de la información genética

Los mecanismos que regulan el proceso de expresión de la información genética operan a varios niveles. Un primer nivel de regulación viene dado por el acceso al ADN. La cromatina se presenta en dos formas, una muy condensada llamada heterocromatina y una más laxa llamada eucromatina, siendo esta última la que representa la fracción activa del ADN. Mientras más compactada está la cromatina más inaccesible resulta el ADN a las proteínas que deben realizar la transcripción.

La transcripción es también un punto de regulación. Ya fue estudiado que para que el proceso sea efectivo, la subunidad mayor de la ARN polimerasa II debe ser fosforilada en varios residuos del dominio carboxilo terminal. Estas fosforilaciones se realizan por quinasas de la familia de la Cdk que son

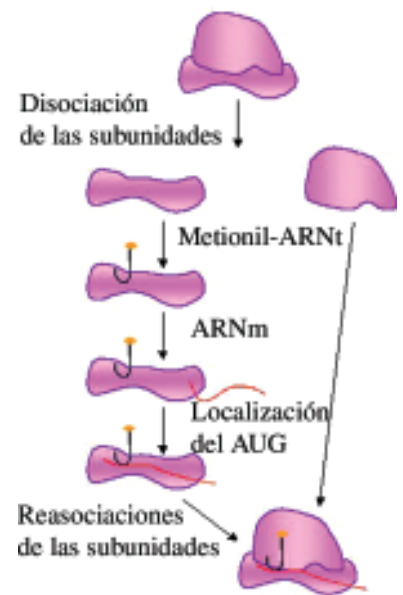


Fig.13.22. La iniciación de la traducción ocurre en varias etapas desde la separación de las subunidades de los ribosomas, la unión del metionil-ARNt, la incorporación del ARNm y por último la reunificación de las subunidades ribosomales. Cada paso requiere del concurso de proteínas no ribosomales conocidas como factores de iniciación.

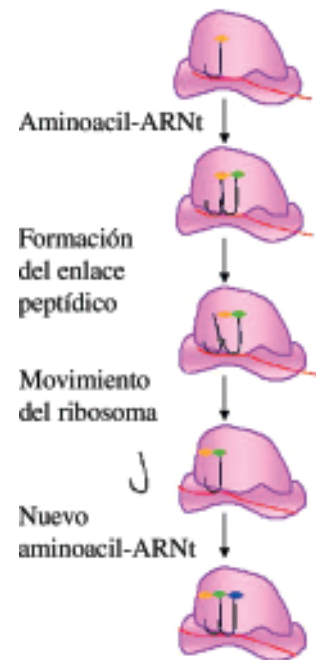


Fig.13.23. La etapa de elongación de la traducción se repite una y otra vez durante la síntesis de las proteínas. La incorporación del aminoacil-ARNt va seguida de la formación del enlace peptídico y después el movimiento del ribosoma que permite la entrada del siguiente aminoacil-ARNt. Cada paso del proceso requiere del concurso de proteínas no ribosomales conocidas como factores de elongación.

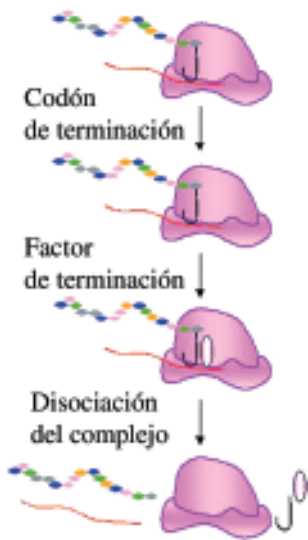


Fig.13.24. Al aparecer un codón de terminación, no puede ser leído por ningún aminoacil-ARNt y entonces el factor de liberación se une al ribosoma determinando que el complejo se desarme totalmente y la proteína recién sintetizada es liberada.

reguladas por proteínas llamadas ciclinas. También la iniciación requiere en muchos casos de la participación de proteínas llamadas factores de transcripción génicos específicos que influyen sobre el momento, el lugar y la intensidad con que la transcripción tiene lugar. Por ejemplo, la expresión del gen que codifica la enzima fosfoenol pirúvico carboxiquinasa es regulada por dos proteínas, una de ellas se activa en presencia de insulina e inhibe la expresión del gen, en tanto otra se activa en presencia de cortisol y estimula la transcripción del gen. La acción combinada de estas dos proteínas modulan la expresión de este gen y de esa forma controlan las cantidades de la enzima, lo cual trae como consecuencia la regulación del proceso de gluconeogénesis donde esta enzima tiene una función importante.

Se ha planteado que también el proceso de maduración del ARNm está sujeto a regulación pero los mecanismos íntimos se desconocen.

Una vez en el citoplasma el ARNm se une con proteínas. Se ha comprobado que estas proteínas influyen de forma decisiva en la velocidad con la cual estos ARNm son traducidos. Otras proteínas, como los factores de iniciación de la traducción, son modificadas por fosforilación y esta modificación favorece o entorpece la traducción de estos ARNm. Los diferentes niveles a los cuales puede regularse la expresión de la información genética se resumen en la figura 13.25.

Como puede apreciarse el proceso de expresión de la información genética presenta varios niveles de ejecución lo cual permite al organismo disponer de las proteínas en el momento, en el lugar y en la cantidad necesarios para adaptarse con éxito a las condiciones variables del medio y poder mantenerse, desarrollarse y reproducirse.

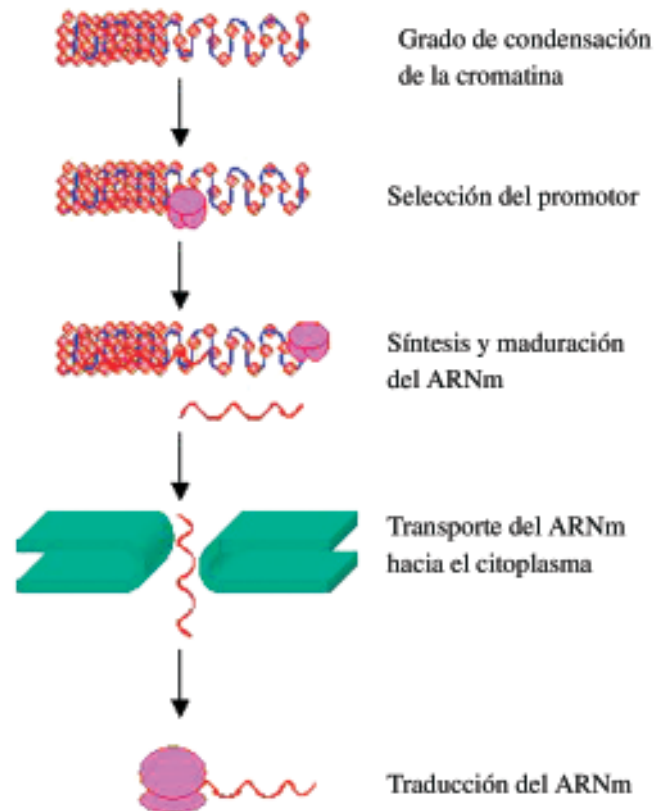


Fig.13.25. Los mecanismos de regulación de la expresión de la información genética operan a varios niveles. La selección de la zona de cromatina a transcribir, la localización del promotor, la transcripción y procesamiento del ARNm, el transporte hacia el citoplasma y el proceso mismo de la traducción. En cada uno de ellos operan numerosas proteínas cuyas concentraciones son controladas exquisitamente por las células.

Conservación de la información genética

La integridad de ninguna otra molécula es tan preciada para la célula como la del ADN. Dada esa importancia a lo largo de la evolución se han desarrollado numerosos mecanismos para garantizar esa integridad. En primer lugar está la propia estructura del ADN. El hecho de que las bases nitrogenadas se encuentren hacia el interior de la molécula proporciona un primer nivel de protección. En todos los organismos el ADN está asociado con proteínas que lo rodean y constituyen un segundo nivel de protección. En los organismos eucariontes el ADN está confinado al núcleo celular separado del resto de la célula por la envoltura nuclear constituida por una doble membrana que constituye así un tercer nivel de protección. Pero por si esto fuera poco, cuando todos estos niveles de protección fallan y producen daños al ADN, todos los organismos cuentan con sistemas reparadores.

Las alteraciones más frecuentes que pueden ocurrir en el ADN son las modificaciones de las bases y las pérdidas de bases. En cualquiera de los dos casos pueden producirse de forma espontánea o debido a la acción de agentes externos, que pueden producir también la rotura de una de las hebras o de las dos. Estos últimos daños resultan muy difíciles de reparar y el mecanismo no está todavía en su totalidad conocido.

Aunque existen numerosos mecanismos para la reparación de las alteraciones o pérdidas de bases, parece ser que los eucariontes superiores emplean un mecanismo general que es la reparación por escisión de nucleótidos. Este mecanismo consta de las etapas siguientes: El producto del gen XP-C junto con la proteína 23B reconoce la zona que ha sido dañada y auxiliada por XP-E produce el reclutamiento hacia ese sitio del factor de transcripción TFIIF del cual forman parte entre otros los productos de los genes XP-B y XP-D. Posteriormente se incorporan el producto del gen XP-G y un complejo formado por la ERCC1 y XP-A. Participan entonces los productos de los genes XP-B y XP-D que tienen actividad de helicasa y separan las dos hebras que se estabilizan por la RP-A. El XP-G que tiene actividad de endonucleasa corta la hebra dañada unos 5 nucleótidos hacia el extremo 3' de la lesión, mientras que XP-F hace lo mismo unos 24 nucleótidos hacia el extremo 5', con lo cual la zona que contiene la lesión es eliminada del ADN. La brecha de 29 nucleótidos que se ha creado es rellenada por acción de la ADN polimerasa unida al PCNA y después sellada por una ADN ligasa. Este mecanismo está ilustrado en la figura 13.26.

El nombre de estos genes deriva del hecho de que fueron identificados en pacientes con xeroderma pigmentosum, una enfermedad hereditaria que afecta la piel y el sistema nervioso y con una alta predisposición al desarrollo de cáncer de piel.

Las mutaciones

Cuando cualquier daño al ADN no es reparado de forma correcta aparecen las mutaciones; son alteraciones permanentes que se producen en el ADN y se transmiten de generación en generación. Pueden ser espontáneas si surgen como consecuencias de errores en los procesos relacionados con el ADN o inducidas si son productos de agentes externos. Los agentes externos más frecuentes son: los análogos de bases, los mutágenos químicos y las radiaciones.

Los análogos de bases son sustancias similares a las bases nitrogenadas capaces de formar nucleótidos y que son incorporados al ADN durante el proceso de replicación. Un mutágeno químico es una sustancia que reacciona

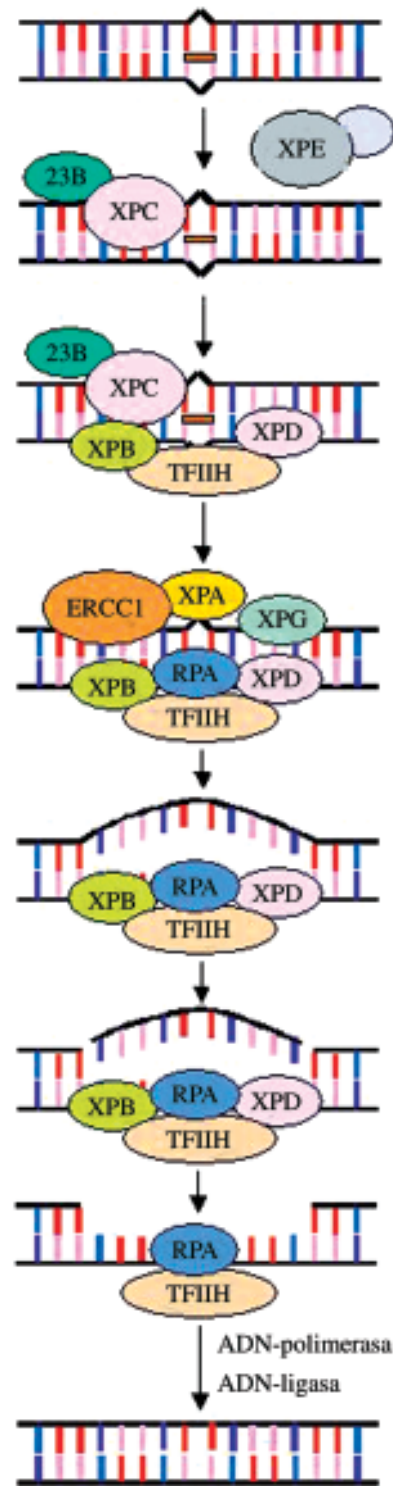


Fig.13.26. El mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos es el más empleado por los organismos superiores. La proteína XP-C reconoce el daño y recluta un grupo de proteínas hacia esa zona. Unas helicinas separan la hebra donde está la lesión y después la hebra es cortada por endonucleasas específicas. Las polimerasas y ligasas completan el proceso. Vea una descripción detallada en el texto.

con cualquiera de las bases del ADN y la modifica de forma tal que cambia su patrón de apareamiento. La luz ultravioleta, los rayos gamma y los rayos X son poderosos agentes mutagénicos que pueden producir tanto alteraciones de las bases nitrogenadas como la ruptura de una o las dos hebras del ADN. Un efecto similar a las radiaciones tienen las llamadas especies reactivas del oxígeno.

Por su extensión las mutaciones se clasifican en cromosómicas y génicas:

- a) Las cromosómicas afectan grandes sectores del ADN y se hacen visibles al microscopio óptico. Entre ellas están las deleciones, las inserciones, las translocaciones, entre otras.
- b) Las mutaciones génicas afectan pequeños sectores del gen y pueden producirse por: cambios, adiciones o sustracciones de bases. El efecto de estas mutaciones sobre el producto génico está en dependencia del tipo y de su localización. Si las mutaciones se producen en la zona de regulación del gen (el promotor) se altera la cantidad de proteínas que se produce, aumentando o disminuyendo aunque este último caso es el más frecuente. Si se produce en la zona de codificación del gen se altera la actividad de la proteína, siendo la disminución lo más frecuente.

Los cambios de bases no siempre producen cambios en los aminoácidos de las proteínas debido al carácter redundante del código genético (mutaciones silentes) y en ocasiones se producen mutaciones neutras pues se cambia un aminoácido por otro del mismo tipo. Cuando se cambia un aminoácido por otro diferente en polaridad o tamaño puede afectarse la actividad de la proteína, como es el caso de la sicklemia que surge como consecuencia del cambio de glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta de la hemoglobina.

La adición o sustracción de bases provoca grandes cambios en la proteína pues como fue señalado con anterioridad los codones del ARNm se encuentran uno a continuación del otro y por lo tanto la adición o sustracción de una base modifica todo el marco de lectura a partir de ese punto.

Un tipo particular de mutaciones por cambio de una base es el que ocurre en los codones de terminación. Pueden darse dos situaciones:

1. Si un codón de lectura se transforma en un codón de terminación la cadena polipeptídica termina abruptamente.
2. Si un codón de terminación se convierte en codón de lectura, la proteína tendrá un exceso de aminoácidos como ocurre con la hemoglobina de Constant Spring.

La figura 13.27 presenta las consecuencias de algunas de las mutaciones génicas que se han estudiado hasta aquí.

Cuando las mutaciones se producen en las zonas críticas de los intrones pueden dar lugar a proteínas totalmente diferentes e inservibles que la célula degrada rápido provocando una deficiencia cuantitativa.

Las enfermedades moleculares

En 1949, *Linus Pauling* acuñó el término de enfermedades moleculares para referirse a aquellas cuyo defecto básico consistía en la alteración estructural y por lo tanto funcional de una proteína. Desde entonces el concepto se ha ampliado y profundizado y en la actualidad bajo ese rubro se agrupan centenares de enfermedades. Como se estudió anteriormente en este capítulo, los genes que codifican proteínas constan de una zona reguladora y una zona de codificación, esta última interrumpida por la presencia de los intrones. Teniendo esto en cuenta la enfermedades moleculares pueden ser de dos grandes tipos: aquellas que se deben a alteraciones en la zona de regulación y las que se deben a cambios en la zona de codificación. Tanto en un caso como en el otro la causa esencial de estas enfermedades es la aparición de mutaciones de cualquiera de los tipos descritas con anterioridad.

Secuencia original									
GGG	GAC	CUU	CAU	AGU	UUU	AUU	UGG	CUC	GCU
Gli	Asp	Leu	His	Ser	Fen	Ile	Trp	Leu	Ala
Cambio de una base									
GGG	GAC	CUU	CUU	AGU	UUU	AUU	UGG	CUC	GCU
Gli	Asp	Leu	Leu	Ser	Fen	Ile	Trp	Leu	Ala
Adición de una base									
GGG	GAC	CUU	CAU	AGU	UUA	UAU	UUG	GCU	CGC
Gli	Asp	Leu	His	Ser	Leu	Tir	Leu	Ala	Arg
Terminación anticipada									
GGG	GAC	CUU	CAU	AGU	UUU	AUU	UGA	CUC	GCU
Gli	Asp	Leu	His	Ser	Fen	Ile	TER		

Fig.13.27. Algunos efectos moleculares de las mutaciones. El cambio de una base produce el cambio de un aminoácido, pero la adición de una base origina una gran alteración en la secuencia de aminoácidos de la proteína. A veces las mutaciones crean codones de terminación que producen una terminación anticipada de la cadena polipeptídica.

Los cambios en la zona de regulación pueden provocar la ausencia o disminución de la concentración de la proteína en las células, pues en esta zona se controla la intensidad de la transcripción. Sin embargo, cuando el gen solo se expresa en determinado momento del ciclo celular, pueden aparecer enfermedades debidas a la expresión del gen en el momento inadecuado. También puede ser causa de una enfermedad la expresión de un gen en un tejido u órgano donde normalmente no debe expresarse.

Los cambios en la zona codificadora pueden dar lugar a la aparición de proteínas no funcionales, como en el caso de la fenilcetonuria donde existe una actividad deficiente de la enzima fenilalanina hidroxilasa. El cambio puede modificar las propiedades físico químicas de las proteínas, como en el caso de la drepanocitosis donde la molécula de hemoglobina mutada presenta una marcada disminución de la solubilidad. Por último también la mutación puede provocar que la proteína sea dirigida hacia una localización errónea, como ocurre con la enfermedad de células I donde enzimas lisosomales son enviadas al exterior de la célula. A continuación se ejemplifica con el caso de la drepanocitosis que se toma como modelo de enfermedad molecular.

La sangre transporta el oxígeno desde los pulmones hacia todos los tejidos y el dióxido de carbono desde los tejidos hacia los pulmones. Tanto un gas como el otro se unen a la hemoglobina y son transportados por ella. La hemoglobina es la proteína más abundante en los eritrocitos o glóbulos rojos de la sangre. La molécula está formada por cuatro cadenas polipeptídicas, dos llamadas α y dos llamadas β . La drepanocitosis es consecuencia de una mutación en el gen de las cadenas β , que produce el cambio del glutámico que ocupa la posición 6 por valina. Esto da lugar a la llamada hemoglobina S. Esta puede funcionar de manera normal cuando el ambiente está bien oxigenado, pero cuando la disponibilidad de oxígeno disminuye las moléculas tienden a polimerizarse y se precipitan dentro de la célula, deformándola, le dan la forma de una media luna o un platanito, y reciben el nombre de drepanocitos, por eso la enfermedad se conoce como drepanocitosis.

Cuáles son las consecuencias de estos cambios en la forma del eritrocito? En primer lugar la deformidad hace que los sistemas fagocitarios del organismo reconozcan estas células como extrañas y las retiren de la circulación, con lo cual se produce una reducción del número de eritrocitos circulantes, es decir, se presenta un síndrome anémico. Al existir una fagocitosis incrementada de los eritrocitos se incrementa de forma igual el catabolismo

de la hemoglobina, especialmente del grupo hemo, y se produce una elevación de la concentración de bilirrubina en sangre que da lugar a la aparición de un íctero. Este íctero se manifiesta por una coloración intensa de las heces fecales (hipercromía fecal). En la sangre se puede determinar mediante pruebas de laboratorio una concentración elevada de la bilirrubina indirecta. Por otra parte estos drepanocitos son células muy rígidas, poco flexibles, y esto dificulta su paso por los capilares sanguíneos provocando la obstrucción de los mismos la cual se manifiesta por sensación de dolor y la aparición de ulceraciones especialmente en la zona de los tobillos. Los eventos que llevan desde la mutación del gen hasta la aparición de los síntomas y signos clínicos se resumen en la figura 13.28.

El diagnóstico de certeza de la enfermedad se hace mediante la electroforesis de hemoglobina. En Cuba existe el programa nacional de prevención de la drepanocitosis pues se trata de la enfermedad molecular más frecuente en nuestro país.

Estos son los procesos básicos de tratamiento de la información genética en los organismos. Es el único tipo de información que se transmite equitativamente entre los antecesores y los sucesores. Sin embargo en los organismos pluricelulares es necesario coordinar las acciones de billones de células de manera que el organismo funcione como un todo único y armónico. En esos organismos se crean flujos de información molecular que permiten su coordinación y que en última instancia tienen su origen en la información genética.

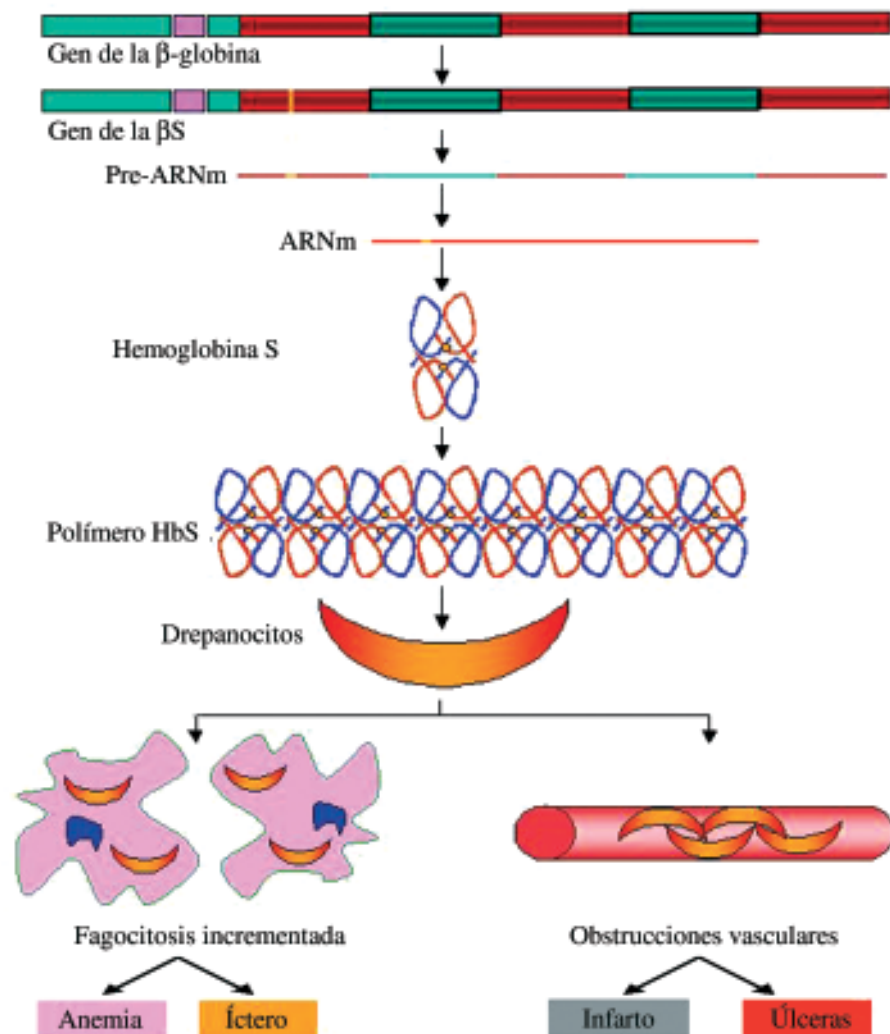


Fig.13.28. La lámina resume el mecanismo patogénico de la drepanocitosis. La mutación del gen que produce cambios en la hemoglobina. A bajas presiones de oxígeno la hemoglobina se polimeriza deformando los eritrocitos. Esa deformidad tiene dos consecuencias: una fagocitosis aumentada con la aparición de anemia e ictericia, y las obstrucciones vasculares que se manifiestan por infartos y úlceras.

Resumen

Los ácidos nucleicos constituyen una familia de biomoléculas relacionadas funcionalmente con los mecanismos de conservación, transmisión y expresión de la información genética. Existen dos tipos de ácidos nucleicos, los ácidos ribonucleicos (ARN) y los ácidos desoxiribonucleicos (ADN). Los ARN están formados por una cadena de ribonucleótidos que contiene como bases nitrogenadas principales: la adenina, la guanina, la citosina y el uracilo. La cadena se pliega sobre sí misma originando una estructura estabilizada por puentes de hidrógeno entre las bases nitrogenadas que es su estructura secundaria, y por interacciones entre las bases y el eje covalente ribosa fosfato adquieren la estructura tridimensional conocida como estructura secundaria. Los tres tipos principales de ARN, el ribosomal, de transferencia y mensajero, participan en la síntesis de proteínas o en los mecanismos de expresión de la información genética. Los ADN están formados por dos hebras de desoxinucleótidos cuyas bases principales son la adenina, guanina, citosina y timina. Estas hebras se enfrentan una a la otra en forma antiparalela y esta estructura se estabiliza por la formación de puentes de hidrógeno entre las bases nitrogenadas. Según el modelo de Watson y Crick solo existen dos pares de bases, el que forma la adenina con la timina unidas por dos puentes de hidrógeno y el de la guanina con la citosina unidas por tres puentes. La secuencia de bases de una hebra es complementaria a la de la otra hebra y en ella se conserva la información genética.

La replicación del ADN es el fundamento molecular de la transmisión de información genética. Es un proceso complejo que se desarrolla en varias etapas del ciclo celular. La formación del complejo prereplicativo comienza en la telofase y termina al final de la etapa G_1 . Durante la etapa S el complejo prereplicativo se activa, las hebras del ADN se separan y las polimerasas copian las dos hebras produciendo dos moléculas idénticas a aquella que les dio origen. Al final de la etapa S y al inicio de G_2 los errores que pudieron cometer las polimerasas son rectificadas y durante la mitosis una molécula, de cada una de las formadas, se distribuye en las dos células hijas.

La expresión de la información genética consta de dos etapas: la transcripción y la traducción. En la transcripción la información contenida en un segmento del ADN (un gen) es copiada en una molécula de ARNm por acción de la ARN polimerasa II. El ARNm es transportado del núcleo al citoplasma donde se une a los ribosomas y dirige la síntesis de proteínas. El uso del código genético permite traducir la secuencia de bases del ARNm en la secuencia de aminoácidos de las proteínas. Este proceso de expresión de la información genética tiene varios niveles de regulación que van desde la selección de la zona de cromatina que debe transcribirse, hasta la traducción.

Existen varios mecanismos que conservan la información genética: la estructura del ADN, su asociación con proteínas, su localización nuclear, etc. Si estos mecanismos no funcionan existen sistemas enzimáticos que reparan los daños producidos en el ADN por agentes internos o externos. El mecanismo más empleado por los organismos superiores es la reparación por escisión de nucleótidos cuya alteración da lugar a la aparición del xeroderma *pigmentosum*.

Cuando los daños al ADN no son reparados se originan mutaciones y estas pueden ser causa de las denominadas enfermedades moleculares. La drepanocitosis consti-

tuye un modelo valioso para el estudio de estas enfermedades pues en ella se puede seguir el mecanismo patogénico desde la mutación del gen hasta los síntomas y signos clínicos.

La genética molecular ha aportado y puede seguir aportando aplicaciones que contribuyen al mejoramiento de la salud del hombre y la calidad de su ambiente.

Ejercicios

1. Por qué afirmamos que de todas las biomoléculas que contiene una célula el ADN es la más importante?
2. Cuál de las características del modelo de Watson y Crick considera usted que es la más trascendente?
3. Cuál es la función o las funciones que desempeñan en el organismo los ácidos nucleicos?
4. Cómo se garantiza que el ADN se replique solo una vez durante el ciclo de vida de una célula?
5. Cuál es la función del promotor en los genes transcritos por la ARN polimerasa II?
6. Cuáles son las modificaciones que experimenta el transcripto primario de la ARN polimerasa II hasta convertirse en el ARNm?
7. Seleccione diez codones del código genético y escriba la secuencia de aminoácidos que le corresponde. Haciendo los cambios correspondientes, demuestre que los cambios en la segunda base son los que producen alteraciones mayores en las proteínas.
8. Justifique el hecho de que en la iniciación de la traducción es necesario que primero se incorpore el metionil-ARNt iniciador y después el ARNm.
9. Por qué las deficiencias en los sistemas de reparación del ADN llevan a enfermedades que tienen en común la predisposición al cáncer?
10. En cuál zona del gen debe estar la mutación que genera una enfermedad molecular si esta se caracteriza molecularmente porque:
 - a) no existe la proteína codificada por el gen?
 - b) la proteína muestra una actividad que es solo 20 % de la actividad normal?
 - c) la proteína contiene 13 aminoácidos más que la normal?
 - d) la proteína carece de los primeros 17 aminoácidos de la proteína normal?
 - e) la proteína que debía localizarse en los lisosomas es segregada al exterior?

Control del pH sanguíneo

Es bien conocido que las variaciones del pH es uno de los factores que afecta la estructura tridimensional de las proteínas y por tanto su función. La variación del pH intracelular afecta la actividad enzimática sí provoca que el pH del medio deje de ser el óptimo, por pérdida de la relación estructura-función, y el compromiso de la actividad enzimática generaría alteraciones importantes en el metabolismo. El pH intracelular se afecta cuando existen variaciones en el pH sanguíneo de ahí la importancia de su regulación. La sangre es un tejido que recibe cantidades importantes de protones que provienen del metabolismo celular y a pesar de ello su pH se mantiene constante.

Por estas y otras razones no menos importantes, no se puede prescindir de estudiar los mecanismos de control del pH sanguíneo, así como las causas principales que provocan las alteraciones del equilibrio ácido-básico: su clasificación, causa, fisiopatología y las medidas terapéuticas básicas a seguir por el médico y el licenciado en enfermería en cada caso.

Mecanismos reguladores del pH sanguíneo

En el organismo se forman constantemente ácidos como es el ácido láctico que se produce en el eritrocito cuya fuente de energía es la glucólisis anaeróbica, por lo cual de esta fuente se está liberando, hacia la sangre, constantemente ácido láctico.

El pH sanguíneo está regulado por sistemas amortiguadores y por mecanismos respiratorios y renales (ver capítulo 2).

Sistemas amortiguadores

Los sistemas amortiguadores sanguíneos son: el bicarbonato, el fosfato y las proteínas, principalmente la hemoglobina.

Sistema del bicarbonato/ácido carbónico

El principal sistema que mantiene el pH de la sangre dentro de los límites normales es el del bicarbonato /ácido carbónico.

La ionización del ácido carbónico genera el ión bicarbonato



Cuando se produce en el organismo un exceso de ácido resulta neutralizado por la reserva alcalina, y si se genera un exceso de bases, es la reserva ácida la que neutraliza.

Normalmente la relación $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ del plasma es de 20/1 y como el $\text{pK} = 6,1$ al sustituir en la ecuación de Henderson- Hasselbach (ver capítulo 2) y efectuar las operaciones matemáticas correspondientes se obtiene que $\text{pH} = 7,4$.

Sistema del fosfato

El sistema del fosfato ($\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$), comparado con el anterior, contribuye modestamente a la neutralización de ácidos no volátiles:



o de sustancias alcalinas:



Sistema de las proteínas

Las proteínas plasmáticas (proteínato/proteína) también son menos importantes, en comparación con el buffer o tampón del bicarbonato. Pero los eritrocitos poseen gran capacidad para evitar los cambios de pH, en parte porque poseen elevadas cantidades de hemoglobina (ver capítulo 5) hemoproteína que posee unos 35 residuos de histidina, oscilando el pK del grupo imidazol entre 5,6 a 7,0 y en parte por su importante contenido del sistema del bicarbonato.

Como se analiza con posterioridad la función en la regulación del equilibrio ácido-básico sanguíneo de la hemoglobina intraeritrocitaria se combina con la del sistema del bicarbonato.

En los tejidos periféricos se genera CO_2 principalmente por el funcionamiento de la glucólisis aeróbica y la β -oxidación de ácidos grasos. La anhidrasa carbónica cataliza la conversión del bióxido de carbono en ácido carbónico, el cual se disocia en protones e iones bicarbonato.



Los protones se unen a la desoxihemoglobina, que funciona como tampón



Una vez en los pulmones la desoxihemoglobina al ser oxigenada libera los protones



Los protones al combinarse con el ión bicarbonato generan el ácido carbónico



La anhidrasa carbónica cataliza la conversión del ácido carbónico en bióxido de carbono que es exhalado desde los pulmones.



Por lo cual el pH arterial se mantiene prácticamente en 7,4 debido al sistema amortiguador del bicarbonato ~ bióxido de carbono, cuya relación está definida por la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

Como la concentración de un gas en solución es proporcional a su presión parcial, en este caso se cumple que:

$$[\text{CO}_2] = \alpha \text{pCO}_2 = 0,03 \text{pCO}_2 \text{mEq/L}$$

Por lo cual la ecuación de Henderson-Hasselbach también puede expresarse como:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \text{ pCO}_2}$$

Mecanismos respiratorios

El bióxido de carbono que se forma dentro del eritrocito durante el paso de la sangre por los pulmones es capaz de difundir libremente a través de la membrana eritrocitaria y del epitelio alveolar, por lo cual la cantidad de bióxido de carbono que se expira depende fundamentalmente de la ventilación por minuto.

Son las variaciones del pH arterial o de la pCO_2 , por mínimas que sean, las que al ser detectadas por el centro respiratorio ejercen el control bioquímico de la respiración y explican su participación en la regulación del equilibrio ácido-básico.

Mecanismos renales

El pH urinario varía en un rango de 4,4 a 8,0, lo que refleja la capacidad que poseen los riñones de excretar tanto el exceso de ácidos no volátiles como de bicarbonato, según las necesidades del organismo, interviniendo así de forma decisiva en la regulación del equilibrio ácido-básico.

El mecanismo básico de intercambio iónico es el siguiente: en la célula tubular ocurre que:



El H^+ es activamente secretado hacia el líquido tubular por el sistema antiporte $\text{Na}^+ - \text{H}^+$. El ión bicarbonato y el sodio pasan desde la célula tubular hacia la sangre.

En el líquido tubular el H^+ tiene tres destinos posibles:

a) Reabsorción de bicarbonato de sodio



Por lo cual el bicarbonato de sodio pasa desde el líquido tubular hasta el líquido intersticial.

b) Excreción de un ácido titulable

Cuando disminuye la disponibilidad de ión bicarbonato y el valor del pH se acerca al del pK del sistema del fosfato (6,7 a 7,2), entonces:



Como el H_2PO_4^- no es reabsorbido por los riñones su excreción por la orina representa la excreción neta de H^+ . El sistema del fosfato es el buffer más importante en la orina, pero en otras condiciones, como en la cetoacidosis diabética los ácidos acetilacético (pK= 3,6) y β -hidroxibutírico (pK = 4,7) pudieran funcionar como tampones si el pH urinario es de 4,4.

c) Excreción de amoníaco



El amoníaco es producido en las células tubulares durante el catabolismo de sus aminoácidos y principalmente por acción de la enzima glutaminasa sobre su sustrato, la glutamina, procedente de los tejidos extrahepáticos.

Normalmente la cantidad de NH_4^+ que se excreta por la orina diariamente oscila entre la mitad y los dos tercios del total de los ácidos, pero no disminuye el pH urinario por ser su pK = 9,3.

Valores normales en plasma

pH = 7,4

H⁺ = 40 nEq/L

pCO₂ = 40 mm Hg

HCO₃⁻ = 24 mEq/L

Alteraciones del equilibrio ácido-básico

Las alteraciones del equilibrio ácido-básico, si son mantenidas, pueden ocasionar acidosis o alcalosis, dependiendo si la concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular se incrementa o disminuye. La acidosis se produce por exceso de ácidos o déficit de álcalis y la alcalosis se genera por exceso de álcalis o déficit de ácidos.

Clasificación

Las alteraciones del equilibrio ácido-básico se clasifican en metabólicas o respiratorias según si la modificación ocurre en la concentración de bicarbonato o en la presión parcial de bióxido de carbono, respectivamente.

Acidosis metabólica

Las causas de la acidosis metabólica son la hiperproducción de H⁺ y la excreción excesiva de HCO₃⁻, las cuales provocan que disminuya la [HCO₃⁻] en sangre, y como consecuencia disminuyen el pH sanguíneo y la pCO₂.

En estas condiciones en el líquido tubular renal existe un exceso de H⁺ con respecto al HCO₃⁻, debido principalmente a la poca filtración de HCO₃⁻. La compensación renal ocurre a expensas de incrementar la excreción de H⁺ y la adición de HCO₃⁻ al líquido extracelular.

La acidosis metabólica puede ocurrir porque exista una acumulación neta de ácidos orgánicos, como ocurre durante la cetoacidosis: diabética, alcohólica o por ayuno prolongado; o por padecer de insuficiencia renal aguda o crónica porque se dejan de excretar ácidos como el fosfato y el sulfato.

Si la provoca la excreción excesiva de HCO₃⁻ entonces las causas pueden ser gastrointestinales, como en estados diarreicos, por administración de sales acidificantes; durante la hiperalimentación parenteral si no incluyen las cantidades adecuadas de bicarbonato; o por causas renales, como en el curso de un hiperparatiroidismo primario donde existe la reducción aparente del umbral para el bicarbonato en el túbulo proximal.

Alcalosis metabólica

Las causas de la alcalosis metabólica son la ingestión de álcalis y la excreción excesiva de H⁺, las cuales provocan que aumente la [HCO₃⁻] en sangre y como consecuencia se incrementa el pH sanguíneo. La compensación renal ocurre a expensas de la excreción de bicarbonato, pues no puede ser reabsorbido por falta de disponibilidad de H⁺ en el líquido tubular. También contribuye a la compensación la reducción de la frecuencia respiratoria lo cual provoca el incremento en la pCO₂ ayudando a que el pH retorne a su valor normal.

En personas saludables la ingestión de álcalis en la dieta no provoca una alcalosis metabólica, solo de forma pasajera en algunas ocasiones.

Se presenta alcalosis metabólica por vómitos continuados o aspiración gástrica por la pérdida de ácido clorhídrico, si se suma el agotamiento de potasio, se mantiene la alcalosis porque la pérdida de potasio conlleva el incremento de los H⁺ dentro de las células de los túbulos renales y la reabsorción de bicarbonato.

Acidosis respiratoria

La causa de la acidosis respiratoria es la hipoventilación alveolar lo que ocasiona el aumento en sangre de la pCO₂ por lo cual el pH sanguíneo disminuye. En el líquido

tubular renal existe un exceso de H^+ con respecto al HCO_3^- , principalmente porque el aumento en sangre de la pCO_2 incrementa la excreción de los H^+ . La compensación renal es a expensas de incrementar la reabsorción de HCO_3^- .

Son tres las causas que provocan la acidosis respiratoria: insuficiencia primaria en el transporte de CO_2 de los tejidos a los alvéolos, como ocurre en la insuficiencia cardiaca grave; fallo primario en el transporte de CO_2 en el espacio alveolar, como ocurre en los defectos obstructivos o en los defectos neuromusculares como en el síndrome de Guillain-Barre ; o por depresión del centro respiratorio como ocurre bajo el efecto de anestesia o sobredosis de sedantes.

Alcalosis respiratoria

La causa de la alcalosis respiratoria es la hiperventilación alveolar lo que ocasiona la disminución en sangre de la pCO_2 y por ende el pH sanguíneo aumenta. En los túbulos renales disminuye la excreción de los H^+ , lo que trae como consecuencia que en el líquido tubular la disponibilidad de los H^+ es insuficiente para reabsorber todo el $[HCO_3^-]$ filtrado. La compensación renal es a expensas de incrementar la excreción de HCO_3^- , disminuyendo su concentración en sangre.

Por lo general la alcalosis respiratoria es debida a una sobre estimulación del sistema nervioso central, como sucede en el síndrome de hiperventilación por ansiedad o por trastornos cerebrovasculares, por fiebre alta, sepsis, o por agentes farmacológicos como la nicotina o es consecuencia de la hipoxia hística.

Medidas terapéuticas básicas

1. Poner tratamiento según la enfermedad de base o la causa.
2. Corregir las alteraciones hidroelectrolíticas.
3. Hemodiálisis, como cuando se ingieren sustancias muy tóxicas, entre las cuales se encuentran los salicilatos, el metanol y el etilenglicol.

Resumen

La sangre es un tejido que recibe cantidades importantes de protones que provienen del metabolismo celular y a pesar de ello su pH se mantiene constante, en condiciones normales.

La regulación del pH sanguíneo permite que se mantengan los valores intracelulares del pH óptimo, requerido para el funcionamiento de las enzimas. El pH sanguíneo está regulado por sistemas amortiguadores y por mecanismos respiratorios y renales.

El principal sistema amortiguador que mantiene el pH de la sangre dentro de los límites normales es el del HCO_3^-/H_2CO_3 , su función se combina con la de la hemoglobina dentro del eritrocito, puesto que el CO_2 que se genera del metabolismo hístico libera protones que son fijados por la desoxihemoglobina, la cual al llegar a los pulmones y ser oxigenada libera los protones que se combinan con el HCO_3^- produciéndose el CO_2 que resulta exhalado.

El mecanismo respiratorio depende de la rápida difusión del CO_2 desde la sangre hacia el aire alveolar y de la rapidez con que el centro respiratorio detecta las variaciones del pH arterial o de la pCO_2 , por mínimas que sean.

El pH urinario varía en un rango de 4.4 a 8.0, lo que refleja la capacidad que poseen los riñones de excretar tanto el exceso de ácidos no volátiles como de bicarbonato, según las necesidades del organismo. En el líquido tubular los protones tienen tres destinos posibles: reabsorción de bicarbonato de sodio, excreción de un ácido titulable o de amoníaco.

Las alteraciones mantenidas del equilibrio ácido-básico ocasionan acidosis, si la concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular se incrementa o alcalosis, si disminuye. Se clasifican en metabólicas si la modificación ocurre en la concentración de bicarbonato o respiratorias si la modificación es en la presión parcial de bióxido de carbono.

En la acidosis respiratoria el trastorno primario es el incremento de $p\text{CO}_2$ lo que provoca disminución del pH e incremento de HCO_3^- . En la alcalosis respiratoria el trastorno primario es la disminución de $p\text{CO}_2$ lo que genera aumento del pH y disminución de HCO_3^- .

En la acidosis metabólica el trastorno primario es la disminución de HCO_3^- lo que provoca la disminución del pH y del $p\text{CO}_2$. En la alcalosis metabólica el trastorno primario es el incremento de HCO_3^- lo que provoca el incremento del pH y del $p\text{CO}_2$.

Las medidas terapéuticas básicas están dirigidas a tratar la causa que las originó y a corregir las alteraciones hidroelectrolíticas.

Ejercicios

1. Justifique por qué el sistema del bicarbonato es mejor amortiguador a $\text{pH} = 7,4$, que el sistema del fosfato.
2. Explique la función de la hemoglobina en la regulación del pH sanguíneo.
3. Compare los mecanismos excretores que están involucrados en la regulación del pH sanguíneo.
4. Justifique el trastorno que presenta un recién nacido que ha tenido varios vómitos y los análisis de sangre mostraron los resultados siguientes:

$$\text{pH} = 7,5 \quad p\text{CO}_2 = 45 \text{ mm Hg} \quad [\text{HCO}_3^-] = 30 \text{ mEqL}^{-1}$$

5. Justifique el trastorno que presenta un paciente de 80 años que ha tenido varios diarreas y los análisis de sangre mostraron los resultados siguientes:

$$\text{pH} = 7,35 \quad p\text{CO}_2 = 35 \text{ mm Hg} \quad [\text{HCO}_3^-] = 20 \text{ mEqL}^{-1}$$

6. Justifique el trastorno que presenta un paciente quirúrgico como complicación de la anestesia general, cuyos análisis de sangre mostraron los resultados siguientes:

$$\text{pH} = 7,55 \quad p\text{CO}_2 = 24 \text{ mm Hg} \quad [\text{HCO}_3^-] = 21,5 \text{ mEqL}^{-1}$$

7. Justifique el trastorno que presenta un paciente de 85 años, que presenta disnea, cianosis, signos de confusión mental y sus análisis de sangre mostraron los resultados siguientes:

$$\text{pH} = 7,34 \quad p\text{CO}_2 = 60 \text{ mm Hg} \quad [\text{HCO}_3^-] = 34,8 \text{ mEqL}^{-1}$$

8. Justifique el trastorno que presenta una paciente de 55 años, que presenta una enfermedad obstructiva crónica pulmonar y sus análisis de sangre mostraron los resultados siguientes:

$$\text{pH} = 7,4 \quad p\text{CO}_2 = 60 \text{ mm Hg} \quad [\text{HCO}_3^-] = 35,6 \text{ mEqL}^{-1}$$



La nutrición se ocupa de la repercusión que tiene para el organismo, y para la salud, el aporte alimentario y su adecuada utilización.

El ser humano depende de una continua adquisición de sustancias exógenas para el crecimiento, desarrollo y normal mantenimiento de la vida. Además de los requerimientos energéticos, se precisa de fuentes de carbono, nitrógeno y azufre, elementos inorgánicos (minerales) y un conjunto de sustancias orgánicas más o menos complejas (ácidos grasos y aminoácidos esenciales y un grupo de vitaminas) que no pueden ser sintetizadas por el humano y se obtienen a partir de los alimentos de la dieta.

Una dieta adecuada previene muchas enfermedades como la aterosclerosis, hipertensión, diabetes mellitus, entre otras. Por otra parte en el tratamiento de muchas enfermedades es esencial la imposición de una dieta adecuada a las características de la patología.

Un problema actual en el mundo, lo constituye la mala nutrición, por defecto, especialmente en los países subdesarrollados, aunque también la desnutrición coexiste con situaciones de mala nutrición por exceso. La obesidad es un problema de salud que aumenta de forma alarmante en los últimos años y que está mayoritariamente relacionada con inadecuados hábitos alimentarios.

El presente capítulo se dedica al estudio de la nutrición, las funciones de los diferentes nutrientes y las patologías relacionadas con déficit o exceso de algunos de ellos.

Dieta, alimentos nutrientes. Funciones de los nutrientes

En Nutrición el término dieta se aplica a la mezcla de alimentos. Son alimentos las sustancias de origen animal o vegetal que aportan sustancias, energía o ambos; en tanto que nutrientes, son también sustancia de origen animal o vegetal contenida en los alimentos y que a diferencia de estos últimos no pueden ser reemplazados unos por otros.

Son nutrientes los glúcidos (o carbohidratos), los lípidos, las proteínas, las vitaminas, los minerales y el agua; los tres primeros proveen energía y constituyen los nutrientes fundamentales. Las vitaminas, los minerales y el agua son componentes que no aportan energía pero son esenciales en los mecanismos bioquímicos de los procesos metabólicos, y muchos de ellos se requieren para la normal actividad de ciertas enzimas y de algunas hormonas. Los minerales desempeñan, además, una importante función en el mantenimiento del equilibrio ácido-básico del organismo.

De forma general las funciones de los nutrientes pueden resumirse de la siguiente manera:

1. Proteínas: Función plástica. Formadora de tejidos. Fuente nitrogenada y carbonada. Fuente energética.
2. Glúcidos: Función energética. Fuente carbonada
3. Lípidos: Función energética
4. Minerales: Función reguladora
5. Vitaminas: Función reguladora

Requerimientos energéticos en el ser humano

Para el mantenimiento de los procesos vitales, para su crecimiento y desarrollo y para realizar una actividad física apropiada el ser humano precisa del aporte de una cantidad de energía cada día.

La energía que requiere cada individuo depende del valor de su tasa de metabolismo basal (TMB) multiplicado por un factor que depende del tipo de actividad física que él desarrolle durante el día. La tasa de metabolismo basal depende del tamaño y composición del cuerpo, la edad y el sexo. La TMB se calcula determinando los requerimientos energéticos del individuo en condiciones de reposo absoluto. Por ser la edad y el sexo factores fundamentales en la estimación de la TMB se han establecido, para cada sexo, seis intervalos de edad que son:

- a) de 0-6
- b) de 6-10
- c) de 10-18
- d) de 18-30
- e) de 30-60
- f) más de 60

Para cada intervalo de edad, y para cada sexo, se han determinado las ecuaciones de regresión que permiten el cálculo de la TMB en 24 h. La tabla 15.1 presenta las ecuaciones de regresión para el cálculo de la TMB.

Tabla 15.1. Cálculo de la tasa de metabolismo basal (TMB) a partir del peso corporal, (P = peso en kg).

Edad (años)	kcal/día	mJoule/día
Hombres		
0-3	60,9 P - 54	0,255 P - 0,226
3-10	22,7 P + 495	0,0949 P + 2,07
10-18	17,5 P + 651	0,0732 P + 2,72
18-30	15,3 P + 679	0,0640 P + 2,84
30-60	11,6 P + 879	0,0485 P + 3,67
> 60	13,5 P + 487	0,0565 P + 2,04

Tabla 15.1. (continuación)

Edad (años)	kcal/día	mJoule/día
Mujeres		
0-3	61,0 P - 51	0,255 P - 0,214
3-10	22,5 P + 499	0,0941 P + 2,09
10-18	12,2 P + 746	0,0510 P + 3,12
18-30	14,7 P + 496	0,0615 P + 2,08
30-60	8,7 P + 829	0,0364 P + 3,47
> 60	10,5 P + 596	0,0439 P + 2,49

Tomado del reporte del comité de expertos FAO /OMS.

A partir de la TMB se calculan los requerimientos energéticos de cada individuo multiplicando la TMB por un factor cuyo valor depende del tipo de ejercicio físico que desarrolla el individuo por el tiempo que dedica a dicha actividad. Para fines prácticos se han elaborado tablas que permiten, de forma aproximada, conocer los requerimientos energéticos de cada persona en dependencia de la edad, sexo, y peso corporal que se muestran en las tablas 15.2 y 15.3 para lactantes desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad y para niños y niñas hasta los 10 años, respectivamente.

Tabla 15.2. Necesidades energéticas promedio calculadas para lactantes desde el nacimiento hasta 1 año de edad.

Edad (meses)	Necesidades energéticas diarias totales			
	Niños		Niñas	
	kcal	KJ	kcal	KJ
0-5	470	1 965	445	1 860
1-2	550	2 300	505	2 115
2-3	610	2 550	545	2 280
3-4	655	2 740	590	2 470
4-5	695	2 910	630	2 635
5-6	730	3 055	670	2 800
6-7	765	3 220	720	3 010
7-8	810	3 390	750	3 140
8-9	855	3 580	800	3 350
9-10	925	3 870	865	3 620
10-11	970	4 060	905	3 790
11-12	1 050	4 395	975	4 080

Tomado del reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

Tabla 15.3. Requerimientos energéticos promedio diarios de niños y niñas de 1 a 10 años.

Edad (años)	Necesidades energéticas diarias totales			
	Niños		Niñas	
	kcal	MJ	kcal	MJ
1-2	1 200	5,02	1 140	4,76
2-3	1 410	5,89	1 310	5,48
3-4	1 560	6,52	1 440	6,02
4-5	1 690	7,07	1 540	6,44
5-6	1 810	7,57	1 630	6,81
6-7	1 900	7,94	1 700	7,11
7-8	1 990	8,32	1 770	7,40
8-9	2 070	8,66	1 830	7,65
9-10	2 150	8,99	1 880	7,86

Tomado del Reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

La tabla 15.4 muestra los requerimientos energéticos para adolescentes (de 10 a 18 años).

Tabla 15.4. Necesidades medias diarias de energía de niños mayores de 10 años y de adolescentes (hasta los 18 años), de ambos sexos.

Edad (años)	Requerimientos medios diarios de energía					
	Muchachos			Muchachas		
	Factor de la TMB	kcal	kJ	Factor de la TMB	kcal	kJ
10-12	1,75	2 200	9 200	1,64	1 950	8 200
12-14	1,68	2 400	10 000	1,59	2 100	8 800
14-16	1,64	2 650	11 100	1,60	2 150	9 000
16-18	1,60	2 850	11 900	1,53	2 150	9 000

Tomado del Reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

Las tablas 15.5 y 15.6 presentan los requerimientos energéticos para adultos de ambos sexos, de 18 a 30 y de 30 a 60 años, respectivamente.

Tabla 15.5. Requerimientos diarios de energía de adultos entre 18 a 30 años, de acuerdo al peso corporal y al factor de TMB.

A) Necesidades energéticas diarias en el hombre

Peso (kg)	1,4 TMB		1,6 TMB		1,8 TMB		2,0 TMB		2,2 TMB	
	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ
50	2 050	8,5	2 300	9,7	2 600	10,9	2 900	12,1	3 200	13,3
55	2 100	8,9	2 400	10,1	2 700	11,4	3 000	12,7	3 300	13,9
60	2 250	9,3	2 550	10,6	2 850	12,0	3 150	13,3	3 450	14,6
65	2 350	9,9	2 700	11,3	3 000	12,7	3 300	14,1	3 700	15,5
70	2 450	10,2	2 800	11,7	3 150	13,2	3 500	14,6	3 850	16,1
75	2 550	10,8	2 900	12,3	3 300	13,8	3 600	15,4	4 000	16,9
80	2 650	11,2	3 050	12,9	3 400	14,5	3 800	16,1	4 200	17,7

B) Necesidades energéticas diarias en la mujer

Peso (kg)	1,4 TMB		1,6 TMB		1,8 TMB		2,0 TMB		2,2 TMB	
	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ
40	1500	6,3	1 700	7,2	1 950	8,1	2 150	9,0	2 300	9,9
45	1600	6,7	1 850	7,7	2 100	8,6	2 300	9,6	2 550	10,6
50	1 700	7,2	1 950	8,2	2 200	9,2	2 450	10,2	2 700	11,3
55	1 850	7,6	2 100	8,6	2 350	9,7	2 600	10,8	2 850	11,9
60	1 950	8,1	2 200	9,2	2 500	10,4	2 750	11,5	3 050	12,7
65	2 050	8,6	2 300	9,8	2 600	11,0	2 900	12,2	3 200	13,5
70	2 150	9,0	2 450	10,3	2 750	11,6	3 050	12,9	3 350	14,2
75	2 250	9,4	2 550	10,8	2 900	12,1	3 200	13,5	3 500	14,8

Tomado del Reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

Tabla 15.6. Requerimientos energéticos diarios según el peso y factor TMB en adultos entre 30 y 60 años.

Necesidades energéticas diarias en el hombre											
Peso (g)	1,4 TMB		1,6 TMB		1,8 TMB		2,0 TMB		2,2 TMB		
	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	
50	2 050	8,5	2 350	9,7	2 650	10,9	2 900	12,1	3 200	13,3	
55	2 100	8,9	2 450	10,1	2 750	11,4	3 050	12,7	3 350	13,9	
60	2 200	9,1	2 500	10,4	2 850	11,7	3 160	13,0	3 450	14,3	
65	2 300	9,5	2 600	10,9	2 950	12,2	3 250	13,6	3 600	15,0	
70	2 350	9,8	2 700	11,2	3 050	12,6	3 400	14,1	3 700	15,5	
75	2 450	10,3	2 800	11,8	3 150	13,3	3 500	14,7	3 850	16,2	
80	2 550	10,5	2 900	12,0	3 250	13,5	3 600	15,1	4 000	16,6	

Necesidades energéticas diarias en la mujer											
Peso (kg)	1,4 TMB		1,6 TMB		1,8 TMB		2,0 TMB		2,2 TMB		
	Kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	
40	1 650	6,9	1 900	7,9	2 150	8,9	2 350	9,9	2 600	10,9	
45	1 700	7,3	1 950	8,3	2 200	9,3	2 450	10,4	2 700	11,4	
50	1 800	7,5	2 050	8,5	2 300	9,6	2 550	10,7	2 800	11,7	
55	1 850	7,7	2 100	8,8	2 350	9,9	2 650	11,0	2 900	12,1	
60	1 900	7,9	2 200	9,0	2 450	10,2	2 750	11,3	3 000	12,4	
65	1 950	8,2	2 250	9,4	2 550	10,5	2 800	11,7	3 100	12,9	
70	2 050	8,4	2 300	9,6	2 600	10,8	2 900	12,0	3 200	13,2	
75	2 100	8,8	2 400	10,0	2 700	11,3	3 000	12,6	3 300	13,8	

Tomado del Reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

Los requerimientos energéticos en el caso de adultos mayores de 60 años de ambos sexos se presentan en la tabla 15.7.

Tabla 15.7. Necesidades energéticas diarias en adultos mayores de 60 años, según peso y factor de TMB.

A) Necesidades energéticas diarias en el hombre											
Peso (kg)	1,4 TMB		1,6 TMB		1,8 TMB		2,0 TMB		2,2 TMB		
	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	2kcal	MJ	
50	1 650	6,7	1 850	7,7	2 100	8,7	2 300	9,6	3 550	10,6	
55	1 700	7,2	1 950	8,3	2 200	9,3	2 450	10,4	2 700	11,4	
60	1 800	7,6	2 100	8,6	2 350	9,7	2 600	10,8	2 850	11,9	
65	1 900	8,0	2 200	9,1	2 450	10,3	2 750	11,4	3 000	12,6	
70	2 000	8,4	2 300	9,6	2 600	10,8	2 850	12,0	3 150	13,2	
75	2 100	8,8	2 400	10,0	2 700	11,3	3 000	12,6	3 300	13,8	
80	2 200	9,1	2 500	10,4	2 800	11,8	3 150	13,1	3 450	14,4	

B) Necesidades energéticas diarias en la mujer											
Peso (kg)	1,4 TMB		1,6 TMB		1,8 TMB		2,0 TMB		2,2 TMB		
	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	kcal	MJ	
40	1 400	6,0	1 650	6,8	1 850	7,7	2 050	8,5	2 250	9,4	
45	1 500	6,2	1 700	7,1	1 900	8,0	2 150	8,8	2 350	9,7	
50	1 550	6,6	1 800	7,5	2 000	8,5	2 250	9,4	2 450	10,4	
55	1 650	6,9	1 900	7,9	2 100	8,9	2 350	9,9	2 600	10,9	
60	1 700	7,2	1 950	8,2	2 200	9,3	2 450	10,3	2 700	11,3	
65	1 800	7,4	2 050	8,5	2 300	9,5	2 550	10,6	2 800	11,7	
70	1 850	7,8	2 150	8,9	2 400	10,0	2 650	11,1	2 950	12,2	
75	1 950	8,1	2 200	9,3	2 500	10,4	2 750	11,6	3 050	12,8	

Tomado del Reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

Los requerimientos energéticos se modifican en algunas situaciones como en el caso de algunas enfermedades, durante la convalecencia de ciertas patologías, durante el embarazo y la lactancia.

En la tabla 15.8 se presentan las necesidades de incremento de los requerimientos energéticos durante el embarazo y la lactancia.

Tabla 15.8. Necesidades suplementarias de energía durante el embarazo y la lactancia.

Condiciones	Requerimientos energéticos suplementarios	
	kcal/día	kJ/día
Embarazo		
actividad normal	285	1 200
actividad reducida	200	850
Lactancia	500	2 100

Valor calórico de los nutrientes. Factores *Atwater*

La combustión de los glúcidos, lípidos y proteínas, en presencia de oxígeno, provoca la liberación de energía calórica la cual puede ser medida en una bomba calorimétrica. En la tabla 15.9 se presentan los valores calóricos promedios de los glúcidos, los lípidos, las proteínas y el etanol, así como los valores aproximados introducidos por el investigador *Atwater* y que por ello llevan su nombre.

Tabla 15.9. Calor de combustión y factores *Atwater* de los nutrientes y el etanol.

	Kilocalorías/gramo	
	Calor de combustión	Factores <i>Atwater</i>
Glúcidos	4,1	4
Lípidos (grasas)	9,4	9
Proteínas	5,6	4
Etanol	7,1	7

Las proteínas en la dieta humana

Las proteínas son nutrientes cuya función principal es formadora de tejidos, además aportan el nitrógeno metabólicamente útil, ya que son la fuente principal de aminoácidos, son fuente carbonada y aunque aportan energía, no es ésta su función principal. Las proteínas se requieren, desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo. Desde el punto de vista cuantitativo cada día el individuo requiere de una cantidad determinada de proteína que se conoce con el nombre de *dosis inocua* y que depende de la edad, sexo y peso de la persona. En la tabla 15.10 se presenta los valores de las dosis inocuas de lactantes y niños hasta los 10 años, valores semejantes para ambos sexos ya que no existen diferencias apreciables entre sexos a estas edades.

Tabla 15.10. Dosis inocua de ingestión de proteínas en lactantes y niños hasta los 10 años de edad.

Edad (años)	Dosis inocua (gramos de proteínas/kg peso/día)
0,25-0,5	1,86
0,5-0,75	1,65
0,75-1	1,48
1-1,5	1,26
1,5-2	1,17
2-3	1,13
3-4	1,09
4-5	1,06
5-6	1,02
6-7	1,01
7-8	1,01
8-9	1,01
9-10	0,99

Para los adolescentes, en edades comprendidas entre 10 y 18 años, los valores de las dosis inocuas se muestran en la tabla 15.11, separados para el sexo masculino y femenino, ya que a estas edades sí existen diferencias por el sexo en cuanto a los requerimientos proteínicos.

Tabla 15.11. Dosis inocua de proteínas en adolescentes (10 a 18 años).

Edad (años)	Dosis inocua (gramos de proteínas/kg peso/día)
Muchachas	
10-11	1,00
11-12	0,98
12-13	0,96
13-14	0,94
14-15	0,90
15-16	0,87
16-17	0,83
17-18	0,80
Muchachos	
10-11	0,99
11-12	0,98
12-13	1,00
13-14	0,97
14-15	0,96
15-16	0,92
16-17	0,90
17-18	0,86

Tomado del Reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

En las tablas 15.12 y 15.13 se presentan los valores de las dosis inocuas para adultos, mayores de 18 años, del sexo masculino y del sexo femenino, respectivamente.

Tabla 15.12. Dosis inocua de proteínas para adultos (mayores de 18 años) del sexo masculino, de acuerdo al peso.

Peso (kg)	Dosis inocua (g/día)
50	37,5
55	41,0
60	45,0
65	49,0
70	52,5
75	56,0
80	60,0

Tomado del Reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

Tabla 15.13. Dosis inocua de proteínas para adultos (mayores de 18 años) del sexo femenino, según el peso.

Peso (kg)	Dosis inocua (g/día)
40	30,0
45	34,0
50	37,5
55	41,0
60	45,0
65	49,0
70	52,5
75	56,0

Tomado del Reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

Las necesidades suplementarias medias de proteínas durante el embarazo y la lactancia se presentan en la tabla 15.14

Tabla 15.14. Necesidades suplementarias medias de proteínas durante el embarazo y la lactancia.

Proteínas	(g/día)
Embarazo	6,0
Lactancia	
primeros 6 meses	17,5
después de 6 meses	13,0

Tomado del Reporte del Comité Mixto de Expertos FAO/OMS.

Desde el punto de vista cualitativo, las proteínas que se ingieren deben de contener, en las cantidades requeridas los aminoácidos esenciales (ver capítulo 10).

La tabla 15.15 muestra los requerimientos, del ser humano, de cada aminoácido esencial.

Tabla 15.15. Requerimientos de los aminoácidos esenciales para el ser humano.

Aminoácido	Cantidad (mg/kg de peso)
Triptófano	7
Fenilalanina	31
Lisina	23
Treonina	14
Valina	23
Metionina	31
Leucina	31
Isoleucina	20
Histidina	-

El valor biológico de una proteína es el grado de eficiencia con que la misma cubre los requerimientos del ser humano con relación a su aporte de aminoácidos esenciales. Existen varios métodos para determinar el valor biológico de una proteína. Aquí se tratará el método del cómputo o *score*, ampliamente empleado y de fácil determinación.

Determinación del valor biológico de una proteína por el método del cómputo o *Score*

Para determinar el valor biológico por este método se compara la composición en aminoácidos esenciales de la proteína a la cual se desea determinar su valor biológico con una proteína de referencia o patrón (Proteína FAO), ver tabla 15.16.

Tabla 15.16. Composición de la proteína FAO.

Aminoácido	Cantidad (mg/g)
Isoleucina	40
Leucina	70
Lisina	55
Metionina-cisteína	35
Fenilalanina-tirosina	60
Treonina	40
Triptófano	10
Valina	50

Si la proteína investigada posee todos los aminoácidos esenciales en cantidades iguales o superiores a las referidas en la proteína FAO, se considera a dicha proteína como una proteína completa y se le asigna un valor biológico de 100%.

Si la proteína a la cual se le desea determinar su valor biológico presenta uno o más aminoácidos en cantidades inferiores a las referidas en la proteína FAO (aminoácidos limitantes), se procede a calcular los cocientes, dividiendo la cantidad de esos aminoácidos contenidos en la proteína investigada entre la cantidad de dicho aminoácido referida en la proteína FAO. El valor del cociente menor (primer limitante) multiplicado por 100 será el valor biológico de la proteína.

En la tabla 15.17 se presenta la composición en aminoácidos esenciales de dos proteínas, la albúmina del huevo y la gluteína del trigo, las cuales utilizaremos como ejemplo para la determinación del valor biológico, por el método del cómputo o *scoref*.

Tabla 15.17. Composición en aminoácidos esenciales de la albúmina del huevo y de la gluteína del trigo.

	Albúmina del huevo	Gluteína del trigo
Isoleucina	54	41,7
Leucina	86	68,1
Lisina	70	17,1
Metionina-cisteína	57	35,6
Fenilalanina-tirosina	93	79,4
Treonina	47	24,1
Triptófano	17	9,6
Valina	66	42,2

En el caso de la albúmina se puede constatar que todos sus aminoácidos esenciales se encuentran en cantidades superiores a los referidos en la proteína FAO, por lo que se puede concluir que dicha proteína posee un valor biológico de 100 % y es por tanto una proteína completa.

Al analizar el contenido en los aminoácidos esenciales de la gluteína se constata que existen aminoácidos limitantes, es decir, con valores inferiores a los referidos en la proteína FAO; leucina, lisina, treonina y valina (desechamos el triptófano por ser casi igual al referido en la proteína FAO). Se procede entonces a calcular los cocientes dividiendo la cantidad de cada aminoácido limitante de la gluteína entre la cantidad referida para el mismo aminoácido en la proteína FAO:

$$\begin{array}{ll} \text{Leu: } 68,1/70 = 0,97 & \text{Lis: } 17,1/55 = 0,31 \\ \text{Tre: } 24,1/40 = 0,60 & \text{Val: } 42,2/50 = 0,84 \end{array}$$

Puede observarse que el menor cociente corresponde al aminoácido lisina, que será por tanto, el aminoácido primer limitante y el valor biológico de la gluteína será :

$$0,31 \cdot 100 = 31 \%$$

Resulta obvio que la calidad de una proteína será mayor mientras mayor sea su valor biológico, aunque debe señalarse que para determinar con precisión la calidad de una proteína debe considerarse, además, su digestibilidad.

Digestibilidad de las proteínas

Para que una proteína pueda aportar al organismo todos sus aminoácidos deben ser de fácil digestibilidad, es decir, sus enlaces peptídicos deberán ser escindidos por las enzimas proteolíticas de la digestión, de modo que, los aminoácidos constituyentes puedan ser absorbidos, pasar a la sangre y alcanzar los diferentes tejidos (ver capítulo 10).

La digestibilidad se calcula por la fracción porcentual del nitrógeno ingerido (NI) que es absorbido (NA):

$$\text{Digestibilidad} = \text{NA/NI} \cdot 100$$

Es claro, entonces, que la calidad de una proteína está determinada por su valor biológico y su digestibilidad.

En la tabla 15.18 se presenta el valor biológico (VB) y de digestibilidad (D) para un grupo de proteínas contenidas en diferentes alimentos.

Tabla 15.18. Valor biológico y digestibilidad de las proteínas de algunos alimentos.

Alimento	Valor biológico (VB)	Digestibilidad (D)
Arroz pulido	64	97,9
Maíz (grano)	59,4	90,3
Trigo integral	64,7	90,9
Papa	66,7	89,0
Frijoles blancos	66,1	66,2
Frijoles negros	64,3	65,3
Frijoles colorados	45,5	77,9
Garbanzos	74	86
Lentejas	44,6	85
Chícharos	63,7	87,6
Soya	72,8	90,5
Carne de res	74,3	99,2
Pollo	74,3	99,2
Cerdo	74	-
Pescado	76	85
Moluscos y crustáceos	81	-

Acción suplementaria de las proteínas

Cuando una mezcla de dos o más proteínas incompletas aportan los aminoácidos esenciales en las cantidades requeridas, ya que una contiene los aminoácidos faltantes a la otra, se dice que presentan acción suplementaria, de manera que el valor biológico de la mezcla es superior al promedio de los valores biológicos de cada proteína de la mezcla por separado. Este efecto resulta de gran importancia en la dieta de vegetarianos estrictos e incluso en la alimentación de algunos pueblos.

Los glúcidos en la dieta humana

Aunque los glúcidos son dispensables, esto es, no existe un glúcido que sea un requerimiento para el ser humano, debe ingerirse al menos una cantidad de glúcido diaria en la dieta para evitar una complicación metabólica, la cetosis. Se debe aclarar, que aunque para algunos, la vitamina C es un glúcido indispensable, en realidad no puede considerarse así, ya que aunque estructuralmente la vitamina C es un derivado glucídico, no se ingiere con los glúcidos de la dieta y por tanto desde el punto de vista nutricional no constituye un requerimiento glucídico.

Los glúcidos que ingerimos en la dieta son de dos tipos principales: homopolisacáridos, principalmente el almidón y en menor cuantía el glucógeno y los disacáridos: sacarosa y lactosa; la maltosa se forma en el intestino por degradación del almidón. El ser humano ingiere muy pocos monosacáridos libres.

Es importante la ingestión de glúcidos no digeribles, las fibras dietéticas, como la celulosa, la hemicelulosa, entre otras, que no aportan ni sustancia ni energía pero cumplen una importante función digestiva; Aumentan el bolo fecal, incrementan el peristaltismo intestinal y por ello previenen la constipación, las hemorroides, el cáncer de colon y otras afecciones intestinales.

En una dieta balanceada la mayor cantidad de energía la deben aportar los glúcidos, principalmente el almidón que se obtiene por la ingestión de distintos alimentos como los cereales (arroz, trigo y otros), los derivados del trigo (pan, galleta, pastas), viandas (papa, malanga, etc.). Es recomendable la ingestión de fibras dietéticas (frutas y vegetales). Se recomienda una ingesta mínima de sacarosa que por su acción edulcorante se encuentra en altas cantidades en dulces, helados, pasteles y repostería en general. Al final del capítulo se brindarán las recomendaciones dietéticas para una dieta balanceada y saludable.

Los lípidos en la dieta humana

Los lípidos aportan energía al organismo. Existen requerimientos dietéticos de los lípidos, los ácidos grasos esenciales y las vitaminas liposolubles. Los ácidos grasos esenciales son los ácidos poliinsaturados: linoleico, linolénico y araquidónico (ver capítulo 9). Las vitaminas liposolubles son la vitamina A, las vitaminas D, las vitaminas K y las vitaminas E que serán tratadas más adelante en el tópico de vitaminas en este capítulo.

Los principales lípidos que se ingieren en la dieta, alrededor de 90 %, son los triacilglicérols (TAG) que se ingieren en mantecas, aceites, mantequillas y en la grasa animal.

La recomendación dietética más importante con relación a los lípidos es la no ingesta o ingesta mínima de grasa saturada, una cantidad discreta de poliinsaturada (que garantice los ácidos grasos esenciales) y la mayoría en forma de grasa monoinsaturada. La grasa saturada aumenta los niveles sanguíneos de colesterol en tanto que la ingestión de grasa insaturada los disminuye. La grasa animal, grasa saturada, es rica en colesterol y como se sabe, los niveles elevados de colesterol en sangre están asociados con la aparición de la aterosclerosis (ver capítulo 9).

Vitaminas en la dieta humana

Las vitaminas son nutrientes con acción reguladora. En 1912, *Casimiro Funk* postuló el concepto de vitamina de la siguiente forma:

1. Las vitaminas no pueden ser sintetizadas, al menos en cantidades suficientes, por el organismo animal y deben ser aportadas mediante la dieta.
2. Las vitaminas se encuentran en cantidades muy pequeñas en los alimentos
3. Cuando se encuentran ausentes de la dieta, o cuando su absorción es deficiente, se produce una determinada enfermedad carencial.

Clasificación de las vitaminas

Las vitaminas se clasifican por su solubilidad en solventes acuosos (polares) o en solventes lipídicos (apolares) en: vitaminas hidrosolubles y vitaminas liposolubles.

Las vitaminas hidrosolubles son:

1. Complejo vitamínico B:
 - a) Tiamina o vitamina B₁
 - b) Riboflavina o vitamina B₂
 - c) Niacina (ácido nicotínico o nicotinamida)
 - d) Piridoxina o vitamina B₆
 - e) Biotina
 - f) ácido fólico
 - g) Cobalamina o vitamina B₁₂
 - h) ácido pantoténico
 - i) ácido lipoico
2. ácido ascórbico o vitamina C

Las vitaminas liposolubles son:

1. Retinol o vitamina A
2. Ergocalciferol y colecalciferol o vitaminas D
3. Tocoferoles o vitaminas E
4. Naftoquinonas antihemorrágicas o vitaminas K

Las vitaminas hidrosolubles cumplen, en general, funciones coenzimáticas. En el capítulo 6 el lector podrá profundizar en la acción coenzimática de estas vitaminas.

La cantidad precisa de cada vitamina que cubre las necesidades diarias del ser humano es difícil de determinar por las variaciones individuales a que está sujeta. Las dosis recomendadas por el comité de expertos FAO/OMS se han basado en las estimaciones de las cantidades a ingerir diariamente de cada vitamina, que brinden la seguridad de no desarrollar un estado de hipovitaminosis, para todos los sujetos.

En la tabla 15.19 se presentan las funciones coenzimáticas, las fuentes, dosis recomendada y enfermedades carenciales para cada vitamina hidrosoluble.

Tabla 15.19. Funciones coenzimáticas, dosis recomendada, principales fuentes de las vitaminas hidrosolubles y enfermedades carenciales que se produce por sus déficit.

Vitamina	Forma coenzimática	Dosis recomendada	Fuentes naturales	Enfermedad carencial
Tiamina	Pirofosfato de tiamina (PPT)	Adultos 1,2 mg Niños 0,5 a 1mg	Hígado, corazón, riñón, pan integral, cereales enteros	Beriberi (polineuritis con debilidad muscular)
Riboflavina (B ₂)	FMN y FAD	Adultos 1 a 2 mg Niños menor cantidad	Hígado, corazón, leche, huevos, levadura	Glositis, queilosis, dermatitis seborreica, vascularización de la córnea
Niacina	NAD, NADP	Adultos 1 a 1,5 mg Niños 0,3 a 0,9 mg 69 mg de triptófano equivalen a 1 mg de niacina	Pescado, vísceras, cereales enteros, legumbres	Pelagra (enfermedad de las 3D), síntomas: demencia, diarrea, dermatitis.
Piridoxina o Vit B ₆	Fosfato de piridoxal	Adultos 2mg Niños 1mg Embarazo 2,5 mg	Hígado, maní, plátanos, cereales enteros	Retardo del crecimiento, anemia microcítica hipocrómica, acrodinia
Biotina	Biocitina	No se han establecido	Yema de huevo, leche, riñon, hígado, levadura. (fuente principal es la flora bacteriana intestinal).	Se presenta por tratamientos prolongados con antibióticos; cursa con anorexia, dermatitis, dolores musculares

Tabla 15.19. (continuación)

Vitamina	Forma coenzimática	Dosis recomendada	Fuentes naturales	Enfermedad carencial
ácido fólico	FH ₂ y FH ₄	200 µg 2da. mitad del embarazo 400 µg	Hígado, riñón, levadura, legumbres (se destruye por cocción o conserva enlatada)	Anemia macrocítica
Cobalamina	Cofactor B ₁₂	2 µg Embarazo 3 µg	Leche, carne, huevos, hígado, riñones	Anemia megaloblástica, neuropatía periférica, aciduria metilmalónica, Anemia perniciosa si se debe a carencia de factor intrínseco
ácido pantoténico	Forma parte de la CoA	5 a 10 mg	Hígado, yema de huevo, carne, levadura	No detectado estado carencial. Se provoca si se administra ω metil pantoténico, antagonista vitamínico, cursa con diarreas, alopecia, despigmentación de la piel
ácido lipoico	Acción coenzimática	No se ha demostrado necesidad de aporte	Amplia variedad de productos naturales	No se ha detectado estado carencial en animales superiores
ácido Ascórbico Vitamina C	No como coenzima, pero interviene en procesos de síntesis de colágeno, acción antioxidante	Adultos 30 mg Niños 20 mg embarazo y lactancia 50 mg	En guayaba, cítricos, melón, col cruda, tomate y otras verduras	Escorbuto. Se manifiesta por hemorragias en encías, mala cicatrización de heridas, inflamación, hemorragias puntiformes en folículos pilosos

A menudo se combinan las carencias de varias vitaminas e incluso minerales. Así el déficit combinado de ácido fólico, hierro, vitamina B₁₂ y ácido ascórbico es más frecuente que el déficit aislado de cualquiera de estos factores.

En la tabla 15.20 se presenta la acción principal, la dosis recomendada y las fuentes de las vitaminas liposolubles y estado carencial provocado por sus déficit. En caso de presentarse cuadro de hipervitaminosis también se señala.

Tabla 15.20. Función, dosis recomendada, principales fuentes de las vitaminas liposolubles y enfermedades carenciales provocadas por sus déficit.

Vitamina	Función	Dosis recomendada	Fuentes	Estado carencial/ hipervitaminosis
Vitamina A	Interviene en la visión de la luz tenue que se genera en los bastones de la retina, Participa en el crecimiento y la reproducción	Adultos 600 a 750 μ g (2000 a 2500 IU) Niños 350 μ g Lactancia 859 μ g	Mantequilla, yema de huevo. Son fuentes de β caroteno (pro vitamina A): Zanahoria, Calabaza, Remolacha, entre otros	Ceguera nocturna. Alteraciones de la conjuntiva, hiperqueratosis en la piel, se afecta el crecimiento en los niños En la hipervitaminosis se presenta pérdida del apetito, irritabilidad, dolores de cabeza y fragilidad ósea
Vitaminas D: Ergocalciferol o Vit D ₂ y Colecalciferol o Vit D ₃	Promueve la absorción de calcio y fósforo en el intestino.	Adultos 2,5 μ g Niños 10 μ g (400 UI) Embarazo y Lactancia 10 μ g	Aceite de hígado de bacalao. Leches que son enriquecidas con esta vitamina. En países tropicales se sintetiza por la luz ultravioleta en la piel a partir de un derivado del colesterol	Raquitismo en los niños y en los adultos osteomalacia, por descalcificación de los huesos.
Vitaminas E (Tocoferoles)	Antioxidante. Protectora contra agentes oxidantes	Hombres 10 mg Mujeres 6 mg Embarazo o lactancia el doble	Aceites vegetales, huevos, mantequilla, la lechuga	Puede presentarse hemólisis, trastornos de la fertilidad, alteraciones dérmicas.
Vitaminas K Filoquinona (K ₁) Farnoquinona (K ₂) Menadiona (K ₃) preparado comercial	Antihemorrágica Resulta necesaria para la activación de la protrombina	No existe dosis recomendada, su fuente principal es la flora bacteriana intestinal en individuos con problemas de absorción 40 mg	Los vegetales verdes: lechuga, col, espinaca, etc. En el ser humano la fuente principal es la flora intestinal	Síndrome hemorrágico. En recién nacidos puede presentarse pues carecen de flora intestinal. Se puede presentar después de tratamientos prolongados con antibióticos

Los minerales en la dieta humana

Los minerales son nutrientes fundamentales pues están relacionados con disímiles e importantes funciones biológicas. La mayoría de los minerales constituyen requerimientos obligados del ser humano ya que el mismo está obligado a obtenerlos de la dieta.

Clasificación de los minerales

Los minerales se clasifican de acuerdo a la cuantía de sus requerimientos diarios en:

1. Macroelementos o elementos principales, que son los minerales cuyos requerimientos diarios exceden los 100 mg, como el sodio, el cloro, el potasio, magnesio, entre otros.
2. Oligoelementos o elementos trazas, que son aquellos minerales cuyos requerimientos diarios son del orden de microgramos o de algunos miligramos como el zinc, hierro, cobre, yodo, entre otros.

Debe tenerse presente que las cifras que se dan como límites para esta clasificación, no son inflexibles, ya que no puede considerarse válida para todas las condiciones; sin embargo resultan útiles como criterio práctico para todo lo que concierne a las consideraciones nutricionales.

Funciones de los minerales

Los minerales cumplen variadas funciones en el organismo, como son:

1. Mantienen la dureza y rigidez de ciertos tejidos, como los huesos y los dientes, los cuales poseen un elevado contenido mineral, especialmente de calcio y fósforo.
2. Ciertos minerales se encuentran formando parte de componentes bioquímicos importantes, que desempeñan funciones específicas, tal es el caso del hierro en la hemoglobina y otras hemoproteínas y del yodo en las hormonas tiroideas.
3. Participan en el mantenimiento de la presión osmótica de los líquidos corporales, como el sodio, cloro y potasio.
4. Intervienen en la acción de determinadas enzimas, bien porque contribuyan a estabilizar la conformación del centro activo, o formando parte de un complejo terciario enzima-mineral-sustrato, o modificando la estructura del sustrato: el cinc, el magnesio, el cobre y el manganeso son ejemplos de minerales que participan en este tipo de función.
5. Contribuyen al mantenimiento del equilibrio ácido-básico. El fosfato y el bicarbonato son ejemplos de este tipo de minerales ya que constituyen soluciones amortiguadoras del pH de la sangre.
6. Proveen un medio apropiado para la actividad celular. En la excitabilidad de las células nerviosas intervienen el sodio, el potasio y el calcio; este último interviene también en la contracción muscular así como en el proceso de coagulación sanguínea y en algunos mecanismos de regulación enzimática.

En la tabla 15.21 se presentan los requerimientos diarios para lactantes, niños, adolescentes y adultos de los macroelementos.

Tabla 15.21. Requerimientos (mg/día) de los macroelementos.

	Edad	Cloro	Sodio	Potasio	Calcio	Fósforo	Magnesio
Lactantes	0-0,5	275-700	115-350	350-925	400	300	40
	0,6-1	400-1 200	250-750	425-1 275	600	500	60
Niños	1-3	500-1 500	325-975	550-1 650	800	800	80
	4-6	700-2 100	450-1350	775-2 325	800	800	120
	7-10	925-2 775	600-1800	1 000-3 000	800	800	170
Adolescentes	11-14	1 400-4 200	900-2 700	1 525-4 575	1 200	1 200	280
	15-18	1 400-4 200	900-2 700	1 525-4 575	1 200	1 200	300-400
Adultos	> 18	1 700-5 100	1 100-3 300	1 875-5 625	800	800	280-350

En la tabla 15.22 se presentan las fuentes principales de varios macroelementos.

Tabla 15.22. Fuentes principales y funciones de algunos macroelementos.

Macroelemento	Funciones	Fuentes	Alteraciones por defecto o exceso
Cloro	Equilibrio hidromineral y ácido-básico Se intercambia con el ión bicarbonato en la sangre en el mantenimiento del pH sanguíneo	Sal de mesa y en la mayor parte de los alimentos	El déficit se puede presentar en lactantes alimentados sin sal. De manera secundaria a vómitos, tratamiento con diuréticos e insuficiencia renal
Sodio	Equilibrio hidromineral y ácido-básico Principal catión extracelular	Sal de mesa y mayoría de los alimentos	La hiponatremia se puede presentar como complicación en diarreas o cetosis, por iatrogenia en tratamiento de hidratación sin adecuado suministro de este mineral.
Potasio	Equilibrio hidromineral. Principal catión intracelular	El tomate, los cítricos, la guayaba, los plátanos	Hipopotasemia se puede presentar en diarreas intensas, diabetes mellitus y tratamiento con diuréticos
Calcio	La mayoría formando los huesos y dientes, participa también en coagulación de la sangre, excitabilidad de células nerviosas, contracción muscular, como segundo mensajero de la acción hormonal	Leche, cereales, legumbres, nueces, vegetales	La hipocalcemia provoca tetania. La hipercalcemia provoca debilidad muscular, trastornos mentales y pueden formarse cálculos renales
Fósforo	Forma parte de nucleótidos Importante en el metabolismo glucídico. Forma, con el calcio, la hidroxiapatita de la estructura de huesos y dientes. Actúa como buffer de la sangre	En todos los alimentos de origen animal y vegetal	No es frecuente la hipofosfatemia. Puede presentarse por alimentación parenteral sin adecuado suministro del mineral o cuando se ingiere dióxido de aluminio o carbonato de calcio que afecta su absorción intestinal
Magnesio	Interviene como cofactor en reacciones enzimáticas Fundamental en músculo esquelético y cardíaco, su equilibrio con el calcio, para su normal funcionamiento	Hortalizas de hojas verdes por su contenido en clorofila	Su déficit provoca una tetania parecida a la del calcio. Además su carencia, se presenta con vómitos persistentes, alcoholismo, mala absorción, hidratación parenteral. Su exceso se acompaña de vómitos, diarreas, náuseas

Entre los microelementos o elementos trazas se encuentran el hierro, yodo, manganeso, selenio, fluor, cinc, cobre, cromo. En la tabla 15.23 se presentan los requerimientos diarios de los microelementos.

Tabla 15.23. Requerimientos (mg/día) de los microelementos.

	Edad (mg)	Hierro (mg)	Iodo (mg)	Cinc (mg)	Cobre (mg)	Manganeso (mg)	Fluor (mg)	Cromo (µg)	Selenio (µg)	Molibdeno (µg)
Lactantes	0-0,5	6	40	5	0,4-0,6	0,3-0,6	0,1-0,5	10-14	10	15-30
	0,6-1	10	50	5	0,6-0,7	0,6-1,0	0,2-1,0	20-60	15	20-40
Niños	1-3	10	70	10	0,7-1,0	1,0-1,5	0,5-1,5	20-80	20	25-50
	4-6	10	90	10	1,0-1,5	1,5-2,0	1,0-2,5	30-120	20	30-75
	7-10	10	120	10	1,0-2,0	2,0-3,0	1,5-2,5	50-200	30	50-150
Adolescentes	11-14	12-15*	150	12	1,5-2,5	2,0-5,0	1,5-2,5	50-200	40	75-250
	15-18	12-15*	150	12	1,5-2,5	2,0-5,0	1,5-2,5	50-200	50	75-250
Adultos	> 18	10-15*	150	12-15 ^{&}	1,5-3,0	2,0-5,0	1,5-4,0	50-200	55 [^]	75-250

*Los requerimientos en el sexo femenino corresponden a las cifras mayores en cada caso.

& La cifra mayor corresponde al sexo masculino.

[^] En los hombres la dosis recomendada es de 70 µg/día.

Aunque los requerimientos son de unos pocos miligramos o incluso del orden de microgramos, el déficit de algunos de estos elementos se constata con bastante frecuencia en la clínica.

En la tabla 15.24 se presentan las funciones, principales fuentes y alteraciones por déficit o exceso de los elementos trazas.

Tabla 15.24. Funciones, principales fuentes y alteraciones por defecto o exceso de los elementos trazas.

Microelemento	Función	Fuentes	Alteración por defecto o exceso
Hierro	Forma parte de hemoglobina, mioglobina, citocromos.	Carne (formando hemo, mejor absorción), Granos secos (en este caso el mineral está en forma inorgánica y debe acompañarse de frutas frescas ya que es necesaria la Vit C para su absorción)	Déficit provoca anemia ferripriva hipocrómica microcítica. Exceso, hemocromatosis que puede provocar disfunción hepática, pancreática y cardíaca.
Yodo	Forma parte de las hormonas tiroideas	Pescado de mar, agua corriente y sal de mesa yodada	Déficit, en niños cretinismo, en adultos bocio endémico con hipotiroidismo y mixedema. En exceso, tirotoxicosis y bocio.
Cobre	Forma parte de cuproproteínas como citocromo oxidasa, aminooxidasa, superóxido dismutasa, tirosinasa y otras	Hígado de ternera y cordero, ostras, pescado, nueces, frutas, verduras frescas	Déficit: por baja ingestión o malabsorción o por enfermedad de Menkes, se presenta fragilidad en arterias, desmineralización de huesos, anemia, desmielinización de nervios. Exceso: se acumula en diferentes tejidos como en enfermedad de Wilson.

Tabla 15.24. (continuación)

Microelemento	Función	Fuentes	Alteración por defecto o exceso
Cromo	Relacionado con el factor de tolerancia a la glucosa (GTF) importante en la acción de la insulina	Carne, hígado, levadura de cerveza, cereales enteros, queso, nueces	Déficit: Intolerancia a la glucosa. Exceso: intoxicación con vómitos, náuseas, diarreas.
Cinc	Cofactor de varias enzimas como anhidrasa carbónica, fosfatasa alcalina, carboxipeptidasa, etanol deshidrogenasa, ADN y ARN polimerasas y otras	Leche, huevo, pescado, hígado y carne	Déficit: Retardo del crecimiento, infantilismo sexual, disomía, hipogeusia, anorexia, pérdida de peso y depresión psíquica. Exceso: hipercinuria con vómitos, irritación gastrointestinal, cirrosis.
Manganeso	Cofactor de varias metaloenzimas como fosfotransferasas, arginasa, peptidasas, y otras.	Numerosos alimentos	Déficit: No reportado. Los alimentos cubren los requerimientos. Exceso: síntomas psicóticos y parkinsonismo.
Flúor	Incrementa dureza de huesos y dientes. Previene caries dentales	Agua enriquecida con este mineral	Déficit: Aparición de caries dentales y osteoporosis Exceso: Fluorosis dental
Cobalto	Componente de la vitamina B ₁₂	Alimentos de origen animal	Déficit: Cuadro similar al déficit de la vit. B ₁₂ .
Selenio	Presente en selenoproteínas como glutatión oxidasa. Interviene en sistema inmune, formación de semen y defensa antioxidante del organismo.	Varios vegetales en dependencia de contenido de este mineral en suelo.	Deficiencia: Cardiomiopatía, enfermedad cardiovascular y carcinogénesis. Exceso: irritabilidad, dermatitis, alopecia.
Molibdeno	Componente de varias enzimas como xantina oxidasa, aldehído oxidasa, sulfito oxidasa y otras	Carne, leche, hígado, riñón, vegetales (depende de composición del suelo)	No se refiere enfermedad ni por defecto ni por exceso, solo déficit secundario a nutrición parenteral

Recomendaciones dietéticas

Estas recomendaciones son del Comité de Expertos FAO/OMS para conservar la salud y evitar enfermedades crónicas no transmisibles.

Para evitar las afecciones carenciales o por exceso y prevenir la obesidad, la aterosclerosis, la hipertensión, la diabetes mellitus y otras enfermedades crónicas no

transmisibles, se recomienda por el Comité de Expertos FAO/OMS que la dieta se conforma con arreglo a las indicaciones siguientes:

1. Calcular los requerimientos energéticos reales del individuo de acuerdo con su actividad física. Aportar la energía necesaria para mantener el peso ideal para la talla en los niños y en los adultos para mantener el valor del índice de masa corporal (IMC) entre 18,2 y 25. El $IMC = \text{Peso en kg}/(\text{talla en metros})^2$.
2. Garantizar el aporte de los requerimientos de vitaminas y minerales.
3. Cubrir los requerimientos energéticos del individuo, según la distribución porcentual siguiente:

	Límite inferior (%)	Límite superior (%)
Total de glúcidos	55	75
Glúcidos complejos (almidón)	50	75
Azúcares refinados (sacarosa)	0	10
Total de lípidos	15	30
Saturados	0	10
Poliinsaturados	3	7
Monoinsaturados	el resto	
Proteínas totales	10	15

4. Tener además en cuenta las restricciones y recomendaciones siguientes:

	Límite inferior (%)	Límite superior (%)
Sal	No definido	6 g/día
Colesterol	0	300 mg/día
Fibras dietéticas	12 g/día	24 g/día
Frutas y hortalizas	400 g/día	

Además ingerir leguminosas, frutas secas y semillas 30g/día como parte de los 400 g/día de las frutas y hortalizas.

Alteraciones nutricionales

Cuando se revisaron las vitaminas y los minerales en este capítulo se analizaron alteraciones nutricionales provocadas por el déficit o el exceso de dichos nutrientes. La obesidad es también una alteración nutricional por exceso y se trata en el capítulo 9. A manera de ejemplo y por la trascendencia que tienen por su incidencia en países del tercer mundo dedicaremos la atención al kwashiorkor y al marasmo, ambas patologías se deben a déficit proteico-calórico, en el primer caso hay predominio del déficit proteico y en el segundo caso del déficit calórico.

Kwashiorkor

El kwashiorkor es una enfermedad nutricional caracterizada por retardo marcado del crecimiento, anemia, hipoproteinemia frecuentemente acompañada de edemas, infiltración de grasa del hígado, seguida de fibrosis. A menudo se observa atrofia del tejido acinar del páncreas, diarreas fermentativas causadas por afectación de la mucosa intestinal y esteatorrea.

La pérdida de las secreciones pancreáticas impide la utilización de las escasas cantidades de proteínas de la dieta, lo cual agrava el déficit proteico. El daño renal presente, incrementa la eliminación de aminoácidos por la orina. Esta enfermedad se suele acompañar de

despigmentación del pelo. Puede existir deficiencia de vitamina A que conduce a la ceguera.

El kwashiorkor se presenta en niños que ingieren casi exclusivamente glúcidos, alimentos que contienen almidón y muy poca proteína, la cual es, además, de baja calidad, como: bananina, tortas de maíz, de yuca, etcétera.

Los síntomas responden adecuadamente a la de una dieta rica en proteínas de alta calidad. Estos niños son susceptibles de padecer infecciones, y pueden morir como consecuencia de ellas. Se considera al kwashiorkor como el problema nutricional principal del mundo, particularmente del tercer mundo.

Marasmo nutricional

Esta enfermedad es ocasionada por una alimentación pobre tanto en proteínas como en contenido energético; pero predomina la deficiencia calórica. Aunque puede presentarse a cualquier edad, es más frecuente que aparezca durante el primer año de vida, a consecuencia de una lactancia prolongada sin la suplementación de otros alimentos.

Se constata una acentuada pérdida de peso y disminución notable del tejido subcutáneo, muscular y pániculo adiposo. Todo ello es posible constatarlo por la simple inspección o por la palpación: los glúteos están severamente reducidos, los omóplatos salientes, el pecho es pequeño, el abdomen se encuentra distendido. En los brazos y las piernas los huesos se hacen visibles y aparecen cubiertos por una delgada capa de piel arrugada, la fascie adquiere la apariencia de viejo, fascie senil. Se observan, además, trastornos psicomotores.

El tratamiento de estos niños consiste básicamente en una dieta que les garantice el aporte de los requerimientos calóricos y proteínicos, además de corregir o atenuar las complicaciones que puedan coexistir con la enfermedad nutricional.

Resumen

El ser humano depende de una continua adquisición de compuestos exógenos, que aporten sustancia y energía, para el crecimiento, desarrollo y normal mantenimiento de la vida y que obtiene por medio de los alimentos de la dieta.

Los nutrientes contenidos en los alimentos, son los glúcidos (o carbohidratos), los lípidos, las proteínas, los minerales, las vitaminas y el agua. Los 3 primeros aportan sustancia y energía, los 3 últimos no aportan energía pero cumplen importantes funciones metabólicas en el organismo.

El ser humano precisa de obtener, cada día, determinada cantidad de energía para el mantenimiento de los procesos vitales, para su desarrollo y crecimiento y para la realización de una actividad física adecuada. La cantidad de energía que requiere cada individuo depende de su TMB y de la actividad física que desarrolle. La TMB es la necesidad de energía que el individuo requiere para el mantenimiento de los procesos vitales en condiciones de reposo absoluto.

Los glúcidos y las proteínas aportan 4 kcl/g y los lípidos 9 kcl/g al ser degradados por el organismo.

Las proteínas cumplen función reparadora en el organismo, aportan el N metabólicamente útil, son fuentes carbonadas y también aportan energía. Las proteínas se precisan desde el punto de vista cuantitativo ya que toda persona debe ingerir una cierta cantidad de proteínas por día (dosis inócua), que depende de la edad y el sexo. Además, las proteínas se requieren desde el punto de vista cualitativo ya que ellas deben aportar los aminoácidos esenciales en las cantidades requeridas por el organismo lo que se expresa por su valor biológico. El valor biológico corres-

ponde, por tanto, al grado de eficiencia de una proteína para satisfacer las necesidades del organismo con relación a su contenido en los aminoácidos esenciales. El valor biológico de una proteína se determina por el método del cómputo o score^f por comparación de la proteína en cuestión con una proteína de referencia, la proteína FAO, respecto a la cantidad de aminoácidos esenciales. La calidad de una proteína está determinada por su valor biológico y por su digestibilidad. La mezcla de proteínas incompletas puede presentar un valor biológico superior al promedio de los valores biológicos de cada proteína por separado de la mezcla y en ese caso se pone de manifiesto la acción suplementaria de las proteínas.

Los glúcidos aportan energía y constituyen fuente carbonada para el organismo. Aunque son dispensables, su no inclusión en la dieta provoca alteraciones metabólicas.

Los glúcidos aportan la mayoría de la energía en la dieta humana. Se recomienda que la ingesta glucídica debe ser mayoritariamente de almidón, escasa en sacarosa y debe contener fibras dietéticas que cumplen importantes funciones intestinales.

Los lípidos cumplen la función de aporte energético en la dieta humana. Deben ingerirse los lípidos esenciales que son los ácidos grasos esenciales y las vitaminas liposolubles. La recomendación con relación a la ingestión de lípidos de la dieta es que no se ingieran grasas saturadas o se limite su ingesta, algo de grasas poliinsaturadas y la mayoría de grasas monoinsaturadas. Las grasas saturadas de origen animal son ricas en colesterol por lo que deben ser limitadas en la dieta.

Las vitaminas son nutrientes reguladores, muchas de las hidrosolubles cumplen función coenzimática. El déficit de estas vitaminas provoca enfermedades carenciales. Las vitaminas liposolubles cumplen importantes funciones biológicas. Su déficit ocasiona enfermedades carenciales y en algunos casos también se provoca una enfermedad por su exceso.

Los minerales son nutrientes reguladores que cumplen funciones diversas y fundamentales en el organismo humano: le confieren dureza a huesos y dientes, mantienen la presión osmótica en sangre y otros fluidos biológicos, forman parte de importantes moléculas, intervienen como cofactores enzimáticos, algunos participan como amortiguadores del pH, otros intervienen en la contracción muscular, en la excitabilidad nerviosa o como segundos mensajeros de la acción hormonal.

El kwashiorkor y el marasmo son enfermedades nutricionales por déficit proteico-calórico, en el primer caso a predominio del déficit proteico, se presenta con retardo del crecimiento, edemas, despigmentación de la piel y el cabello y responde a la dieta con alto contenido en proteínas de buena calidad. En el segundo caso el predominio es de déficit calórico, hay pérdida del panículo adiposo, fascie senil, se marcan los huesos de brazos y piernas apenas cubiertos por una capa delgada de piel arrugada; el tratamiento consiste en dietas que le garanticen el aporte de los requerimientos calóricos y proteícos.

Ejercicios

1. Exponga los conceptos de dieta, alimento y nutriente.
2. Cuáles son las funciones generales de los nutrientes?
3. Qué es tasa de metabolismo basal (TMB) y de qué depende?
4. De qué dependen los requerimientos energéticos diarios del ser humano?
5. Mencione las kcal/g que se obtienen por el catabolismo de glúcidos, proteínas y lípidos?

6. Por qué se dice que las proteínas se requieren cuantitativa y cualitativamente?
7. Qué es valor biológico de una proteína y cómo se determina por el método del cómputo o *score f*?
8. Cómo se determina la digestibilidad de las proteínas?
9. Cómo puede expresarse la calidad de una proteína?
10. Qué se entiende por acción suplementaria de las proteínas?
11. Qué funciones cumplen las vitaminas y cómo se clasifican?
12. Enumere las vitaminas hidrosolubles y diga la enfermedad carencial que provoca su déficit.
13. Mencione las vitaminas liposolubles diga la enfermedad carencial que provoca su déficit.
14. Qué funciones cumplen los minerales y cómo se clasifican?
15. Enumere los macroelementos y mencione las enfermedades que provoca su déficit y su exceso.
16. Enumere los microelementos y mencione las enfermedades que provoca su déficit y su exceso.
17. Compare el kwashiorkor y el marasmo desde el punto de vista de su causa y de sus manifestaciones clínicas.

Bibliografía

- Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulman GI, Kahn BB (2001): Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 409:729-33 [Medline].
- Ahima RS, Flier JS.(2000): Leptin . *Ann Rev Physiol* 62:413-37 [ISI][Medline].
- Ailhaud G, Hauner H.(1998): Development of white tissue. In: Handbook of Obesity (1st ed.) edited by Bray GA, Bouchard C, and James WPT. New York: Dekker, p. 359-78. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD (1983): *Molecular Biology of the cell*. Garland Publishing Inc.
- Alberty RA (1956): Enzyme kinetics. *Advan Enzymol* 17:1-36.
- Allen GC, Kornberg A (1993): Assembly of primosome of DNA replication in Escherichia coli. *J Biol Chem* 268:19204-9.
- Andersson K, Gaudiot N, Ribière C, Elizalde M. Giudicelli Y, Arner P (1999): A nitric oxide-mediated mechanism regulates lipolysis in human adipose tissue in vivo. *Br J Pharmacol* 126: 1639-45 [Abstract/Free Full Text].
- Awad AB, Fink CS (2000): Phytosterol as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. *J Nutr* 130: 2127-30.
- Ayala F.(1978): *The mechanisms of evolution*: A Scientific American Book. W. H. Freeman and Co.
- Baile CA, Della-Fera MA. Martin RJ (2000): Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nutr* 20:105-27 [ISI][Medline].
- Balbuider E, Waldren C (1991): A review of DNA metabolism in Escherichia coli. *Cell Biol Rev* 25:105-55.
- Bates CJ (1995): Vitamin A. *Lancet* 345: 31.
- Bear DG, Peabody DS (1988): The E coli rho protein: an ATPase that terminates transcription. *Trends Biochem Sci* 13:343-47.
- Beckmann H, Chen JL, O'Brien T, Tjian R (1995): Coactivator and promoter-selective properties of RNA polymerase I TAFs. *Science* 270:1506-9.
- Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (1999): *Tratado de Pediatría de Nelson*. 15 edición. McGraw-Hill- Interamericana, 3 tomos.
- Bell, S. P. y Dutta, A.(2002): DNA Replication in Eukaryotic Cells. *Ann. Rev. Biochem.* 71: 333-374.

- Berg J.M.; Tymoczko J.L.; Stryer L (2002): Biochemistry 5th Ed., W.H. Freeman and Co. eds en VRL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>.
- Bjork GR, Ericson JV, Gustafson CED, Hagervall TG, Jonson YH, Wilstrom PM (1987): Transfer RNA modification. *Ann Rev Biochem* 56: 263-87.
- Bjorklund S, Kim Y (1996): Mediator of transcriptional regulation. *Trends Biochem Sci* 21:335-37.
- Björntorp P (1996): The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes* 20: 291-302, [ISI][Medline].
- Blackburn EH (1984): The Molecular Structure of Centromeres and Telomeres. *Ann Rev Biochem* 53:163-94.
- Blackburn EH (1992): Telomerases. *Ann Rev Biochem* 61:113-29.
- Bockaert J, Roussignol G, Bécamel C, Gavarini S, Joubert L, Dumuis A, Fagni L y Marin P (2004): GPCR-interacting proteins (GIPs): nature and functions. *Biochem Soc Transac* ; 32:851-855.
- Bond JS, Butler PE (1987): Intracellular proteases. *Ann Rev Biochem* 56:333-34.
- Boone C, Mourot J, Grégoire F and Remacle C (2000): The adipose conversion process: regulation by extracellular and intracellular factors. *Reprod Nutr Dev* 40:325-58, [ISI][Medline].
- Boyer P.(1997): The ATP synthase, a splendid molecular machine . *Ann Rev Biochem* 66: 717-49.
- Branda RF (1996): Folic acid deficiency . In Craighead JM (ed): *Pathology of Environmental and Occupational Disease*. St. Louis, Mosby.
- Breathnach R Chambon P(1981): Organization and Expression of Eukaryotic Split Genes Coding for Proteins. *Ann. Rev. Biochem.* 50:349-83.
- Bredt DS, Snyder SH (1994): Nitric oxide: A physiological messenger molecule. *Ann Rev Biochem* 63: 175.
- Breitbart RE, Andreadis A, Nadal-Ginard B (1987): Alternative splicing: a ubiquitous mechanism for the generation of multiple proteins isoforms from single genes. *Ann Rev Biochem* 56:467-95.
- Brewster RQ, McEwen WE (1966): *Química Orgánica*. La Habana Ed. Revolucionaria.
- Brown PH, Tiley LS, Cullen BR (1991): Effect of RNA secondary structure on polyadenylation site selection. *Gene Develop* 5:1277-84.
- Brynildsen MP, Wong WW, y Liao JC (2005): Transcriptional regulation and metabolism. *Biochem Soc Transac* ; 33: 1423-1426.
- Burley SK, Roeder RG (1996): Biochemistry and structural biology of transcription factor IID (TFIID): *Ann Rev Biochem* 65:769-99.
- Busch H, Reddy R, Rothblum L, Yong C, Choi (1982): SnRNAs, SnRNPs, and RNA Processing. *Ann Rev Biochem* 51:617-54.
- Campbell JL (1986): Eukaryotic DNA Replication . *Ann Rev Biochem* 55:733-71.
- Cardellá L, Hernández R, Upmann C, Vicedo A, Pérez A, Sierra S, Rubio E, Kourí V (1999): *Bioquímica Médica. Tomo I: Biomoléculas*. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana, Cuba.
- Cardellá L, Hernández R, Upmann C, Vicedo A, Pérez A, Sierra S, Rubio E, Kourí V (1999): *Bioquímica Médica. Tomo II: Componentes Celulares y Genética Molecular*. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana, Cuba.
- Cardellá L, Hernández R, Upmann C, Vicedo A, Pérez A, Sierra S, Rubio E, Kourí V (2000): *Bioquímica Médica. Tomo III: Metabolismo Intermediario y su Regulación*. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana, Cuba.
- Cardellá L, Hernández R, Upmann C, Vicedo A, Pérez A, Sierra S, Rubio E, Kourí V (2000): *Bioquímica Médica. Tomo IV: Bioquímica Especializada*. Editorial Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana, Cuba.
- Carter CW, Jr (1993): Cognition, mechanism, and evolutionary relationships in aminoacyl-tRNA synthetases. *Ann Rev Biochem* 62:715-48.

- Cech TR Bass BL (1986): Biological Catalysis by RNA. *Ann. Rev. Biochem.* 55:599-29.
- Chase JW (1986): Single-Stranded DNA Binding Proteins Require for DNA Replication. *Ann Rev Biochem* 55:103-36.
- Chen YT, Burchell A (1995): Glycogen storage diseases. In Scriver CR, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill Health Profession Division.
- Clark BF C, Marker KA (1968): How Protein Start. *Sci Amer* 218(1):36-42.
- Clayton DA (1984): Transcription of the Mammalian Mitochondrial Genome. *Ann Rev Biochem* 53:573-94.
- Cleaver JE, Hultner ML (1995): Transcription-related human disorders. *Am J Hum Gebet* 56:1257-61.
- Colman J; Rohm KH (2004): *Bioquímica*. Ed Panamericana 3era Ed.
- Conaway JW, Conaway RC (1991): Initiation of eukaryotic messenger RNA synthesis. *J Biol Chem* 266:17721-24.
- Cooper DMF (2003): Regulation and organization of adenylyl cyclases and cAMP. *Biochem J*; 375: 517~529.
- Coverley D, Laskey RA (1994): Regulation of eukaryotic DNA replication. *Ann Rev Biochem* 63:745-76.
- Cowett RM (1991): Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism. Springer-Verlag New York Inc.
- Cox MM (1987): Enzymes of General Recombination. *Ann Rev Biochem* 56:229-62.
- Crick FHC (1962): The Genetic Code I. *Sci Amer* 207(4):66-74.
- Crick FHC (1966): The Genetic Code III. *Sci Amer* 215(4):55-62.
- Croniger CM, Olswang Y, Reshef L, Kalhan SC, Tilghman SM, Hanson RW (2001): Phosphoenolpyruvate carboxykinase revisited. Insights into Its Metabolic Role. Mini-series: Modern Metabolic Concepts . [Medline].
- Darnell JE Jr (1983): The Processing of RNA. *Sci Amer* 294(2): 90-100.
- Darnell JE Jr. RNA (1985): *Sci Amer* 253(4): 69-78.
- Das A (1993): Control of transcription termination by RNA-binding proteins. *Ann Rev Biochem* 62:893-30.
- Davis LI (1996): The nuclear pore complex. *Ann Rev Biochem* 65:865.
- De Pamphillis ML (1993): Origin of DNA replication in metazoan chromosomes. *J Biol Chem* 268:1-4.
- De Robertis EDP, De Robertis EMF (1984): *Biología Celular y Molecular*. La Habana Ed. Revolucionaria.
- Denhardt DT (1996): Signal-transducing protein phosphorylation cascades mediated by Ras/Rho proteins in the mammalian cell: the potencial for multiplex signalling. *Biochem J* 318:729-47.
- Devlin TM (1997): *Textbook of Biochemistry with clinical correlations*. Fourth edition. Wiley-Liss, A. John Wiley and Sons Inc., Publications.
- Dickerson RE (1978): *Chemical evolution and the origen of life*. A Scientific American Book. Freeman and Co.
- Dixon, M. y E. C. Webb (1979): *Enzymes*. Longman Group Limited, London.
- Doerfler W (1983): DNA Methylation and Gene Activity. *Ann Rev Biochem* 52:93-124.
- Donaldson JG (2005): Arfs, phosphoinositides and membrane traffic. *Biochem Soc Transac* ; 33:1276-1278.
- Doolittle RF (1985): Proteins. *Sci Amer* 253(4):88-9.
- Douglas J, Civelli O, Herbert E (1984): Polyprotein Gene Expression: Generation of Diversity of Neuroendocrine Peptides. *Ann Rev Biochem.* 53:665-715.
- Draper DE (1995): Protein-RNA recognition. *Ann Rev Biochem* 64:593-620.
- Dressler D, Potter H (1982): Molecular Mechanism in Genetic Recombination. *Ann Rev Biochem* 51:727-61.

- Dvir , A (2002): Promoter Escape by RNA Polymerase II. *Biochim Biophys Acta* 1577: 208-223.
- Echols H, Goodman MF (1991): Fidelity mechanisms in DNA replication. *Ann Rev Biochem* 60:477-511.
- Edelman AM, Blumenthal D. K, Krebs EG (1987): Protein serine/threonine kinases. *Ann Rev Biochem* 56:567-613.
- Ehrenhofer-Murray AE, Gossen M, Pak DTS, Botchan MR, Rine J (1995): Separation of origin recognition complex functions by cross-species complementation. *Science* 270:1671-74.
- Eoff, R. L. y Raney, K. D (2005): Helicase-catalysed translocation and strand Separation. *Biochem Soc Transac* 33: 1474-1478.
- Fensfeld G. DNA (1985): *Sci Amer* 253(4):58-67.
- Ferrer D (1975): *Esquemas de Histología*. Ed. Espaxa .
- Flier JS, Maratos-Flier E (1998): Obesity and hypothalamus: novel peptides, new pathways. *Cell* 92: 437.
- Flier JS (1995): The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell* 80: 15-8, 1995 [ISI][Medline].
- Frank-Kamenetskii MD, Mirkin SM (1995): Triplex DNA structures.(1995): *Ann Rev Biochem* 64:65-95.
- Fraser DR (1995): Vitamin D. *Lancet* 345: 104.
- Frayn K.N (1997): *Metabolic regulation. A Human Perspective*. Ed. Portland Press, London.
- Fried SK. Russell CD (1998): *Diverse roles of adipose tissue in the regulation of systemic metabolism and energy balance*. In: Handbook of Obesity (1st ed.), edited by Bray GA, Bouchard C, and James WPT. New York: Dekker, p.397-413.
- Friedberg EC (1996): Relationships between DNA repair and transcription. *Ann Rev Biochem* 65:15-42.
- Frisell WR (1983): *Human Biochemistry*. Mac Millan Publishing Co. Inc.
- Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burell A (2001): The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280(6):E827-E847.
- Frydman J (2001): Folding of newly translated proteins in vivo: the role of molecular chaperones. *Ann Rev Biochem* 70:603-49.
- Gartner, LP (1998): Atlas a color de Histología. Editorial Médica Panamericana.
- Gavin KA, Hidaka M, Stillman B (1995): Conserved initiator proteins in eukaryotes. *Science* 270:1667-71.
- Geneser F (2000): *Histología sobre bases moleculares*. 3 .edición. Editorial Médica Panamericana.
- Gesteland RF, Atkins JF (1996): Recoding: Dynamic reprogramming of translation. *Ann Rev Biochem* 65:741-768.
- Glinka N (1964): *General Chemistry*. Foreign Languages Publishing House.
- Gorlichaud D, Mattaj IW (1996): Nucleo cytoplasmic transport. *Science* 271 (5255):
- Gossen M, Pak DTS, Hansen SK, Acharya JK, Botchan MR.(1995): A Drosophila homolog of the yeast origin recognition complex. *Science* 270:1674-77.
- Greenberg ER, Sporn MB (1998): Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 334: 1189.
- Greenblatt J (1991): RNA polymerase-associated transcription factors. *Trend Biochem Sci* 16:408-11.
- Greider CW (1996): Telomere length regulation. *Ann Rev Biochem* 65:337-65.
- Gruss C, Sogo JM (1992): Chromatin replication. *BioEssays* 14:1-8.
- Gusella JF (1986): DNA Polymorphism and Human Disease. *Ann Rev Biochem* 55:831-54.

- Hamm H E (1998): The Many Faces of G Protein Signaling. *J Biol Chem*; 273 (2): 669-672.
- Heinecke JW (1997): Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 8: 268.
- Hendrick JP, Hartl FU (1995): Molecular chaperone functions of heat shock proteins. *Ann Rev Biochem* 64.
- Herrera E (1986): *Bioquímica*. Emalsa SA.
- Hirsberg CB, Snider MD (1987): Topography of glycosilation in the rough endoplasmic reticulum and Golgi apparatus. *Ann Rev Biochem* 56:63-87.
- Hirsch J, Leibel RL (1998): The genetics of obesity. *Hosp Pract* 33: 55.
- Hoffmann A, Chiang CM, Oelgeschlager T, Xie X, Burley SK, Nakatani Y, Roeder RC (1996): A histone-like structure within TFIID. *Nature* 380:356-59.
- Hogerman PJ (1990): Sequence-directed curvature of DNA. *Ann Rev Biochem* 59:755-81.
- Holcenberg JS (1982): Enzyme Therapy: Problems and Solutions. *Ann Rev Biochem* 51: 795-812.
- Holley RW (1966): The nucleotide sequence of a nucleic acid. *Sci Amer* 214(2):30-9.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Mastsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y (2000): Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1595-99 [Abstract/Free Full Text].
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM (1996): AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271: 10697-10703. [Abstract/Free Full Text].
- Huang CY, Rhee SG, Chock PB (1982): Subunit Cooperation and Enzymes Catalysis. *Ann Rev Biochem* 51:935-71.
- Hübscher, U., Maga, G. y Spadori, S (2002): Eukaryotic DNA Polymerases. *Ann. Rev. Biochem.* 71: 133-163.
- Jacob F, Monod J (1961): Genetic Regulatory Mechanism in the Synthesis of Proteins. *J Mol Biol* 3:318-56.
- Jiricny, J. y Marra G (2003): DNA Repair Defects In Colon Cancer. *Curr Opin Gene Develop* 13:61-6.
- Johns DR (1996): The other human genome: mitochondrial DNA and disease. *Nat Med* 2: 1065.
- Johnson LN, Barford D (1990): Glycogen phosphorylase. The structural basis of the allosteric response and comparison with other allosteric proteins. *J Biol Chem* 265:2409-12.
- Joyce CM, Steitz TA (1994): Function and structure relationships in DNA polymerases. *Ann Rev Biochem* 63:777-822.
- Jung RT (1998): Obesity as a disease. *Br Med Bull* 53: 330.
- Kaiser ET, Lawrence DS, Rokita SE (1985): The Chemical Modification of Enzymatic Specificity. *Ann Rev Biochem* 54:565-95.
- Kaiser K, Meisterernst M (1996): The human general cofactors. *Trends Biochem Sci* 21:342-5.
- Kaiser K, Meisterernst M.(1996): The human general cofactors. *Trends Biochem Sci* 21:342-45.
- Kalhan SC, Mahajan S, Burkett E, Reshef L, Hanson RW (2001): Glyceroneogenesis and the source of glycerol for hepatic triacylglycerol synthesis in humans. *J Biol Chem* 276: 12928-31 [Abstract/Free Full Text].
- Karlson S, Arthur W, Nienhuis (1985): Developmental Regulation of Human Globin Genes. *Ann Rev Biochem* 54:1071-108.
- Kelman Z, O Donnell M (1995): DNA polymerase III holoenzyme: Structure and function of a Chromosomal replicating machine. *Ann Rev Biochem* 64:64-171.
- Kevin M, Dixon W (1994): Protein tyrosine phosphatases. *Ann Rev Biochem* 62:19.
- Kornberg A (1968): The Synthesis of DNA. *Sci Amer* 219(4): 64-70.
- Kornberg A (1988): DNA replication. *J Biol Chem* 263:1-4.

- Koshland DE Jr (1973): Protein Shape and Biological Control. *Sci Amer* 229(4):52-64.
- Koshland DE Jr., Nemethy G, Filmer D (1966): Comparison of experimental binding data and theoretical models in protein containing subunits. *Biochemistry* 5:365-85.
- Koshland DE, Jr (1987): Switches, thresholds, and ultra-sensitivity. *Trends Biochem Sci* 12:225-9.
- Kramer A (1996): The structure and function of proteins involved in mammalian pre-mRNA splicing. *Ann Rev Biochem* 65:367-409.
- Lake JA (1981): The Ribosome. *Sci Amer* 245(2):84-97.
- Lake JA (1985): Evolving Ribosome Structure: Domains in Archaeobacteria, Eubacteria, Eocytes and Eukaryotes. *Ann Rev Biochem* 54:507-30.
- Leff SE, Rosenfeld MG (1986): Complex Transcriptional Units: Diversity in Gene Expression by Alternative RNA Processing. *Ann Rev Biochem* 55:1091-117.
- Lehninger A (1985): *Principles de Biochimie*. Flammarion Medicine Sciences.
- Lesson CR, and Lesson TS (1985): *Histología*. La Habana: Ed. Pueblo y Educación.
- Lewontin RC. Adaptation (1978): *A Scientific American Book*. W. H. Freeman and Co: p 115-125.
- Lindahl T, Barnes DE (1992): Mammalian DNA ligases. *Ann Rev Biochem* 61:251-81.
- Lipscomb WN (1983): Structure and Catalysis of Enzymes. *Ann Rev Biochem* 52:17-34.
- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J (2002): *Biología Celular y Molecular*. 4 edición. Editorial Médica Panamericana. España.
- Lohman TM, Bjornson KP (1996): Mechanisms of helicase-catalyzed DNA unwinding. *Ann Rev Biochem* 65:169-214.
- Mahler HR (1971): Cordes EH. *Química Biológica*. Ed. Omega.
- Maitra U, Stringer EA, Chaudhuri, A (1982): Initiation Factors in Protein Biosynthesis. *Ann Rev Biochem* 51:869-990.
- Maki, H (2002): Origins Of Spontaneous Mutations: Specificity and Directionality of Base-Substitution, Frameshift, and Sequence-Substitution Mutageneses. *Annu. Rev. Genet.* 36:279~303.
- Marians KJ (1992): Prokaryotic DNA replication. *Ann Rev Biochem* 61:673-719.
- Martin DW Jr., Mayes PA, Rodell VW (1984): *Bioquímica de Harper*. Ed. El Manual Moderno S.A.
- Martínez-González J, Llorente-Cortes V, Badimon L (2001): Cellular and molecular biology of atherosclerosis lesions. *Rev Esp Cardiol* 54:218-31.
- May RM (1978): *The evolution of ecological systems. A Scientific American Book*. WH. Freeman and Co., p 81-90.
- Mayr E (1978): *Evolution. A Scientific American Book*. WH. Freeman and Co., p 2-11.
- McClure WR (1985): Mechanism and Control of Transcription Initiation in Prokaryotes. *Ann Rev Biochem* 54:171-204.
- McKusick VA (1980): The Anatomy of Human Genome. *Amer J Med* 69:267-76.
- Meselson M, Stahl F (1958): The Replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 44:671-82.
- Meydani M (1995): Vitamin E. *Lancet* 345: 170.
- Mitchell, J. R., Hoeijmakers, J. H. J. y Niedernhofer, L. J (2003): Divide and Conquer: Nucleotide Excision Repair Battles Cancer and Ageing. *Curr Opin Cell Biol* 15:232~240.
- Modrich P, Lahue R (1996): Mismatch repair in replication fidelity, genetic recombination and cancer biology. *Ann Rev Biochem* 65:101-133.
- Mohamed-Ali V, Pinkey JH, Coppack SW (1998): Adipose tissue as an endocrine and paracrin organ *Int J Obes* 22:1145-58 [ISI][Medline].
- Moldave K (1985): Eukaryotic Protein Synthesis. *Ann Rev Biochem* 54:1109-49.
- Monod J, Wyman J, Changeux JP (1965): On the Nature of Allosteric Transitions. *J Mol Biol* 12:88-118.

- Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chappell D (1999): *Bioquímica, casos y textos*. Sexta edición. Harcourt Brace de España, S.A.
- Murray RK, Granner DK, Mayer PA, Rodwell VW (1997): *Bioquímica de Harper*. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. México.
- Näär, A. M., Lemon, B. D. y Tjian, R (2001): Transcriptional Coactivator Complexes. *Ann. Rev. Biochem.* 70: 475-501.
- Neer EJ (1995): Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. *Cell* 80:249.
- Nelson DL, Cox MM (2000): *Lehninger Principles of Biochemistry*. Third edition. Worth Publishers Inc.
- Nevins JR (1983): The Pathway of Eukaryotic mRNA Formation. *Ann. Rev. Biochem.* 52:441-66.
- Newport JW, Douglas J, Forbes (1987): The Nucleous: Structure, Function and Dynamics. *Ann Rev Biochem* 56:535-565.
- Newton AC (1995): Protein Kinase C: Structure, Function, and Regulation. *J Biol Chem* 270:28495-8.
- Newton CS (1993): Two jobs for the origin recognition complex. *Science* 262:1830-31.
- Nirenberg MW (1963): The Genetic Code II. *Sci Amer* 208(3):80-94.
- Noller HF (1984): Structure of ribosomal RNA. *Ann Rev Biochem* 53:119-62.
- Nomura M, Gourse R, Baughman G (1984): Regulation of the Synthesis of Ribosomes and Ribosomal Componentes. *Ann Rev Biochem* 53:75-117.
- Nomura M (1984): The Control of Ribosome Synthesis. *Sci Amer* 250(1): 72-83.
- Norbury C Nurse P (1992): Animal cell cycles and their regularion. *Ann Rev Biochem* 61:441-70.
- Nossal NG.(1983): Prokaryotic DNA Replication Systems. *Ann Rev Biochem* 52:581-615.
- Novick RP (1980): *Plasmids*. *Sci Amer* 243(6): 103-127.
- Nussey SS; Whitehead S.A. Endocrinology: an integrated approach en VRL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>.
- O Rahilly S (1997): Life without leptin *Nature* 392: 307.
- Oparin AI (1968): *Genesis and evolutionary development of life*. Academic Press.
- Pabo CO, Sauer RT (1992): Transcription factors: Structural families and principles of DNA recognition. *Ann Rev Biochem* 61:1053-95.
- Pabo CO (1984): Protein-DNA Recognition. *Ann Rev Biochem* 53:293-321.
- Padgett RA, Grabowski PJ, Konarska MM, Seiler S, Sharp PA (1986): Splicing of Messenger RNA Precursors. *Ann Rev Biochem* 55:1119-1150.
- Paranjape SM, Kamakaka RT, Kadonaga JT (1994): Role of chromatin structure in the regulation of transcription by RNA polymerase II. *Ann Rev Biochem* 63:265-97.
- Parry HD, Scherly D, Mattai IW (1989): Snurpogenesisf: the transcrip-tion and assembly of UsnRNP components. *Trends Biochem Sci* 14:15-19.
- Patel S, Doble B y Woodgett JR (2004): Glycogen synthase kinase-3 in insulin and Wnt signalling: a double-edged sword?. *Biochem Soc Transac* ; 32:803-808.
- Payton RO, McEwen JE (1996): Crosstalk between nuclear and mitochondrial genomes. *Sciences* 271(5255):563-607.
- Peterson, C. L., y Côté, J (2004): Cellular machineries for chromosomal DNA repair. *Genes & Development* 18:602~616.
- Pfeffer SR, Rothman JE (1987): Byosinthetic Protein Transport and Sorting by the Endoplasmic Reticulum and Golgi. *Ann. Rev. Biochem.* 56:829-52.
- Phillips DC (1966): The Three-dimensional Structure of an Enzyme Molecule. *Sci. Amer.* 215(5):78-90.
- Pierce KL, Premont RT y Lefkowitz R J (2002): Seven-Transmembrane Receptors. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 639-650.
- Pilkis SJ, Kurland IJ, Lange AJ (1995): 6-Phosphofructo-2-kinase/Fructose-2,6-bisphosphatase: A metabolic signaling enzyme. *Ann Rev Biochem* 64:799-835.

- Pilkis SJ, Weber IT, Harrison RW, y Bell GI (1994): Glucokinase: Structural analysis involved in susceptibility to diabetes. *J Biol Chem* 269:21925-28.
- Platt T (1986): Transcription Termination and the Regulation of Gene Expression. *Ann Rev Biochem* 55:339-72.
- Pombo, A (2003): Cellular genomics: which genes are transcribed, when and where?. *Trends Biochem Sci* 28(1): 6.
- Quagliano JV (1960): *Chemistry*. Prentice-Hall Inc.
- Quilez J, García-Lorda P, Salas-Salvado J (2003): Potential uses and benefits of phytosterols in diet: present situation and future directions. *Clin Nutr* 22: 343-51.
- Ramsay TG. Fat cells (1996): *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 847-79 [ISI][Medline].
- Record MT Jr, Mazur SJ, Melancon P, Roe JH, Shaner SL, Unger L (1981): Double helical DNA: Conformations, Physical properties and interactions with ligands. *Ann Rev Biochem* 50:997-1024.
- Reines D, Conaway JW, Conaway RC (1996): The RNA polymerase II general elongation factors. *Trends Biochem Sci* 21:351-55.
- Rhoads RE (1988): Cap recognition and the entry of mRNA into the protein synthesis initiation cycle. *Trends Biochem Sci* 13:52-56.
- Ricard J, Cornish-Bowden A (1987): Cooperative and allosteric enzymes: 20 years on. *Eur J Biochem* 166: 225-72.
- Roach PJ (1991): Multisite and hierarchal protein phosphorylation. *J Biol Chem* 266:14139-42.
- Rodricks JV, Jackson BA (1992): Food constituents and contaminants. In Lippmann M (ed): *Environmental Toxicants: Human Exposures and Their Health Effects*. New York, Van Nostrand Reinhold.
- Roeder RC (1996): The role of general initiation factors in transcription by RNA polymerase II. *Trends Biochem Sci* 21:327-35.
- Rojas A, Romay S, González D, Herrera B, Delgado R, Otero K (2000): Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by derived-advanced glycosylation end products. *Cir Res* 86: 50.
- Rose DG, Wolfenden R (1993): Hydrogen bonding, hydro-phobicity, packing, and protein folding. *Ann Rev Biophys Biomol Struct* 22:381-415.
- Ross R (1999): Atherosclerosis-an inflammatory disease *N Engl J Med* 340:115-26,.
- Salas M (1991): Protein-priming of DNA replication. *Ann Rev Biochem* 60:39-71.
- Sancar A (1996): DNA Excision repair. *Ann Rev Biochem* 65:43-81.
- Sasson A (1984): *Las biotecnologías: Desafíos y promesas*. Unesco, Centro de Investigaciones Biológicas.
- Saver F, Hansen SK, Tjian R (1995): Multiple TAFII's directing synergistic activation of transcription. *Science* 270:1783-88.
- Sawadogo M, Sentenac A (1990): RNA polymerase B (II) and general transcription factors. *Ann Rev Biochem* 59:711-54.
- Schatz G, B Robberstein (1996): Common principles of protein translocation across membranes. *Science* 271(5255):1519-5.
- Schimmel P (1987): Aminoacyl tRNA Synthetases: General Scheme of Structure-Function Relationship in the Polypeptides and Recognition of Transfers RNA. *Ann Rev Biochem* 56:125-58.
- Schopf JW (1978): *The evolution of the earliest cells. A Scientific American Book*. W. H. Freeman and Co., p 49-64.
- Schramm VL, Horenstein BA, Kline PC.(1994): Transition state analysis and inhibitor design for enzymatic reactions. *J Biol Chem* 269:18259-62.
- Seger R, Krebs EG (1995): The MAPK signaling cascades. *FASEB J* 9:726.
- She P, Shiota M, Shelton KD, Chalkley R, Postic C, Magnuson MA (2000): Phosphoenolpyruvate carboxykinase is necessary for the integration of hepatic energy metabolism. *Mol Cell Biol* 20: 6508-17 [Abstract/Free Full Text].

- Shearer MJ (1995): Vitamin K. *Lancet* 345: 229.
- Siegel V, Walter P (1988): Functional dissection of the signal recognition particle. *Trends Biochem Sci* 13:314-16.
- Sienko MJ, Plane RA (1966): *Química*. Ed. Revolucionaria.
- Silvestre M, Pérez M, Colado H, Brito R, Berovides V, Kouri J. et al (1975): *Biología General* 3: p. 134-56, 157-99.
- Sims III, R. J., Belotserkovskaya, R. y Reinberg, D (2004): Elongation by RNA polymerase II: the short and long of it. *Genes & Development* 18:2437~2468.
- Smith EL, Hill RL, Lehman IR, Lefkowitz RJ, Handler P, White A (1983): *Principles of Biochemistry: General Aspects*. McGraw-Hill, Inc. Seventh edition.
- Smith EL, Hill RL, Lehman IR, Lefkowitz RJ, Handler P, White A (1983): *Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry*. McGraw-Hill, Inc. Seventh edition.
- Smith JM (1978): *The evolution of behavior*. A Scientific American Book. W. H. Freeman and Co. P. 92101.
- Smith M, et al (1982): *Human Biochemistry*. Mc Hill.
- So AG, Downey KM (1992): Eukaryotic DNA replication. *Cric Rev Biochem Mol Biol* 27:129-55.
- Socarrás Suarez, María Matilde, Bolet Astoviza, Miriam y Licea Puig, Manuel (2002): Diabetes mellitus: tratamiento dietético. *Rev Cubana Invest Bioméd* 21(2):102-8, abr-jun. ISSN 0864-0300.
- Soderling TR (1990): Protein kinases. Regulation by auto-inhibitory domains. *J Biol Chem* 265:1823-26.
- Srere PA (1987): Complexes of Sequential Metabolic Enzymes. *Ann Rev Biochem* 56: 89-124.
- Stahl, G., McCarty, G. P. y Farabaugh, P. J.(2002): Ribosome structure: revisiting the connection between translational accuracy and unconventional decoding. *Trends Biochem Sci* 27(4); 178-183.
- Stark GR (1984): Gene Amplification. *Ann Rev Biochem* 53:447-91.
- Steitz JA, Tycowski KT (1995): Small RNA chaperones for ribosome biogenesis. *Science* 270: 1626-7.
- Stevens A, Lowe J (1999): *Histología Humana*. 2 edición. Editora Harcourt Brace.
- Stryer L (2002): *Bioquímica*. Ed. Reverté SA.
- Symons RH (1992): Small catalytic RNAs. *Ann Rev Biochem* 61:641-71.
- Syvanen, M (2002): Recent emergence of the modern genetic code: a proposal. *Trends Genet* 18(5);245-248.
- Szmant HH (1964): *Organic Chemistry*. EPUH.
- Taniguchi CM, Emanuelli B y Kahn CR (2006): Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Rev Mol Cell Biol* ; 7: 85-96.
- Tartaglia LA (1997): The leptin receptor. *J Biol Chem* 272: 6093-6 [Free Full Text].
- Tase Martínez, María J (2005): Diabetes Mellitus e insulina, lo que un enfermero debe saber. Universidad Virtual del Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. En: <http://www.ucmh.sld.cu/uv>
- Taussing R, Gilman AG (1995): Mammalian membrane-bound adenylyl cyclases. *J Biol Chem* 270:1-4.
- Tipton KF (1974): *Enzyme Kinetics*. En: Bull, AT, Lagnado JR, Thomas JO, y Tipton KF. *Companion to Biochemistry*. Londres: Longman.
- Turchi JJ, Siegal G, Bambara RA (1992): DNA helicase E and DNA polymerase functionally interact for displacement synthesis. *Biochemistry* 31:9008-15.
- Ueda K, O. Hayaishi (1985): ADP-Ribosylation. *Ann Rev Biochem* 54:p. 73-100.
- Vaughan M (1998): Signaling by Heterotrimeric G. Proteins. *J Biol Chem* ; 273(2): 67~668.
- Voet D, Voet JG.(1995): *Biochemistry*. 2nd. Edition. John Wiley and Sons, Inc.
- Von Hippel PH, Bear DG, Morgan WD, McSwiggen JA (1984): Protein-Nucleic Acid Interactions in Transcription: A Molecular Analysis. *Ann Rev Biochem* 53:389-446.

- Wakil SJ, Stoops JK, Joshi VC (1983): Fatty Acid Synthesis and its Regulation. *Ann Rev Biochem* 52:537-79.
- Walker GC (1985): Inducible DNA Repair Systems. *Ann Rev Biochem* 54:425-57.
- Wallace DC (1997): Mitochondrial DNA in aging and disease. *Sci Am* 277: 40.
- Walsh C (1979): Enzymatic Reaction Mechanisms. San Francisco: W.H. Freeman and Company.
- Wang JC (1996): DNA topoisomerases. *Ann Rev Biochem* 65:635-92.
- Wang MY, Lee Y, Unger RH (1998): Novel form of lipolysis induced by leptin. *J Biol Chem* 274:17541-4 [Abstract/Free Full Text].
- Wang TS F (1991): Eukaryotic DNA polymerases. *Ann Rev Biochem* 60:513-52.
- Waring MJ (1981): DNA modifications and Cancer. *Ann Rev Biochem* 50:159-92.
- Warren B (1996): Membrane partition during cell division. *Ann Rev Biochem* 65:19.
- Watson JD, Crick FH C (1953): Molecular structure of nucleic acid. A structure for desoxyribose nucleic acid. *Nature* 171:7378.
- Watson JD, Crick FH C.(1953): Genetic implications of the structure of desoxyribonucleic acid. *Nature* 171: 964-67.
- Weinberg RA (1985): The Molecules of Life. *Sci Amer* 253(4):48-57.
- Wells RD (1993): Unusual DNA structures. *J Biol Chem* 268: 1095-98.
- Wera S, Hemmings BA (1995): Serine/threonine protein phosphatases. *Biochem J* 311:17-29.
- West SC (1992): Enzymes and molecular mechanisms of genetic recombination. *Ann Rev Biochem* 61:603-40.
- White RJ, Jackson, S.P (1992): The TATA-binding protein: a central role in transcription by RNA polymerases I, II and III. *Trends Genet* 8:284-288.
- Wittmann HG (1981): Components of Bacterial Ribosomes. *Ann Rev Biochem* 51:155-83.
- Wittmann HG (1983): Architecture of Prokaryotic Ribosomes. *Ann Rev Biochem* 52:35-65.
- Wold F.(1981): In vivo chemical modifications of proteins. *Ann. Rev. Biochem.* 50:783-814.
- Wood RD (1996): DNA Repair in eukaryotes. *Ann Rev Biochem* 65:135-67.
- Xie X, Kokubo T, Cohen SL, Mirza UA, Hoffmann A, et al (1996): Structural similarity between TAFs and the heterotetrameric core of the histone octamer. *Nature* 380:316-22.
- Yeaman SJ (1989): The 2-oxo acid dehydrogenase complexes: Recent advances. *Biochem J* 257:625-31.
- Yeaman SJ (2004): Hormone-sensitive lipase - new roles for an old enzyme. *Biochem. J.* ; 379:11~22.
- Young MC, Reddy MK, von Hippel PH (1992): Structure and function of the bacteriophage T4 DNA polymerase holoenzyme. *Biochemistry* 31:8675-90.
- Young RA (1991): RNA polymerase II. *Ann Rev Biochem* 60:689-715.
- Yuan R (1981): Structure and Mechanism of Multifunctional Restriction Endonucleases. *Ann Rev Biochem* 50:285-315.
- Zawel L, Reinberg D (1995): Common themes in assembly and function of eukaryotic transcription complexes. *Ann Rev Biochem* 64:533-61.
- Zick Y (2004): Uncoupling insulin signalling by serine/threonine phosphorylation: a molecular basis for insulin resistance. *Biochem Soc Transac* ; 32:812-816.
- Ziegler DM (1985): Role of Reversible Oxidation-Reduction of Enzymes Thiols-Disulfides in Metabolic Regulation. *Ann Rev Biochem* 54:305-29.
- Zimmerman SB (1982): The three dimensional structure of DNA. *Ann Rev Biochem* 51:395-427.
- Zomerdijk JCBM, Beckman H, Comai L, Tjian R (1994): Assembly of transcriptionally active RNA polymerase I initiation factor SL1 from recombinant subunits. *Science* 266:2015-18.
- Zubay GL (1998): *Biochemistry*. Fourth edition. Wm. C. Brown Publishers. The McGraw-Hill Companies, Inc.