

**Nutrición general humana
y para el deportista.
Parte II: vías de utilización
de los nutrientes**

Damaris Hernández Gallardo
Ricardo Arencibia Moreno
Marta Linares Manrique

Colección
Dossier Académico



Salud y Bienestar



Ediciones
Uleam

Este libro ha sido evaluado bajo el sistema de pares académicos y mediante la modalidad de doble ciego.

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí
Ciudadela universitaria vía circunvalación (Manta)
www.uleam.edu.ec

Autoridades:

Miguel Camino Solórzano, Rector
Iliana Fernández, Vicerrectora Académica
Doris Cevallos Zambrano, Vicerrectora Administrativa

Nutrición general humana y para el deportista.

Parte II: vías de utilización de los nutrientes

© Damaris Hernández Gallardo

© Ricardo Arencibia Moreno

© Marta Linares Manrique

Consejo Editorial: Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

Director Editorial: Fidel Chiriboga Mendoza

Diseño de cubierta: José Márquez Rodríguez

Estilo, corrección y edición: Alexis Cuzme Espinales

ISBN: 978-9942-827-00-5

Edición: Primera. Diciembre 2019. Publicación digital.

Editorial Universitaria

Ediciones Uleam

(Ciudadela Universitaria ULEAM)

2 623 026 Ext. 255

Correo electrónico: edicionesuleam@gmail.com

Repositorio digital: <http://www.munayi.uleam.edu.ec/uleam-ediciones/>

Registro y sistema de Gestión editorial: www.munayi.uleam.edu.ec/segup

Manta - Manabí – Ecuador

La Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí deja asentado que el contenido de esta obra es de total responsabilidad de su autor o autores. Por lo tanto, la Editorial Universitaria y la universidad no se responsabilizan de acciones legales que puedan suscitarse hoy o en el futuro.

Este libro es de distribución gratuita y no podrá comercializarse.

PRÓLOGO

Nutrición General Humana y para el Deportista, Parte II, Vías de utilización de los nutrientes, es el texto que da continuidad al libro de título homónimo ya publicado “Nutrición General Humana y para el Deportista. Parte I”, en el que se realizó un acercamiento a los conceptos básicos de la alimentación y nutrición, así como de las transformaciones de los alimentos en el sistema digestivo, como primera fase del metabolismo, mientras que en el presente se describe el destino final de los nutrientes obtenidos y su participación en los procesos metabólicos de transformaciones sustanciales y de la energía, bajo una visión de la vida en el plano de las modificaciones moleculares.

El texto se dirige fundamentalmente a cultores de las Ciencias de la Nutrición, de la Cultura Física, aunque puede ser utilizado por estudiantes de ciencias de la salud y biológicas en general, con pretensiones de ofrecer conocimientos bioquímicos básicos para entender las causas de los procesos fisiológicos en el cuerpo humano y del mantenimiento de las estructuras en relación a las vías de utilización de los nutrientes, contexto para aplicar sus saberes a la solución de problemas cotidianos, considerando las interacciones moleculares en el ámbito del soporte químico de la vida, así como de la participación de moléculas singulares en tales procesos, tal primicia establece una propuesta dual en el carácter del tratamiento de los contenidos por parte de los interesados, es decir: consulta y enseñanza, aunque no constituye una enciclopedia de esta ciencia y si una recopilación dirigida a evidenciar la segunda y tercera fase del metabolismo como sostenedoras del actuar fisiológico, con énfasis en destacar la función de tales nutrientes en el organismo.

Para ello los autores se han esforzados en presentar información recopilada tanto de textos especializados en formato libro como de artículos de divulgación científica, incluso, se utilizan resúmenes bibliográficos ejecutados tanto por docentes para sus clases, antecedentes teóricos presentados en investigaciones profesionales, así como de estudiantes de cursos avanzados, fuente de recopilación siempre declarada, por lo

que se deja asentado al final de cada capítulo la bibliografía empleada. Esas fueron las fuentes priméginas del mismo y a ellos se atribuyen el mérito inicial para la construcción de la presente obra, desde la opción de su presentación de manera coherente e integrada y bajo el respeto de la veracidad científica.

Es de destacar que se hizo un notable hincapié en enriquecer con imágenes la presentación del libro, de tal manera que las mismas contribuyan al entendimiento de los procesos metabólicos que en el plano teórico se recoge en numerosos párrafos, así desde la visión esquemática de la forma y la función molecular, y del momento de participación de las enzimas en la consecución de productos intermedios y finales, se propicia la comprensión de conceptos de alto grado de abstracción para develar la relación estructura-función propio del estado fisiológico de los organismos.

Finalmente los autores hacen patente el estar abiertos a todo comentario o crítica que contribuya a la búsqueda de la perfección de la obra presente, e incluso futuras, bajo el reconocimiento del debate científico como base para el contraste de saberes y alcanzar tal fin, previamente se agradece a todos los interesados por adoptar el texto como punto de sus análisis o docencia en el ámbito de las transformaciones nutrimentales en la célula.

A todos,

Gracias.

CAPÍTULO I: SEGUNDA FASE DEL METABOLISMO	3
<i>Segunda fase del metabolismo en los glúcidos</i>	4
Vías de utilización de los glúcidos en el organismo.....	6
Glucogenólisis.....	7
Glucólisis.....	11
Glucogénesis.....	20
Gluconeogénesis.....	24
Ruta del Fosfogluconato.....	29
Metabolismo de los glúcidos en el ayuno y en la agresión.....	33
Glúcidos y alcoholes.....	36
Ventajas e inconvenientes de los algunos glúcidos (simples).....	37
Los alcoholes.....	39
<i>Segunda fase del metabolismo de los lípidos</i>	41
Vías de utilización de los Lípidos.....	45
Lipólisis.....	47
Degradación de la Glicerina.....	52
β -Oxidación de los Ácidos Grasos.....	53
Activación del ácido graso.....	53
Incorporación del ácido graso a la mitocondria.....	55
β -Oxidación de los Ácidos Grasos.....	57
β -Oxidación de los Ácidos Grasos de cadena muy larga.....	60
β -Oxidación de los Ácidos Grasos insaturados.....	60
β -Oxidación de Ácidos Grasos saturados de cadena impar o con ramificaciones en carbono par.....	62
β -Oxidación de Ácidos Grasos con ramificación en el carbono impar.....	62
α -Oxidación de Ácidos Grasos.....	62

ω-Oxidación de Ácidos Grasos	64
Cetogénesis.....	65
Cetólisis.....	67
Funciones de los cuerpos cetónicos en el organismo	69
Regulación de la formación de cuerpos cetónicos	70
Lipogénesis.....	73
Lipogénesis de “Novo”	74
Lipogénesis de “Novo” a partir de la Fructosa.	79
Elongación de los Ácidos Grasos.....	79
Elongación Mitocondrial.....	79
Elongación Microsomal.	80
Biosíntesis de las Grasas Neutras.	84
Biosíntesis de Fosfolípidos.....	87
Glicerofosfolípidos.....	89
Síntesis del colesterol.	96
Homeostasis del colesterol.	102
Clasificación del Colesterol	109
<i>Segunda fase del metabolismo de las Proteínas</i>	113
Vías de utilización de las Proteínas	115
Síntesis de proteínas.	117
Iniciación.	122
Elongación.....	124
Terminación.....	125
Degradación o catabolismo de aminoácidos.	127
Transaminación y desaminación oxidativa.....	129
Descarboxilación de los aminoácidos.....	134
Ciclo de la Urea.	135
Vías de utilización del agua y micronutrientes.	139
Agua.....	139
Minerales.	147

Micronutrientes como cofactores enzimáticos en las reacciones redox.....	147
Iones inorgánicos: micronutrientes minerales.....	147
Vitaminas.....	148
Coenzimas.....	158
Descarboxilación oxidativa del Ácido Pirúvico.....	162
Acetil CoA.....	167
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DEL CAPÍTULO I.....	171
CAPÍTULO II: TERCERA FASE DEL METABOLISMO.....	175
El Ciclo de Krebs o Ciclo de los Ácidos Tricarboxílicos.....	177
Reacciones del Ciclo de Krebs.....	179
Primera reacción del Ciclo de Krebs.....	180
Segunda reacción del Ciclo de Krebs.....	181
Tercera reacción del Ciclo de Krebs.....	182
Cuarta reacción del Ciclo de Krebs.....	184
Quinta reacción del Ciclo de Krebs.....	185
Sexta reacción del Ciclo de Krebs.....	186
Séptima reacción del Ciclo de Krebs.....	187
Octava reacción del Ciclo de Krebs.....	188
Regulación del ciclo de Krebs.....	191
Importancia del Ciclo de Krebs.....	192
Cadena de Transporte de Electrones acoplada a la Fosforilación Oxidativa o Fosforilación oxidativa.....	196
Características de la membrana interna mitocondrial.....	197
Cadena de transporte electrónico acoplado a la fosforilación oxidativa o fosforilación oxidativa.....	207
Cadena de transporte electrónico.....	208
Importancia de la cadena de transporte electrónico.....	216
Síntesis de ATP.....	217

Regulación de la fosforilación oxidativa.....	222
Adenosín trifosfato.....	226
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DEL CAPÍTULO II.	233

ÍNDICE DE FIGURAS.

Págs.

Figura 1. Alimentación y Nutrición. Fuente. Elaboración de los autores.	4
Figura 2. Vías de utilización de los glúcidos en el organismo. Fuente: Elaboración de los autores.....	7
Figura 3. Modificaciones que se producen en el glucógeno para la liberación de la glucosa. Glucogenolisis.....	9
Figura 4. Glucogenólisis. Fuente. Elaboración de los autores.	10
Figura 5. Primera fase de la Glucólisis. Fuente: Elaboración de los autores	15
Figura 6. Segunda fase de la Glucólisis. Fuente. Elaboración de los autores.	16
Figura 7. Glucólisis. Reacciones integradas. Fuente. Valle (2017)	17
Figura 8. Glucogénesis. Elaboración de los autores.....	21
Figura 9. Gluconeogénesis. Elaboración de los autores.....	28
Figura 10. Ruta del Fosfogluconato o Ciclo de las Pentosas	32
Figura 11. Vías de utilización de los Lípidos en el organismo. Fuente: Elaboración de los autores.....	46
Figura 12. Regulación de la lipólisis. Fuente. Pérez, A y cols, 2011.....	49
Figura 13. Lipólisis. Fuente: Elaboración de los autores.	52
Figura 14. Degradación de la Glicerina Fuente: Elaboración de los autores.	53
Figura 15. Activación del ácido graso. Fuente: Elaboración de los autores.	55
Figura 16. Incorporación del ácido graso a la Mitocondria.	57
Figura 17. β -Oxidación de los Ácidos Grasos. Fuente: Elaboración de los autores.	59
Figura 18. α -Oxidación de los Ácidos Grasos	64
Figura 19. Cetogénesis. Fuente: Elaboración de los autores.....	67
Figura 20. Cetólisis. Fuente: Elaboración de los autores.	69
Figura 21. Lanzadera de Citrato. Adaptado de Sistemas de lanzadera entre Citosol y Mitocondria. (Herráez, A, s.f.)	75

Figura 22. Reacciones de Formación de Acetil ACP y Malonil ACP.	77
Figura 23. Reacciones de la Lipogénesis “Novo”	78
Figura 24. Lipogénesis. Fuente: Elaboración de los autores.....	82
Figura 25. Triacilglicérido.	84
Figura 26. Formación de Triacilglicéridos. Fuente: Elaboración de los autores.	86
Figura 27. Fosfolípido. Fuente: Wimley, 2013.....	88
Figura 28. Colesterol. Fuente: Gil Corbalán, Bañon Arias, & Laencina Sánchez, 2004.....	97
Figura 29. Lipoproteína. Adaptado de (Tema 18. Lipoproteínas, 2018)	98
Figura 30. Síntesis de Colesterol. Fuente: Illnait Ferrer, J, 2009.....	101
Figura 31. Homeostasis del Colesterol. Fuente: Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012.	102
Figura 32. Metabolismo del colesterol. Fuente: Lekuona, 2014.....	109
Figura 33. Vías de utilización de las Proteínas. Fuente: Elaboración de los autores.	116
Figura 34. Flujo de información genética. Fuente: Elaboración de los autores.	118
Figura 35. Complementaridad de bases en la transcripción ADN-ARNm. Fuente: Elaboración de los autores	119
Figura 36. Código genético. Fuente: Elaboración de los autores.....	120
Figura 37. Ácido Ribonucleico de Transferencia mostrando el anticodón. Fuente: Elaboración de los autores	121
Figura 38. Activación del aminoácido. (Botella Cádenas, T, 2015). Fuente: Elaboración de los autores	122
Figura 39. Fase de iniciación de la síntesis proteica.	123
Figura 40. Fase de Elongación de la cadena polipeptídica. Fuente: Elaboración de los autores.	125
Figura 41. Fase de terminación de la síntesis proteica. Fuente: Elaboración de los autores.	126
Figura 42. Degradación de los aminoácidos. Fuente: Elaboración de los autores.	128
Figura 43. Mecanismo general de la transaminación. Fuente: Elaboración de los autores.	130
Figura 44. Transaminación. Fuente: Elaboración de los autores.	131

Figura 45. Transaminación del ácido glutámico. Fuente: Elaboración de los autores...	131
Figura 46. Desaminación oxidativa de los aminoácidos (Glutamato). Fuente: Elaboración de los autores.....	132
Figura 47. Coordinación en los procesos de transaminación y desaminación. Fuente: Elaboración de los autores.....	134
Figura 48. Excreción del nitrógeno por los los seres vivos. Fuente: Elaboración de los autores.	136
Figura 49. Ciclo de la urea. Fuente: Universidad de Alcalá, 2006.....	138
Figura 50. Relaciones espaciales entre el H y el O en la estructura de la molécula de agua. Fuente: Elaboración de los autores	140
Figura 51. Moléculas de agua enlazadas mediante puentes de hidrógeno. Fuente: Elaboración de los autores.....	141
Figura 52. Esfera de solvatación de una molécula de proteína. Fuente: Elaboración de los autores.....	142
Figura 53. Ion hidronio (H ₃ O ⁺) solvatado por tres moléculas de agua que forman la capa primaria de hidratación. Fuente: Elaboración de los autores.	144
Figura 54. Reducción del NADH. Fuente: Elaboración de los autores.....	146
Figura 55. Modo de actuación del cofactor. Fuente: Elaboración de los autores.	159
Figura 56. Diferentes tipos de coenzimas. Fuente: Elaboración de los autores.	160
Figura 57. Acción de la tiamina (B1) y la niacina (B3) en reacciones redox.	161
Figura 58. Estructura del Ácido Pirúvico. Fuente: Elaboración de los autores	163
Figura 59. Descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico. Fuente: Elaboración de los autores.	166
Figura 60. Acetil CoA. Tomado de (Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Biología, 2013.....	168
Figura 61. Papel del Acetil CoA en el metabolismo. Fuente: adaptado de curiosoando.com, 2018.	170
Figura 62. Fases del metabolismo. Fuente: adaptado de Giampiero, 2015.....	176
Figura 63. Anfibolismo del Ciclo de Krebs. Fuente: Elaboración de los autores.....	178
Figura 64. Mitocondria. El Ciclo de Krebs se realiza en la matriz del organelo. Fuente: Elaboración de los autores.....	179
Figura 65. Reacciones del Ciclo de Krebs. Fuente: Elaboración de los autores	180

Figura 66. Ciclo de Krebs. Los números asociados a las reacciones representan las etapas por las que se transita. Fuente: Cátedra de Bioquímica. UNLaM, 201?.....	190
Figura 67. Vías de incorporación de Glucosa, ácidos grasos y aminoácidos al Ciclo de Krebs. Fuente: Portón Andión, 201?,.....	194
Figura 68. Relación entre el ciclo de la urea y el ciclo de Krebs. Fuente: Adaptado de Universidad de Alacalá, 2006.	195
Figura 69. Complejo enzimático I. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.	199
Figura 70. Complejo enzimático II. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.....	201
Figura 71. Complejo enzimático III. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.....	202
Figura 72. Complejo enzimático IV. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.	203
Figura 73. ATP sintasa. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.....	204
Figura 74. Complejos enzimáticos en la cadena de Transporte de Electrones. Fuente: adaptado de Fox, 2017.	205
Figura 75. Componentes de la Cadena de Transporte de Electrones. Fuente: Elaboración de los autores.	207
Figura 76. Paso de electrones e hidrógenos por el complejo I. Fuente: Garrett & Grisham, 2001.	210
Figura 77. Paso de electrones por el complejo II. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.	211
Figura 78. Paso de electrones e hidrógenos por el complejo III. Fuente: daptado de Rodríguez Rey, 2015.....	213
Figura 79. Paso de electrones e hidrógenos por el complejo IV. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2010).	214
Figura 80. Paso de electrones e hidrógeniones por la cadena de transporte electrónico. Fuente: adaptado de Garrett & Grisham, 2010.....	214
Figura 81. Gradiente de protones. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.....	217
Figura 82. Teoría Quimiosmótica. Fuente: Wong Serrano, 2013.....	219
Figura 83. Cadena de transporte de electrones acoplada a la fosforilación oxidativa. Fuente: Wong Serrano, 2013.....	220
Figura 84. Fases de la cadena de transporte de electrones acoplada a la fosforilación oxidativa. Fuente: Wong Serrano, 2013.....	222

Figura 85. Relación entre alimentación y nutrición. Fuente: Elaboración de los autores.	225
Figura 86. Interrelaciones metabólicas. Fuente: Olivera López & cols, 2012	233

ÍNDICE DE TABLAS

Págs.

Tabla 1. Valores lipídicos en sangre. (Valores expresados en mg/dl). Fuente: Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012.	113
Tabla 2. Abreviaturas de los aminoácidos. Fuente: Elaboración de los autores	120
Tabla 3. Ejemplos de aminoácidos, aminos y sus funciones. Fuente: Fernandes, 2018.	135
Tabla 4. Vitaminas liposolubles. Fuente: Elaboración de los autores.....	151
Tabla 5. Vitaminas hidrosolubles. Fuente: Elaboración de los autores	152
Tabla 6. Cuadro resumen con las reacciones del Ciclo de Krebs. Fuente: Elaboración de los autores	190
Tabla 7. Componentes de la cadena de transporte electrónico. Fuente: Rodríguez Rey, 2015.	206

CAPÍTULO I

SEGUNDA FASE DEL METABOLISMO

La transformación de los alimentos ingeridos en la dieta diaria se realiza en el tubo digestivo, donde de modo extracelular se modifican para aportar sustancias con potencialidad de incorporación al organismo: los nutrimentos. Proceso que involucra la absorción, transporte y asimilación, y representa la fuente de suministro de las biomoléculas resultantes de la primera fase metabólica.

Ya en la célula se producen una serie de transformaciones químicas asociadas al metabolismo celular, con la participación de los nutrientes aportados por los alimentos (Parte I, Capítulo 1). Si tenemos en cuenta la palabra metabolismo, en sí misma, indica la cualidad o posibilidad de cambio, de hecho, el cambio de la estructura química de la materia viva (Parte I, Capítulo 4).

Definiendo como *metabolismo celular* al conjunto de reacciones bioquímicas y procesos físico-químicos perfectamente acoplados que tiene lugar en la célula, con síntesis o degradación de sustancias, que garantizan el continuo recambio celular y la obtención de energía metabólica en forma de ATP. Estos complejos procesos interrelacionados son la base de la vida, y permiten la totalidad de las funciones orgánicas. (Hernández Gallardo, Arencibia Moreno, Linares Manrique, 2017)

De hecho tanto la segunda, como la tercera fase del metabolismo tienen lugar en el interior de las células y posibilitan la degradación total de las biomoléculas o su transformación en nuevas sustancias necesarias tanto para la estructura como para la funcionalidad celular y orgánica, según las necesidades del organismo.

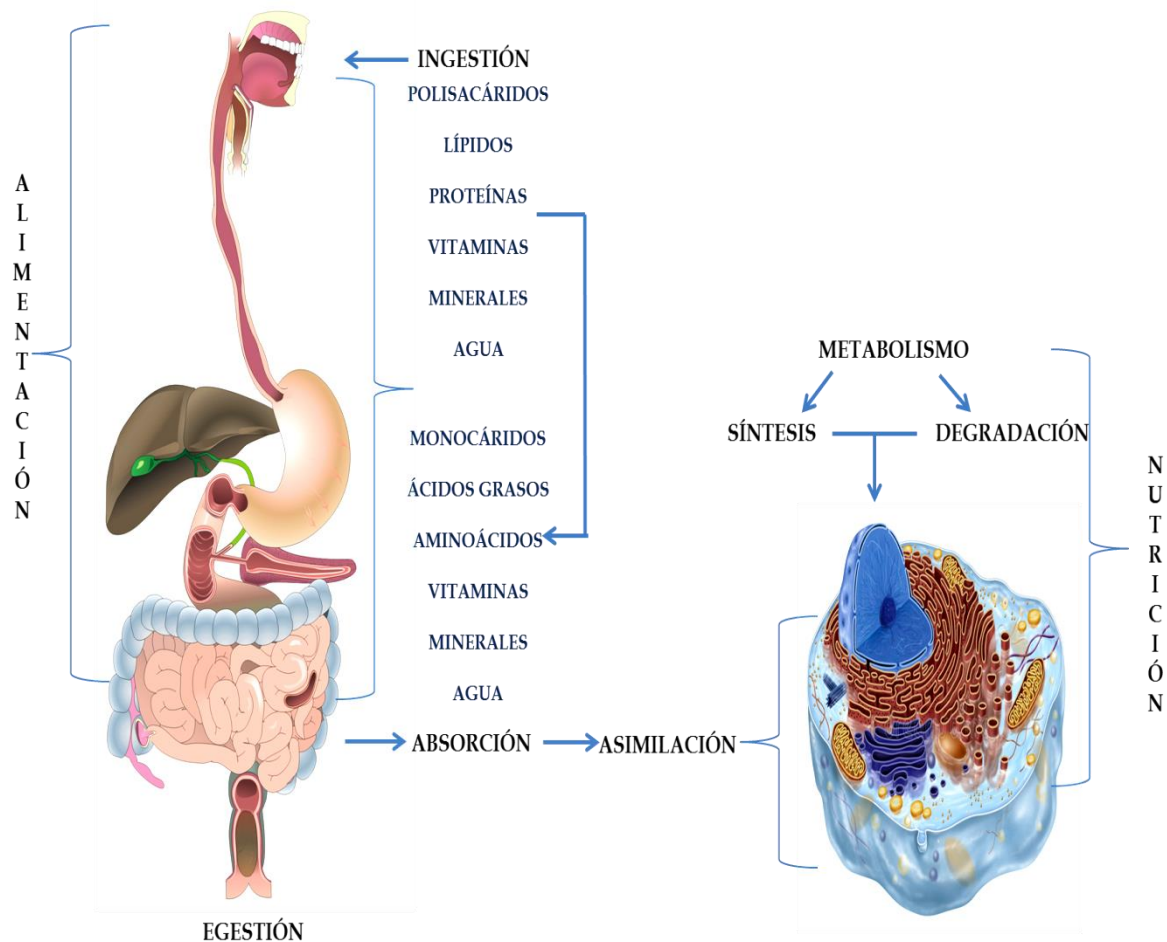


Figura 1. Alimentación y Nutrición. Fuente. Elaboración de los autores.

Segunda fase del metabolismo en los glúcidos

Los glúcidos o carbohidratos, son uno de los constituyentes orgánicos principales de los alimentos, y elementos mayoritarios en la dieta humana; el producto final de su digestión y nutrimentos de asimilación son los monosacáridos (glucosa, fructosa y/o galactosa fundamentalmente) hacia cuya obtención también se dirige, acorde a necesidades fisiológicas, el metabolismo de las grasas, y ciertas proteínas, mediante procesos bioquímicos de relativa complejidad.

En particular la glucosa, está presente en cada célula y casi en cada fluido orgánico, y la regulación de su concentración y distribución constituye uno de los procesos más importantes de la fisiología humana. Su condición de combustible metabólico fundamental en mamíferos, con excepción de los rumiantes, así como el de precursor de la síntesis del resto de los glúcidos, sin excluir la existencia de células

glucodependientes como glías, neuronas y en particular los eritrocitos, estos últimos carentes de mitocondrias como parte de su especialización funcional requieren de modo permanente de la glucólisis y la ruta de la pentosa fosfato, destacan el alto valor de este monosacárido para la vida.

Otro de los glúcidos significativos en seres humanos es la lactosa o azúcar de la leche, disacárido contenido en las glándulas mamarias de prácticamente todos los mamíferos y cuya disociación enzimática en monosacáridos rinde glucosa y galactosa, y lo convierte en una importante fuente de glucosa especialmente a nivel hepático. (Menshikov, y Volkov, 1990)

Así, glúcidos, como el almidón, la dextrina, el glucógeno (almidón animal), la sacarosa (azúcar de caña), la maltosa (azúcar de malta) y la lactosa (azúcar de la leche), se transforman en el tubo digestivo en azúcares simples de seis carbonos, que atraviesan con facilidad la pared intestinal. La fructosa (el azúcar de la fruta) y la glucosa no se alteran durante la digestión y se absorben como tales, estas biomoléculas participan en disímiles funciones en el organismo, aunque básicamente son utilizadas en la producción de energía metabólica en forma de ATP¹.

La celulosa, presente en muchos alimentos, particularmente los provenientes de los vegetales superiores, es un elemento nutricional importante para algunos animales (herbívoros), en especial ganado y termitas, pero, aunque es básico en el proceso global de la digestión, no tiene valor en la nutrición humana como portadora de energía utilizable en los procesos fisiológicos o para la resíntesis de otras sustancias, sin embargo, es muy útil en cantidad y calidad de fibra dietética.

En un individuo normal, si los niveles de azúcar en la sangre se elevan, los riñones retiran el exceso y este se elimina por la orina, su presencia en dicha orina se denomina glucosuria y aunque es un síntoma importante de Diabetes, no se

¹ Trifosfato de adenosina.

encuentra exclusivamente en los pacientes diabéticos, puede aparecer tras una ingesta excesiva de alimentos en cualquier individuo.

El signo crítico que indica la posibilidad de diabetes no es ni la hiperglucemia, ni la glucosuria, sino la medida de tolerancia de azúcar en la sangre. Después de una ingesta especialmente rica en glúcidos simples el individuo sano y el diabético muestran un incremento en los niveles de azúcar sanguíneo, sin embargo, en el segundo, estos niveles permanecen elevados, mientras que en la persona sana la glucosa se transforma en glucógeno en el hígado.

Vías de utilización de los glúcidos en el organismo

Las vías de utilización de los glúcidos en el organismo son muy variadas dada la diversidad de sustancias participantes, siguen tanto reacciones de síntesis o anabólicas como las reacciones de degradación o catabólicas, según las necesidades orgánicas. Dentro de las primeras se presentan la glucogénesis, gluconeogénesis, biosíntesis y el ciclo de las pentosas también nombrada ruta del fosfogluconato o ciclo de las pentosas y dentro de las segundas encontramos la glucólisis y la glucogenólisis.

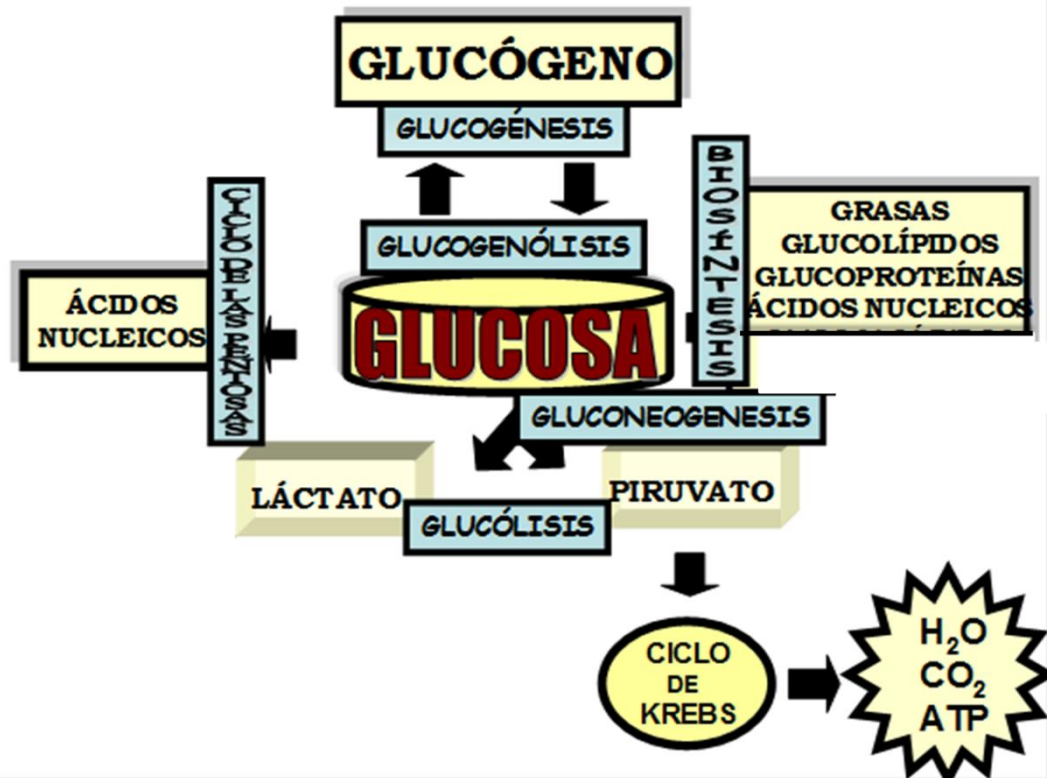


Figura 2. Vías de utilización de los glúcidos en el organismo. Fuente: Elaboración de los autores.

A continuación se analizan los procesos **catabólicos** que tienen lugar con la participación de los monosacáridos, dada su función energética en los organismos.

Glucogenólisis

La descomposición intracelular del glucógeno se denomina **glucogenólisis** o **glicogenólisis** y se produce en dos reacciones fundamentales: la hidrólisis y la fosfoenólisis, el segundo momento es fundamental, por ser la hidrólisis un proceso lento.

Este proceso tiene lugar en el citosol de los hepatocitos y miocitos, es decir en el hígado y en el músculo, en el primero tiene una función fundamental que es la regulación de la glucemia o glicemia en sangre, mientras que en el músculo se aporta glucosa para la obtención de energía metabólica en forma de ATP durante la actividad motriz.

La primera reacción del proceso es una fosforilación, es decir, la adición de grupos de fosfato inorgánico a los enlaces glucosídicos para preparar su futura escisión, debe considerarse que el glucógeno está formado por moléculas de α -D-glucosa unidas por enlaces glicosídicos del tipo 1,4 con formación de cadenas lineales de 8 a 10 residuos, momento en que aparece un punto de ramificación a través de un enlace 1,6. Dada tal estructura la enzima fosforilasa α (1-4) escinde las cadenas lineales y rinde glucosa-1-fosfato, enzima que no puede dividir los enlaces α (1-6) y cuando alcanza cuatro glucosas antes del punto de ramificación se detiene.

La siguiente reacción es catalizada por la enzima amilo-1,6-glucosidasa también llamada desramificadora de glucógeno. Su acción se diversifica en dos direcciones, una como glucosiltransferasa y transfiere tres monómeros de glucosa desde una de las cadenas cortadas hacia el extremo de la lineal, debido a esto la cadena ramificada solo tendrá una molécula de glucosa unida por un enlace α (1-6); en la segunda reacción, la enzima desramificadora, hidroliza el enlace α (1-6) y produce glucosa libre. Por su parte, en la cadena lineal a la cual se transfieren los monómeros de glucosa continúa actuando la enzima fosforilasa. Finalmente, la glucosa-1-fosfato obtenida de las reacciones anteriores se isomeriza a glucosa-6-fosfato mediante la acción de la enzima fosfoglucomutasa y sufre un proceso de hidrólisis catalizado por la enzima glucosa-6-fosfatasa con liberación de una molécula de agua y de glucosa.

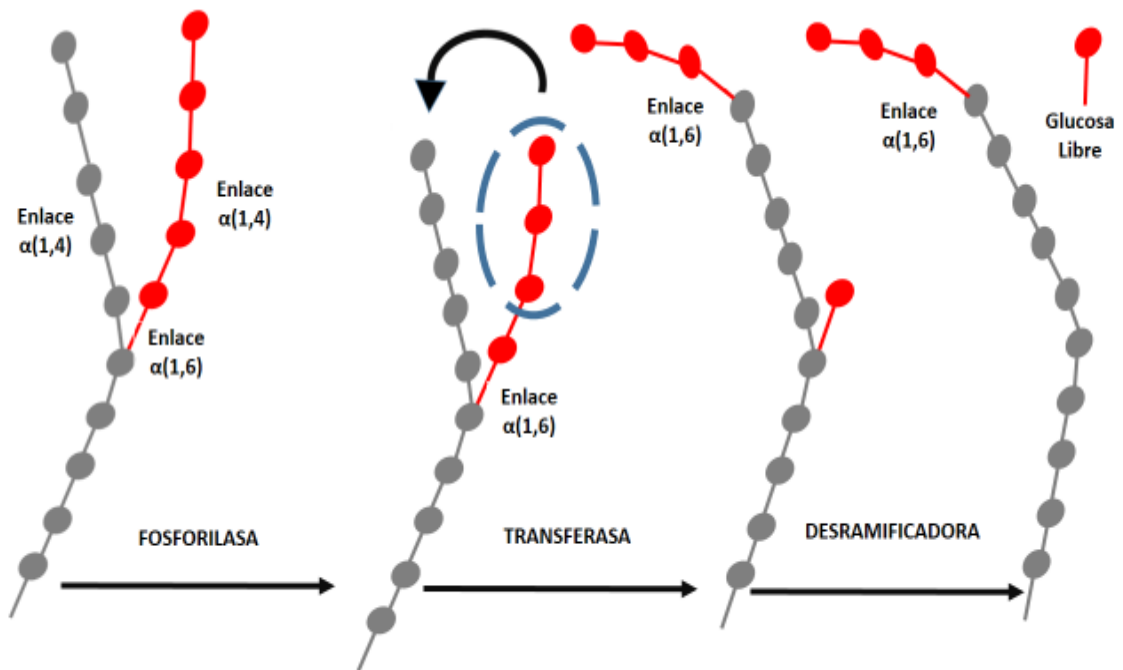


Figura 3. Modificaciones que se producen en el glucógeno para la liberación de la glucosa. Glucogenolisis.

En resumen, la descomposición del glucógeno a través de fosfoenolisis, se ejecuta con la participación de la enzima fosforilasa, actuante como reguladora del proceso y el ácido fosfórico, la enzima permite el desprendimiento de radicales glucosídicos finales del polisacárido, en la forma de glucosa-1- fosfato, quien es transformada a su isómero glucosa-6-fosfato en el hígado y separada de su grupo de activación fosfórico mediante hidrólisis, el proceso rinde glucosa libre, ácido fosfórico y una molécula de agua. En el músculo solo alcanza la etapa de isomerización, por lo que se mantiene la glucosa 6-fosfato, que es incorporada rápidamente a los procesos de oxidación. Tal condición está determinada por la ausencia de la enzima glucosa 6-fosfatasa en los miocitos, rasgo que comparten con los lipocitos, y en consecuencia evita la liberación de glucosa hacia la sangre circulante desde estas células.

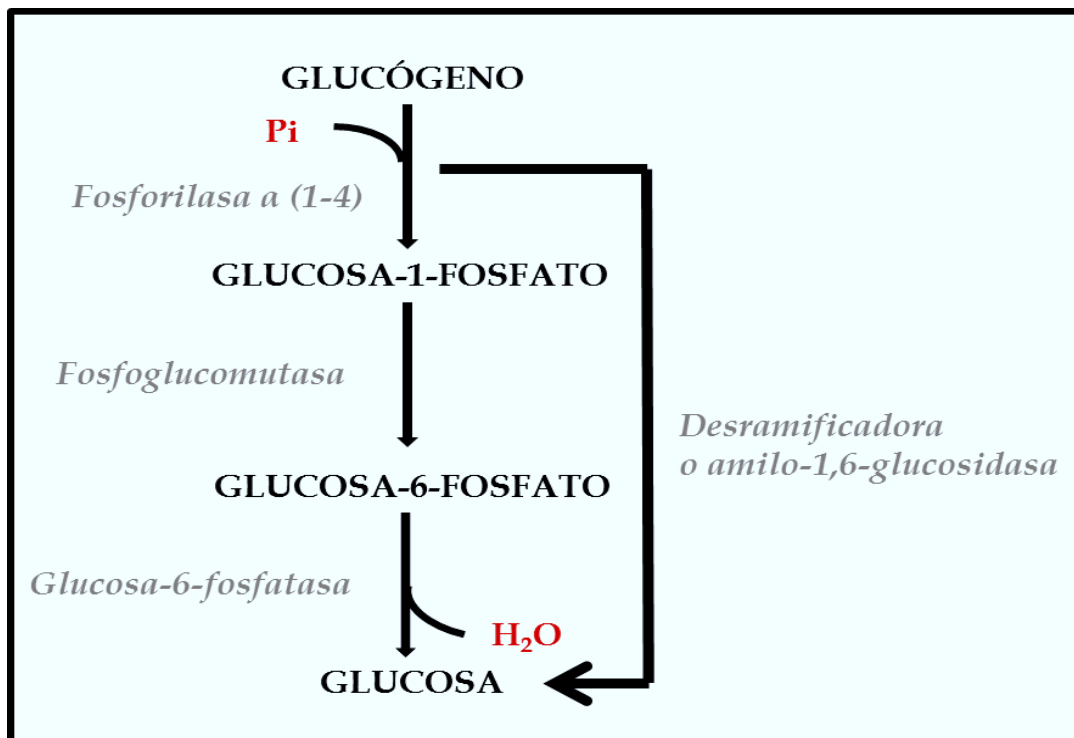


Figura 4. Glucogenólisis. Fuente. Elaboración de los autores.

Es de destacar que la organización ramificada del glucógeno propicia la existencia de numerosos sitios como punto de inicio para la glucogenólisis, condición que favorece un desprendimiento de restos de glucosa, por lo que representa una condición de soporte energético de gran inmediatez para la acción motriz.

La velocidad de la glucogenólisis se incrementa en el tejido hepático bajo estimulación de impulsos procedentes de los centros nerviosos superiores de control metabólico situados en el hipotálamo, que de manera refleja conducen al descenso de la glicemia en sangre hasta valores inferiores a un 70% (Menshikov, V.V y Volkov, N.I, 1990), además, tales impulsos a nivel de las glándulas suprarrenales, intensifican la secreción de adrenalina, que a su vez estimula la secreción de glucagón del páncreas endocrino, con aceleración de la fosforólisis en el hígado y producción de AMP_C², activador de la fosforilasa. Por su parte, a nivel muscular la adrenalina tiene un efecto análogo, sin la participación del glucagón.

La hormona tiroxina también acelera los procesos de glucogenólisis, aunque no necesariamente de modo sinérgico con las hormonas antes citadas, su acción está

² Adenosín Monofosfato cíclico.

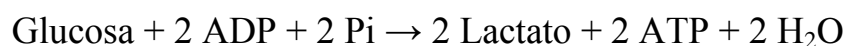
marcado por el incremento de la temperatura corporal, y en general, por la actividad muscular desarrollada y la presencia del AMP_C, los iones Ca⁺², Na⁺ y la acetilcolina, cuya cantidad aumenta al aumentar el trabajo muscular.

Por su parte la velocidad del proceso disminuye bajo determinadas condiciones, tales son: el decremento de la concentración del glucógeno y ácido fosfórico, el aumento de la concentración de glucosa-6-fosfato, así como la generación de procesos inhibitorios protectivos de las reservas de glúcidos en el organismo desde el sistema nervioso central (SNC), debido al cansancio generado por la actividad física.

Como se ha descrito anteriormente, siempre que se agotan las reservas de ATP en las células, se intensifican los procesos de oxidación biológica, especialmente la descomposición oxidativa de la glucosa se produce en los primeros momentos como parte de un mecanismo adaptativo del organismo para suplir las necesidades inmediatas, dado el carácter energizante de este metabolito actuante bajo condiciones anaeróbicas, su relativamente fácil degradación y su rápida movilización.

Glucólisis

La degradación de la glucosa recibe el nombre de **glucólisis** (o glicólisis) y representa, en su forma anaeróbica, una ruta metabólica de degradación incompleta del monosacárido citado para formar dos moléculas de ácido láctico que se acumulan en los músculos esqueléticos y en la sangre, así mediante reacciones acopladas, la energía que produce esta vía metabólica restaura el Pi a ADP³ para formar ATP (Lehninger, Albert L., David L. Nelson, and Michael M. Cox., 2000) en ausencia de oxígeno y favorece el desempeño muscular en anoxia.



³ Adenosín difosfato.

Constituye un proceso lineal que presenta diez reacciones enzimáticas divididas en dos etapas:

☞ Etapa de preparación o activación: se activa la molécula de Glucosa mediante dos fosforilaciones consecutivas que conllevan a la utilización de dos moléculas de ATP, esta etapa termina con obtención de dos triosas el gliceraldehído-3-fosfato y tiene un total de cinco reacciones.

☞ Etapa de producción de energía o ganancia: Esta etapa es doble, en la misma se obtienen dos moléculas de Lactato o Piruvato y una ganancia de dos ATP por cada triosa que se oxida, además de un NADH^4 por cada una, potencial reductor que puede oxidarse en la respiración aeróbica y rendir ATP. Esta etapa también con un total de cinco reacciones.

La ganancia neta de ATP en la glucólisis es muy limitada, pero bajo condiciones aeróbicas se produce la degradación total de la molécula de glucosa con aporte de 36 ó 38 moléculas de ATP por unidad iniciadora del proceso (glucosa o glucógeno), tiene lugar en el compartimiento citoplasmático de todas las células del organismo y produce un metabolito de coordinación (intermediario) el ácido pirúvico.

La glucólisis tiene la ventaja de que provee un suministro rápido de ATP y puede ocurrir en presencia o ausencia de oxígeno, con producción de tres moles de ATP por descomposición de un mol ó 180 gramos de Glucógeno y dos ATP si la sustancia que inicia el proceso es la glucosa, aunque al producir ácido láctico como uno de los productos finales (glucólisis anaeróbica), genera una fatiga musculoesquelética transitoria cuando se acumula a niveles muy elevados. (Menshikov, V.V y Volkov, N.I, 1990)

Los músculos no constituyen las únicas estructuras en las que se produce el ácido láctico, sino que en células de otros órganos y tejidos, como el cerebro, el tracto gastrointestinal y los eritrocitos, también se produce, pudiendo verse al torrente circulatorio, mientras que es metabolizado en el hígado, los riñones y el corazón, es

⁴ Nicotinamida Adenina Dinucleótido Hidrogenado.

de destacar que este último órgano tiene una actividad glucolítica relativamente baja, de ahí los daños que sufre bajo condiciones de isquemia.

La glucólisis es de suma importancia para aquellas actividades físicas de potencia máxima y sub máxima o pruebas deportivas que se realizan a una intensidad máxima durante períodos de 1 a 3 minutos, como las carreras de velocidad (400 y 800 metros) y la natación de apnea o por debajo del agua (sostener la respiración). Además, en algunas pruebas, como la carrera de 1,500 metros o de la milla, el sistema del Ácido láctico se utiliza en forma predominante para lograr el esfuerzo o "levantada" final de la carrera. (Menshikov, y Volkov, 1990)

A continuación se explica la primera etapa de la glucólisis.

El proceso de glucólisis se inicia con la activación de la molécula de glucosa, con gasto de una molécula de ATP, en una reacción exergónica irreversible catalizada por la enzima hexoquinasa⁵ o glucoquinasa⁶, el producto activado es la de D-glucosa-6-P, un importante compuesto común a otras rutas metabólicas como la gluconeogénesis, glucogénesis, glucogenólisis y la vía de la pentosa fosfato.

Tanto la hexoquinasa como la glucoquinasa son enzimas que transfieren el grupos terminal ~P, del ATP, a un aceptor adecuado, la D-glucosa, de ellas, la primera es la más importante, por su participación tanto en la fosforilación de las formas dextrógiras de monosacáridos como los de las citadas glucosa y fructosa, además de en la manosa y glucosamina, siendo otra de sus particularidades su mayor afinidad por las aldohexosas que por las cetohepxosas y que son inhibidas por producto final (retroalimentación negativa). Por su parte la glucoquinasa fosforila solo a la D-glucosa, y aun así su afinidad por ella es menor que la mostrada por la hexoquinasa, su centro de localización es el hígado, e interviene en los casos de emergencia oxidativa.

⁵ Enzima que se presenta en todos los tejidos.

⁶ Enzima que se presenta solo en el páncreas y en el hígado.

Si el proceso se inicia con el glucógeno, no ocurre esta primera fosforilación de la glucosa, pues la fosforólisis del glucógeno en el proceso de glucogenólisis rinde glucosa-6-fosfato, quien se inserta en la ruta glicolítica como sustrato oxidativo de la misma calidad de la que inicia el proceso anaerobio por parte de la glucosa.

En una segunda reacción la glucosa-6-fosfato es convertida a su isómero D-fructosa-6-P por la acción catalítica de la fosfoglucoisomerasa, de gran especificidad de acción sobre ambos ésteres fosfóricos y con capacidad interconvertible bajo una acción de equilibrio dinámico con mayor desplazamiento hacia la glucosa, de ahí que aproximadamente se mantiene un 70% de este producto, respecto a un 30% de la fructosa.

En el paso siguiente, la enzima fosfofructoquinasa (PKF) agrega un nuevo grupo $\sim P$ al carbono uno del isómero de referencia, con nuevo gasto de ATP, para rendir la fructosa-1,6-difosfato, en una reacción irreversible. Las reacciones catalizadas por la PKF constituyen el punto de control principal del proceso glucolítico, porque el carácter alostérico de esta enzima, limita la velocidad de la reacción, a la vez que una disponibilidad alta de ATP de origen oxibiótico la inhibe en su proceso de fosforilación, por otro lado, una elevación de la concentración de citrato de la matriz mitocondrial transportado hacia la matriz citoplasmática, tiene un efecto inhibitorio sobre la citada enzima, por tanto, se produce un retardo del proceso glucolítico.

Seguidamente tiene lugar la escisión de la fructosa-1,6-difosfato (hexosa) en dos triosas, el gliceraldehido-3-fosfato y la dihidroxiacetona fosfato, reacción catalizada por la enzima aldolasa, estas dos nuevas sustancias se mantienen en un proceso de interconversión, ya que solo el primero constituye la vía de continuación de la ruta glucolítica y en la misma interviene la enzima triosafosfato isomerasa.

Esta escisión de la fructosa-1,6-difosfato representa la etapa de culminación de la primera fase glucolítica, iniciada por incorporación de una hexosa (glucosa), que sucesivamente ha sido fosforilada por dos ocasiones, con la participación de al menos tres grupos enzimáticos, para por último rendir dos triosas que se

isomerizan, por lo que la biomolécula iniciadora realmente se ha acondicionado para la siguiente fase y aparentemente hay pérdida de ATP.

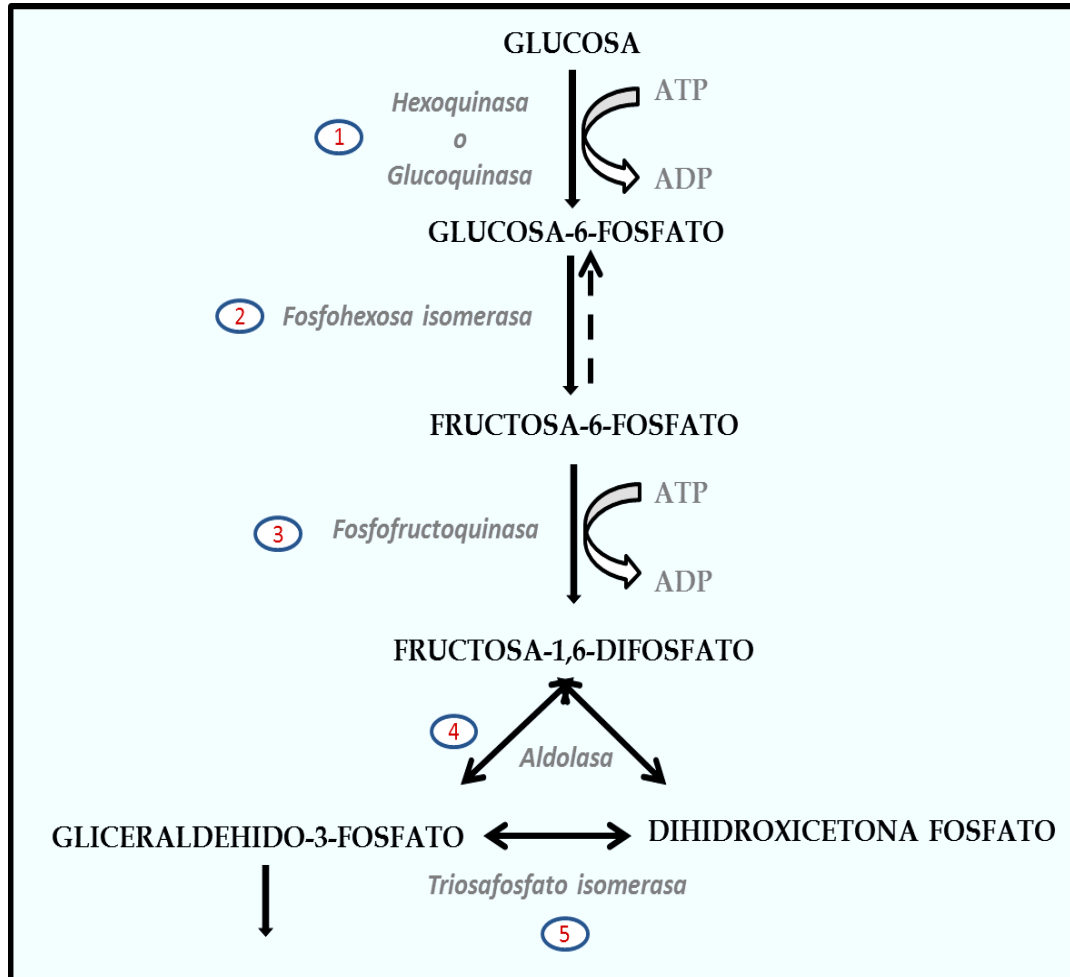


Figura 5. Primera fase de la Glucólisis. Fuente: Elaboración de los autores.

La siguiente etapa se inicia con el gliceraldehído-3-fosfato que se oxida a glicerato-1,3-difosfato, conservando la energía de oxidación del grupo aldehído del anterior compuesto, en forma de fosfato de alto contenido energético, esta reacción es catalizada por la enzima gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa, en esta reacción se produce una deshidrogenación aceptada por el NAD^{+7} , que pasa a su forma reducida $\text{NADH} + \text{H}^+$. (Lehninger, Albert L., David L. Nelson, and Michael M. Cox., 2000; Menshikov, V.V y Volkov, N.I, 1990)

⁷ Nicotinamida Adenina Dinucleótido.

En la siguiente reacción tiene lugar una desfosforilación, el glicerato-1,3-difosfato transfiere enzimáticamente el grupo $\sim\text{P}$ al ADP, con la participación de la fosfogliceratoquinasa, rindiendo la primera molécula de ATP y se obtiene el glicerato-3-fosfato, posteriormente convertido a su isómero, el glicerato-2-fosfato, por una gliceromutasa, para en la siguiente reacción ser deshidratado, con pérdida de una molécula de agua bajo acción de la enolasa con formación del fosfoenolpiruvato, paso previo a la síntesis del ácido pirúvico, en una reacción irreversible catalizada por la enzima piruvato quinasa, con formación de una molécula de ATP.

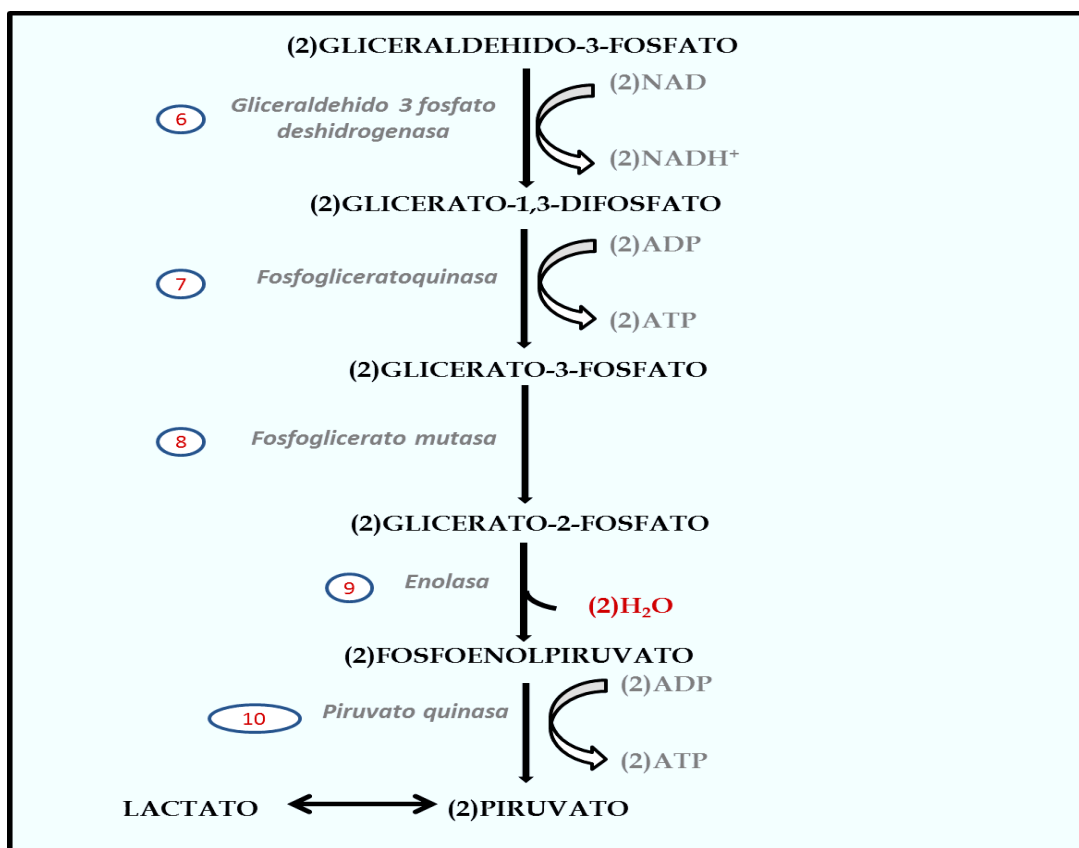


Figura 6. Segunda fase de la Glucólisis. Fuente. Elaboración de los autores.

Finalmente, el ácido pirúvico se reduce a lactato por acción de la enzima lactato deshidrogenasa y difunde hacia el exterior celular.

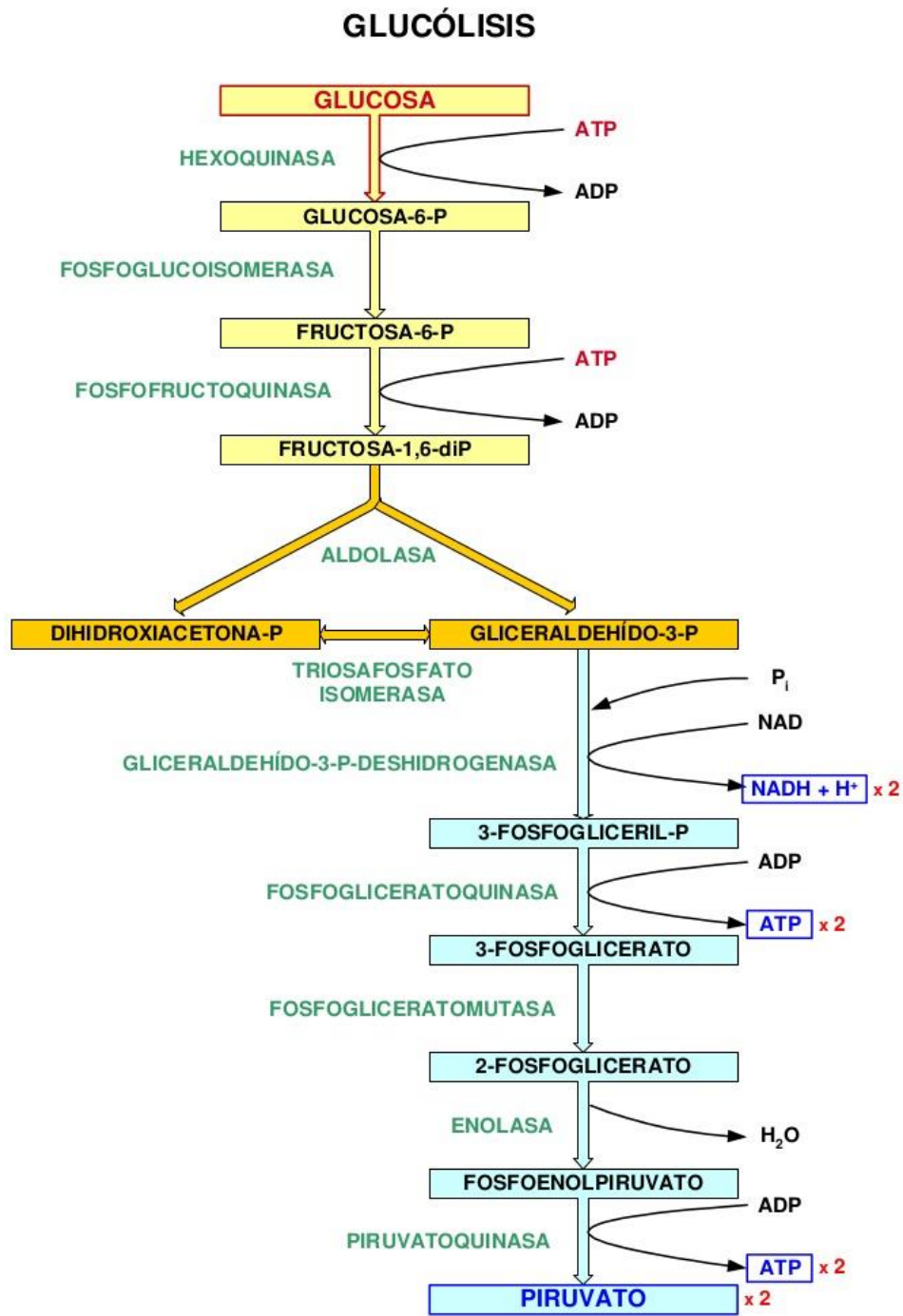


Figura 7. Glucólisis. Reacciones integradas. Fuente. Valle (2017)

Durante la glucólisis se forman cuatro moléculas de ATP, con una ganancia neta en el proceso de solo dos dada la restitución de los gastos de activación de la glucosa que tienen lugar en la primera fase glicolítica, por otro lado, se producen dos

deshidrogenaciones actuantes en la síntesis de los denominados equivalentes de reducción (NADH) y dos moléculas ácido láctico.

Es de destacar que bajo condiciones anoxiobióticas el NADH reduce al piruvato con producción de ácido láctico, reacción que determina su re-oxidación (NAD^+) para iniciar un nuevo ciclo bajo acción de la enzima gliceraldehido 3-fosfato deshidrogenasa, mientras que en presencia de oxígeno tanto el piruvato como el NADH reducido pasan a las mitocondrias y se oxidan, el primero, previamente se descarboxila oxidativa y genera acetil CoA.

La síntesis de lactato se incrementa cuando el grado de formación de piruvato excede a su utilización por la mitocondria. Esta condición puede ocurrir cuando se produce un rápido incremento del metabolismo, como en los casos de ejercicio intenso, disminución de la entrega de oxígeno a la mitocondria (hipoxia tisular) o cuando el suministro de la glucosa (o del glucógeno) excede la capacidad oxidativa de tal organelo. También puede tener lugar en condiciones de adecuada entrega de oxígeno pero bajo los efectos de la administración exógena de catecolaminas o si existen errores innatos del metabolismo, p.e. la deficiencia de piruvato deshidrogenasa. (Menshikov, y Volkov, 1990).

La ruta glucolítica es un mecanismo emergente capaz de producir energía durante cortos períodos de tiempo en ausencia de dioxígeno y a la cual se incorporan otros monosacáridos, estos son:

- ☞ La D-fructosa, se fosforila a fructosa 1 fosfato con la acción de la enzima fructoquinasa, y consumo de un ATP. Esta se escinde en D-gliceraldehido y dihidroxiacetona fosfato por la acción de la aldosa, el gliceraldehido se fosforila formando Gliceraldehido-3-fosfato, siguiendo así la ruta glicolítica.
- ☞ D-Galactosa, primeramente se fosforila a expensas del ATP, reacción catalizada por la Galactoquinasa, transformándose en su epímero en el C₄ en D-glucosa-1-fosfato, se utiliza para esta secuencia de reacciones el trifosfato de uridina (UTP) como coenzima.

- ☞ La D-manosa es fosforilada en la posición 6 por la hexoquinasa, esta se isomeriza reversiblemente por la acción de la enzima manosa fosfato isomerasa continuando así la ruta glicolítica.
- ☞ Las pentosas también pueden incorporarse a la ruta glucolítica después de su fosforilación y conversión en hexosas.

El lactato o ácido láctico obtenido como producto final de este proceso constituye una sustancia parcialmente oxidada bajo condiciones anaeróbicas, y por tanto, con un elevado potencial energético, para ello debe participar en reacciones de carácter oxibiótico, sin embargo bajo condiciones de actividad física con deuda de Oxígeno en el hombre y otros animales superiores, pasa a la sangre siendo en parte recuperado por el Hígado y destinado a la formación de glucosa en el llamado ciclo de Cori.

El ácido láctico no es la causa directa de la fatiga muscular durante un ejercicio anaeróbico, sino que su acumulación causa una rápida reducción en el pH muscular y sérico, como consecuencia se produce un aumento en la concentración de iones de hidrógeno (H^+) y aparición de acidosis a nivel intracelular, con reducción de los efectos de los iones Calcio (Ca^{+2}) sobre la troponina e interfiere la contracción de las miofibrillas musculares en el músculo esquelético activo. Además, un pH bajo inhibe la acción catalítica de la enzima fosfofructoquinasa (PFK) con disminución de la producción anaeróbica del ATP.

Además, la acumulación de ácido láctico en el miocito constituye un estímulo a los receptores del dolor en el músculo y se extienden hasta las neuronas del huso muscular, responsables del tono muscular, con incremento del mismo afectando la circulación y hace más intenso el dolor.

La glicerina y el L-glicerol 3-Pi, derivados de los triacilglicéridos y de los fosfogliceridos, respectivamente, pueden seguir la ruta glucolítica, al fosforilarse la glicerina por la acción de la enzima glicerinaquinasa y con la utilización de una molécula de ATP. El mismo se oxida a dihidroxiacetona fosfato por la acción del 3-glicerol-fosfato-deshidrogenasa citoplasmática que precisa del NAD^+ o por la

acción del glicerín-3-fosfo-deshidrogenasa mitocondrial. La dihidroxiacetona fosfato se transforma en gliceraldehido-3- fosfato y continúa la segunda fase de la glucólisis.

Hasta el momento se han descrito los procesos catabólicos en los que intervienen los glúcidos, a continuación explicaremos los procesos **anabólicos**.

Glucogénesis

Al proceso de síntesis de glucógeno, a partir de la glucosa, se le conoce por **glucogénesis** o **glicogénesis**, y constituye una vía metabólica que tiene lugar bajo condiciones de reposo del organismo y en presencia de una alta concentración de la biomolécula citada en sangre. Este proceso tiene lugar en los músculos y en el hígado.

El glucógeno es un polímero formado por moléculas de glucosa provenientes de la propia célula y en cuya síntesis participan diferentes enzimas. El proceso se inicia con la fosforilación de la glucosa, a expensas del gasto de energía metabólica en forma de ATP e intervención de la enzima hexoquinasa de ocurrir en las células musculares o la glucoquinasa si el proceso se lleva a cabo en el hígado, para rendir la glucosa-6-fosfato, luego transformada a la forma glucosa-1-fosfato bajo catálisis por la fosfoglucomutasa en una reacción de interconversión.

En la siguiente reacción participa el ácido uridintrifosfórico (UTP), quien actúa en la reacción, activando por un lado a la enzima UDP-glu-fosforilasa, y por otro, como sustrato oxidativo, en este caso se une a la glucosa-1- fosfato con formación del uridin-difosfato-glucosa (UDP-glucosa), aportando radicales glucosídicos para la síntesis del glucógeno, en este proceso se pierden dos moléculas de fosfato inorgánico donde se forma ácido heptaoxidofosfórico.

En la cuarta y última reacción de la glucogénesis interviene la enzima glucógeno-sintetasa, que transfiere residuos de glucosa de la uridin-difosfato-glucosa a las partes finales no reducidas del glucógeno. Esta enzima solo puede añadir moléculas de glucosa a una cadena que ya contenga al menos cuatro residuos de glucosa,

mientras que para comenzar la formación de la cadena en ausencia de tales restos, requiere de un cebador de glucógeno o proteína glucogenina, que se une al primer monómero de glucosa.

Después que la molécula de glucógeno presenta en su estructura once moléculas de glucosa comienza a actuar la enzima ramificante que transfiere parte de la cadena y forma los enlaces glucosídico α 1-6, propio de las cadenas laterales, posteriormente la enzima glucógeno-sintetasa realiza elongaciones de las ramificaciones formando enlaces glucosídico α 1-6.

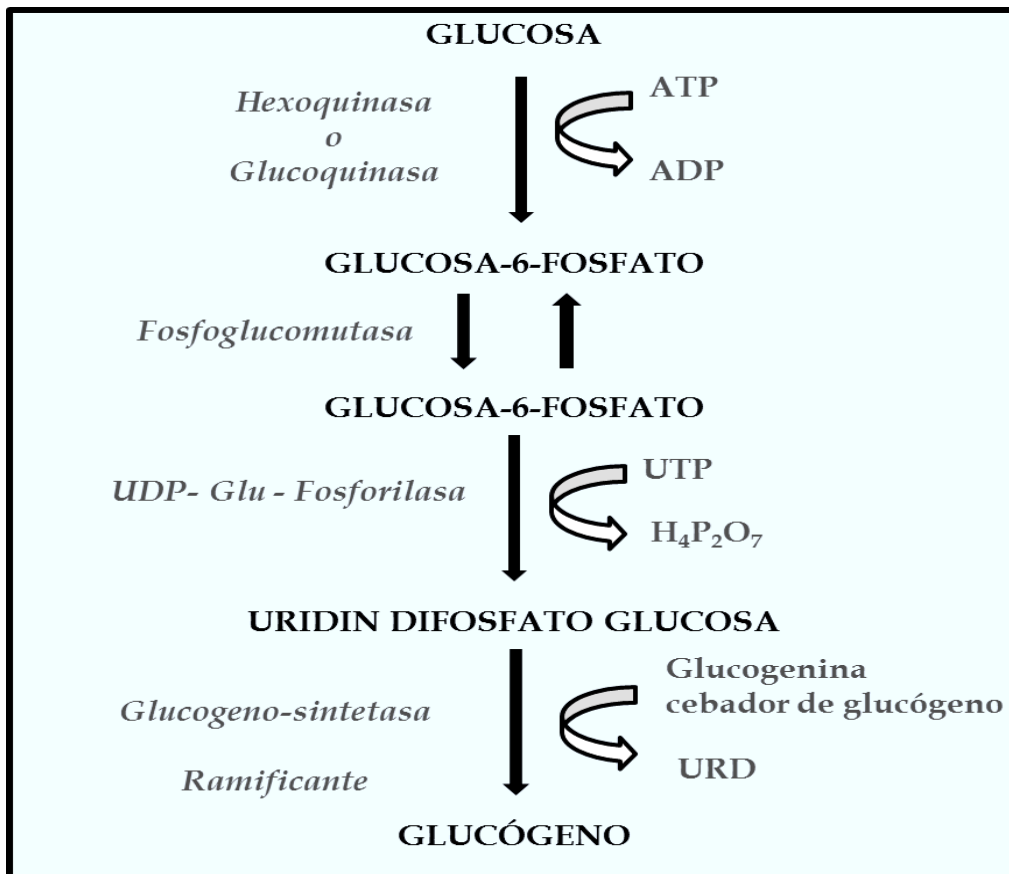


Figura 8. Glucogénesis. Elaboración de los autores.

Si bien la formación de glucógeno, ocurre a partir de la glucosa contenida en las células de diferentes órganos, su almacenamiento tiene lugar en los miocitos y los hepatocito, en forma de partículas citoplasmáticas (inclusiones) rodeados por

enzimas que participan en su síntesis y degradación, ello contribuye a la rapidez y eficiencia de dichos procesos.

Su almacenamiento sigue una secuencia que implica primeramente la reposición del débito de glucógeno muscular y luego en el hígado, este último, constituye la principal fuente de reserva suministradora para todo el organismo y alcanza entre el 5 y el 10% del peso del órgano hepático, mientras que en los músculos llega al 1 ó 2%. Es necesario señalar que a pesar de las diferencias tan notables en el almacenamiento de glucógeno en músculo e hígado, en los primeros se presenta la mayor reserva absoluta, dado su mayor peso general en la arquitectura del organismo humano.

Además, la presencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa en los hepatocitos y su ausencia en los miocitos, determina una diferencia metabólica entre los tejidos hepático y muscular, dado el papel de la enzima en la desfosforilación de los monosacáridos, único modo por el cual pueden abandonar el compartimento celular, esto provoca que las aportaciones de glucosa-6~(P) provenientes del glucógeno muscular, no puedan ingresar al torrente circulatorio y solo ser utilizadas como sustratos energéticos internos, no así en el caso del hígado que contribuye al mantenimiento de la glicemia y representa el reservorio suministrador y restablecedor para los estados de carencia generales del organismo.

De este modo la diferencia metabólica centrada en la presencia y ausencia de la glucosa-6-fosfatasa constituye una barrera funcional que limita, en cierta medida, que la musculatura utilice la mayor parte de la glucosa proveniente de las células hepáticas, cuando agotan sus propias reservas glucogénicas, dada su gran apetencia en el período en que se realiza actividades físicas, muy superior al consumo en los estados de reposo, así se protege el suministro al sistema nervioso, quien utiliza hasta el 60% de la glucosa hepática. Esto se acompaña, como otro componente contentivo de la mencionada barrera, con la disminución de la insulina circulante, decreciendo la entrada de glucosa a las células musculares.

El establecimiento del glucógeno como sustancia de reserva animal, y entre ellos los seres humanos, impone notables ventajas fisiológicas, dado que su estructura de gran molécula permite la preservación de la glucosa como sustrato energético

potencial en un modo concentrado, y a su vez, que no difunda a través de las membranas evitando tanto su pérdida como la generación de una presión osmótica que cree cambios osmóticos apreciables.

Además, su estructura ramificada favorece el empaquetamiento de la glucosa en un menor volumen y ofrece numerosos sitios de actuación para las enzimas que intervienen en el metabolismo, manteniendo a sus unidades monoméricas en condiciones de ser escindidas cuando el organismo lo precise, por lo que tiene una alta capacidad de movilización y su degradación puede rendir energía aún en ausencia de oxígeno. Sin embargo, su mayor limitante está dada por su afinidad con el agua, un gramo de glucógeno requiere de 2,7 gramos de agua para su almacenamiento, lo que supone que un incremento aproximado de 0,5 kg de glucógeno se acompaña de 1,5 litros de agua, con una ganancia de hasta 2 kg de peso corporal, lo que puede repercutir en el rendimiento físico en deportes que requieran el traslado del peso corporal o del mantenimiento de este último bajo determinados parámetros.

Su síntesis se intensifica cuando la concentración de glucosa en sangre es alta por la ingestión de alimentos, esto estimula al centro nervioso encefálico inervado por el nervio vago, y a la secreción pancreática de insulina, teniendo lugar dentro de un valor máximo de 30 a 40 minutos. En especial los atletas, deben tener en cuenta detalles como este, ya que los glúcidos son utilizados de manera adicional durante las competencias deportivas y entrenamientos, por lo que su síntesis puede convertirse en una fuente inhibitoria momentánea de su movilización como fuente energética.

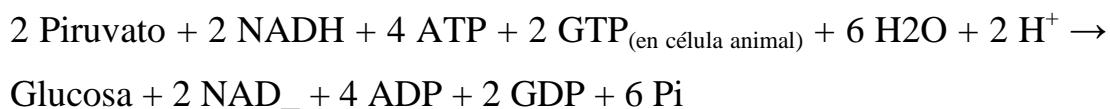
A medida que se incrementa la concentración de glucógeno en sus reservorios naturales, la velocidad de su síntesis disminuye, actuando un mecanismo retroalimentador relacionado a una mayor utilización de la glucosa-6-fosfato, con decremento de la acción del UDP, además, la participación de las hormonas adrenalina y glucagón, en la activación del adenilatociclasa, favorecen la

formación a AMP_c por esta última, quien inactiva a la glucosintetasa, deteniéndose la síntesis del polisacárido.

Ahora bien, el descenso de insulina en sangre y el aumento del glucagón —esta última hormona aumenta cuando los niveles de glucosa son bajos y la moviliza a partir del glucógeno, además de estimular la lipólisis, incrementando los niveles de ácidos grasos— constituyen un potente estímulo para la activación de la glucogenólisis y la neoglucogénesis (producción de glucosa a partir de ciertos precursores tales como determinados amino-ácidos, lactato y glicerol).

Gluconeogénesis

El proceso metabólico de síntesis de glucosa a partir biomoléculas orgánicas no glucídicas como el lactato, aminoácidos o el glicerol, se denomina **gluconeogénesis** (GNG); es uno de los principales eventos que permiten mantener los niveles de glucosa en la sangre, evitando la hipoglicemia. Este proceso se desarrolla durante el ejercicio intenso, en períodos de ayuno y/o en dietas bajas en glúcidos y tiene lugar en el hígado y la corteza de los riñones, aunque en esta última en más reducida que en hepatocitos, su reacción general es:



Las principales biomoléculas utilizadas en humanos para la obtención de glucosa mediante la gluconeogénesis son el lactato, el glicerol, y los aminoácidos alanina y glutamina, además del oxaloacetato, se incluyen moléculas intermedias del ciclo de Krebs (aminoácidos glucosídicos), sin embargo, los ácidos grasos y cuerpos cetónico formados a partir de estos no se utilizan en este mecanismo, esto se debe a que la reacción de la enzima piruvato deshidrogenasa actúa de modo irreversible en la síntesis de acetyl-CoA, que al pasar al ciclo de Krebs genera una pérdida de dos átomos de carbono en forma de CO₂ antes de que ocurra la síntesis de oxaloacetato.

Es importante aclarar que la gluconeogénesis no es el proceso inverso de la glucólisis, de las diez reacciones de la glucólisis siete son reversibles y las mismas

enzimas de la glucólisis son empleadas en la gluconeogénesis, sin embargo existen tres pasos que son totalmente irreversibles y son los catalizados por las enzimas hexoquinasa, fosfofructoquinasa, piruvato quinasa, debido a su elevado carácter exergónico.

El lactato obtenido de la degradación anaeróbica de la glucosa en el sarcoplasma de los miocitos, es transportado al hígado y se convierte en piruvato para generar glucosa mediante la gluconeogénesis. La transaminación o desaminación de aminoácidos facilita la obtención de glucosa directamente como piruvato u oxaloacetato, o indirectamente a través del ciclo de Krebs.

La primera reacción de la gluconeogénesis tiene dos pasos, el primero en la matriz mitocondrial y el segundo en el citosol, inician el proceso dos moléculas de piruvato que darán lugar a la glucosa, por lo que deben pasar del citoplasma al interior de la mitocondria. La reacción consiste en la conversión del piruvato a fosfoenolpiruvato, el primero catalizado por la enzima piruvato carboxilasa, por lo que es una reacción de carboxilación del ácido pirúvico, con intervención de la coenzima biotina que actúa como transportadora de dióxido de carbono activado en forma de ión bicarbonato, resultando en dos moléculas de oxalacetato. En el proceso se consume una molécula de ATP por cada piruvato.

El segundo paso comprende la descarboxilación y fosforilación del oxalacetato, esta reacción tiene lugar en el citosol y se realiza en presencia de Mg^{+2} , se consume un GTP^8 por cada oxalacetato por lo que serían $2GTP$ y es catalizado por la enzima fosfoenol- piruvato-carboxiquinasa para obtener dos moléculas de fosfoenolpiruvato. Previamente el oxalacetato del interior de la mitocondria pasa al citosol, donde el oxalacetato obtenido del primer paso de la reacción no puede atravesar la membrana mitocondrial por lo que es transformado en malato por la acción de la enzima malato deshidrogenasa mitocondrial y en el proceso se oxida una molécula de $NADH^{+2}$ a NAD, el malato atraviesa la membrana mitocondrial con la acción de un transportador específico sistema de lanzadera malato-aspartato, ya en el exterior el

⁸ Guanosín trifosfato.

malato se re-oxidará a oxalacetato por la acción de la enzima malato-deshidrogenasa-citosaica y reducción de una molécula de NAD a NADH⁺² y ya en citosol es transformado el oxalacetato en fosfoenolpiruvato, en el proceso se pierde una molécula de dióxido de carbono este último paso es reversible.

A esta primera reacción le siguen cinco reacciones reversibles, donde en la segunda reacción del proceso el fosfoenolpiruvato es transformado en 2-fosfoglicerato con la acción de la enzima enolasa, seguido de la transformación del 2-fosfoglicerato a 3-fosfoglicerato en la que participa la enzima fosfoglicerato-mutasa, la siguiente consiste en la obtención de la 1,3-difosfoglicerato con la acción de la enzima fosfogliceratoquinasa y la utilización de una molécula de ATP, para posteriormente ser transformado en gliceraldehido-3-fosfato, reacción en la que interviene la enzima gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa y se reduce una molécula de NADH a NAD, hasta este momento cada reacción es doble, por la entrada de dos Piruvatos al proceso, por lo que se obtienen dos gliceraldehido-3-fosfato.

El gliceraldehido-3-fosfato puede isomerizarse a dihidroxicetona fosfato reacción en la que interviene la enzima trifosfato isomerasa y en este punto se fusionan ambos, por lo que la reacción aquí deja de ser doble, en la unión del gliceraldehido-3-fosfato y la dihidroxicetona fosfato interviene la enzima aldolasa y se obtiene la fructosa-1,6-bifosfato y también es reversible.

El siguiente paso irreversible es la hidrólisis de la fructosa-1,6-bifosfato en fructosa-6-fosfato y fósforo, catalizado por una enzima diferente a la que interviene en la glucólisis la fructosa-1,6-bifosfatasa 1, esta reacción requiere de Mg⁺² e interviene una molécula de agua y se libera fósforo inorgánico.

Seguidamente la fructosa-6-fosfato formada se convierte en glucosa-6-fosfato, reacción catalizada por la fosfohexosaisomerasa, esta es también una reacción reversible y como última reacción tenemos la obtención de glucosa a partir de la glucosa-6-fosfato, esta reacción no es reversible y es catalizada por la enzima glucosa-6-fosfatasa, la misma actúa en presencia de Mg⁺², interviene una molécula de agua y se libera fósforo inorgánico, esta enzima solo se localiza en el retículo

endoplasmático de los hepatocitos, células renales y epiteliales del intestino delgado, debido a lo cual otros tejidos no pueden proporcionar glucosa.

Estas tres reacciones de la gluconeogénesis son irreversibles y catalizadas por enzimas diferentes a las de la ruta glucolítica: la formación de fosfoenolpiruvato, la formación de fructosa-6-fosfato y la formación de glucosa, es por ello que se plantea que este proceso no es exactamente el proceso inverso a la glucólisis.

Por su parte la síntesis de glucosa a partir del glicerol se inserta a partir del gliceraldehído-3-fosfato, y a partir de allí continúa la ruta descrita con anterioridad, solo le precede la transformación del glicerol a glicerol fosfato y luego su conversión a dihidroxicetona fosfato.

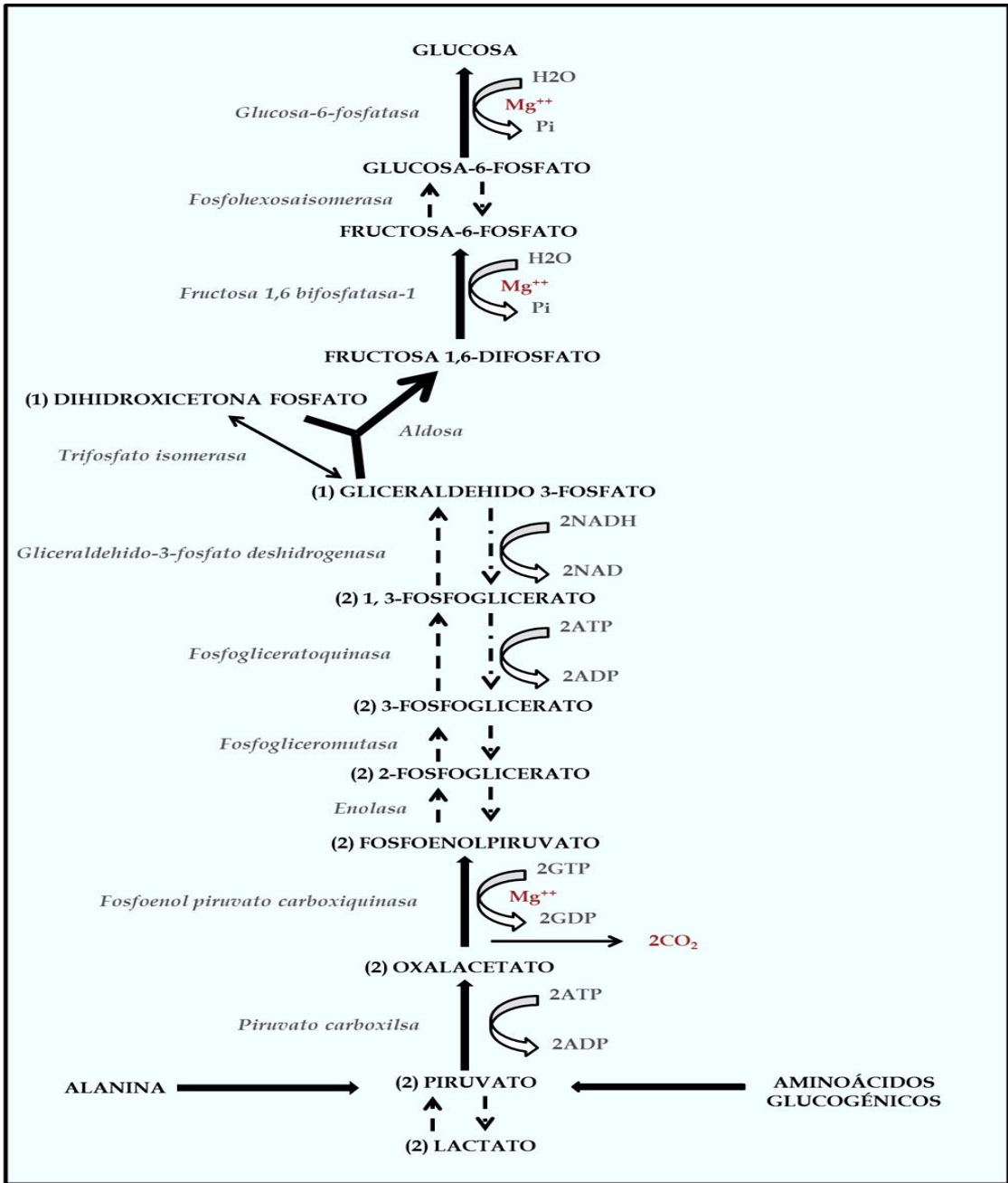


Figura 9. Gluconeogénesis. Elaboración de los autores.

Es necesario recordar que el glucógeno muscular no tiene una contribución directa a la concentración de glucosa plasmática dada la carencia en los miocitos de la enzima glucosa-6-fosfatasa, no obstante, esta condición no representa una contravención a la subvención de las necesidades energética generales del organismo, en realidad el glucógeno en miocitos es una fuente de suministro de energía propia, no para su exportación a otros tejidos, sin embargo, el acetyl-CoA proveniente de la oxidación de ácidos grasos en el propio músculo inhibe a la piruvato deshidrogenasa con

acumulación de ácido pirúvico, luego transaminado con formación del aminoácido alanina y cetoácidos, que al pasar al hígado se transamina nuevamente para producir piruvato empleado como sustrato de la gluconeogénesis hepática, mientras que otros aminoácidos que resultan de la última transaminación de los cetoácidos vuelven al musculo e interviene en la síntesis de nueva alanina.

Ruta del Fosfogluconato

La llamada **ruta del fosfogluconato**, ciclo de las **pentosas fosfato** o de **Worburg-Dickens**, en honor a su descubridor es una vía de degradación con función de biosíntesis debido a que proporciona NADPH_2 y ribosa-5-fosfato para reacciones de biosíntesis, pero también puede degradar glucosa o pentosas de los nucleótidos procedentes de la hidrólisis de los ácidos nucleicos de la dieta, hasta CO_2 y agua.

Esta vía de degradación de los glúcidos no es la ruta fundamental de degradación de los mismos para la obtención de energía, en la misma no se produce, ni se utiliza energía metabólica en forma de ATP, pero constituye una ruta multifuncional alternativa atendiendo al estado metabólico y el tipo celular, la misma desarrolla tres funciones:

- ☞ En la mayoría de las células genera potenciales de reducción en el citoplasma extramitocondrial en forma de NADPH_2 , esta función se destaca en el hígado, glándulas mamarias y corteza adrenal, que realizan activamente la síntesis reductora de ácidos grasos y esteroides a partir del Acetil CoA, las células musculares que no realizan esta actividad carecen de esta ruta.
- ☞ La conversión de hexosas en pentosas, particularmente la obtención de la ribosa-5-fosfato necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos, específicamente ARN.
- ☞ La degradación oxidativa completa de las pentosas mediante su conversión en hexosas, las cuales se integran entonces a la ruta glucolítica.

☞ además sus productos son utilizados en el mantenimiento glutatión reducido y neurotransmisores.

Este ciclo se realiza en el citosol de los eritrocitos, el tejido adiposo, el cristalino, las gónadas, glándulas mamarias, hígado y corteza suprarrenal y la misma consta de dos etapas o fases:

☞ La etapa oxidativa que tienen lugar desde la glucosa-6-fosfato hasta la ribulosa-5-fosfato

☞ La etapa no oxidativa que se realiza desde la ribulosa-5-fosfato a la fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato.

En este ciclo intervienen tres moléculas de glucosa. La primera reacción de la ruta del fosfogluconato tiene lugar luego de la activación o energetización de la glucosa, con gasto de una molécula de ATP, de glucosa-6-fosfato e interviene la enzima hexoquinasa o glucoquinasa según sea el caso, posteriormente ocurre la conversión de la glucosa-6-fosfato a 6-fosfoglulactona mediante una deshidrogenación enzimática específica para el NADP^{+9} , esta reacción es catalizada por la glucosa-6-fosfodeshidrogenasa.

En la siguiente reacción la 6-fosfoglulactona se transforma en 6-fosfogluconato con la participación de una molécula de agua y catalizada por la enzima 6-fosfoglucolactomutasa.

Seguidamente, el ácido-6-fosfoglucónico experimenta una oxidación con la participación de otra molécula de NADP^{+} , que se reduce a NADPH_2 , así como una descarboxilación liberando una molécula de CO_2 , rindiendo D-ribulosa-5-fosfato.

El proceso continúa debido a que las pentosas pueden sufrir otras transformaciones, como es el caso de la obtención de la ribulosa-5-fosfato, recordemos que se obtienen tres moléculas que van a rendir dos xilulosa-5-fosfato y una ribulosa-5-fosfato, reacciones catalizadas por las enzimas ribulosa-5-fosfato epimerasa y la ribulosa-5-fosfato isomerasa respectivamente, donde la xilulosa-5-fosfato le sede

⁹ Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato.

dos carbonos a la ribulosa-5-fosfato para rendir a partir de éste sedoheptulosa-7-fosfato y la xilulosa-5-fosfato rinde gliceraldehído-3-fosfato, este último un intermediario de la glucólisis, esta reacción es catalizada por la enzima transetolasa.

En la siguiente reacción el gliceraldehído-3-fosfato y la sedoheptulosa-7-fosfato reaccionan para producir fructosa-6-fosfato y eritrosa-4-fosfato, donde sedoheptulosa-7-fosfato transfiere tres carbonos al gliceraldehído-3-fosfato, este proceso catalizado por la enzima transaldolasa.

La fructosa-6-fosfato se isomeriza a glucosa-6-fosfato por acción de la enzima fosfohexosa isomerasa.

En otra reacción otra molécula de xilosa-5-fosfato y la eritrosa-4-fosfato formada, ambos intermediarios de esta ruta, se convierten reversiblemente en dos intermediarios de la ruta glucolítica, el gliceraldehído-3-fosfato y la fructosa-6-fosfato por la acción de la enzima transetolasa.

Esta nueva fructosa-6-fosfato obtenida se isomeriza a glucosa-6-fosfato por acción de la enzima fosfohexosa isomerasa.

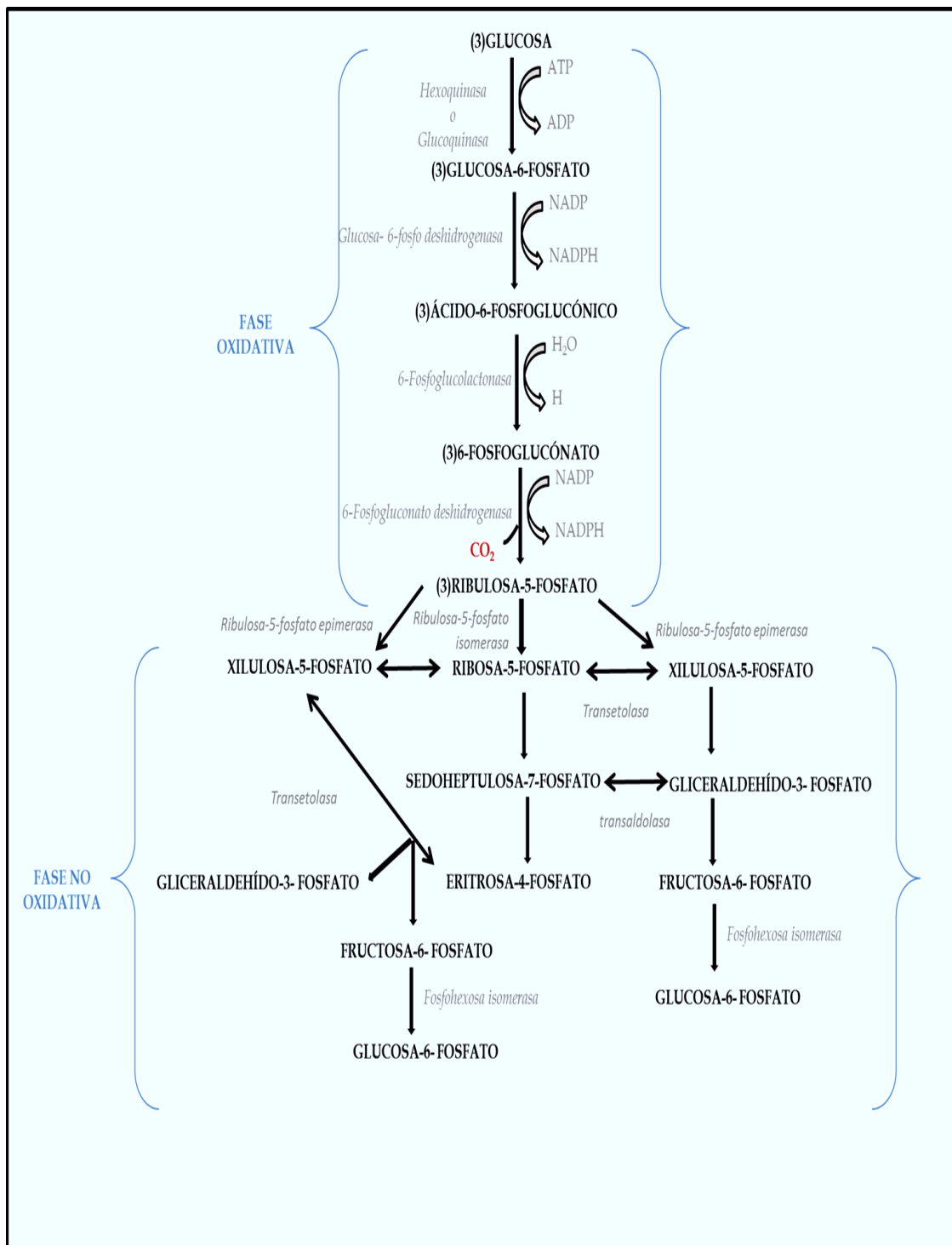


Figura 10. Ruta del Fosfogluconato o Ciclo de las Pentosas.

A consecuencia de las diferentes interconversiones se logran superponer la ruta glucolítica y la del fosfogluconato, lo que indica que esta última no es una ruta bien definida que conduzca a un producto final, sino que está integrado por un conjunto de reacciones convergentes de gran flexibilidad metabólica.

La ruta del fosfogluconato puede servir también para efectuar la oxidación completa de la glucosa-6-fosfato a CO_2 , con reducción simultánea del NADP^+ a NADPH_2 , mediante una secuencia compleja de reacciones en la que tres moléculas de glucosa-6-fosfato se oxidan para dar lugar a tres moléculas de ribulosa-5-fosfato y de CO_2 respectivamente, después ocurre la regeneración de las seis moléculas de glucosa-6-fosfato a partir de las seis de ribulosa-5-fosfato.

La dirección del flujo y el camino tomado por la glucosa-6-fosfato después de penetrar en las reacciones de la ruta fosfogluconato, están determinadas por las necesidades relativas de la célula en NADPH_2 y en ribosa 5-fosfato. Donde además se producen productos intermedios que se pueden insertar en otras rutas metabólicas:

- ↳ El gliceraldehído-3-fosfato producido puede insertarse en el paso seis de la glucólisis.
- ↳ La eritrosa participa en la síntesis de diferentes aminoácidos.
- ↳ La ribosa-5-fosfato es imprescindible para la síntesis de ácidos nucleicos (ARN).
- ↳ El NADPH es imprescindible para la síntesis de leche en las glándulas mamarias, de ácidos grasos, de colesterol, neurotransmisores y nucleótidos.

Metabolismo de los glúcidos en el ayuno y en la agresión

El aporte energético debe considerar las necesidades calóricas basales, y los incrementos dependientes de la enfermedad y del tipo de soporte utilizado (efecto termogénico de los alimentos). El gasto energético (GE) puede medirse por calorimetría indirecta, método isotópico con deuterio, por medio de un catéter de Swan-Ganz, o por las distintas fórmulas como método indirecto.

La respuesta metabólica al ayuno es una respuesta de adaptación a la inadecuada ingesta de nutrientes que pretende preservar la masa magra corporal, y se caracteriza

por una depresión del gasto energético, utilización de fuentes energéticas alternativas (grasas y cuerpos cetónicos) y disminución del catabolismo proteico.

En el ayuno de corta duración, es decir de menos de cinco días, la glucosa es el combustible primario predominante, debido a que se mantienen los niveles de glucosa en sangre, por el incremento de la glucogenólisis en las primeras 10-12 horas, en estos períodos el cerebro y los eritrocitos continúan su dependencia energética de los glúcidos; pero las calorías que se pueden obtener de la glucosa aportada por lisis del glucógeno hepático representan tan solo unas 900 y el glucógeno disponible queda prácticamente deprimido en 24 horas.

Por otro lado, la disminución en la incorporación de glúcidos provoca por una parte: baja en la secreción de insulina, lo que conlleva a la estimulación de la formación de glucógeno mediante la gluconeogénesis a partir del glicerol, obtenido por la hidrólisis de los triglicéridos y los ácidos grasos libres por acción de la lipasa; los aminoácidos provenientes de las proteínas tisulares y el lactato generado de la glucólisis anaerobia del músculo; y por otra parte estimulación de la lipólisis, es decir se recurre a la utilización de triglicéridos para obtener energía, la mayoría de los órganos pueden emplear ácidos grasos como fuente energética, exceptuando la sangre (glóbulos rojos), la médula ósea y el cerebro, aunque ya se conoce que éste último también puede utilizar a los ácidos grasos como fuente de energía.

La estimulación de la gluconeogénesis provoca un balance nitrogenado negativo, debido a la utilización de aproximadamente 75g de proteínas pueden ser catabolizadas diariamente. Este proceso de autofagia podría afectar diferentes órganos por lo que el organismo desarrolla diferentes procesos homeostáticos.

En el ayuno prolongado se originan una serie de adaptaciones metabólicas para economizar energía, reducir la pérdida de proteína muscular, y proteger la producción y síntesis de proteína visceral. Todo ello se basa en los siguientes pilares metabólicos: reducción del gasto metabólico basal, reducción de la neoglucogénesis, cetoadaptación.

Cuando el ayuno supera las dos semanas, tiene lugar una disminución de la gluconeogénesis y por tanto del catabolismo proteico (20-30 g/día), lo que implica un descenso de los niveles de glucosa sanguínea y un incremento en la utilización de los ácidos grasos, produciendo grandes cantidades de cuerpos cetónicos.

Además, una disminución en la utilización de los glúcidos provoca un déficit de oxalacetato, imprescindible para la incorporación de los cuerpos cetónicos al ciclo de Krebs, por lo que su utilización disminuye y su nivel plasmático se eleva, traspasan la barrera hematoencefálica y son utilizados por el encéfalo como fuente de energía; no así los glóbulos rojos que obtienen su energía de la glucólisis anaerobia y el músculo esquelético que utiliza los ácidos grasos libres como fuente principal de energía.

La respuesta a la agresión es una respuesta generalizada ante un trauma o situación de estrés influida por las hormonas de la contrarregulación y una compleja red de mediadores proteicos y lipídicos liberados del endotelio vascular, tejidos agredidos y células inflamatorias. La energía y los substratos son movilizados para soportar la inflamación, función inmune y reparación tisular y todo ello ocurre a expensas de la masa magra corporal.

La respuesta metabólica a la agresión severa o sepsis se acompaña de las siguientes alteraciones en el metabolismo de los glúcidos: aumento de la producción (neoglucogénesis hepática) y aumento de la síntesis vía lactato por el ciclo de Cori de glucosa, aumento de la utilización de glucosa, descenso de la síntesis de glucógeno, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (diabetes de estrés). Solo aproximadamente la mitad de la glucosa administrada es oxidada en pacientes con estrés. Si solo el 50% de la glucosa administrada es oxidada, el resto debe ser convertida en glucógeno y lípidos (hígado graso).

Glúcidos y alcoholes

El objetivo primordial de la nutrición artificial es evitar la utilización de las proteínas estructurales en situaciones en las que la alimentación habitual está gravemente comprometida. Para ello resulta imprescindible el aporte de material plástico - aminoácidos- y substratos donadores de energía para los procesos sintéticos -grasas y/o glúcidos-.

Aproximadamente el 80% del total de calorías deben ser no proteicas, típicamente la glucosa proporciona 1/2 o 3/4 del total de las calorías, el resto proviene de los lípidos. Existe una íntima relación entre la conservación del nitrógeno y la administración de calorías, estas ahorran nitrógeno por inhibición de la proteólisis. En el ayuno, la simple adición de 150-200 gr de glucosa rebaja la pérdida nitrogenada en un 50%, esta cantidad de glucosa parece suficiente para detener la gluconeogénesis hepática, pero insuficiente para prevenir la desaminación oxidativa de los aminoácidos por otros tejidos. En los pacientes sépticos y politraumatizados, la infusión de dosis bajas de glucosa no tiene una apreciable influencia sobre el catabolismo proteico. Los glúcidos tienen mayor capacidad que las grasas para ahorrar nitrógeno, posiblemente debido a su relación con la insulina.

Las soluciones hidrocarbonadas han constituido la más importante fuente calórica en nutrición parenteral durante muchos años. La glucosa al 5% fue, junto con los sueros glucosalinos la primera solución para uso intravenosa utilizada libremente en la práctica clínica. En cualquier caso, el aporte calórico proporcionado por la solución de glucosa al 5% (200 calorías por litro) no es, ni con mucho suficientes para atender las necesidades, excepto, claro, en caso de administrar una cantidad de líquido muy elevada. Con el fin de obviar este problema comenzaron a aumentarse las concentraciones de Glucosa en las soluciones endovenosas, primero al 10% (400 cal/litro), y después al 15% (600 cal/litro). Se observó que las concentraciones más elevadas tendían a provocar trombosis de las venas periféricas y provocaban hiperglucemia y glucosuria.

Ventajas e inconvenientes de los algunos glúcidos (simples)

1. Glucosa:

Ventajas: Escaso costo, su disponibilidad, ahorro nitrogenado y la glucosa puede ser metabolizada por todos los tejidos del organismo y constituye un requisito previo para el anabolismo.

Inconvenientes: Útil en nutrición parenteral a más del 15%, reacción de Maillard, elevada osmolalidad, trombosis venosas, trastornos de la hidratación (sobrecarga de volumen), dependencia insulínica, glucosuria, gran consumo de O₂ y producción de CO₂.

2. Fructosa o levulosa:

Es un glúcido de 6 átomos, su metabolismo está regulado por la enzima fructoquinasa, en individuos sanos tiene lugar principalmente en el hígado y también algo en los riñones, intestino, tejido adiposo, y tal vez algo en músculo, donde interviene la hexoquinasa, no se metaboliza directamente en el cerebro. Al metabolizarse produce un 70% de glucosa y 30% de lactato. La velocidad máxima de infusión es de 250 mg/kg/h, actualmente se utilizan en soluciones al 24% y 40%, junto con glucosa y xilitol, en proporciones 2:1:1, recomendando su uso en pacientes diabéticos o en situación de agresión.

Ventajas: Da lugar a la formación de glucosa lentamente (menos hipergluceante), síntesis de glucógeno hepático no dependiente de la insulina, en su primer paso metabólico no tiene dependencia de la insulina, menos irritante venoso, no presenta alteración de su metabolismo en situación postagresiva, tiene efecto anticetogénico por acción directa sobre el hígado, inhibe la lipólisis del tejido adiposo, inhibe la neoglucogénesis (efecto ahorrador proteico).

La absorción de fructosa tiene lugar en el intestino delgado, específicamente en la membrana apical del enterocito, por la presencia del transportador de glucosa 5

(GLUT5), único y específico para fructosa, que la transporta en forma pasiva desde el lumen a la sangre y el transportador de fructosa GLUT2, de baja afinidad, que también es capaz de reconocer otros monosacáridos como la glucosa y galactosa, posteriormente la fructosa pasa la circulación portal y es transportada al hígado. La fructosa se absorbe más lentamente que la glucosa, aunque es captada y metabolizada de manera más rápida por el hígado. Su efecto estimulante sobre la liberación de insulina es inferior al de la glucosa y su captación es independiente de esta. (Riveros, Parada, & Pettinelli, 2014)

La principal vía de metabolización de la fructosa es en el hígado, donde ocurre la conversión de fructosa en fructosa-1-fosfato por la fructoquinasa (KHK) y de esta forma continua en la ruta glucolítica, la fructosa sirve como fuente no regulada de glicerol 3-fosfato y Acetil-CoA en las diversas vías metabólicas como glicólisis, gluconeogénesis y lipogénesis. Después de la ingesta de fructosa, las triosas fosfato son el principal precursor lipogénico, que pueden ser convertidas en piruvato, para posteriormente ser oxidado en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos en la mitocondria a nivel hepático. (Riveros, Parada, & Pettinelli, 2014)

Desventajas: No es metabolizada en el cerebro, puede provocar acidosis láctica en infusión rápida, hiperuricemia, eleva la fosfatúria, disminuye la cetonemia y tiene incidencia en la aparición de hígado graso no alcohólico.

La ingesta elevada de fructosa a nivel gastrointestinal podría ocasionar síntomas asociados a una MAF¹⁰, como distensión abdominal, meteorismo y diarrea. Existe una relación directa entre la aparición de sintomatología gastrointestinal y el aumento en la ingesta de fructosa. Al parecer, la fructosa tiene una absorción limitada en el intestino delgado; se ha estimado que al ingerir altas cantidades, la mitad de la población no podría absorber una carga mayor a 25g. Las consecuencias fisiológicas de la MAF, incluyen un aumento de la carga osmótica luminal, ser sustrato de rápida fermentación para bacterias en el colon, alterar la motilidad gastrointestinal y generar un cambio en la flora intestinal. (Riveros, Parada, & Pettinelli, 2014)

¹⁰ Mala absorción de fructosa.

La fructosa debe convertirse en glucosa en un 80-90% para su utilización posterior, y esta necesita de la insulina para pasar a la célula. La tolerancia máxima: 0.25 gr/Kg/h.

3. Galactosa:

No se usa en Nutrición Parenteral, provoca glucosuria y compite con la Glucosa en el túbulo renal.

4. Maltosa:

No se emplea en nutrición parenteral, por su bajo dintel de eliminación renal así como su lentitud en convertirse en glucosa.

Los alcoholes

Son compuestos orgánicos simples que contienen uno o varios grupos hidroxilos ligados a átomos de carbono y de hidrógeno, se clasifican como primarios (etanol), secundarios y terciarios, estos últimos son aquellos en los que el grupo hidroxilo está unido a un átomo de carbono y este a su vez está unido a 2 o 3 átomos de carbono secundarios. Los otros grupos alcohólicos importantes son los polihídricos, de los cuales el sorbitol y el xilitol.

El xilitol y sorbitol son utilizados en forma similar a la fructosa y distinta a la glucosa. El sorbitol es oxidado en primer lugar a fructosa por la deshidrogenasa-sorbitol, y entonces es metabolizado por el hígado en forma de fructosa, conduce a un aumento de ácido láctico, y una gran proporción de sorbitol es convertida rápidamente en glucosa.

Etanol

No se usa ya que sus inconvenientes son mayores que sus ventajas. Desarrolla una toxicidad cerebral, hepática, muscular y cardíaca, así como produce alteración de la fagocitosis y de la función de la mucosa ciliar respiratoria. Se excreta por la orina y pulmones, produce acidosis láctica. Tiene gran capacidad energética ya que produce 7,1 Kcal/gr.

Sorbitol

Es un alcohol hexahídrico. Es una fuente de energía, pero no puede lograrlo sin la conversión previa a fructosa en hígado (sorbitol deshidrogenasa) y la consiguiente conversión secundaria a glucosa / glucógeno (70%) y lactato (30%).

Características: su capacidad calórica es de 3,78 Kcal/gr. Su uso en nutrición parenteral ha suscitado una gran controversia, para algunos autores no presenta ventaja con respecto a la glucosa, sin embargo otros autores opinan que estaría indicado en pacientes con intolerancia a la glucosa. Es diurético usado a concentraciones de más del 20% o infusión rápida, disminuye la tasa de cuerpos cetónicos, no compatible en el mismo gotero con las emulsiones grasa, ya que parece ser que inhibe su utilización, en el paciente renal aumenta la lactacidemia, contraindicado en la lesión encefálica, en el paciente hepático no se realiza oxidación, menor irritación venosa.

Xilitol

Se trata del último de los polialcoholes que se han evaluado como potenciales fuentes calóricas en los regímenes de nutrición parenteral. El xilitol es oxidado probablemente por la misma poliol-deshidrogenasa del hígado a xilulosa y alcanza la vía glucolítica en forma de fructosa-6-fosfato. Características: vía metabólica: triosa-fosfato, fructosa-6-fosfato, almacenamiento hepático y muscular no insulina dependiente, propiedades anticetogénicas, útil en diabéticos, aumenta la uricemia, aumenta la bilirrubinemia, favorece la aparición de acidosis láctica, no aconsejable en hepatopatías.

Aunque existe la evidencia de que el xilitol constituye una fuente calórica y es utilizable, no existe prueba evidente alguna para pensar que sea superior a la glucosa o que su metabolismo sea, en consecuencia, independiente de la insulina. Además, los graves efectos clínicos secundarios después de su uso hacen, que sea un sustituto indeseable de la glucosa.

Glicerol

Es un alcohol-azúcar (alcohol terciario), forma parte de los triglicéridos, en los que se encuentra esterificado a tres ácidos grasos. En su metabolismo se transforma en α -glicerofosfato y pasa a dihidroxiacetona fosfato, que es una de las dos triosas claves en el metabolismo de la glucosa. Su osmolaridad es doble a la de glucosa, xilitol o sorbitol, su capacidad calórica es de 4,32 kcal/gr. puede servir como precursor de la glucosa, inhibiendo la neoglucogénesis a partir de los aminoácidos, por lo que conserva las proteínas viscerales. La administración exógena produce una respuesta insulínica mínima. Se ha confirmado beneficioso en pacientes diabéticos insulino dependientes y no dependientes y en aquellos en situación de postagresión quirúrgica sometidos a nutrición parenteral parcial, por lo que en estos casos sería más fisiológico que la glucosa y podría prevenir la cetosis, así como disminuir las necesidades de insulina. Entre sus efectos adversos: hemólisis, hemoglobinuria y daño renal (dependiente de dosis).

La aplicación terapéutica actualmente es a dosis bajas junto con aminoácidos al 3% en pacientes quirúrgicos con estrés moderado.

Segunda fase del metabolismo de los lípidos

Los lípidos son sustancias heterogéneas ampliamente distribuidas en la naturaleza, se presentan en el cuerpo humano como ésteres en grasas y aceites naturales, aunque agrupan además las ceras y los esteroides que entre las propiedades que comparten se encuentra la insolubilidad en agua, pero no en compuestos no polares, esta condición les confiere una condición especial en el metabolismo, cuyo vehículo fundamental de disolución y reacción es el agua, sin embargo para el caso que se ocupa la acción catalítica se encuentran relacionada a enzimas que se disuelven en un medio hídrico o se asocian a la membrana plasmática, finalmente los productos de su degradación pueden ser transportados a través de compartimientos acuosos dentro de la célula o con la sangre.

Grasas y aceites son constituyentes de la dieta humana, cuyos alimentos aportadores no solo son importantes por su densidad energética, sino por constituir vehículo de disolución de las vitaminas liposolubles, sin considerar la significación de la incorporación de los ácidos grasos esenciales que con carácter obligatorio se deben obtener de modo exógeno. Debe considerarse que su posición como sustancia de reserva energética formando parte del tejido subcutáneo y visceral le permite asumir una condición de aislante térmico, mientras que a nivel del tejido nervioso actúa favoreciendo el desplazamiento de las ondas de despolarización en nervios mielinizados.

La digestión de los lípidos es posible con la participación de las sales biliares en la primera porción del intestino delgado (duodeno); tales sales son derivados anfipáticos del colesterol, se forman en el hígado y acumulan en la vesícula biliar. Tienen como función la emulsificación de las grasas en un efecto de detergente, lo que permite aumentar el área de la interfase lípido-agua, para el actuar de las enzimas que hidrolizan los lípidos. También mantienen en suspensión los productos de degradación, como los mono y diacilglicéridos.

La secreción de colesterol, junto con los ácidos y sales biliares en el duodeno es la única forma de su eliminación, aunque la mayor parte es reabsorbida en el intestino delgado, y devuelto al hígado por la vena porta-hepática, para un nuevo ciclo de secreción, proceso denominado circulación entero-hepática, o ciclo entero-hepático del colesterol. (Velázquez Monroy, y Ordorica Vargas, 2009)

Los productos de la digestión de los lípidos son absorbidas por las microvellosidades intestinales específicamente los quilíferos (o lactóforos) centrales de las vellosidades, en el caso de los ácidos grasos de cadena corta y media (TGCM¹¹) pasan directamente a la sangre vía vena porta-hepática y se transportan unidos a la albúmina sérica que es secretada por el hígado. Los lípidos restantes se transportan en complejos supramoleculares llamados lipoproteínas, conocidas como quilomicrones en los que se encuentran triglicéridos¹², colesterol, fosfolípidos y

¹¹ Triglicéridos de cadena media.

¹² Ácidos grasos esterificados, se almacenan en los adipocitos y conforman la reserva energética más grande del organismo.

apoproteínas, transportados por el sistema linfático para a través del ducto linfático torácico incorporarse a la circulación general y ser conducidos a los diferentes tejidos (muscular, cardíaco o adiposo) o al hígado según las necesidades del organismo, para seguir diferentes rutas metabólicas. Los quilomicrones poseen muy corta vida y prácticamente no existen en estados de ayuno.

Los quilomicrones presentan un tamaño lo bastante grande como para dar a la linfa, e incluso al plasma circulante, un aspecto lechoso después de una comida rica en lípidos, se debe destacar que más del 95% de los lípidos de la dieta corresponde a los triglicéridos, y el resto está formado por fosfolípidos, ácidos grasos libre (AGL), colesterol (presente en los alimentos como colesterol esterificado) y vitaminas liposolubles.

En el caso de la llegada de los triglicéridos a los tejidos, en los capilares que inervan los tejidos muscular, cardíaco y adiposo la apoproteína C-II (apo C-II) contenida en los quilomicrones activa a la lipoproteína lipasa (LPL) endotelial, que transforma el 90% de los triglicéridos dentro de dichos quilomicrones en ácidos grasos y glicerol, moléculas que luego son absorbidas por los adipocitos y las células musculares para su conversión en energía o su almacenamiento transformándolos nuevamente en triglicéridos según las necesidades energéticas del organismo. Los residuos de quilomicrones ricos en colesterol regresan al hígado, donde se eliminan mediante un proceso mediado por la apoproteína E (apo E). (Goldberg, A. C, 2018)

Por su parte, los ácidos grasos que llegan al hígado en los remanentes de quilomicrón en cantidades mayores a las necesarias en ese momento (para utilizarlos como fuente de energía o como precursores de otras sustancias lipoproteínas, colesterol y fosfolípidos), en los hepatocitos son transformadas nuevamente en triglicéridos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL¹³) y transportadas por la sangre hacia otros tejidos mediante la vía endógena. En el hígado también se sintetiza triglicéridos y colesterol a partir del exceso de carbohidratos o de proteínas

¹³ Lipoproteínas de muy baja densidad que contienen en menor proporción fosfolípidos y apoproteínas.

incorporadas por la dieta. (Arroyo Gonzalez, Chavarria Duran, Gutiérrez Gutiérrez, Picado Flores, Vargas Alfaro, 2011)

Ya en el período post-absortivo predominan los procesos catabólicos, dado por el incremento de las necesidades energéticas en el organismo horas después de culminada la absorción de los nutrientes, similar situación se manifiesta durante la práctica de actividad física, donde la oxidación de los ácidos grasos puede aportar más del 70% de la energía total del organismo, accionada por el efecto de las catecolaminas y la disminución de la insulina en sangre, donde la lipólisis de las reservas de triacilglicéridos (TAG) juega un papel fundamental en la homeóstasis energética, ya que a partir de TAG se obtienen los ácidos grasos que son utilizados como fuente de energía cuando el organismo lo requiere, este mecanismo está regulado por diferentes hormonas, y un desequilibrio en su regulación puede originar patologías metabólicas.

Vías de utilización de los Lípidos

Los lípidos cumplen importantes funciones en el organismo, que incluyen desde la reserva energética, la estructural y la de regulación, hasta la de termorregulación y protección, por lo que en sus vías de utilización son tan importantes los procesos anabólicos o de síntesis como los catabólicos o de degradación.

Las vías de utilización de los lípidos en el organismo dependen de las necesidades del mismo, el anabolismo y catabolismo de los Ácidos Grasos no son procesos complejos y generalmente son inversos:

- ☞ Los procesos catabólicos transforman moléculas alifáticas de cadena larga (ácidos grasos), en moléculas de acetilo activadas el Acetil CoA, para insertarse al ciclo del Krebs, el ácido graso se activa, para posteriormente sufrir procesos de oxidación e hidratación y se va escindiendo formando Acetil CoA con lo que el ácido graso va acortando su cadena carbonada.
- ☞ Los procesos anabólicos constituyen el inverso de la degradación, se inician con monómeros de Acetil CoA y de malonilo activadas y forman fragmentos de cuatro carbonos, el carbonilo formado sufre procesos de deshidratación y reducción para rendir ácidos grasos.

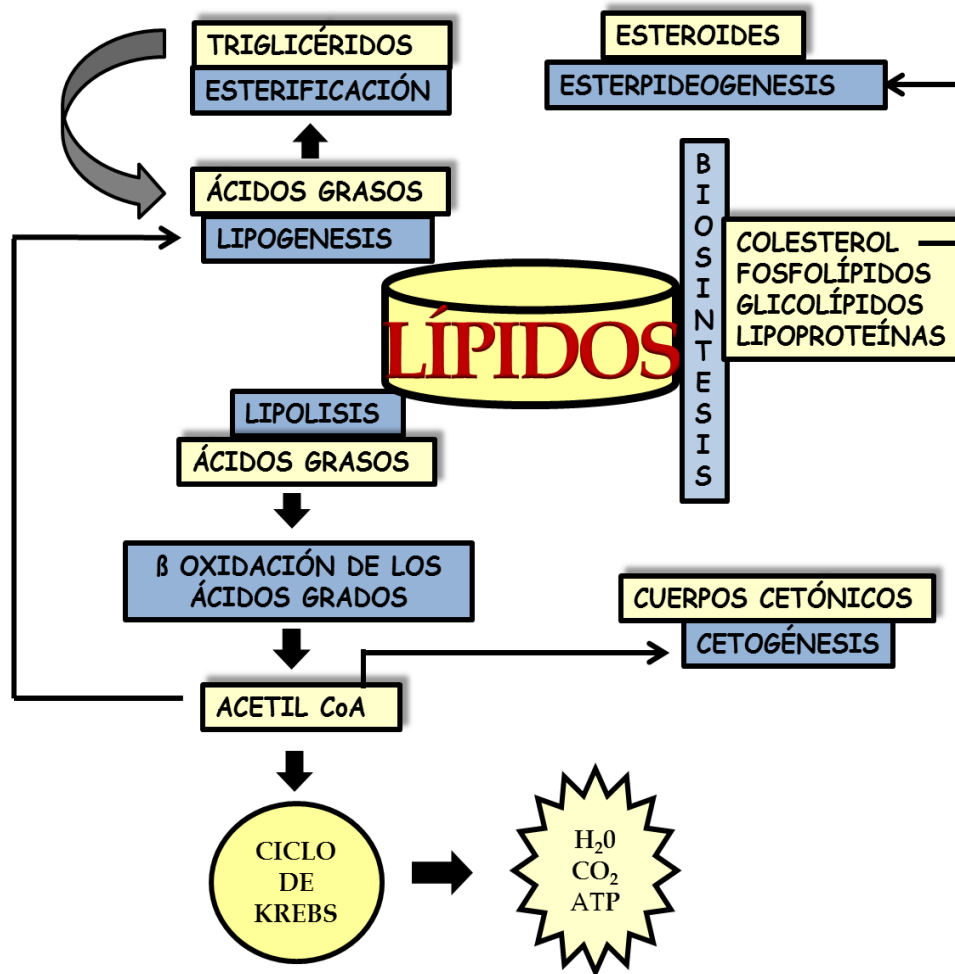


Figura 11. Vías de utilización de los Lípidos en el organismo. Fuente: Elaboración de los autores.

Catabolismo de los Lípidos

El catabolismo de los lípidos en general consta de tres fases a etapas:

👉 Lipólisis o degradación de los triacilglicéridos: en el citosol de los adipocitos los triacilglicéridos se degradan a ácidos grasos y glicerol, para ser liberados al torrente circulatorio, en el proceso interviene la lipasa sensitiva.

👉 En el interior de las células, los ácidos grasos deben activarse para ingresar al interior de la mitocondria para continuar su proceso de degradación.

👉 En la mitocondria los ácidos grasos se degradan de manera secuencial hasta acetil-coa, mediante la β -oxidación para de esta forma insertarse al ciclo de Krebs y a la cadena de transporte electrónico obteniéndose como productos finales agua, dióxido de carbono y energía metabólica en forma de ATP.

Lipólisis

El proceso metabólico mediante el cual se degradan los lípidos hasta Ácidos Grasos y Glicerol se le conoce como **Lipólisis** e incluye la hidrólisis de triacilglicéridos. Este proceso es estimulado por diferentes hormonas catabólicas y se realiza en el citoplasma celular de las células de prácticamente todos los tejidos, fundamentalmente en el tejido adiposo subcutáneo, en las glándulas adrenocorticotrópicas, en los ovarios, en el páncreas exactamente en los islotes pancreáticos, en el tejido adiposo pardo y los músculos estriados tanto cardíaco y como esquelético, el cerebro que carece del complejo enzimático que participa en este proceso.

Los triacilglicéridos, triglicéridos, o grasas neutras, constituyen la forma de almacenar grasa en el organismo y se componen de triésteres del glicerol y de tres ácidos grasos, es decir están formados por tres ácidos grasos unidos mediante enlace éster con el glicerol y los mismo se almacenan en el tejido adiposo, constituyen la principal reserva energética del organismo y su utilización depende de las necesidades orgánicas, por lo su reserva disminuye durante la actividad física y/o el ayuno.

Los triacilglicéridos para ser transformados en energía necesitan ingresar a las mitocondrias de las células de los diferentes tejidos, por lo que es imprescindible su transformación en ácidos grasos y glicerol, en un proceso denominado hidrólisis de los triacilglicéridos, durante el proceso de hidrólisis los TAG¹⁴ se transforman primero en DAG¹⁵ y posteriormente en MAG¹⁶ y glicerol, en este proceso interviene como catalizador una enzima clave en el suministro de ácidos grasos, localizada en el tejido adiposo, la lipasa sensible a hormonas (LSH).

La lipasa sensible a hormonas (LSH), se encuentra en forma inactiva y la misma es activada en presencia de las hormonas adrenalina, noradrenalina, glucagón, cortisol, vasopresina, serotonina, hormona del crecimiento, hormona estimulante de la tiroides

¹⁴ Triacilglicéridos.

¹⁵ Diacilglicéridos.

¹⁶ Monoacilglicéridos.

(THS) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH), de ahí su nombre de lipasa sensible a hormonas o enzima triglicérido lipasa sensible a hormonas, el mecanismo de acción de estas hormonas radica en su unión a receptores específicos de la membrana citoplasmática “*las proteínas G*”, que a su vez activan a la enzima adenilato ciclasa, esta provocan un aumento del nivel del AMPc, lo que permite estimular a la proteína quinasa a dependiente del AMPc para activar a la lipasa por fosforilación.

La insulina por su parte inhibe la lipólisis al estimular la lipasa fosfatasa, que inactiva la lipasa sensible a hormonas, y además, estimula la fosfodiesterasa que permite la transformación del AMPc a 5-AMP, lo que provoca una disminución en la concentración de AMP cíclico. Asimismo, la insulina incrementa la actividad de la piruvato deshidrogenasa, la Acetil-CoA carboxilasa y la glicerol-fosfato aciltransferasa, provocando un incremento en la utilización de Glucosa por el tejido ocasionando un aumento en la síntesis de ácidos grasos y de acilglicerol. Así, pues, la insulina inhibe la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, favorece la lipogénesis y la síntesis de acilglicerol e incrementa la oxidación de glucosa a CO₂ a través de la vía de las pectosas-fosfato.

Las hormonas que intervienen en la estimulación de la lipólisis llegan al tejido adiposo mediante la circulación sanguínea o por inervación del sistema simpático en el caso de la norepinefrina. La acción de estas hormonas está regulada por tres receptores celulares β adrenérgicos diferentes como son β_1 AR, β_2 AR y β_3 AR localizados en las membranas celulares; los dos primeros receptores se encuentran en todos los tejidos y el receptor β_3 AR no se encuentra frecuentemente en los adipocitos del organismo humano. Cada receptor se encuentra asociado a una proteína G_{asse}. Las catecolaminas también pueden ejercer un efecto antilipolítico al unirse a un receptor α_2 AR acoplado a una proteína G_{ai} lo cual disminuye las concentraciones intracelulares de AMPc. De igual forma la Insulina ejerce un efecto antilipolítico y es el principal regulador hormonal negativo de la Lipólisis. (Pérez, y cols, 2011)

Por lo que podemos decir que la tasa Lipólisis es ampliamente dependiente de la activación de la LHS, a regulación de la actividad de esta enzima es de importancia primaria para la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo y depende de

diversos factores inhibitorios y estimulantes, en correspondencia a la hormona y el receptor al que se une, será el mecanismo de acción desencadenado y la respuesta:

- ☞ Si los receptores son los denominados receptores beta-adrenérgicos están asociados a proteínas G_sse estimuladoras que aumentan la producción de AMPc por activación de la adenil ciclasa (AC);
- ☞ Si los receptores son los denominados alfa-adrenérgicos están asociados a proteínas G_i inhibidoras que disminuyen la producción de AMPc.

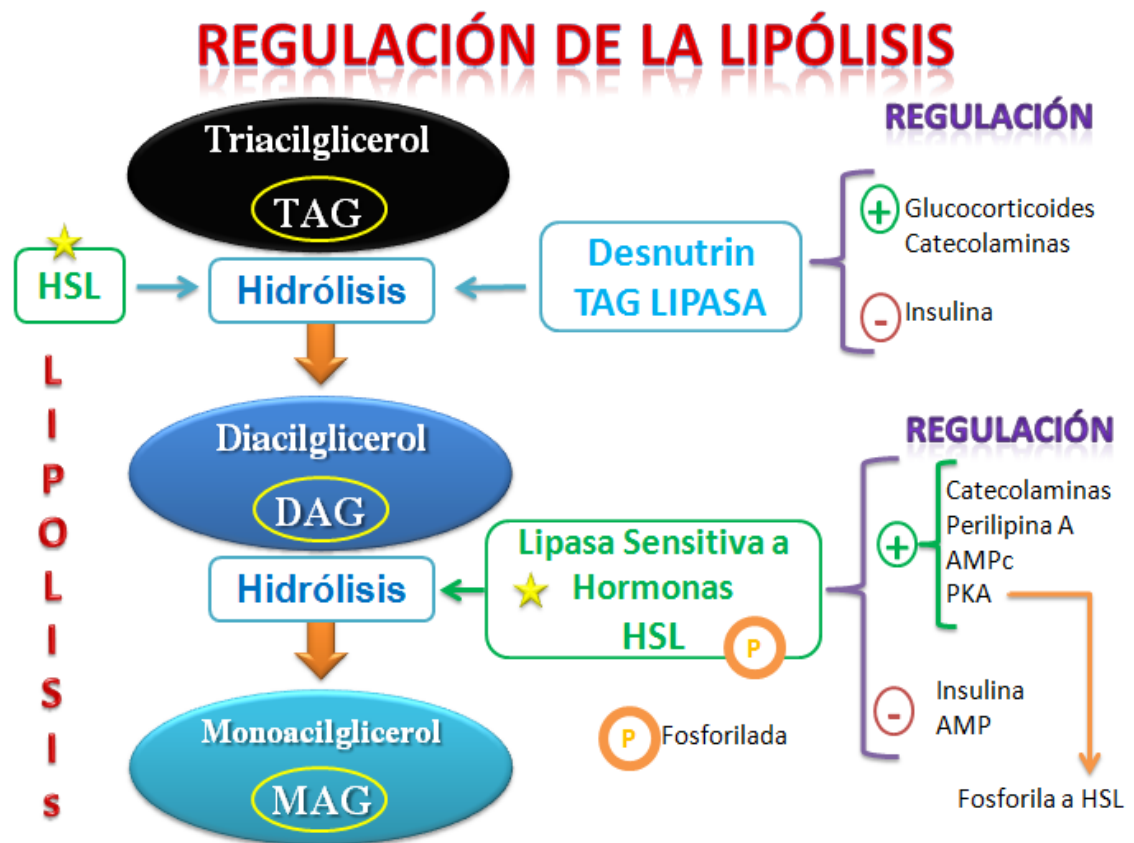


Figura 12. Regulación de la lipólisis. Fuente. Pérez, A y cols, 2011.

En el tejido adiposo, los ácidos grasos son movilizados por lipólisis (hidrólisis de triacilglicerol), fundamentalmente durante estados de ayunos, realización de actividad física y el estrés, la hidrólisis de los triglicéridos se inicia mediante la unión de alguna hormona estimulante del proceso con el receptor beta-adrenérgico asociado a la proteína G_sse ubicado en la superficie extracelular de la membrana citoplasmática, esta unión va a provocar un cambio en la configuración del receptor

que presenta un sitio para su unión con las sub unidades β y γ de la proteína G, esta unión a su vez va a provocar que la subunidad α pueda intercambiar GDP por GTP, lo que conllevará a la disociación de esta subunidad α del complejo y su unión con la adenilato ciclasa, lo que provoca la activación de dicha enzima y la transformación del ATP en AMP cíclico y pirofosfato.

Este AMPc se une a la proteína quinasa A (PKA) dependiente de AMPc en relación 2/1, es decir, dos moléculas de AMPc en cada subunidad reguladora de la proteína quinasa A, la misma presenta dos subunidades reguladoras por lo que se requieren cuatro moléculas de AMPc, quedando activada dicha enzima con una disociación de las subunidades catalíticas que fosforilan enzimas o proteínas dentro de la célula, esta fosforilación activará la lipasa del adipocito es decir la hormona sensitiva a la lipasa (HSL), lo que origina un aumento en la actividad hidrolítica de la misma y realiza la hidrólisis de los triglicérido en glicerol y ácidos grasos, hidrolizando los AG¹⁷ de la posición sn-1 y sn-3 de los TAG generando 2-monoacilglicerol, el cual va a requerir monoacilglicerol lipasa para completar su hidrólisis. La HSL puede ser fosforilada por otras proteínas de la familia de las quinasas y tener otros efectos en el metabolismo de los lípidos.

De igual forma la PKA fosforila a las perilipinas, estas son las proteínas que rodean a las gotas de grasa formadas por los triaciltriglicéridos que se localizan en el tejido adiposo, con lo que se permite que la Lipasa sensible a hormonas pueda anclarse en las gotas y poder con ello catalizar la degradación de los triacilglicéridos, por lo que la acción hidrolítica de la HSL, esta se encuentra regulada por la perilipina A que controla la magnitud de la lipólisis, ya que actúa como una barrera contra las lipasas manteniendo una tasa baja de la lipólisis basal.

Otra enzima con participación en la lipólisis en los adipocitos es la desnutrin/ATGL es una lipasa que su súper expresión causa un aumento en la ruptura de TAG y en la liberación de ácidos grasos, que en comparación con la HSL no hidroliza uniones de tipo colesteril o retinil éster y tiene mayor afinidad por el primer enlace éster de la molécula de TAG. Debido a esto su aumento produce la ruptura de TAG con la subsecuente liberación de ácidos grasos. En contraste con la HSL esta no

¹⁷ Ácidos Grasos

hidroliza ésteres de colesterol; sin embargo, la regulación hormonal de la desnutrin/ATGL no se ha determinado con certeza pero se plantea que es muy diferente a la de la HSL.

La lipólisis en la actualidad se considera que está catalizada por lo menos por tres enzimas que actúan en cascada, conocido como cascada lipolítica:

- ☞ la desnutrin/ATGL cataliza principalmente el primer enlace éster del TAG, teniendo como resultado la formación de Diacilglicerol DAG,
- ☞ el diacilglicerol DAG es catalizado por la HSL para generar Monoacilglicerol MAG,
- ☞ el monoacilglicerol MAG es finalmente es hidrolizado por la monoacilglicerol lipasa en glicerol y ácido graso.

El glicerol obtenido del proceso de la lipólisis no puede ser reutilizado por los adipocitos o miocitos para formar nuevos triacilglicéridos debido a la baja concentración o ausencia de la enzima glicerol quinasa en el tejido muscular y adiposo. El glicerol es una molécula de pequeño tamaño y soluble en agua por lo que puede difundirse fácilmente a través de la membrana celular y pasar a la sangre todo el glicerol obtenido por lipólisis. Por esta razón la aparición de glicerol en la sangre generalmente es utilizada como medición (de todo el cuerpo) de lipólisis. Por su parte los ácidos grasos tienen diversos destinos pueden ser reesterificados para formar nuevos triacilglicéridos en el propio tejido adiposo o pueden ser liberados a la circulación para ser captados por otros tejidos y en ellos ser oxidados para la obtención de energía metabólica en forma de ATP o ser reesterificados para formar triacilglicéridos.

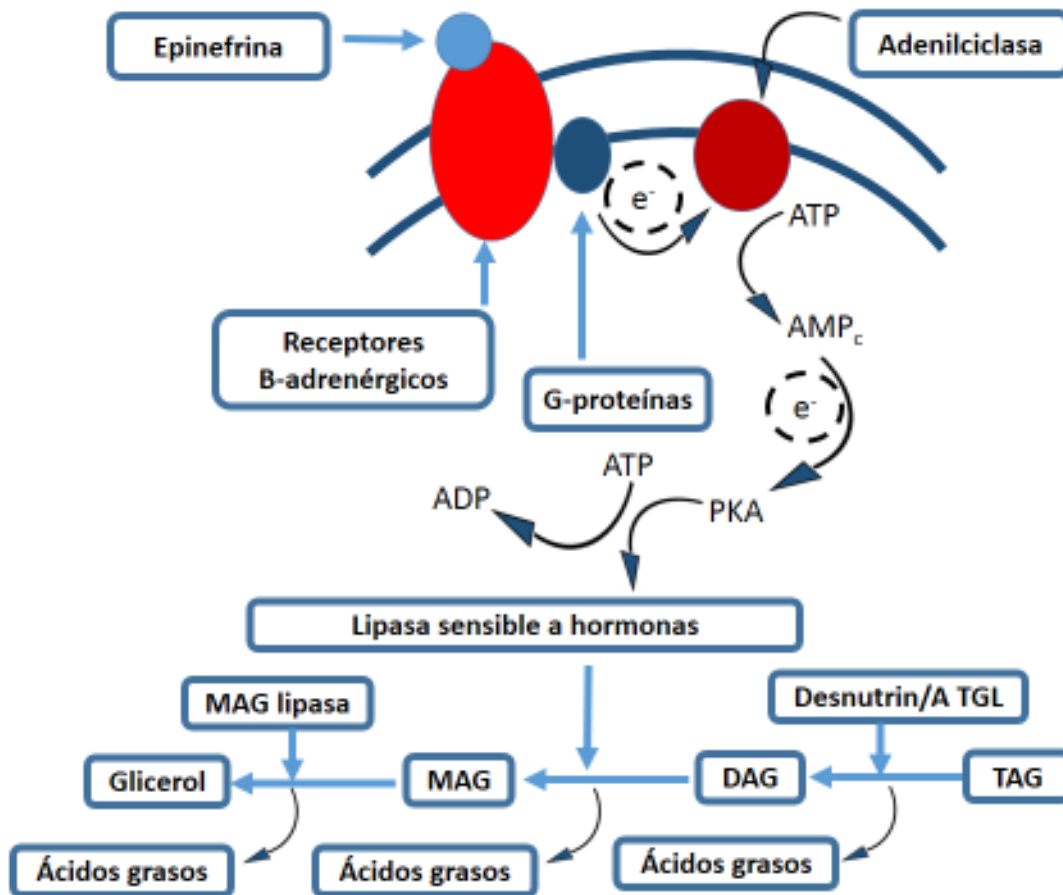


Figura 13. Lipólisis. Fuente: Elaboración de los autores.

Degradación de la Glicerina

El catabolismo de la glicerina está íntimamente ligado al de los glúcidos en su fase intermedia, pues por la acción de un conjunto de enzimas es convertida fácilmente en gliceraldehido-3-fosfato y este proceso es conocido como **degradación de la glicerina**.

La glicerina, primeramente es fosforilada por la acción de una quinasa, la gliceroquinasa y una molécula de ATP que cede uno de sus grupos ~P, esterificando el grupo OH del carbono tres de la molécula, formándose el glicerol fosfato, quien posteriormente es catalizado por la glicerol-fosfato-deshidrogenasa, enzima dependiente del NAD^+ , cede dos H^+ , y rinde dihidroxiacetona fosfato, que rápidamente puede ser convertida, por una isomerasa, en gliceraldehido-3-fosfato, para continuar la ruta glucolítica.

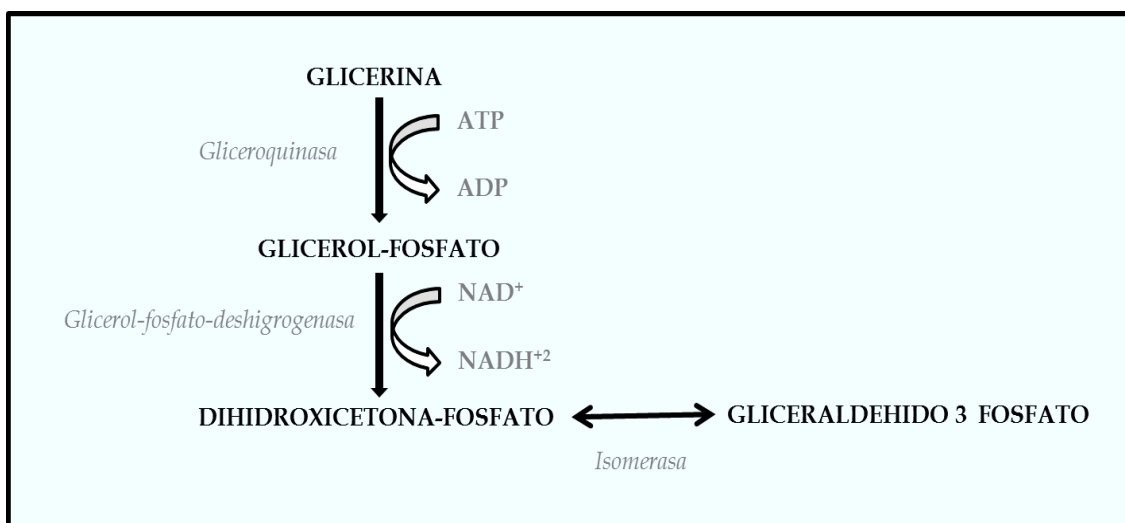


Figura 14. Degradación de la Glicerina Fuente: Elaboración de los autores.

β -Oxidación de los Ácidos Grasos

Una vez incorporados los ácidos grasos a la circulación sanguínea, son transportados por la sangre en el complejo albúmina-ácidos grasos hasta los tejidos, donde son utilizados por la célula para la producción de energía. Este proceso se realiza en las mitocondrias, por tanto, los ácidos grasos en la célula son activados, para posteriormente atravesar la membrana mitocondrial y ser degradados mediante la β oxidación de los ácidos grasos, por lo que el proceso consta de tres etapas:

1. **Activación del ácido graso:** en el citoplasma celular los ácidos grasos son activados por la Acil-CoA sintasa (tiocinasa), reacción dependiente de ATP.
2. **Incorporación del ácido graso a la mitocondria:** Incorporación a la mitocondria mediante el sistema transportador: carnitina “lanzadera”.
3. **β -Oxidación de los ácidos grasos:** degradación del acil-CoA hasta la obtención de acetil-CoA.

Activación del ácido graso

Este proceso de activación del ácido graso que proviene de la hidrólisis de los triglicéridos tiene lugar en el citosol, y se realiza en todos los ácidos grasos de más

de doce átomos de carbono, debido a que no pueden atravesar la matriz mitocondrial, se plantea que los ácidos grasos de cadena media y corta pueden ser difundidos más libremente en la matriz mitocondrial. (Jeukendrup, Saris, y Wagenmakers, 1999)

El proceso comienza con la esterificación enzimática del ácido graso libre con la CoA¹⁸ extramitocondrial, a expensas del ATP que se encuentra en la membrana exterior de este orgánulo citoplasmático y en presencia de Mg², el mismo tiene como finalidad tanto activar el compuesto, como aumentar su solubilidad en el medio acuoso del entorno celular.

La reacción está catalizada por la enzima Acil CoA sintetasa (tioquinasa), esta enzima se localiza en la membrana del retículo endoplasmático y en la membrana externa de la mitocondria, la primera activa los ácidos grasos que se incorporarán en la biosíntesis de lípidos, mientras que la segunda activa los ácidos grasos que entrarán en el interior de la mitocondria para su degradación en la β -oxidación. La actuación de esta última enzima forma las moléculas de acil CoA en el espacio intermembrana de la mitocondria y el proceso se desarrolla en dos pasos:

- ☞ Se produce la adenilación del ácido graso para formar el acil adenilato que permanece unido a la enzima y el pirofosfato, que se hidroliza y
- ☞ El ácido graso se transfiere a la molécula de coa, formando el acil coa¹⁹, con la consiguiente liberación de AMP y pirofosfato.

La formación del éster tiólico requiere de energía que se obtiene a expensas de la hidrólisis de ATP a AMP, además de la hidrólisis subsiguiente del pirofosfato.

¹⁸ Coenzima A.

¹⁹ Tioéster de un ácido graso con la coenzima A, que permite la activación de los ácidos grasos antes de su oxidación o de su transferencia a una molécula para formar un lípido complejo.

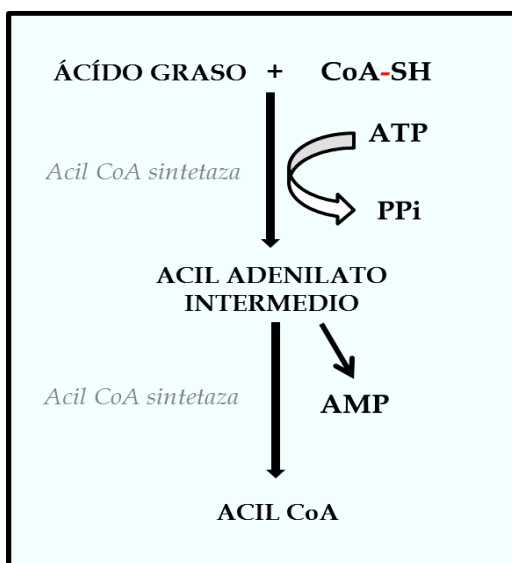


Figura 15. Activación del ácido graso. Fuente: Elaboración de los autores.

Se conocen en la actualidad al menos tres enzimas tioquinasas que catalizan la síntesis de los ésteres de los ácidos grasos y el CoA que reciben el nombre de enzimas activantes o de tioquinasas de ácidos grasos, las mismas se localizan en la membrana externa de las mitocondrias y en microsomas derivados del retículo endoplasmático y se clasifican de acuerdo al largo de la cadena del ácido graso al que activan en:

1. Acetato tioquinasas: activan ácidos grasos que poseen menos de seis átomos de carbono.
2. Tioquinasas de ácidos grasos de cadena media: catalizan la esterificación de ácidos grasos de cadenas entre cuatro y doce átomos de carbono.
3. Tioquinasas de ácidos grasos de cadena larga: específicas para activar ácidos grasos con cadenas de más de doce átomos de carbono.

Se plantea que los ácidos grasos de menos de seis átomos de carbono, pueden pasar al interior de las mitocondrias sin la participación de las tioquinasas (ATP o GTP), activándose el mismo a expensas del Succinil CoA presente en las mitocondrias.

Incorporación del ácido graso a la mitocondria

Después de la activación del ácido graso (Acil CoA), este debe ser transportado de la membrana externa de la Mitocondria a la membrana interna de la misma, sin embargo, las largas moléculas de Acil CoA no pueden atravesar la membrana mitocondrial y logran penetrar la misma ayudadas por un transportador (carnitina) en un sistema denominado de lanzadera.

En la mitocondria, específicamente en la cara externa de la membrana mitocondrial interna el éster Acil CoA es convertido en Acil-carnitina por la carnitin-acil-transferasa (CAT I), al reaccionar el grupo OH del carbono tres de la carnitina con el grupo carboxilo del Acil CoA, formándose un enlace éster entre las moléculas, quedando libre el CoA extramitocondrial.

La acilcarnitina atraviesa la membrana mitocondrial con la participación de la enzima acilcarnitina translocasa, esta enzima atraviesa la membrana interna en un intercambio 1:1 con una molécula libre de Carnitina, en este transporte no se requiere de energía metabólica.

Ya en la matriz mitocondrial, es decir en la membrana mitocondrial interna es reconvertida la Acil-carnitina en Acil CoA graso por la enzima carnitin-acil-transferasa (CAT) II, en este proceso reacciona la acil-carnitina con una nueva molécula de CoA, quedando liberada la carnitina para continuar con su función transportadora y se forma de éster del CoA (acil CoA).

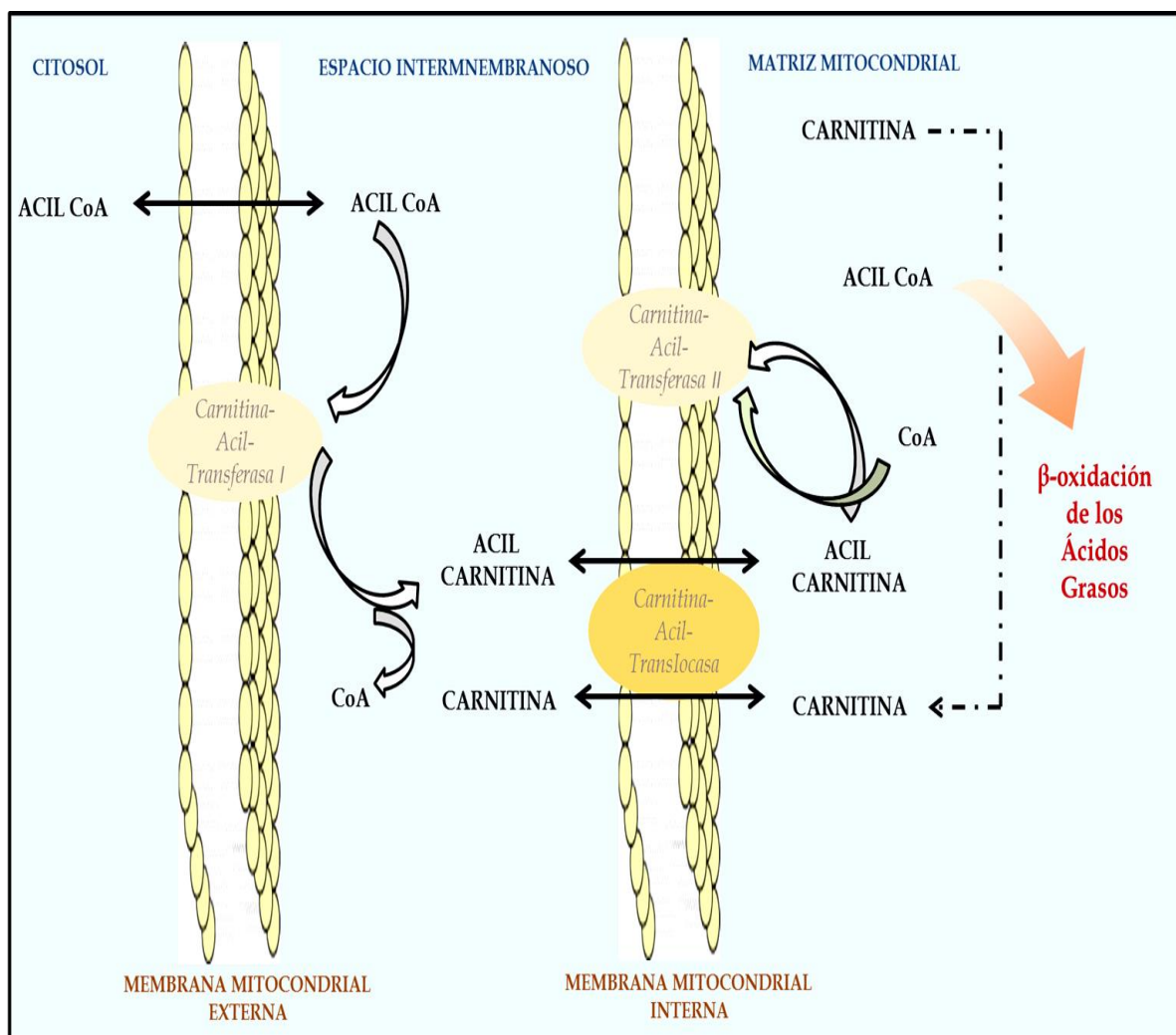


Figura 16. Incorporación del ácido graso a la Mitocondria.

β-Oxidación de los Ácidos Grasos

Una vez localizados los Ácidos Grasos en el interior de las Mitocondrias, se someterán a un conjunto de reacciones de oxidación sucesivas denominándose el proceso β-Oxidación de los Ácidos Grasos, por ocurrir este en el carbono beta del ácido graso, el proceso se realiza en la Matriz Mitocondrial y constituye la principal vía de oxidación de los Ácidos Grasos, que consta de cuatro etapas o reacciones: deshidrogenación, hidratación, deshidrogenación y ruptura tiolítica, las mismas se repiten consecutivamente hasta que toda la molécula de Acil CoA ha sido degradada a Acetil-CoA, en cada vuelta del ciclo va perdiendo dos átomos de Carbono.

☞ Primera deshidrogenación:

El ácido graso activado es deshidrogenado enzimáticamente en los carbonos alfa (C_2) y beta (C_3) con la participación de la enzima Acil CoA deshidrogenasa dependiente del FAD²⁰, que se localiza estrechamente ligado a ella reduciéndose el mismo a FADH₂ al captar los Hidrógenos del acil CoA, el FADH₂ restablecerá su estado oxidado posteriormente en cadena respiratoria, al no poderse oxidar directamente con el Oxígeno. Como resultado final de esta reacción se obtiene un compuesto insaturado entre los carbonos alfa y beta denominado alfa- beta transdehidroacil CoA o enoil CoA.

☞ Hidratación:

El producto de la anterior reacción se hidrata en presencia de la enzima Enoil CoA hidratasa o también llamada crotonasa, en esta reacción se añade una molécula de agua al doble enlace producido en la reacción anterior, donde el OH procedente de la molécula de agua se introduce en la posición β , y el H se introduce en la posición α con la consiguiente formación de un hidroxiacil CoA, la reacción es reversible y estereoespecífica, dando como resultado el L estereoisomero (β -hidroxiacil CoA).

☞ Segunda deshidrogenación:

En esta etapa el L β -hidroxiacil CoA formado es oxidado en el carbono β , pasa el grupo hidroxilo a un grupo ceto, obteniéndose un cetoacil CoA. La enzima que cataliza la reacción es la L β -hidroxiacil CoA deshidrogenasa y como agente aceptor electrónico se encuentra el NAD que se reduce a NADH₂, que al igual que el FAD anterior cederá sus electrones a la cadena respiratoria, para recuperar su forma oxidada.

☞ Escisión tiolítica o ruptura tiolítica:

En esta reacción el β -cetoacil CoA experimenta una ruptura en interacción con una molécula de CoASH libre, dando como resultado un fragmento de dos átomos de

²⁰ Flavín Adenín Dinucleótido.

carbono, el Ácido Acético activado (acetil CoA) que se incorporará al ciclo de Krebs y el resto del acil graso activado con dos átomos de carbono de menos, comenzará nuevamente el proceso, hasta la total degradación del ácido graso. Esta reacción es catalizada por la enzima beta cetotiolasa.

El hecho de que de este proceso nunca se obtenga el mismo metabolito de partida, sino uno disminuido en dos átomos de carbono y el Acetil CoA hizo que se propusiera esta secuencia de reacciones como un espiral descendente y no como un ciclo metabólico.

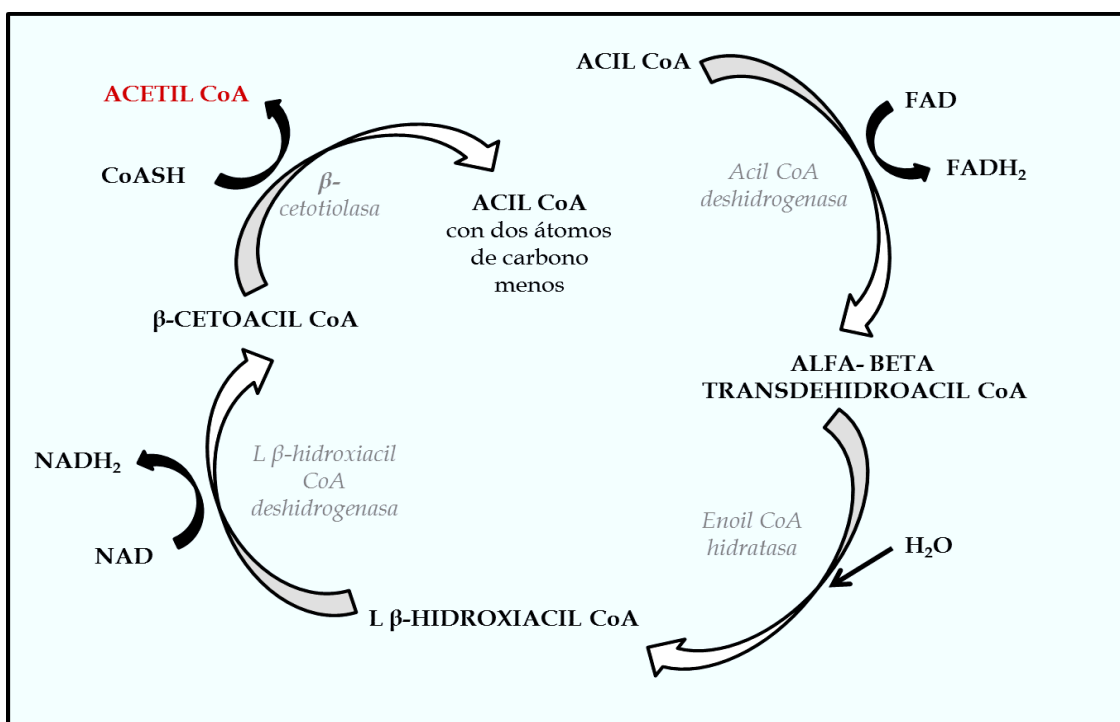


Figura 17. β -Oxidación de los Ácidos Grasos. Fuente: Elaboración de los autores.

Cada Acetil CoA producido continuará su degradación en el ciclo de los Ácidos Tricarboxílicos y la cadena respiratoria, es decir en la tercera y última etapa del metabolismo.

El balance energético de este proceso está determinado por la relación íntima que establece con los procesos posteriores de carácter oxibióticos que tienen lugar en la

mitocondria, cadena respiratoria, fosforilación oxidativa y ciclo de Krebs, en cada caso particular por las sucesivas deshidrogenaciones, de cada vuelta en espiral, acopladas con los dos primeros eventos bioquímicos mitocondriales ya citados, y la entrada del Acetil CoA, escindido en esas vueltas, al ciclo de Krebs.

β-Oxidación de los Ácidos Grasos de cadena muy larga

Este proceso de la β-Oxidación ocurre tanto en mitocondrias como en peroxisomas, en donde se cortan los ácido grasos >20c para facilitar su degradación.

La β-Oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (>20 átomos de carbonos), ramificados o ácidos dicarboxílicos, se realiza en los peroxisoma, el proceso se considera una vía análoga a la β-Oxidación Mitocondrial, aunque no está claro para qué se requiere de esta vía degradativa. La β-Oxidación peroxisomal, lo mismo que la mitocondrial, produce Acetil-CoA y coenzimas reducidas. La mayor diferencia está en la Acil-CoA oxidasa, que cataliza la primera oxidación en el peroxisoma, cuando el ácido graso presenta dieciséis o doce átomos de carbonos continúa su oxidación en la mitocondria, pues el peroxisoma carece de las enzimas para degradar los mismos.

La activación del ácido graso se realiza en el propio orgánulo y en la primera reacción de deshidrogenación interviene la enzima Acil-CoA Oxidasa, esta enzima cataliza la oxidación del Acil-CoA, dependiente de FAD, pero en la reacción la enzima re-oxida el FADH₂ pasando los equivalentes reductores al O₂ para formar peróxido de hidrógeno (H₂O₂). De esta forma, el FADH₂ obtenido en el peroxisoma no es utilizado para obtener energía en la cadena de transporte electrónico. El Acetil-CoA formado pasa al citoplasma y puede ser utilizado en la síntesis de ácidos grasos o incorporarse a la mitocondria para su oxidación en el ciclo de Krebs.

β-Oxidación de los Ácidos Grasos insaturados

La β-Oxidación constituye en mecanismo por el cual la célula oxida los Ácidos Grasos saturados de cadena lineal y con casi cualquier número par de carbonos, sin embargo, la mayoría de los ácidos grasos naturales tiene enlaces dobles lo que les da

la condición de ácidos grasos insaturados (ej. oleico y linoleico) que en el orden biológico estos dobles enlaces son generalmente de tipo cis²¹, que a menudo están entre la posición 9 y 10. Si existen más dobles ligaduras, nunca están conjugadas (están a intervalos de tres átomos de carbono), es por ello que la oxidación de los ácidos grasos insaturados presenta variantes respecto de la β -Oxidación de ácidos grasos saturados (posición y configuración de los enlaces dobles), por lo que el proceso se realiza mediante la acción de tres enzimas adicionales.

1.- Enoil-CoA isomerasa: Cuando se degradan ácidos insaturados, la misma se inician por los carbonos impares, generalmente se forma un Δ^{3c} -Enoil-CoA, que no es sustrato para la Enoil-CoA hidratasa, debido a la posición del doble y actúa la Enoil-CoA isomerasa que transforma el enlace cis de la posición β (C3-C4) en un enlace trans²² en posición α (C2-C3), pero también puede transponer enlaces (C3-C4) trans, este producto es sustrato de la Enoil-CoA hidratasa, por lo cual el proceso continúa de manera normal.

2.- 2,4-Dienoil-CoA reductasa: Después de cinco rondas de la beta oxidación, se produce el 2,4-dienoil-CoA que es pobremente catalizado por la hidratasa. La 2,4-dienoil-CoA reductasa, dependiente de NADPH, reduce el doble enlace y produce el isómero trans en posición dos, sustrato normal de la β -Oxidación; mientras que la 2,4-Dienoil-CoA reductasa, actúa sólo en el metabolismo de los dobles enlaces de carbonos pares, la Enoil-CoA isomerasa se emplea en el metabolismo de todos los enlaces dobles. En los mamíferos se produce el isómero trans en posición tres, por lo que debe ser isomerizado por la 3,2-enoil-CoA isomerasa.

3.- Hidroxiacil-CoA epimerasa o Racemasa: Aunque se encuentra en los humanos en los Peroxisomas, su actividad es más evidente en los microorganismos.

²¹ Un ácido graso cis es un ácido graso insaturado que posee los grupos semejantes o idénticos al mismo lado de un doble enlace.

²² Un ácido graso trans, es un ácido graso insaturado que posee los grupos semejantes o idénticos en el lado opuesto de un doble enlace.

En la naturaleza los ácidos grasos se encuentran con más frecuencia en la forma cis, los ácidos grasos trans prácticamente no se encuentran en aceites y grasas de origen vegetal, estos isómeros se forman durante reacciones químicas, como la oxidación, que ocurre durante la extracción, refinación, almacenado o en la hidrogenación.

β -Oxidación de Ácidos Grasos saturados de cadena impar o con ramificaciones en carbono par

Los ácidos grasos de cadena impar son menos comunes que los de cadena par, pero también forman parte de los alimentos, su β -oxidación es similar a la de ácidos grasos de cadena par descrita anteriormente, con la diferencia de que en la última reacción de escisión tiolítica o ruptura tiolítica, no se generan solo dos moléculas de acilgraso activado que continúan en el proceso y la Acetil CoA que se inserta en el Ciclo de Krebs, sino que se obtiene además una tercera, una molécula de tres átomos de carbono la Propionil-CoA, este es transformado en succinil-CoA para entrar al ciclo del ácido cítrico. El succinil CoA también es producido por la oxidación de aminoácidos como la isoleucina, valina y metionina.

β -Oxidación de Ácidos Grasos con ramificación en el carbono impar

Este proceso se bloquea después de la hidratación, porque el L-3-Metil-3-Hidroxiácido que se obtiene no puede ser deshidrogenado a Cetoácido y la ruta a seguir depende de la distancia entre la ramificación y el final de la cadena, cuando la ramificación está en un carbono impar distinto al penúltimo, se sigue la ruta de oxidación α que se lleva a cabo en los Peroxisomas y la ω que tiene lugar en el Retículo Endoplasmático Liso.

α -Oxidación de Ácidos Grasos

La α -Oxidación de los ácidos grasos es una ruta oxidativa importante para el metabolismo de Ácidos Grasos ramificados en los que la presencia de grupos alquilo en el C3 bloquea la β -Oxidación, por lo que la degradación de estos ácidos grasos se encuentra precedida por el proceso de α -Oxidación que tiene lugar en los peroxisomas, las mitocondrias y en el retículo endoplasmático. El ácido graso

ramificado más destacado que sigue la α -oxidación es el ácido fitánico (ácido 3, 7, 11, 15-tetrametilhexadecanoico) abundante en la carne, la grasa de los rumiantes, productos lácteos y en el pescado.

Los ácidos grasos que siguen esta ruta degradativa para ser oxidados deben salir de la mitocondria al citoplasma, lo que realizan por el sistema de la Carnitina Acil transferasas, este proceso consiste en la hidroxilación del C α , la eliminación del grupo carboxilo terminal del ácido graso y la transformación del grupo α -hidroxilo en carboxilo, el compuesto que se obtiene se une a la Coenzima A y puede continuar la β -oxidación, en este proceso intervienen un total de cuatro enzimas que catalizan sus cuatro reacciones:

1.- Acil CoA sintetasa. Esta enzima cataliza la formación de enlaces entre el carbono y el azufre, con lo que se activa el Ácido fitánico a Fitanoil-CoA.

2.- Fitanoil α -hidroxilasa también llamada α -Hidroxilasa o Fitanoil Dioxigenasa. Es una oxidasa mixta que requiere de la presencia de Fe⁺² y ascorbato, la misma utiliza el O₂ para oxidar simultáneamente el C2 del ácido graso activado y producir 2-Hidroxifitanoil CoA.

3.- Liasa 2-hidroxifitanoil-CoA. Esta enzima escinde el Hidroxifitanoil CoA en Pristanal y Formil-CoA, este último se metabolizará para producir CO₂.

4.- Aldehído Deshidrogenasa. Esta es una enzima óxido-reductasa dependiente de NAD, que oxida el aldehído Pristanal hasta un Ácido Graso con un Carbono menos el Ácido pristánico (ácido 2, 6, 10, 14-tetrametilpentadecanoico), que se activa a Pristanoil-CoA y sigue la β -oxidación para dar como productos Acetil-CoA, Propionil-CoA e Isobutiril-CoA.

El resultado α -oxidación es una descarboxilación con formación de un ácido graso de un carbono menos, basada en una reacción de una oxidasa de función mixta y en una oxidación descarboxilativa.

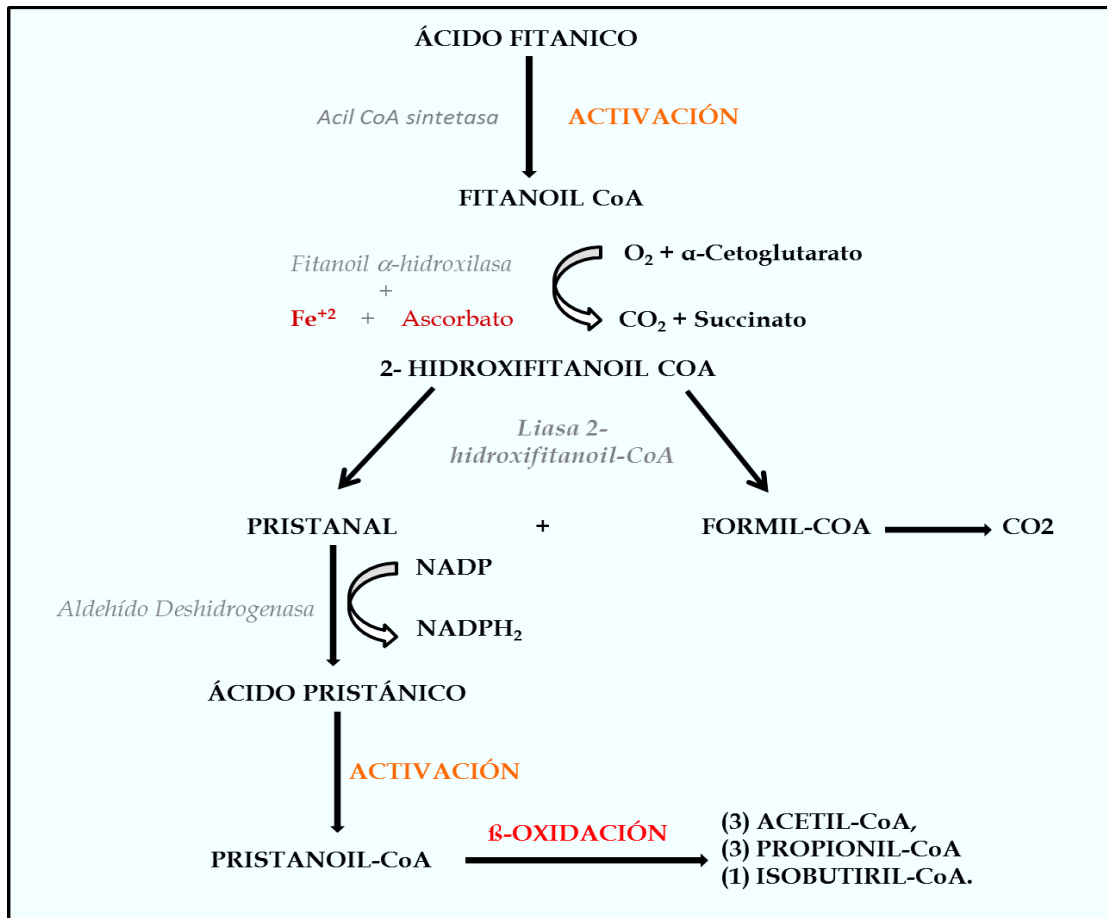


Figura 18. α -Oxidación de los Ácidos Grasos.

ω -Oxidación de Ácidos Grasos

La ω -Oxidación de ácidos grasos es una vía poco común en la degradación de los mismos y permite incrementar su solubilidad en agua, en la que la oxidación se produce en el carbono más alejado del grupo carboxilo es decir en el extremo ω de los ácidos grasos, este proceso se realiza en el hígado y el riñón, específicamente en el retículo endoplasmático en ácidos grasos de 10-12 átomos de carbono. En este proceso intervienen tres enzimas:

1.- Oxidasa de función mixta. Esta enzima interviene en la incorporación de un grupo hidroxilo (OH) en el carbono ω , este Oxígeno proviene del Oxígeno molecular de una reacción en la que interviene el citocromo p-450 y el NADH⁺ como donador de protones.

2.- Alcohol Deshidrogenasa. Esta enzima interviene en la oxidación del grupo hidroxilo a carbonilo para la obtención de un aldehído y se requiere de la coenzima NAD como aceptor de electrones, esta reacción tiene lugar en el Citosol.

3.- Aldehído Deshidrogenasa. Esta enzima oxida el grupo aldehído a carboxilo, la reacción requiere del NAD como aceptor de electrones y se produce un Ácido Graso dicarboxílico que se puede unir a la Coenzima A en cada uno de los grupos carboxilo y pasar a la Mitocondria para incorporarse a la β -oxidación o pueden dividirse y generar derivados también dicarboxílico el Succinato, que puede incorporarse al ciclo de Krebs, y Adipato.

Cetogénesis

La **Cetogénesis** se considera el proceso bioquímico mediante el cual se forman cuerpos cetónicos como resultado del catabolismo de los ácidos grasos (β -oxidación), este proceso se realiza principalmente en las mitocondrias de los hepatocitos en los vertebrados. La producción de cuerpos cetónicos causado por inanición, diabetes mellitus y consumo excesivo de grasas, lo que provoca que disminuyan los niveles de glucosa y se agoten las reservas de glucógeno.

Los ácidos grasos catabolizados en el proceso de la β -Oxidación bajo condiciones normales tienen como finalidad la formación de Acetil-CoA para la obtención de energía metabólica en forma de ATP en su degradación total en el ciclo de Krebs (matriz mitocondrial) y la cadena de transporte electrónico acoplada a la fosforilación oxidativa (crestas mitocondriales). Sin embargo, si la cantidad de Acetil-CoA generada en el proceso de oxidación de los ácidos grasos es superior a la capacidad de procesamiento del Ciclo de Krebs, o si la actividad en este proceso es baja dada la poca cantidad de elementos intermedios como el oxalacetato, el Acetil-CoA es utilizado en la biosíntesis de los cuerpos cetónicos.

Los cuerpos cetónicos son: ácido acetilacético o acetoacetato, β -hidroxibutírico y la acetona, todos ellos son encontrados en sangre en períodos de formación excesiva de Acetil CoA. El primero funciona como precursor del resto y se forma a partir de la degradación de los ácidos grasos de cadena larga (a partir de los últimos cuatro carbonos) o por la condensación de dos moléculas de Acetil CoA reacción catalizada por la tiolasa.

En la primera reacción de la cetogénesis tienen lugar la condensación de dos moléculas de Acetil CoA, con la participación de la enzima β -ceto-tiolasa y se forma Acetoacetil CoA. Esta reacción tiene lugar cuando la cantidad de Acetil -CoA es superior a la de Oxalacetato (del ciclo de Krebs), lo que provocará la acción inversa de la enzima tiolasa, que unirá dos moléculas de Acetil -CoA y se formará una molécula de Acetoacetil-CoA.

En la siguiente reacción tiene lugar la unión del Acetoacetil CoA con una molécula de Acetil CoA, dando lugar al 3-Hidroxi-metil-glutaril CoA, llamado comúnmente β .hidroxi-metil-glutaril CoA, la enzima que cataliza esta reacción es la HMG CoA sintetasa. Posteriormente tiene lugar la formación de acetoacetato con la intervención de la enzima HMG-CoA liasa que desprende una molécula de Acetil-CoA del β .hidroxi-metil-glutaril CoA.

El acetoacetato libre por su parte puede reducirse y formar β -Hidroxi-butirato por la acción de la enzima β -Hidroxi-butirato deshidrogenasa asociada al NAD^+ o también convertirse por descarboxilación espontánea en Acetona por la acción de la Acetoacetato deshidrogenasa.

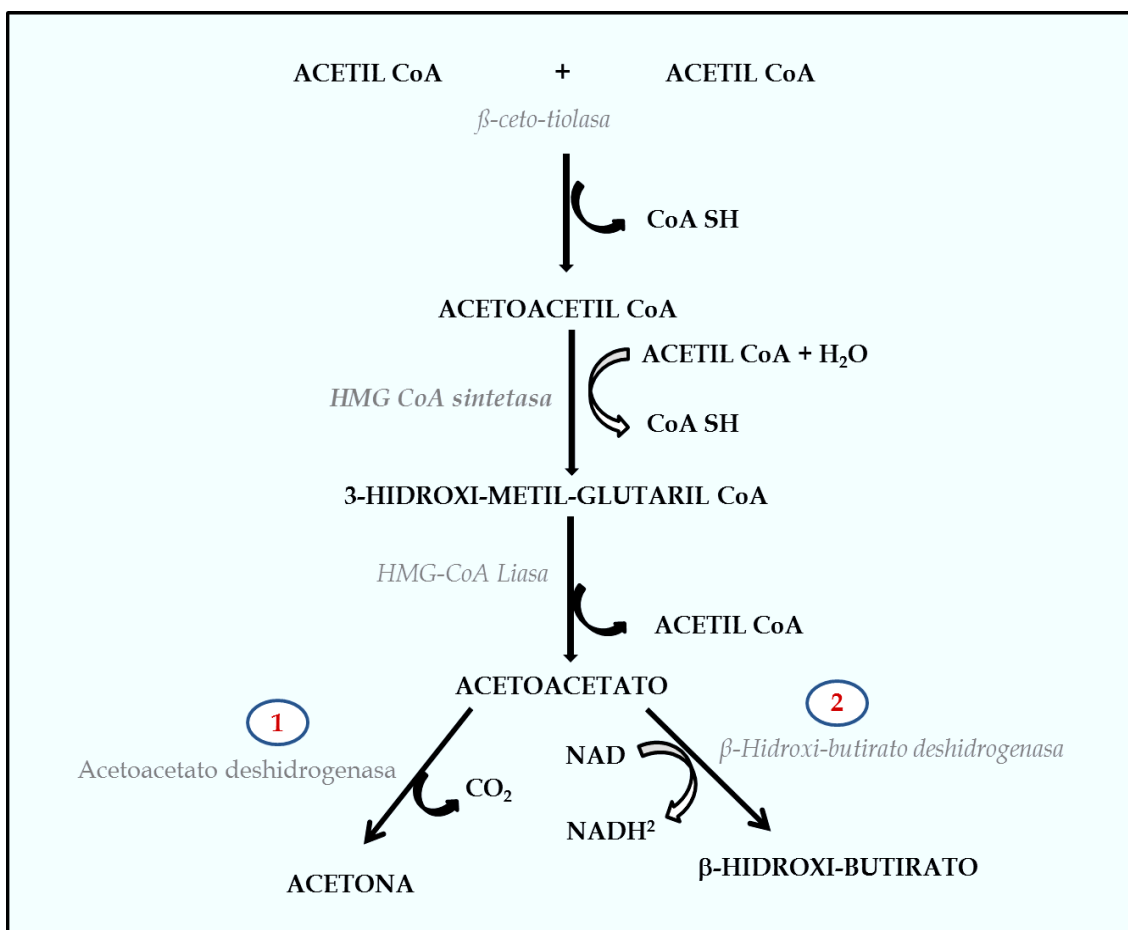


Figura 19. Cetogénesis. Fuente: Elaboración de los autores.

Cuando la alimentación es regular en diversidad y frecuencia de consumo, la producción hepática de cuerpos cetónicos es mínima y su concentración sanguínea es muy baja. Sin embargo, en ayuno prolongado se acelera su síntesis como respuesta a la disminución de glúcidos, y pasan a ser el combustible alternativo fundamental para el corazón y los músculos esqueléticos, asegurando y propiciando la disponibilidad de reservas glucídicas para el funcionamiento del Sistema Nervioso Central y otros tejidos glucodependientes estrictos, además la concentración de acetoacetato y β -hidroxibutilato aumentan, para asegurar una captación eficiente por el Cerebro, con el consiguiente ahorro adicional de la glucosa.

Cetólisis

El hígado es el órgano donde se desarrolla la cetogénesis con formación de cuerpos cetónicos, sin embargo, este no puede utilizarlos para la obtención de energía

metabólica, por la carencia de la enzima 3-cetoacil-CoA transferasa necesaria para la degradación del acetoacetato, es por ello que tanto la acetona como el β -hidroxibutirato producido en las mitocondrias de los hepatocitos difunden desde el hígado hasta los tejidos periféricos para ser transformados en Acetil-CoA por la vía de la cetólisis e incorporarse al ciclo de Krebs para su correspondiente oxidación, de hecho, el β -hidroxibutirato, ya mencionado, predomina en la sangre y la orina en estados de cetosis, y representa un importante combustible para tejidos no hepáticos.

La **cetólisis** consiste en la degradación de los cuerpos cetónicos para la obtención de energía, el mismo se desarrolla en las mitocondrias de las células del músculo esquelético, cardíaco y riñón, en el sistema nervioso central como adaptación después de un ayuno prolongado, condición que provoca una disminución de los procesos glicolíticos.

En la primera reacción de la cetólisis es transformado el β -hidroxibutirato en acetoacetato por la acción de la enzima β -Hidroxibutirato deshidrogenasa con la reducción del NAD a NADH₂. Seguidamente el acetoacetato es transformado a Acetoacetyl CoA por la acción de la enzima tiorforasa también conocida como transferasa de CoA o 3-Acetoacetyl CoA transferasa que añade la CoA de la Succinil CoA, liberándose succinato.

En la última reacción de la cetólisis el Acetoacetyl CoA va a rendir dos moléculas de Acetyl CoA por la acción de la enzima tiorforasa.

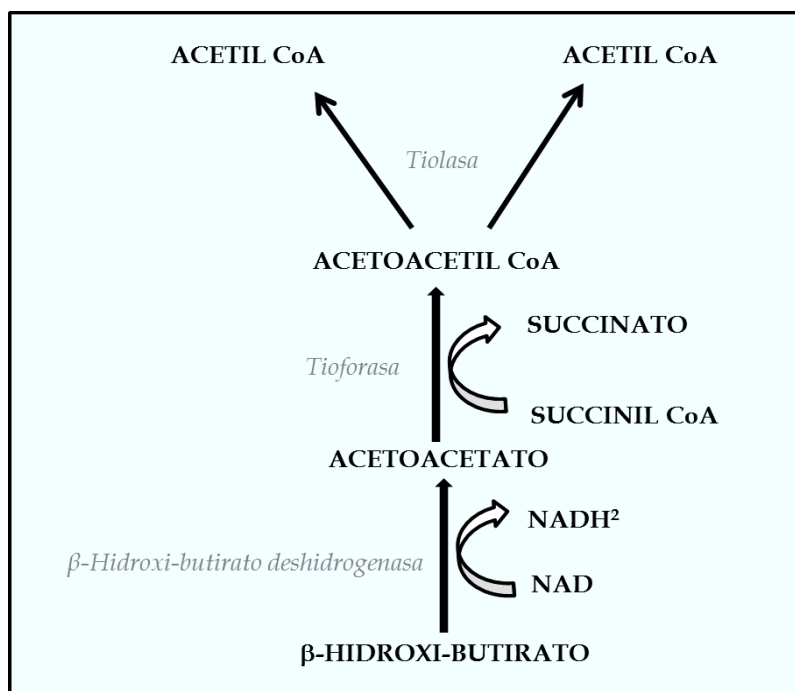


Figura 20. Cetólisis. Fuente: Elaboración de los autores.

Funciones de los cuerpos cetónicos en el organismo

- ☞ Los cuerpos cetónicos son moléculas altamente energéticas que constituyen la principal fuente energética en estados de ayuno, se oxidan con gran facilidad y generan un mínimo de estrés oxidativo, necesitan menos oxígeno que la glucosa para producir la misma cantidad de energía, lo que posibilita una mejor adaptación a la altitud y la hipoxia.
- ☞ Actúan como reguladores y señalizadores genéticos.
- ☞ Los cuerpos cetónicos tienen propiedades antioxidantes debido a que no producen radicales libres en su oxidación; potencian la fosforilación oxidativa, mejorando así la bioenergética celular. Además inhiben el mecanismo de la histona-deacetilasa o HDAC²³, lo que les confiere potentes funciones epigenéticas en genes claves de la longevidad, proliferación celular y cáncer.

²³ Las histonas deacetilasas (HDACs) son enzimas que realizan la eliminación de grupos acetilo de los residuos de lisina en las proteínas histonas, lo que resulta en condensación de la cromatina y represión de la transcripción, principalmente en genes supresores de tumores. Regulan además diversas funciones celulares como sobrevivencia y proliferación celular, angiogénesis, inflamación e inmunidad. Este mecanismo epigenético ha sido asociado al inicio de la tumorigénesis. (¿Qué son las histonas deacetilasas y como funcionan sus inhibidores en el tratamiento del cáncer?, 2013)

- ☞ Favorecen la actividad del Sistema Nervioso Central, se consideran un potente inhibidor del desarrollo del Alzheimer al incrementan el flujo sanguíneo en ciertas zonas del Cerebro hasta un 40% y reducir del estrés oxidativo en este órgano, además aumentan la concentración, los reflejos, la agilidad mental y la sensación de bienestar en sujetos sanos; modifican la bioenergética del cerebro haciendo que este produzca Ácido Gabaminobutírico neurotransmisor que conlleva a la relajación y serenidad.
- ☞ Tienen un efecto favorable en deportistas no solo como fuente energética importante para los deportes aeróbicos, sino también que aumenta los niveles de aminoácidos ramificados en sangre y reduce su oxidación, además incrementan la biosíntesis de Proteínas.
- ☞ Son utilizados en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer combinados con otras terapias.

Papel de los cuerpos cetónicos en tejidos y órganos:

- ☞ Cerebro: en los casos de ayuno el cerebro llega a utilizar eficazmente los cuerpos cetónicos.
- ☞ Músculo: el músculo cardíaco utiliza los cuerpos cetónicos como sustrato energético, de igual forma el músculo esquelético aunque en menor proporción.
- ☞ Riñón: utiliza los cuerpos cetónicos para la obtención de energía.
- ☞ Tejido Adiposo: Puede metabolizar cuerpos cetónicos como sustrato energético y como precursor lipogénico, no obstante durante el ayuno está inhibida la lipogénesis.

Regulación de la formación de cuerpos cetónicos

Si la velocidad de producción de cuerpos cetónicos es mayor que la de su consumo, tiene lugar un incremento de los mismos en el plasma sanguíneo se manifiesta la llamada hipercetonemia; la utilización de estos cuerpos cetónicos para la obtención

de energía se denomina cetosis; si estos niveles se incrementan y se detectan cuerpos cetónicos en la orina se presenta un estado de cetonuria; si los mismos incrementan en demasía su presencia en la sangre que provoca un incremento en la concentración de H^+ y se detecta el olor a Acetona²⁴ en el aire que se respira se origina la acidosis metabólica o cetoacidosis, evento de alto riesgo para la salud.

No se debe confundir la cetoacidosis (estado patológico) con la cetosis (estado fisiológico), la cetosis se considera la respuesta metabólica del organismo al déficit en el aporte de glúcidos, lo que provoca un incremento en el catabolismo de las grasas para la obtención de energía metabólica en forma de ATP, este proceso genera la formación de cuerpos cetónicos, en estas condiciones el organismo sustituye a los glúcidos como fuente primaria de energía y utiliza las grasas, debido a esto en la actualidad hay muchas dietas de adelgazamiento que inducen la cetosis con el objetivo de disminuir la grasa corporal.

La cetoacidosis es un estado metabólico peligroso que puede causar problemas serios en el organismo, este cambio se manifiesta fundamentalmente en enfermos de Diabetes tipo I, pero en personas sanas este proceso la acidificación de la sangre por cuerpos cetónicos es casi imposible, porque el organismo regula el equilibrio ácido-básico de la Sangre de manera eficaz.

Entre las causas del incremento de los cuerpos cetónicos en Sangre como se ha citado con anterioridad lo constituye:

- ↪ la inhibición de la enzima Citrato sintetasa, imposibilitando la oxidación del Acetil CoA en el ciclo de Krebs,
- ↪ el ayuno prolongado con lo que disminuyen los niveles de Glucosa en sangre o la alteración del metabolismo de los glúcidos,
- ↪ la Diabetes Mellitus.

²⁴ De los cuerpos cetónicos formados durante la Cetogénesis solo la Acetona no es utilizada por el organismo y se elimina a través de los pulmones, de ahí el aliento cetónico que presentan los diabéticos en estados de cetoacidosis diabética.

Inhibición de la enzima Citrato sintetasa.

Esta enzima se inhibe en presencia de altas concentraciones de Acetil-CoA, de ATP y de NADH, debido a que estas concentraciones indican un elevado suministro energético en la célula imposibilitando la oxidación del Acetil CoA en el ciclo de Krebs, por lo que si la formación de este metabolito mediante la Cetólisis es mucho mayor que su utilización este inhibirá su utilización en el ciclo de Krebs.

Ayuno.

Durante el ayuno la disminución de las concentraciones de glucógeno hepático y con ello de glucosa circulante, disminuye la secreción de insulina por el páncreas, lo que permite un incremento de la lipólisis como mecanismo compensatorio de producción de energía, es decir, aumenta el metabolismo de los ácidos grasos con incremento de los valores plasmáticos de glicerol y de ácidos grasos libres, por una parte, esto provoca una producción elevada de Acetil-Coa y citrato en la mitocondria mediante el proceso de β -Oxidación que sufren los mismos, estos metabolitos inhiben el ciclo de Krebs, y por otra, la síntesis de Acetil-Coa muy superior a la que puede ingresar al ciclo de Krebs y es utilizado en la formación de cuerpos cetónicos. (García de Lorenzo y Mateos, y Rodríguez Montes, 2013; Alberro, Sans, y Playán, 2004)

Diabetes Mellitus.

Ausencia de Insulina y sus ya descritos efectos en la formación de cuerpos cetónicos.

Existen otras hormonas que intervienen en la regulación de la formación de cuerpos cetónicos, entre las que tenemos la adrenalina que estimula la lipasa de los adipocitos y favorece la liberación de los ácidos grasos, además de inhibir la captación de glucosa sanguínea por el músculo; las glucocorticoides que estimulan la oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis y la ACTH que aumenta la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo y con ello la cetogénesis. (Ordóñez Tirado, 2013)

Anabolismo de los Ácidos Grasos

La biosíntesis de ácidos grasos es una ruta metabólica de tipo anabólica y reductiva altamente regulada que se desarrolla generalmente en el citosol, ocurre mediante la condensación de unidades de dos carbonos, en el sentido opuesto a la β -Oxidación. Ambas rutas son termodinámicamente favorables aunque presentan diferencias asociadas a:

- ☞ Localización celular;
- ☞ Acarreador del grupo acilo;
- ☞ Pares dador / aceptor de electrones;
- ☞ Estereoquímica de la reacción de hidratación/deshidratación; y
- ☞ La forma en que las unidades C_2 son producidas o donadas.

Lipogénesis

La **lipogénesis** es el proceso de formación de ácidos grasos a partir de los glúcidos, tiene lugar cuando los requerimientos energéticos de las células y las reservas de glucógeno están cubiertos y existe un exceso de glucosa u otros sustratos, estos se transforman en ácidos grasos que cumplen diversas funciones en el organismo o triacilglicéridos para ser almacenados en el tejido adiposo. Tiene lugar en el citoplasma de los hepatocitos y en menor medida en las glándulas mamarias de madres en período de lactancia, además, en el propio tejido adiposo, en el músculo esquelético, los riñones y los pulmones y requiere de NADPH, ATP, Mn^{+2} , biotina y $NaHCO_3^{25}$, este último como fuente de CO_2 .

La lipogénesis por tanto se efectúa en el período postprandial, cuando consumimos gran cantidad de alimentos y se produce mediante la glucólisis todo el ATP necesario para los procesos fisiológicos, el Acetil CoA en exceso se almacena en ácidos grasos; pero la lipogénesis es un proceso citosólico y el Acetil CoA se obtiene a nivel mitocondrial, por lo que es necesario transportar las moléculas de Acetil CoA al exterior este orgánulo membranoso.

²⁵ Bicarbonato de Sodio.

Este proceso fue considerado durante mucho tiempo como el proceso inverso a β -Oxidación de ácidos grasos, a consecuencia de las facilidades que se dan en su reversibilidad, sin embargo, se ha demostrado que dichos procesos son regulados por enzimas diferentes y requiere de tres mecanismos para su ocurrencia, tales son: lipogénesis de “novo”, elongación mitocondrial y elongación microsomal.

Lipogénesis de “Novo”

La **lipogénesis en “novo”** es una serie de reacciones bioquímicas mediante las cuales el Acetil CoA interviene en la síntesis de ácidos grasos, para ello debe abandonar la mitocondria, sin embargo, la membrana interna de este organelo es impermeable al mismo y constituye una formidable barrera para su salida desde la matriz mitocondrial hacia el citosol, para lograr este paso se utiliza el mecanismo de la llamada lanzadera del citrato. Es decir, en tal caso, el citrato sintetizado en la mitocondria pasa al citoplasma donde es hidrolizado en presencia de la citrato-liasa para rendir acetil-CoA y oxalacetato. Este último es reducido a malato propiciando su re-incorporación a la matriz mitocondrial, para ello recibe dos deshidrogenaciones consecutivas y se transforma primeramente en malato y luego a piruvato para incorporarse nuevamente a la mitocondria o puede ser utilizado en el proceso de gluconeogénesis. Es de destacar que el malato con la intervención de la enzima mállica puede ser utilizado como productor NADPH, necesario para la síntesis de ácidos grasos.

Mediante la lipogénesis de “novo” el exceso de ATP inhibe diferentes enzimas del ciclo de Krebs, una de las primeras es la Isocitrato deshidrogenasa con un incremento del citrato en la matriz mitocondrial que es utilizado para sintetizar los ácidos grasos que posteriormente se esterifican con glicerol para formar los triacilglicéridos. Los productos de estas reacciones son secretados fundamentalmente por el hígado en forma de partículas de VLDL²⁶ y pasan directamente a la sangre desde donde son re-dirigidos a los tejidos periféricos. (Casales Angosto, y Doadrio Villarejo, 2013)

²⁶ Very low density lipoproteins. Ácidos Grasos de Cadena Larga.

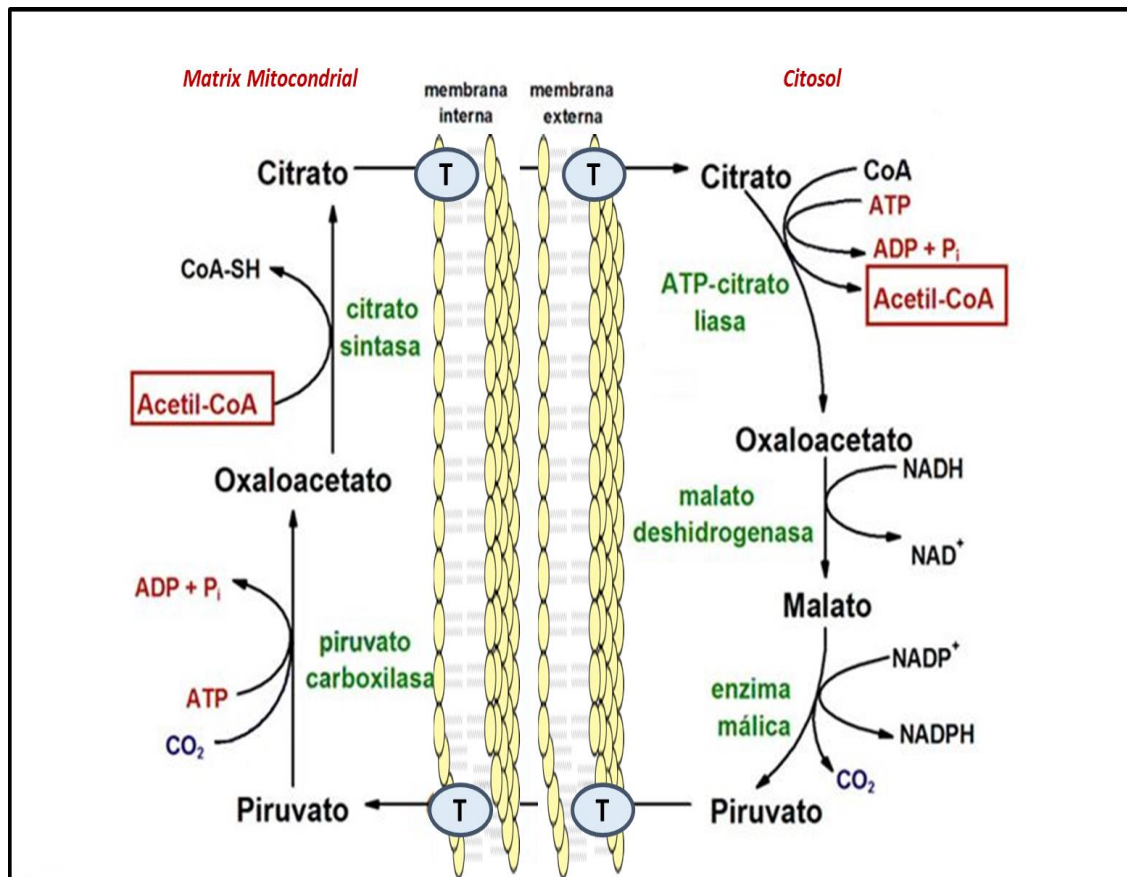


Figura 21. Lanzadera de Citrato. Adaptado de Sistemas de lanzadera entre Citosol y Mitocondria. (Herráez, A, s.f.)

Lipogénesis “Novo”

En este proceso participan dos enzimas fundamentales la Acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintetasa, que utilizan el Acetil CoA y el malonil CoA, para la formación del palmitato²⁷, las enzimas se localiza en el citoplasma y la segunda enzima se constituye en realidad en un complejo multienzimático que se une una proteína transportadora de acilos, denominada PTA o según la sigla inglesa ACP²⁸.

En la primera reacción de este proceso el Acetil CoA necesario para la biosíntesis de los Ácidos Grasos (Ácido Palmítico) es obtenido a partir del citrato por la acción de la enzima citrato liasa, este Acetil CoA sufre una carboxilación en presencia de ión

²⁷ Ácido Graso de 16 átomos de Carbono, precursor para la síntesis de otros Ácidos Grasos.

²⁸ Siglas de Acil carrier protein.

Bicarbonato como aportador de CO₂, ATP, Biotina²⁹ y ácido pantoténico y se transforma a malonil CoA en la que participa la enzima Acetil CoA carboxilasa enzima clave de este proceso, que es activada por la insulina y el citrato y es inhibida por el glucagón, la epinefrina y los ácidos grasos de cadena larga.

En reacciones subsiguientes tiene lugar el alargamiento de la cadena del ácido graso hasta llegar a la formación del Ácido Palmítico que tiene un total de 16 átomos de carbono, por lo que el proceso debe repetirse 7 veces, con la intervención de la enzima dimérica ácido graso sintetasa que presenta diferentes sitios catalíticos para las reacciones en que interviene y además 14 NADPH₂, 7 CO₂, 7 moléculas de ATP, biotina y ácido pantoténico, en el proceso se agregan 2 átomos de carbono cada vez.

La enzima ácido graso sintetasa está formada por dos subunidades y en animales se observan nueve dominios diferentes, dos de ellos no enzimáticos y en uno coinciden los dominios TE y ACP:

- ↪ Malonil Transacilasa (MT)
- ↪ Acetil Transacilasa (AT)
- ↪ Enzima Condensante o Cetoacil Sintetasa con restos de cisteína. (KS)
- ↪ Cetoacil Reductosa (KR)
- ↪ β-Hidroxiacil-Deshidratasa (DH)
- ↪ Enoil Reductasa (ER)
- ↪ Tioesterasa o Deacilasa (TE)
- ↪ Proteína Portadora de Acilos (ACP)

Formación de Acetil EC y malonil ACP

Para que el Acetil CoA y el malonil CoA prosigan en la formación de los ácidos grasos deben ser activados, en lo que interviene la enzima ácido graso sintetasa, donde el la molécula de Acetil CoA transfiere el grupo acetilo a la ACP del complejo ácido graso sintetasa y de este al grupo al grupo sulfhidrilo (SH) de la cisteína del dominio de la enzima Condensante (KS o EC) y se forma (ACP-SH) y el esta acción

²⁹ Vitamina B7 que actúa como cofactor, es decir moléculas no proteicas, termoestables que brindan electrones.

se lleva a cabo por la enzima Acetil transacilasa (AT) y la transferencia del acetilo a la enzima condensante permite la activación de la misma y se forma el complejo Acetil EC, por su parte el malonil CoA se une al grupo sulfhidrilo de la ACP y se forma malonil ACP por la acción de la enzima malonil transacilasa, en esta reacción se libera una molécula de CoA la que puede ser utilizada en la biosíntesis de otra molécula de malonil CoA, de esta forma la ACP puede reaccionar con el grupo entrante. El dominio tioesterasa o deacilasa (TE) realiza el corte de los grupos acilos. (Muñoz Barroso, y Hernández Hernández, 2018)

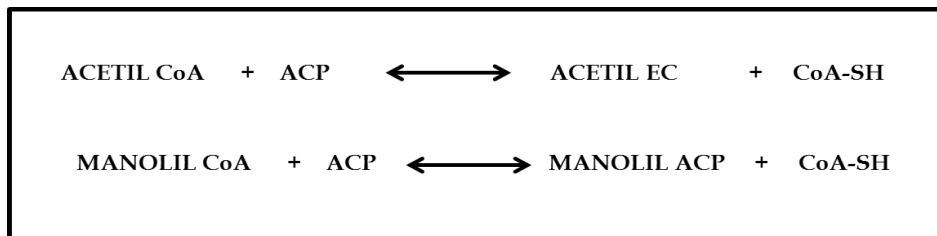


Figura 22. Reacciones de Formación de Acetil ACP y Malonil ACP.

Condensación

Una vez liberadas las moléculas del grupo CoA y unidos el malonil y el acetil a las proteínas ACP comienza la siguiente reacción que es una condensación entre el malonil ACP y el acetil ACP catalizada por el dominio enzima condensante o cetoacil sintetasa (KS), donde ocurre una descarboxilación liberándose CO₂ y se forma Acetoacetil ACP. En esta reacción el grupo acetilo, desplaza el carboxilo libre del malonilo en forma de CO₂.

Reducción

En esta reacción el Acetoacetil-ACP (β -Cetoacil ACP) es reducido en el grupo carbonilo por el NADPH a D-3-Hidroxi-butiril-ACP, por la acción del dominio cetoacil reductosa (KR)

Deshidratación

El D-3-Hidroxiacetil-ACP será deshidratado y transformado en enoil ACP, en esta reacción interviene el dominio β -Hidroxiacil-Deshidratasa (DH)

Reducción

Enoil ACP es reducido por acción del dominio Enoil Reductasa (ER) y en presencia de NADPH para formar un Butiril ACP de cuatro carbonos (dos por cada acetil), el sitio de unión del Acetil ACP es poco específico, por lo que el producto de cada ciclo se unirá a este para volver a condensarse con el Malonil ACP.

En la vuelta inicial del ciclo que constituye la biosíntesis de Ácidos Grasos se unen o condensan un Acetil-ACP y un Malonil-ACP, dando por resultado un producto de 4 átomos de Carbonos, el Butiril ACP, en las vueltas siguientes se añadirá un Malonil-ACP cada vez, incrementando siempre la cadena en dos, hasta la formación del Ácido Palmítico, este Ácido Graso saturado, será esterificado con la CoA, para formar Palmitoil-CoA e intervenir en la síntesis de otros Ácidos Grasos.

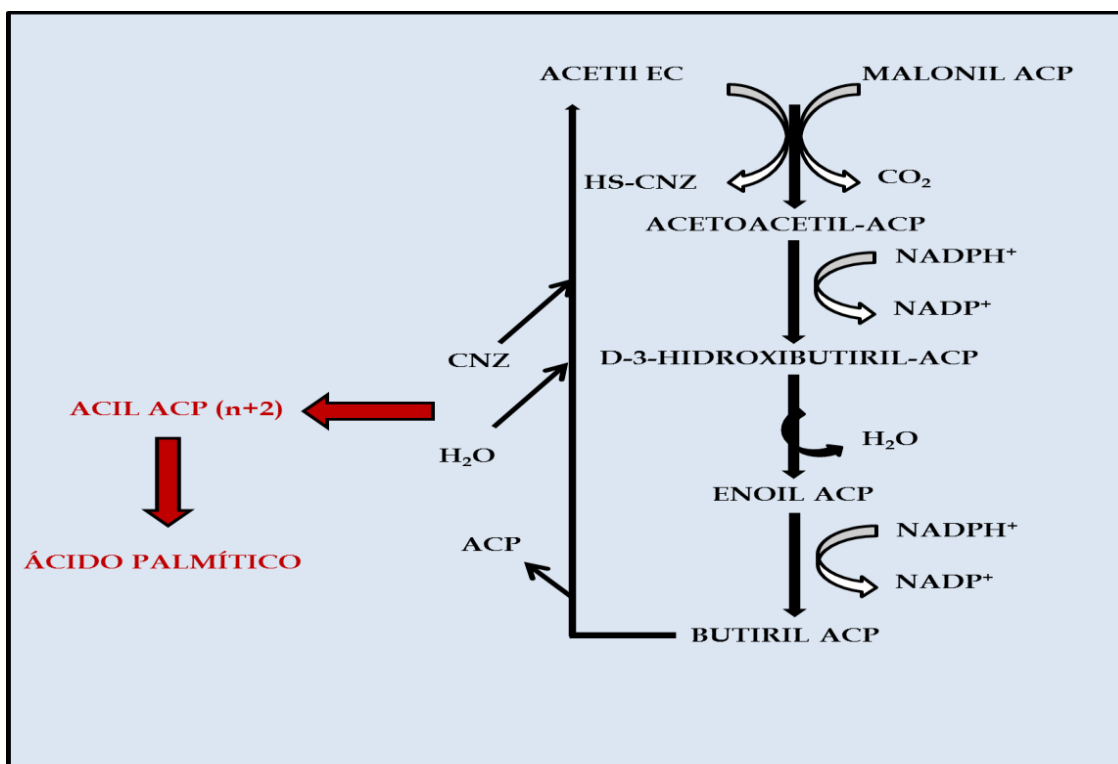


Figura 23. Reacciones de la Lipogénesis "Novo".

Lipogénesis de “Novo” a partir de la Fructosa

La fructosa es una hexosa presente en las frutas y algunos vegetales, generalmente formando parte de la sacarosa o en estado libre forma en la que se encuentra también en la miel, sin embargo, contrario a la glucosa, la fructosa no estimula a la secreción de insulina por el Páncreas y puede hasta disminuir la cantidad de insulina circulante. El 10% de las calorías contenidas en las dietas están suministradas por la fructosa. (Cascales Angosto, 2016)

La fructosa es metabolizada generalmente en el hígado y se utiliza en la glucogénesis y en la lipogénesis, por lo que los productos del metabolismo de la fructosa son el glucógeno hepático, los ácidos grasos y los triacilglicéridos.

En los últimos 10 – 20 años se ha incrementado el consumo de fructosa, hecho que se relaciona con el incremento de la obesidad y de alteraciones metabólicas, dadas por un aumento en la lipogénesis de “novo” y los niveles de triacilglicéridos sanguíneos, provoca insulino-resistencia hepática, producen la activación de vías de estrés celular y posiblemente un aumento en la síntesis de ácido úrico. (Cascales Angosto, 2016)

Elongación de los Ácidos Grasos.

Elongación Mitocondrial

El palmitato liberado de la lipogénesis “novo”, se utiliza en la síntesis de otros ácidos grasos alargando su cadena, como cerebrósidos, sulfátidos, eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos), o en la formación de las membranas citoplasmáticas, los cuales se forman en el proceso de elongación.

En este proceso es necesaria la entrada a la mitocondria del grupo acilo activado, en el proceso de activación del ácido palmítico este reacciona con el Acetil CoA y se forma Palmitoil-CoA, que ingresa a la mitocondria a través de la carnitina para

posteriormente unirse al Acetil CoA, este proceso se considera una reversión de la β -Oxidación a excepción que no interviene el FAD en ninguna reducción.

En el proceso de elongación mitocondrial también se utiliza como fuente de carbono al Acetil-CoA y como co-factor es utilizado el NADPH. Este sistema es muy poco activo para la elongación de cadenas largas de ácidos grasos y consta de cuatro reacciones.

- ☞ Condensación: Se produce una condensación al unirse el Acetil-CoA con el palmitato, se forma β -cetoacil-CoA y se libera SH-CoA, esta reacción es catalizada por la β -Cetoacil-CoA tiolasa (elongasa).
- ☞ Reducción: En esta reacción se reduce el grupo ceto del C-3 y se forma β -hidroxiacil-Co, en la reacción interviene la coenzima NADPH que se oxida a NADP, la misma es catalizada por la enzima por la β -hidroxiacil-CoA reductasa (reductasa).
- ☞ Deshidratación: Se forma Trans- 2-enoil-CoA al sufrir una deshidratación el β -hidroxiacil-Co en los C-3 y C-2 donde se forma un doble enlace y se libera una molécula de agua, esta reacción es catalizada por la enzima Enoil-CoA deshidratasa (deshidratasa).
- ☞ Reducción: Se reduce el doble enlace formándose Acil-CoA (n +2), esta reacción es catalizada por la enzima Enoil-CoA reductasa (reductasa), dependiente de NADH. Esta es la única reacción que no coincide con la inversa de la β -Oxidación.

Este proceso se repite hasta alcanzar el ácido graso saturado con la cadena apropiada.

Elongación Microsomal

Estas reacciones de elongación tienen lugar la cara citosólica de la membrana del retículo endoplasmático, que se fragmenta en vesículas llamadas microsomas, al igual que proceso de elongación mitocondrial y la formación del palmitato en la

elongación microsomal se añaden dos carbonos al extremo carboxílico de los ácidos grasos saturados, en este caso estos átomos de C provienen del Malonil-CoA, como co-factor interviene el NADP y el proceso también consta de cuatro reacciones.

Condensación: Tiene lugar una descarboxilación del Malonil-CoA y la unión de sus dos carbonos con el Acil-CoA, se libera una molécula de CO₂ y se forma β-Cetoacil-CoA, la reacción es catalizada por la enzima β-Tiolasa.

Reducción: Se reduce el grupo ceto en posición C-3 y se forma β-hidroxiacil-CoA, esta reacción es catalizada por la enzima β-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, en presencia de NADPH.

Deshidratación. Se forma Enoil-CoA al sufrir una deshidratación el β-hidroxiacil-CoA en los C-3 y C-2 donde se forma un doble enlace, esta reacción es catalizada por la enzima Enoil-CoA deshidratasa (deshidratasa) y se forma una molécula de agua.

Reducción: En esta reacción se reduce el doble enlace y se forma un Acil-CoA (n + 2), esta reacción es catalizada por la enzima Enoil-CoA reductasa, dependiente de NADH.

Este proceso se repite hasta alcanzar el ácido graso saturado con la cadena apropiada.

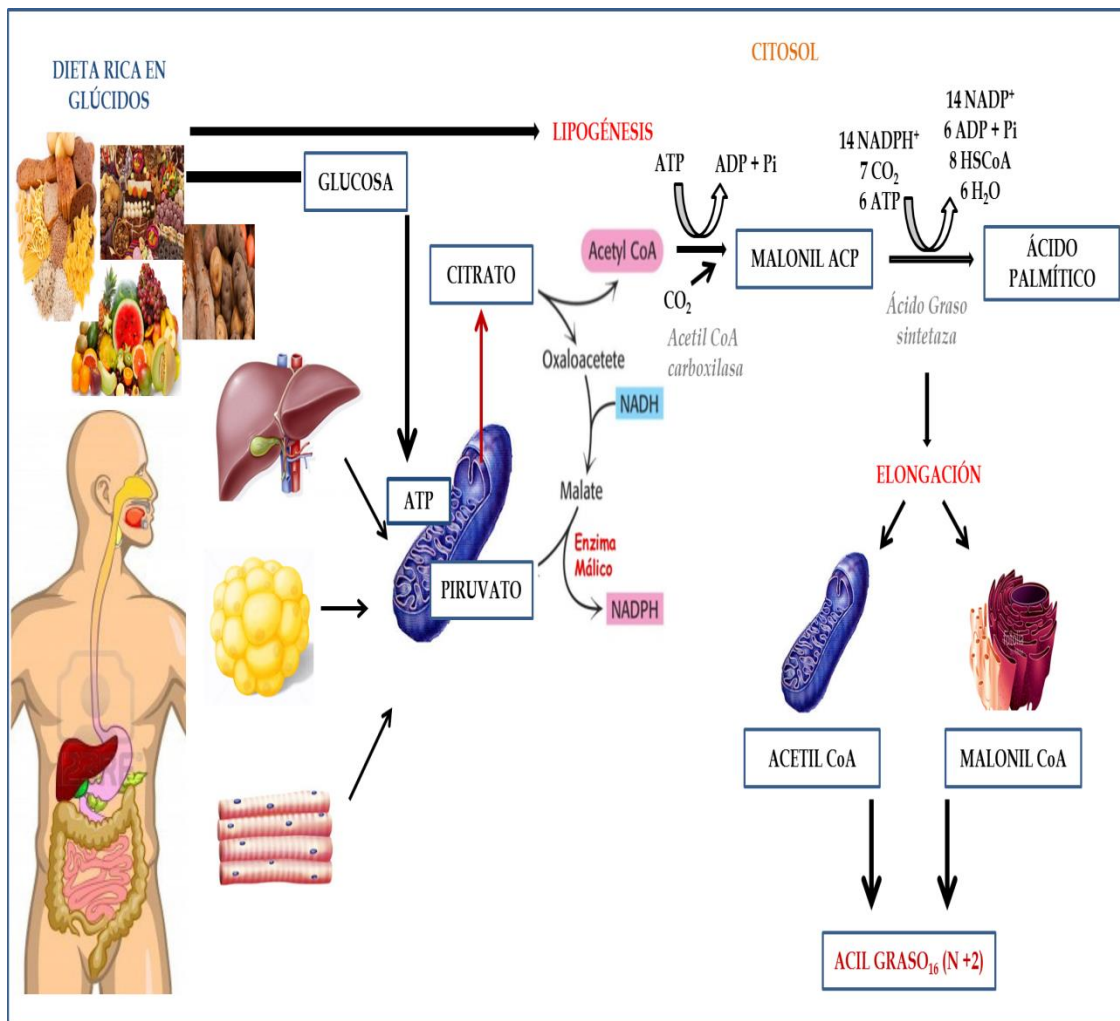


Figura 24. Lipogénesis. Fuente: Elaboración de los autores.

Regulación de la Lipogénesis

La lipogénesis es un proceso altamente regulado que depende del estado nutricional de individuo, una dieta rica en glúcidos conlleva a la realización del proceso lipogénico y el almacenamiento del exceso de estos en forma de grasa en el tejido adiposo, principal reserva energética del organismo en la actividad física prolongada y el ayuno. Por su parte una dieta rica en grasas o la deficiencia de insulina (Diabetes Mellitus) provoca una disminución de la Lipogénesis, debido a que en estas condiciones se elevan las concentraciones de ácidos Grasos Libres en el plasma sanguíneo y existe una relación inversa entre la Lipogénesis hepática y la concentración de AGL plasmáticos.

Por otra parte, se ha demostrado que la lipogénesis se incrementa cuando se ingiere sacarosa en lugar de glucosa debido a que la fructosa evita el punto de control de la fosfofructocinasa en la glucólisis y estimula excesivamente la vía lipogénica. (Casales Angosto, y Doadrio Villarejo, 2013)

Prácticamente todas las células tienen capacidad de realizar la lipogénesis de “novo”, sin embargo, los hepatocitos y los adipocitos son las mejor adaptadas. El exceso en la realización de la lipogénesis “novo” en el hígado ejerce efectos perjudiciales para el organismo debido a que eleva los triacilgléridos séricos e incrementa los lípidos intrahepáticos (esteatosis³⁰), lo que conduce al hígado graso y a las esteatohepatitis no alcohólicas, además de relacionarse con la resistencia a la insulina, mientras que la expresión incrementada de los enzimas lipogénicos en tejido adiposo, se asocia con mayor sensibilidad a la insulina y con la longevidad. (Casales Angosto, y Doadrio Villarejo, 2013; López, Muñoz, y Muñoz Martínez, 2014)

Por su parte, el tejido adiposo blanco es un tejido especializado en almacenar grasa en forma de triacilgléridos que tiene su base en la lipogénesis, el elevado consumo de glúcidos además conduce a un incremento en la síntesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL³¹), las que entran en la circulación sanguínea.

Los triacilgléridos pueden ser hidrolizados a ácidos grasos en el interior de los capilares de los tejidos extrahepáticos (tejido adiposo y músculo), éstos ácidos grasos pueden ser reesterificados y almacenados como triacilgléridos o pueden ser oxidados en la mitocondria para la obtención de energía metabólica en forma de ATP. El incremento en la lipogénesis “novo” contribuye al incremento de la masa grasa, y su reducción puede ser protectora frente al desarrollo de la obesidad. (Casales Angosto, y Doadrio Villarejo, 2013)

³⁰ La acumulación de grasa en el hígado.

³¹ Son las siglas en inglés de lipoproteína de muy baja densidad y son sustancias constituidas por colesterol, triglicéridos y proteínas, transportan el colesterol, los triglicéridos y otros lípidos a diferentes partes del cuerpo. Contiene la cantidad más alta de triglicéridos y se consideran que influyen en la acumulación del colesterol en las paredes de las arterias.

Se puede afirmar que la expresión hepática de genes implicados en el metabolismo de los lípidos está estrechamente regulada por la glucosa y la insulina. (Casales Angosto, y Doadrio Villarejo, 2013)

Biosíntesis de las Grasas Neutras

Las grasas neutras se consideran lípidos saponificables, es decir, ésteres de ácidos grasos con alcoholes, en su estructura presentan únicamente átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno. En la naturaleza se pueden encontrar de dos formas: los acilgliceroles y las ceras.

Los triacilglicéridos constituyen la principal fuente de reserva energética del organismo, se almacenan en los adipocitos y forman la mayor parte del peso seco del tejido adiposo, constituyen la mayor reserva de energía en el organismo humano. Los mismos pueden subdividirse en simples y mixtos, los triacilglicéridos simples tienen el mismo ácido graso enlazado a cada uno de los tres átomos de carbono del glicerol, los triacilglicéridos mixtos tienen dos o tres ácidos grasos diferentes unidos al glicerol. Muchos lípidos en la naturaleza son mezclas complejas de triacilglicéridos simples y mixtos.

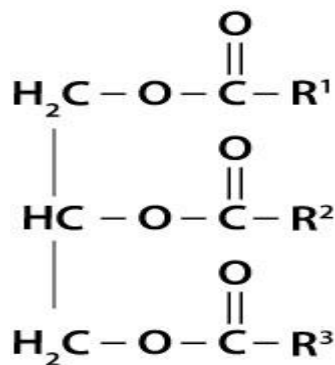


Figura 25. Triacilglicérido.

Una de las rutas que siguen los ácidos grasos sintetizados en la lipogénesis es la formación de triglicéridos, tanto los triglicéridos que actúan como grasas de reserva, como los lípidos estructurales, son sintetizados fundamentalmente en las células

parenquimatosas del hígado, el intestino delgado y adipocitos, específicamente en el retículo endoplasmático liso.

Los triacilglicéridos se sintetizan a partir de un Acil-CoA y glicerol-3-fosfato, el primer paso para la síntesis de los triacilglicéridos es la formación glicerol-3-fosfato este puede obtenerse por dos vías, la vía de la dihidroxiacetona-fosfato, que es la que sigue el tejido adiposo, lo que nos indica que para su síntesis debe existir glucosa en los adipocitos, pues este compuesto es obtenido de la glucólisis; y la segunda vía es la utilización de un glicerol ya existente, y tiene lugar fundamentalmente en el hígado que presenta la enzima glicerol quinasa, en la reacción de formación del glicerol-3-fosfato a partir de la dihidroxiacetona-fosfato interviene la enzima glicerol-3-fosfato deshidrogenasa. El primer ácido graso activado se esterifica al glicerol-3-fosfato en la posición uno para formar el ácido lisofosfatídico, reacción catalizada por la enzima glicerol-3-p aciltransferasa. El segundo Acil-CoA se esterifica al carbono dos del ácido lisofosfatídico formando ácido fosfático y la enzima que participa en esta reacción también la acil glicerol-3-P aciltransferasa.

En el caso de la unión del ácido graso activado al carbono tres del ácido fosfático, necesita primero la eliminación del grupo fosfato que se encuentra esterificado al mismo, lo que se realiza por la acción de una fosfatasa y se libera fósforo inorgánico, obteniéndose 1,2-Diacil glicerol, con lo que queda libre el Carbono y al mismo se esterifica otro Ácido Graso, por la acción de la enzima 1,2-Diacil glicérido acil transferasa con lo que se forma el Triacilglicérido (las tres posiciones del glicerol quedan esterificadas).

Los triglicéridos que se sintetizan en el hígado pasan del retículo endoplasmático liso al rugoso y producen lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), estas posteriormente se integran al Complejo de Golgi se glicosidan y son secretadas al plasma sanguíneo para ser metabolizadas a nivel plasmático, este órgano no es un sitio de almacenamiento fisiológico de lípidos, por lo que la acumulación de triglicéridos es patológica (esteatosis hepática o hígado graso). En el tejido adiposo los triacilglicéridos sintetizados van a formar parte de la reserva grasa de nuestro

organismo, sin embargo, la acumulación excesiva de triacilglicéridos en el tejido adiposo conducen a la obesidad, una mínima cantidad de triacilglicéridos se almacenan en el músculo esquelético y cardíaco, para utilización local.

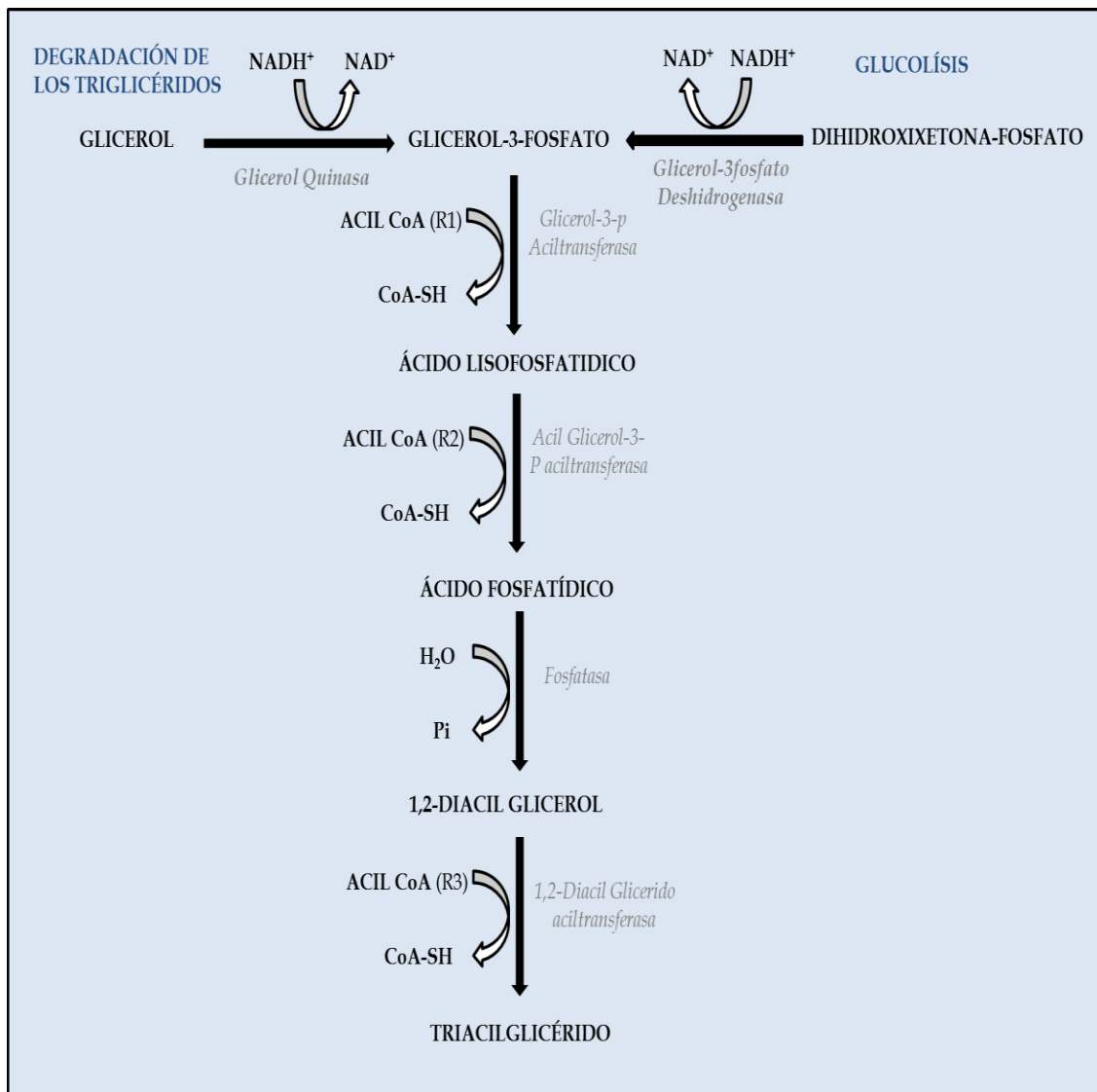


Figura 26. Formación de Triacilglicéridos. Fuente: Elaboración de los autores.

Los triacilglicéridos desde el punto de vista fisiológico constituyen la más importante reserva energética del organismo, estos son moléculas muy compactas que no presentan prácticamente agua en su composición dado su carácter hidrófobo y se almacenan grandes cantidades en poco espacio, proporcionando al degradarse el doble de la energía de los glúcidos y las proteínas, alrededor de 9.3 kcal; pero su función en el organismo no es únicamente energética, también tienen función de

termorreguladora, el tejido adiposo blanco permite el aislamiento térmico y el tejido adiposo pardo interviene en la termogénesis, específicamente en la generación de calor por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP, que es importante para recién nacidos.

Sin embargo, a pesar de la importancia de los mismos la elevación de los triacilglicéridos en la sangre, puede incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, pues se vinculan al endurecimiento de las arterias, la obesidad y la aparición de la aterosclerosis, todo lo cual incrementa el riesgo de un accidentes cerebrovasculares y cardíacos, cuando sus valores son extremadamente altos pueden causar pancreatitis aguda.

Existen varias causas que pueden provocar el incremento de los triacilglicéridos en sangre como la diabetes mellitus tipo 2, el hipotiroidismo o enfermedades asociadas al hígado y el riñón, de igual forma pueden ser un efecto secundario de la ingestión de medicamentos como betabloqueadores, píldoras anticonceptivas, diuréticos y esteroides.

Biosíntesis de Fosfolípidos

Los fosfolípidos son moléculas constituidos por una molécula de glicerol o esfingosina, dos ésteres de ácidos grasos que se unen al glicerol en los carbonos uno y dos, un ácido fosfórico que se une al glicerol en el carbono tres y un alcohol nitrogenado unido al grupo fosfato mediante un enlace fosfodiéster, también puede ser otra molécula nitrogenada; entre los mismo se distinguen dos grupos los glicerofosfolípidos o fosfoglicéridos³² y los esfingolípidos.³³

En las moléculas de los fosfolípidos se distinguen dos partes: las cabezas polares e hidrofílicas y las colas son no polares hidrofóbicas, esta característica la hace una molécula anfifílicas o anfipáticas, es decir, tienen una parte hidrófila (polar) y otra lipófila (apolar), de esta propiedad emana su más importante función, que es la

³² Glicerofosfolípidos o fosfoglicérido: alcohol es glicerol, un alcohol de cadena corta.

³³ Esfingolípidos. el alcohol es esfingosina, un alcohol de cadena larga.

estructural, al ser el componente principal de las membranas plasmáticas celulares, al formar un conjunto único que se conoce como "bicapa" cuando se expone al agua. Los fosfolípidos más importantes son: la fosfatidilcolina, la fosfatidiletanolamina, la fosfatidilserina y el fosfatidilinositol.

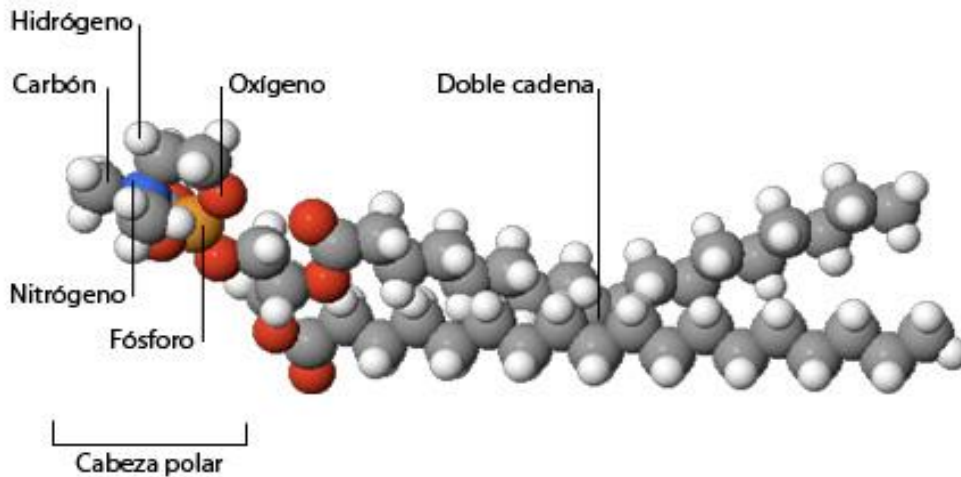


Figura 27. Fosfolípido. Fuente: Wimley, 2013.

Funciones de los fosfolípidos:

- ☞ Principal componente estructural de todas las membranas celulares: Las membranas celulares están constituidas por una bicapa de fosfolípidos, donde los extremos o cabezas hidrofílicas (polares) se encuentran hacia el exterior y las colas hidrofóbicas (apolares) hacia el interior, lo que permite a la membrana ser una barrera semipermeable y selectiva que impide el paso de solutos polares (glúcidos, proteínas, agua y sales minerales) y permite el paso de moléculas hidrofóbicas.
- ☞ Componente del surfactante pulmonar³⁴: El funcionamiento normal del pulmón depende del surfactante pulmonar que impide la atelectasia³⁵ al final de la fase de espiración de la respiración.

³⁴ Surfactante pulmonar. Es un agente tensoactivo constituido por un complejo de lípidos y proteínas presente en los pulmones, específicamente en los alvéolos, compuesto en un 80% por fosfolípidos fundamentalmente la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC, principal agente tensoactivo), el 12% por proteínas y el 8% restante por otros lípidos. Su principal función es reducir la tensión superficial alveolar, además de aumentar la defensa contra patógenos inhalados. El surfactante pulmonar en contacto con el agua modifica su tensión superficial. Es producido por los neumocitos tipo II.

- ☞ Activación de enzimas: Existen enzimas dependientes (Betahidroxibutirato deshidrogenasa que es una enzima mitocondrial) de los (fosfolípidos diacilglicerol o la fosfatidilcolina) que actúan en algunos casos como segundos mensajeros fosfolípidos participante como segundos mensajeros en la transmisión de señales al interior de la célula.
- ☞ Síntesis de sustancias de señalización celular: Los fosfolípidos (fosfatidinol y la fosfatidilcolina) actúan como donadores de ácido araquidónico para la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos relacionados.
- ☞ Componente de la bilis: Los fosfolípidos (fosfatidilcolina), solubilizan el colesterol al formar parte del “detergente” de la bilis.

Glicerofosfolípidos

Los glicerofosfolípidos o fosfoglicéridos derivan del L-Glicerol-3-fosfato que se esterifica en las posiciones C1 y C2 con dos Ácidos Grasos (uno saturado en el C1 y uno insaturado en el C2, dando lugar a un ácido fosfatídico, intermediario en la biosíntesis de glicerofosfolípidos) y un grupo fosfato que se con alcoholes de bajo peso molecular o a un aminoalcohol que definen el tipo de glicerofosfolípido:

- ☞ fosfatidilcolina (lecitina) con el aminoalcohol colina,
- ☞ fosfatidiletanolamina (cefalina) con el aminoalcohol etanolamina,
- ☞ fosfatidilserina con el aminoalcohol serina,
- ☞ fosfatidilinositol con el alcohol inositol,
- ☞ fosfatidilglicerol con el alcohol glicerol,
- ☞ cardiolipina. con el alcohol fosfatidilglicerol,

³⁵ La atelectasia. Es el colapso o cierre del pulmón provocado por la reducción o ausencia del intercambio de gases, en la misma los alvéolos se desinflan hasta alcanzar poco o ningún volumen.

Aunque en el C1 suelen tener un Ácido Graso saturado y en el C2 uno insaturado, la composición puede variar en dependencia del organismo, tejido o incluso dentro de una misma célula; en cualquier caso, depende de las condiciones nutricionales y fisiopatológicas:

- ↪ En la Fosfatidilcolina suele encontrarse Ácido Palmítico o Esteárico en el C1 y Oleico, Linoleico o Linolénico en el C2;
- ↪ En la Fosfatidiletanolamina, suele encontrarse Ácido Oleico o Palmítico en el C1 y un Ácido Graso poliinsaturado de cadena larga en el C2;
- ↪ En el Fosfatidilinositol, suele encontrarse Ácido Esteárico en el C1 y Araquidónico en el C2.

Funciones de los Glicerofosfolípidos.

- ☞ Son los principales constituyentes lipídicos de las membranas celulares:
 - ✓ la Fosfatidilcolina es el glicerofosfolípidos más importante, es el más abundante en las membranas de las células eucariotas tanto animales como vegetales, se localiza fundamentalmente en la cara externa de la membrana, además forma parte de las lipoproteínas plasmáticas;
 - ✓ la Fosfatidiletanolamina forma parte de la cara interna de las Membranas Celulares, en particular, puede actuar como carabina molecular durante el ensamblaje de las Proteínas de membrana guiando su plegamiento y facilitando su transición desde el entorno del Citoplasma a la Membrana Citoplasmática,
 - ✓ el Fosfatidilinositol en las membranas de las células animales está mayoritariamente en la forma 1-Estearoil-2-araquidonoil, por eso es la principal fuente de Ácido Araquidónico para la síntesis de eicosanoides y de ciertos endocannabinoides y
 - ✓ la Cardiolipina es un fosfolípido singular que abunda en la membrana mitocondrial interna.

- ☞ Se consideran precursores de moléculas de señalización celular o son señalizadores celulares:

- ✓ la Fosfatidilcolina es fuente de Diacilglicerol y Ácido Lisofosfatídico que son señalizadores celulares;
 - ✓ el Fosfatidilinositol es fuente de 1,2-Diacilglicerol e inositol-1,4,5-trisfosfato que son moléculas de señalización intracelular y
 - ✓ el el Ácido Lisofosfatídico producto intermedio de la biosíntesis que se une a receptores acoplados a Proteínas G (GPCR³⁶).
- ☞ Forman parte de la bilis, la fosfatidilcolina de la bilis, solubiliza el colesterol, una disminución en la producción de fosfolípidos y de su secreción a la bilis provoca la formación de cálculos biliares de colesterol y pigmentos biliares.
 - ☞ Algunos glicerofosfolípidos están implicados en el anclaje lipídico³⁷ de proteínas a la membrana plasmática, específicamente el Fosfatidilinositol en su forma glicosilfosfatidilinositol.
 - ☞ Forman parte del surfactante pulmonar y contribuye a mantener la integridad alveolar, en particular la Fosfatidilcolina en su forma de dipalmitoilfosfatidilcolina.
 - ☞ Forman parte de la Mielina, en particular la Fosfatidilcolina aporta la fosforilcolina para la síntesis de esfingomielina
 - ☞ Contribuyen a las interacciones electrostáticas no específicas de la cara interna de las membranas, en particular la Fosfatidilserina.
 - ☞ Actúan como cofactores de enzimas, intervienen en la activación la proteína quinasa C (PKC), enzima clave en la transducción de señales, en particular la Fosfatidilserina junto al Diacilglicerol y los iones Ca^{+2} .

³⁶ Receptores Acoplados a Proteínas. Siglas en Inglés.

³⁷ Los anclajes lipídicos. Están constituidos por glicolípidos que se unen al Carbono terminal de ciertas proteínas durante su maduración postraducciona para que estas queden ancladas en el lado extracelular de la membrana.

- ☞ Tienen función de mensajero intracelular la Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosforinas, obtenido del Fosfatidilinositol cumple función de mensajero intracelular.
- ☞ Intervienen en la estabilización de la estructura de las proteínas.

Esfingolípidos

Los esfingolípidos son el segundo grupo de lípidos en importancia constituyente de las membranas celulares y abundantes en el sistema nervioso. Estructuralmente están constituidos por molécula de alcohol de cadena larga la esfingosina unida a un ácido graso con lo que se forma la ceramida³⁸ y un grupo de cabeza polar. Los esfingolípidos contienen ácidos grasos de cadena larga saturados o monoinsaturados, a veces hidroxilados, pero no ácidos grasos poliinsaturados; por esta razón, su temperatura de fusión es más alta que la de los glicerofosfolípidos.

Funciones de los Esfingolípidos

- ☞ Tienen importante función estructural como componentes de las membranas plasmáticas, los esfingolípidos regulan la dinámica de estas y forman parte de los microdominios de membrana denominados balsas de membrana que tienen propiedades y funcionalidad propias (esfingomielina).
- ☞ Se consideran elementos clave en distintas cascadas de transducción de señales, participan como segundos mensajeros que a través de la modulación de cascadas de señalización, regulan: apoptosis, la proliferación, las respuestas de estrés, necrosis, inflamación, autofagia, la senescencia, la diferenciación y el ciclo celular (Ceramida molécula central del metabolismo y Esfingosina-1-P).
- ☞ Algunos esfingolípidos actúan como sitios de reconocimiento en la superficie celular, lo que depende principalmente de las propiedades físicas de los esfingolípidos; se localizan en la cara externa de la membrana plasmática y se

³⁸ Ceramida. Esfingosina con un ácido graso unido a su grupo amino mediante enlace amida.

conoce que definen los principales grupos sanguíneos humanos (fosfatidilcolina).

- ☞ Intervienen en la señalización celular, lo que implica interacciones específicas de las estructuras de glicano de glicoesfingolípidos con lípidos similares presentes en las células vecinas o con las proteínas.
- ☞ La esfingomielina es precursora de ceramida y esfingosina-1-P.
- ☞ Los cerebrósidos son constituyentes habituales de las membranas de animales y plantas.
- ☞ La galactosilceramida abunda en cerebro y en tejido nervioso.
- ☞ La glucosilceramida está en pequeñas cantidades en tejido no nervioso, fundamentalmente en la piel, y es el precursor biosintético de otros esfingoglucolípidos.
- ☞ De los sulfátidos, la galactosilceramida-3-sulfato es el principal sulfolípidos del cerebro (supone, aproximadamente, el 15% de los lípidos de la materia blanca). Muchos sulfátidos protegen la mucosa intestinal de las enzimas digestivas.
- ☞ Entre los globósidos destacan la lactosilceramida de la membrana de eritrocitos y la galactosil-lactósido ceramida, importante en el sistema nervioso.
- ☞ Los gangliósidos³⁹ son entre el 5 y el 8% de los lípidos del cerebro y actúan en la recepción del impulso nervioso a través de la sinapsis. Los oligosacáridos

³⁹ Gangliósidos. Glucosfingolípidos que contienen residuos de Ácido Siálico, constituyen el 25% de los lípidos en la capa externa de membrana neuronal, por lo que se plantea que se encuentran en grandes cantidades en las células ganglionares del Sistema Nervioso Central y en menor cantidad, en la membrana plasmática de tejidos extraneurales. Se han identificado 188 tipos distintos de gangliósidos.

de gangliósidos que emergen de la superficie de la membrana sirven como sitio de unión para hormonas, toxinas bacterianas (como las de cólera o tétanos) y para ciertos virus (como el de la gripe).

Biosíntesis de los fosfolípidos (Vega Acuña, 2015)

La síntesis de fosfolípidos se realiza en prácticamente todas las células del cuerpo, específicamente en el retículo endoplasmático liso y su formación requiere de diacilglicerol (DAG) o de un alcohol. Las reacciones pueden ser del diacilglicerol (DAG) activado o del alcohol activado. En todos los casos, participa el citidintrifosfato (CTP), originando citidina difosfato-diacilglicerol (CDP-DAG) o Citidina difosfato-etanolamina (CDP-etanolamina) o citidina difosfato-colina (CDP-colina). Dado que la fosfatidilcolina se puede obtener de la fosfatidiletanolamina, porque las vías para la síntesis de este fosfolípido, el más común en las membranas.

Los fosfolípidos son sintetizados mayormente en la cara externa (citósólica) del retículo endoplasmático liso y el proceso consta de tres etapas, catalizadas por tres enzimas diferentes según el fosfolípido y el proceso a seguir.

Los fosfolípidos de los componentes del sistema interno de membranas son transportados a través de vesículas de transporte, pero los que forman parte de las membranas de los peroxisomas o mitocondrias necesitan que proteínas transportadoras (“carriers”) específicas (“proteínas intercambiadoras de fosfolípidos”) que los trasladen desde el REL hasta la membrana correspondiente. En el de la fosfatidilcolina pasa a la cara interna de la membrana, gracias a un translocador fosfolípido específico (una “flipasa”).

Los fosfolípidos pueden ser sintetizados por dos mecanismos:

- ☞ Uno usa un CDP-cabeza polar activada para ligarse al fosfato del Ácido fosfatídico.
- ☞ La otra usa CDP- 1,2-diacilglicerol activada y un grupo de cabeza polar inactivado.

Síntesis de fosfatidilcolina. Esta clase de fosfolípido se denomina también lecitina y contienen primariamente ácido palmítico o esteárico en el C1 y primariamente oleico, linoleico o linolénico en el C2. La lecitina dipalmitoil-lecitina, es un componente del surfactante pulmonar.

Síntesis de fosfatidiletanolamina. Contienen primariamente ácido palmítico o esteárico en el C1 y una cadena larga de un Ácido graso insaturado en el C2. Su síntesis puede ocurrir por dos vías, la primera requiere que la etanolamina sea activada por fosforilación y luego acoplada a CDP, la etanolamina es luego transferida desde la CDP- etanolamina al ácido fosfatídico para formar la fosfatidiletanolamina o Cefalina (PE). La segunda forma incluye la descarboxilación de la fosfatidilserina (PS).

Síntesis de fosfatidilserina (PS). Contiene ácidos grasos similares a los de LA fosfatidiletanolamina (PE) o cefalina. Su síntesis comprende una reacción de intercambio de serina por etanolamina en la PE. Este intercambio ocurre cuando la PE se encuentra en la bicapa de fosfolípidos de la membrana y la PS puede servir como una fuente de PE a través de una reacción de descarboxilación.

Síntesis de Fosfatidilinositol (PI). Contiene casi exclusivamente ácido esteárico en el C1 y Araquidónico en el C2, en otros casos se componen de Inositol no fosforilado. Estas moléculas se localizan en las membranas citoplasmáticas con varios niveles de fosfatos esterificados al grupo hidroxilo del inositol. Las moléculas con inositol fosforilado, son llamadas poli-fosfoinositidos. Los poli-fosfoinositidos, son importantes transductores intracelulares de señales que parten de la membrana plasmática.

Síntesis de fosfatidilglicerol (PG). Se localiza en altas concentraciones en las membranas mitocondriales y como componente del surfactante pulmonar, es también un precursor para la síntesis de cardiolipinas. Es sintetizado a partir de CDP-Diacilglicerol y Glicerol 3-fosfato. El rol vital de PG es servir como precursor de la síntesis de difosfatidilglicerol (DPGs).

Síntesis de Difosfatidilglicerol (DPG). Estas moléculas son muy acídicas, se localizan en la membrana interna mitocondrial y también como componente del surfactante pulmonar. Una clase importante de DPG es la Cardiolipina, se sintetizan por condensación de CDP-diacilglicerol con PG.

La distribución de los Ácidos Grasos en los C1 y C2 del glicerol dentro de los fosfolípidos se encuentra continuamente en flujo, permitiendo la permanente remodelación y degradación de los mismos, la que tiene lugar mientras el fosfolípido se encuentra en las membranas. La degradación de los fosfolípidos se produce por acción de las fosfolipasas.

Síntesis del colesterol

El colesterol es un compuesto del tipo alcohol esteroide⁴⁰ de 27 átomos de carbono, 17 de estos átomos de carbono participan en la formación de un anillo de forma característica, que recibe el nombre de anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno o también llamado perhidrociclopentanofenantreno. Este anillo caracteriza a todos los compuestos designados como esteroides.

⁴⁰ Los esteroides son compuestos orgánicos derivados del núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno (esterano), los mismo originan vitaminas y hormonas formados por cuatro anillos fusionados, tres con seis átomos y uno con cinco; posee en total 17 átomos de carbono. En los esteroides esta estructura básica se modifica por adición de diversos grupos funcionales, como carbonilos e hidroxilos (hidrófilos) o cadenas hidrocarbonadas (hidrófobas). Ejercen importantes funciones en el organismo.

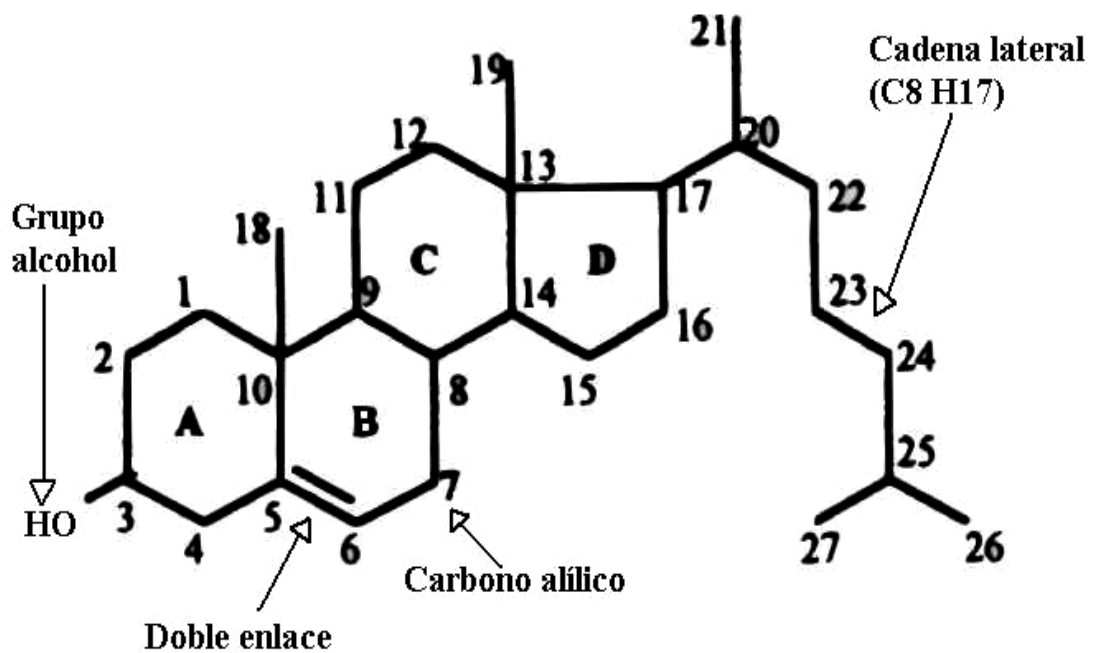


Figura 28. Colesterol. Fuente: Gil Corbalán, Bañon Arias, & Laencina Sánchez, 2004.

El colesterol es una molécula insípida e inodora que se encuentra en el grupo de los esteroides. Al igual que el resto de los lípidos solamente pueden disolverse en algunas sustancias orgánicas como el alcohol, el éter, la acetona y el cloroformo, entre otras; es insoluble en agua y por lo tanto en soluciones acuosas como la sangre; lo que imposibilita su circulación hacia los diferentes órganos, para lo que se asocian a ciertas proteínas denominadas transportadoras del colesterol, así como de Triglicéridos y fosfolípidos, a estas sustancias se les llama “lipoproteínas”. (Maldonado Saavedra, González Garrido, & Ceballos Reyes, 2011)

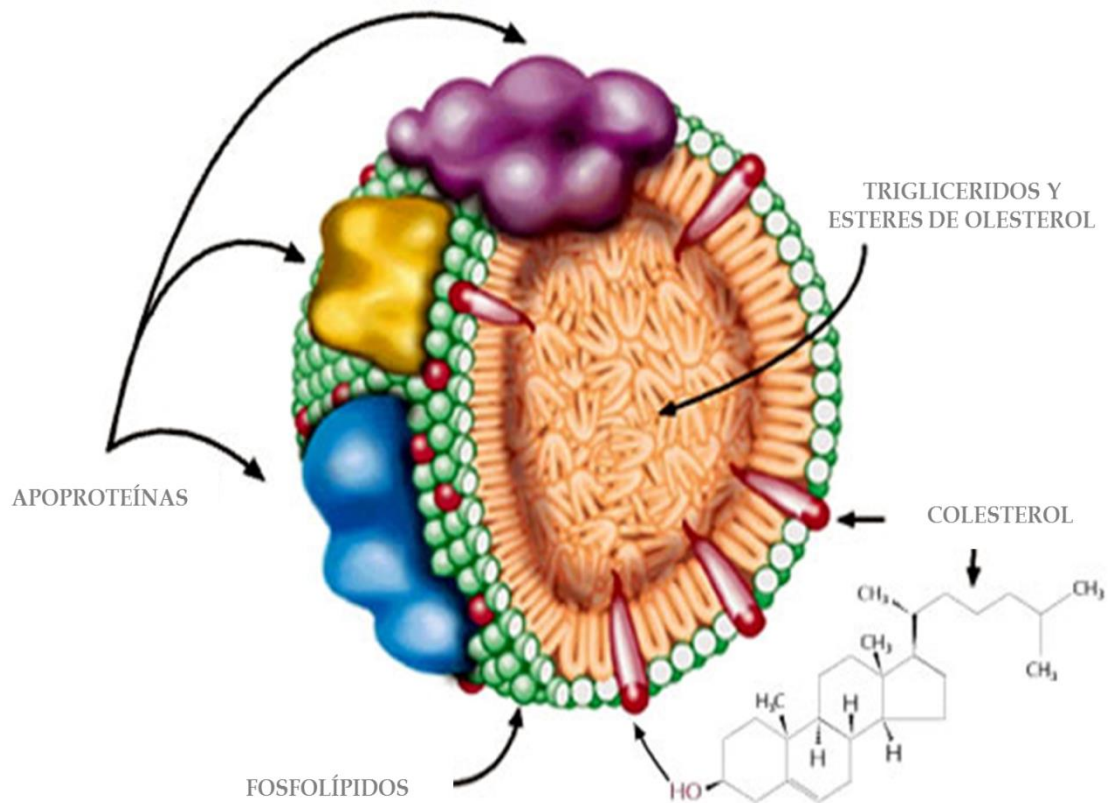


Figura 29. Lipoproteína. Adaptado de (Tema 18. Lipoproteínas, 2018)

El colesterol es un producto del metabolismo de los lípidos, solo producen colesterol los animales, los vegetales no. Es un compuesto de gran importancia para el organismo debido a la variedad de funciones que cumple en este:

- ☞ Estructural: es un componente importante de la membrana citoplasmática de la célula eucariota animal, se encuentra en una proporción molar 1:1 con relación a los fosfolípidos, regulando sus propiedades físico-químicas, en particular la fluidez que está dada por las proporciones entre las concentraciones de grasa saturada, insaturada y colesterol. Sin embargo, se encuentra prácticamente ausente en las membranas subcelulares.
- ☞ Precursor de las hormonas gonadotrópicas y corticoides: a partir del colesterol se sintetiza la progesterona dentro de los llamados gestágenos, los estrógenos y la testosterona, dentro de las hormonas sexuales y el cortisol dentro de las glucocorticoides la aldosterona dentro de las mineralocorticoides, estas últimas como corticotrópicas.

- ☞ Precursor de vitamina D: a partir del colesterol se sintetiza la vitamina D, que para muchos es considerada una hormona, por las funciones que desempeña en el metabolismo del calcio.
- ☞ Precursor de las sales biliares: en el hígado es utilizado en la formación de la bilis, las sales biliares son esteroides derivados del ácido cólico, que se obtiene a partir de colesterol, y contribuyen a la digestión de las grasas.

El organismo humano tiene dos vías de obtención de colesterol, una vía exógena y una vía endógena:

- ✌ Vía exógena: a través de los alimentos de origen animal que se ingieren con la dieta diaria, entre los que encontramos fundamentalmente la yema de huevo, el hígado, los lácteos, los sesos y las carnes no magras.
- ✌ Vía endógena: a través de la síntesis celular, esta representa la principal vía de incorporación de colesterol al organismo con aproximadamente las dos terceras partes. El organismo lo sintetiza a partir de la acetil CoA, “síntesis de novo”.

La síntesis de colesterol se realiza a partir del Acetil CoA en el citoplasma todas las células de los vertebrados, específicamente en el retículo endoplasmático liso, aunque en los hepatocitos se produce la mayor parte del colesterol, los primeros trabajos acerca de la misma proceden de los experimentos realizados por Konrad Bloch en la década de 1940. Este proceso de síntesis del Colesterol tiene cuatro puntos críticos o de importancia, estos son:

- ☞ La transformación de Acetil~CoA (C2) → Mevalonato (C6)
- ☞ La transformación de Mevalonato (C6) → Isopentilpirofosfato (C5)
- ☞ La transformación de Isopentilpirofosfato (C5) → Escualeno ((C30)
- ☞ La transformación de Escualeno (C30) → Colesterol (C27)

Transformación de Acetil~CoA en mevalonato.

En la primera reacción de la síntesis de Colesterol tiene lugar la condensación de dos moléculas de Acetil CoA, formándose Acetoacetil CoA reacción catalizada por la enzima Acetoacetil CoA tiolasa, posteriormente tiene lugar la condensación de una nueva molécula de Acetil CoA con el Acetoacetil CoA y se obtiene 3-Hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA), reacción catalizada por la enzima HMG-CoAsintasa, este compuesto es reducido a expensas del NADPH y se obtiene Mevalonato y CoA en una reacción catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa.

Transformación de mevalonato en isopentilpirofosfato.

Posteriormente tiene lugar una fosforilación del mevalonato, reacción catalizada por la enzima Mevalonato quinasa y de la que se obtiene mevalonato 5-fosfato, el cual sufre otra fosforilación a expensas de la enzima fosfomevalonato quinasa y se obtiene la 5-pirofosfomevalonato, producto que vuelve a fosforilarse con la intervención de la enzima pirofosfomevalonatodescarboxilasa para producir 3-fosfomevalonato 5-pirofosfato. El 3-fosfomevalonato 5-pirofosfato produce 3-Isopentil pirofosfato con la participación de la enzima pirofosfomevalonatodescarboxilasa.

Transformación de isopentilpirofosfato en escualeno.

El 3- Isopentil pirofosfato sufre una isomerización a expensas de la enzima isopentil pirofosfato isomerasa para producir 3,3-Dimetilalil pirofosfato, que sufre una condensación con el Isopentil pirofosfato en la que participa la Enzima Geranil transferasa y se obtiene geranil pirofosfato, el cual se condensa con otra molécula de Isopentil pirofosfato con la intervención de la enzima: geranil transferasa y la obtención de Farnesil pirofosfato. En el siguiente paso se condensan dos moléculas de farnesil pirofosfato con la acción de la enzima ecualenosintasa y produce escualeno.

Transformación de escualeno en colesterol.

El escualeno es reducido por el NADPH, ganando oxígeno proveniente del oxígeno molecular y se obtiene escualeno 2,3- epóxido, en esta reacción interviene la enzima escualeno epóxidasa; posteriormente tiene lugar una ciclación del escualeno 2,3-epóxido y se produce Lanosterol, a continuación tienen lugar un conjunto de reacciones

consecutivas, no aclaradas totalmente que implican otros enzimas, en las que se eliminan tres grupos metilo, se reduce un doble enlace (los equivalentes de reducción son aportados por el NADPH) y se produce la isomerización de otro doble enlace, así tiene lugar la transformación del lanosterol en colesterol, se obtiene además diversos intermediarios, entre los que destacan el Zimosterol y el 7-Deshidrocolesterol, la molécula de colesterol formada finalmente tiene 27 átomos de carbono.

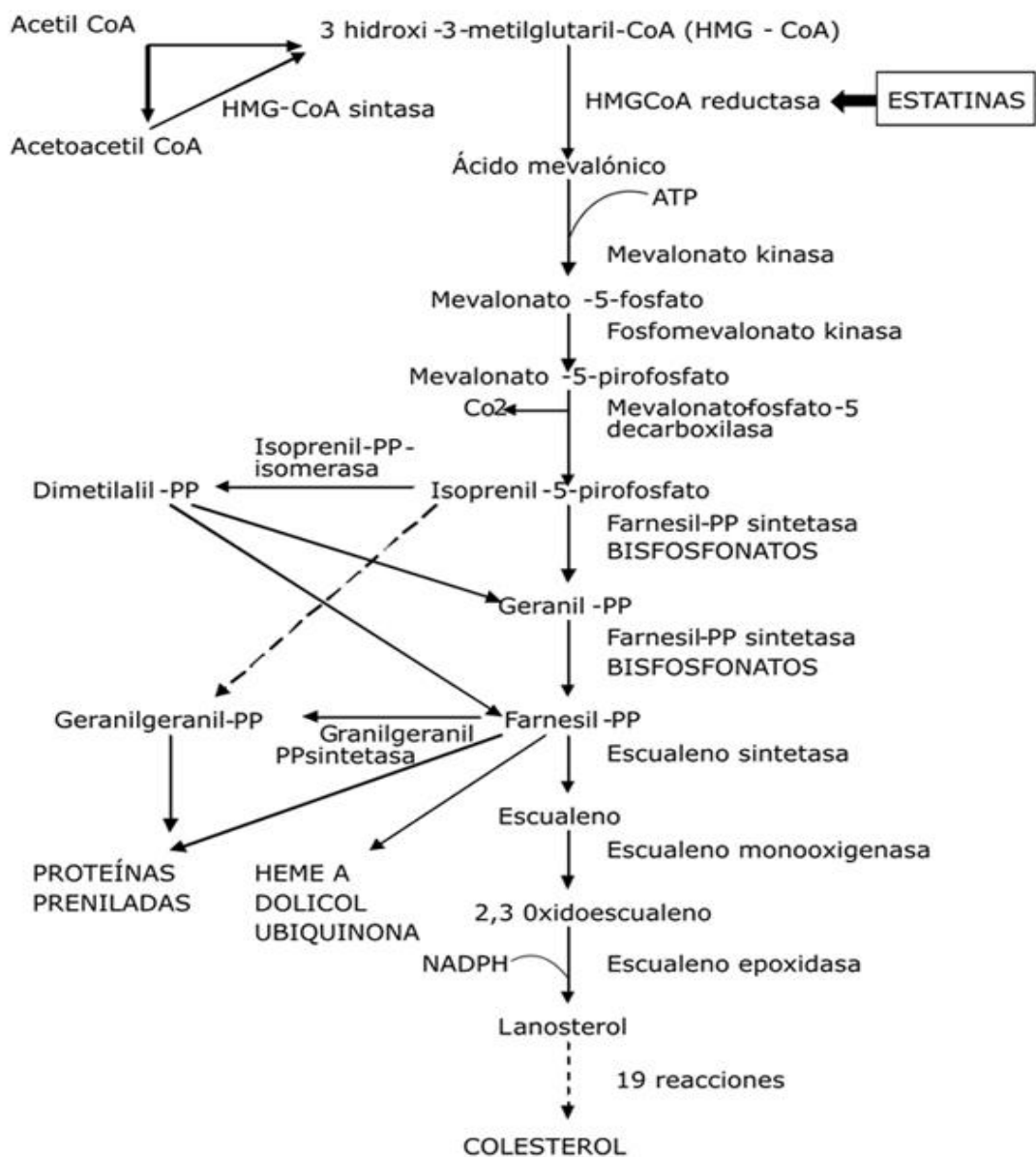


Figura 30. Síntesis de Colesterol. Fuente: Illnait Ferrer, J, 2009.

Homeostasis del colesterol

El hígado es el órgano en el que se sintetiza la mayor cantidad del colesterol en el organismo y además tiene un papel central en la regulación del metabolismo del mismo y de las cifras séricas de Colesterol-LDL. En situaciones de equilibrio homeostático, la cantidad de Colesterol excretada diariamente en las heces (unos 1 100 mg, procedentes de la dieta, la bilis y la descamación epitelial intestinal) es igual a la suma del sintetizado por los tejidos (unos 800 mg) y del aportado por las comidas (unos 300 mg). (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

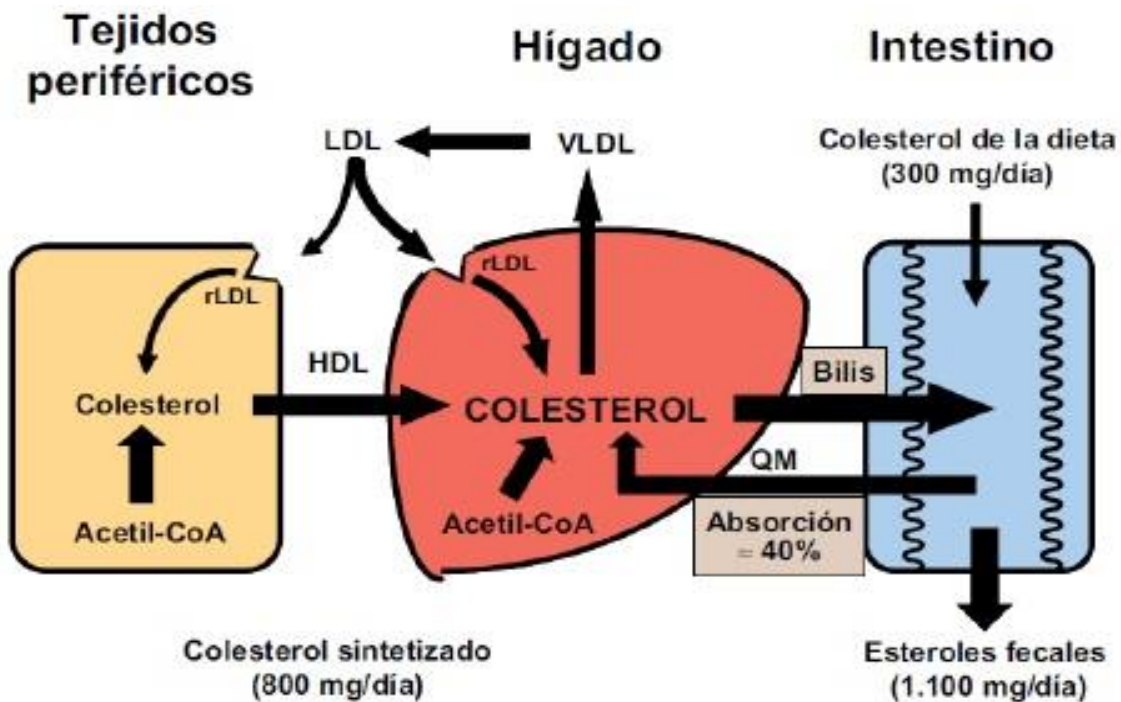


Figura 31. Homeostasis del Colesterol. Fuente: Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012.

La homeostasis del colesterol intracelular, en los hepatocitos, se mantiene a través de un mecanismo coordinado que implica la participación de diversos genes que participan en su captación, síntesis, bio-transformación, excreción y eflujo celular (Vega Badillo, 2017). Su equilibrio es regulado por mecanismos de retroalimentación entre las vías endógena y exógena de su incorporación, una

disminución de la entrada de Colesterol intestinal por inhibición de su absorción o por ausencia en la dieta, aumenta la actividad biosintética de la HMG-CoAR y se intensifica su síntesis; si por el contrario la absorción intestinal es elevada, se inhibe la HMG-CoAR y reduce la síntesis hepática del mismo. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012) Es decir:

☞ Cuando existe una depleción de Colesterol en el organismo, los radicales de LDL son regulados a la alza y dan lugar a un aumento de la eliminación de partículas de LDL de la sangre así como a una disminución de las concentraciones plasmáticas de C-LDL. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012). La disminución de la concentración del colesterol en el Retículo Endoplasmático, provoca que el INSIG⁴¹ se disgregue del complejo SREBP-SCAP⁴², permitiendo que el sistema migre al Complejo de Golgi, donde SREBP es escindido secuencialmente por S1P⁴³ y S2P. El SREBP dividido migra al Núcleo celular donde actúa como factor de transcripción uniéndose al SRE⁴⁴ de una serie de genes relevantes en la homeostasis celular y corporal de esteroides, regulando su transcripción. Entre los genes regulados por el sistema Insig-SCAP-SREBP destacan los del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) y la enzima Hidroxi-metil-glutaril CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa), que se considera la enzima limitante en la vía biosintética del colesterol. (Colesterol)

La síntesis del colesterol está estrechamente regulada por el factor de transcripción de la proteína 2 de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP⁴⁵-2). La forma madura de SREBP-2 inducida por SP-2 ⁴⁶ activa

⁴¹ Gen inductor de insulina.

⁴² Proteína activadora de la escisión SREBP.

⁴³ Proteasas del sitio 1.

⁴⁴ Elemento regulador de esteroides.

⁴⁵ Factores de transcripción, son proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides. Los SREBPs en los mamíferos están codificados por los genes SREBF1 y SREBF2. Los SREBP inactivados están unidos a la Envoltura Nuclear y al Retículo Endoplasmático.

⁴⁶ Proteasas del sitio 2.

genes específicos en la biosíntesis del Colesterol, como es el caso de la Hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMGCR), enzima fundamental en la regulación de la síntesis de Colesterol. Por su parte, SREBP-2 también regula la captación de Colesterol en el Hígado, a través de la expresión hepática del receptor LDLR⁴⁷. De tal manera, que cuando las células requieren Colesterol, el factor de transcripción SREBP-2 aumenta la expresión de ambos, la HMGCR y el LDLR, resultando en un incremento en la síntesis y captación de Colesterol. (Vega Badillo, 2017)

☞ En cambio, una captación intestinal elevada de colesterol inhibe la HMG-CoAR, reduce la síntesis hepática y produce una regulación a la baja de los rLDL, por medio de la reducción de la captación de LDL y el aumento sus concentraciones plasmáticas. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

La principal fuente externa del colesterol son los alimentos de origen animal, un exceso en la ingesta de colesterol causa que su concentración aumente en el plasma sanguíneo y que se acumule en el organismo, lo que favorece la aterosclerosis. Las concentraciones séricas elevadas de Colesterol Total (CT), C-LDL y C-VLDL y concentraciones séricas bajas de C-HDL se correlacionan con la extensión de estas lesiones ateroscleróticas. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

Entre el 90-95% del colesterol que consumimos en la dieta está esterificado, la enzima colesterol esterasa de origen pancreático lo libera en el intestino delgado donde es incorporado a las micelas mixtas y es transferido activamente a los enterocitos a través de la proteína transportadora Niemann-Pick C1 tipo 1 (NPC1) que se ubica en la membrana apical de los enterocitos y también en la membrana canalicular de los hepatocitos, donde interviene en el transporte reverso del Colesterol (TRC) (tejidos periféricos → Hígado).

La mayor parte del colesterol es re-esterificado en el retículo endoplasmático (RE) del enterocito por la enzima Acil-CoA colesterol aciltransferasa 2 (ACAT2), para ser

⁴⁷ Receptor de lipoproteínas de baja densidad.

incorporado a los quilomicrones junto con los Triglicéridos, sin embargo no todo el colesterol se re-esterifica debido a que la ACAT2 es relativamente saturable en los humanos.

El colesterol no esterificado puede seguir tres caminos:

- ☞ la mayor parte es devuelta al lumen intestinal, junto con otros esteroides por los transportadores ABCG5/G8 ⁴⁸(ABC: ATP Binding Cassette);
- ☞ otra parte es transportada a la membrana basolateral del enterocito para la biogénesis de las HDL de origen intestinal, proceso que realiza el transportador ABCA1⁴⁹; y
- ☞ Una fracción menor se incorpora no esterificado a los quilomicrones. (Sanhueza, Valenzuela, & Valenzuela, 2012)

El colesterol que no participa en ninguna de las tres vías (transporte por ABCG5/G8, ABCA1 y quilomicrón) se puede oxidar formando oxisteroides. Estos metabolitos son agonistas del receptor X hepático (LXR) (también se localizan en los enterocitos) cuya activación regula positivamente la expresión de los transportadores ABC, asegurando así el transporte del Colesterol fuera del enterocito. De esta forma los LXR actúan como “sensores” del exceso de Colesterol intraenterocítico. (Sanhueza, Valenzuela, & Valenzuela, 2012)

Una vez formados los quilomicrones en el RE del enterocito, estos viajan a través de vesículas recubiertas de productos de oxidación del Colesterol a la membrana basolateral de estas células, así son vertidos al sistema linfático y posteriormente al sistema vascular, vía el conducto torácico. En los capilares que irrigan a los tejidos (principalmente adiposo y muscular) se encuentra la enzima la lipoproteína lipasa (LPL), que degrada los triglicéridos del quilomicrón enriqueciéndolo en colesterol.

⁴⁸ Proteínas transportadoras de la superfamilia de transportadores de casete de unión a ATP codificadas por genes.

⁴⁹ Gen localizado en el cromosoma 9, codificante de una proteína transportadora ABC (transportador dependiente del ATP), conocida como miembro 1 de la subfamilia de transportadores ABCA. El transportador ABCA1 está implicado en la homeostasis del colesterol gracias a la síntesis de HDL, y fosfolípidos.

Los remanentes de quilomicrones son internalizados en las células hepáticas y su contenido liberado por la actividad lisosomal de estas células. (Sanhueza, Valenzuela, & Valenzuela, 2012)

En las células hepáticas se secreta constantemente VLDL, que pasan al plasma y se transforman sucesivamente hasta LDL, estas lipoproteínas son reconocidas por las células que poseen receptores de LDL (LDLr)⁵⁰. Las vesículas de endocitosis, recubiertas de clatrina y que llevan receptores y LDL, viajan hasta los endosomas tardíos, los que al transformarse en lisosomas degradan a las LDL a través de las lipasas ácidas. Los ésteres del Colesterol son hidrolizados por la enzima Colesterol esterasa. El colesterol puede abandonar la vesícula lisosomal a través de los transportadores NPC1 y NPC2 que se encargan de exportar el colesterol libre hacia sus destinos: membrana citoplasmática, retículo endoplasmático, endosomas de reciclaje y mitocondrias. (Sanhueza, Valenzuela, & Valenzuela, 2012)

En condiciones fisiológicas, las lipoproteínas que penetran en el espacio subendotelial se devuelven a la sangre circulante por el mecanismo TIC⁵¹, en el cual participan las HDL. Cuando se produce disfunción endotelial, el aumento de la permeabilidad de la pared de los vasos origina un aumento en la penetración de las LDL en la pared vascular, que excede la velocidad y la eficiencia del sistema de TIC para devolverlo al torrente sanguíneo. Unido a esto, algunos factores de riesgo como la diabetes y el hábito de fumar reducen la cantidad de HDL y disminuyen aún más la eliminación de las LDL.

Los hechos narrados originan un aumento en el período de permanencia de lipoproteínas en el espacio subendotelial, donde se someten a una oxidación leve, principalmente por las células endoteliales, lo que produce moléculas de LDL mínimamente modificadas (MM-LDL) que junto al estrés oxidante presente en el ambiente, la presencia de angiotensina II y la reducción de la presión del flujo, llamada "rozamiento" en las zonas con propensión a la aterosclerosis, son capaces de activar el factor nuclear kappa- β (NF- κ), factor de transcripción que aumenta la

⁵⁰ Los receptores de las lipoproteínas LDL contienen ApoB (48 y 100) o ApoE y pueden reconocer además a los quilomicrones, VLDL, IDL y LDL, aunque son mucho más específicos para las LDL.

⁵¹ Transporte inverso de Colesterol.

expresión de moléculas que participan en los pasos de captación de monocitos. Dichas moléculas se pueden dividir en 2 grupos:

1. Moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, selectina E): Responsables del movimiento y de la adhesión de monocitos a la pared de los vasos sanguíneos.
2. Moléculas quimioafines (MCP-I, IL-8): Que provocan la entrada de monocitos en la pared de los vasos sanguíneos. (Sanhueza, Valenzuela, & Valenzuela, 2012)

Una vez en el espacio subendotelial, los monocitos se transforman en macrófagos, los cuales oxidan a las MM-LDL y producen las LDL oxidadas. Este proceso se ve favorecido por la angiotensina II y por la glucosidación previa de las LDL. Los macrófagos captarán a estas LDL oxidadas, proceso mediado por el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF) y estimulado por la angiotensina II.

Los macrófagos así activados pueden estimular la expresión celular de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la síntesis de angiotensina II, lo que conlleva a un ciclo de retroalimentación positiva. Además, debido a que no existe ningún mecanismo de saturación en los macrófagos, seguirán captando lípidos y se someterán a una sobrecarga que producirá una degeneración en ellos, hasta convertirse en las denominadas células espumosas que finalmente morirán y liberarán los lípidos que formarán el núcleo lipídico, junto con sustancias tóxicas, como enzimas, radicales libres y aniones superóxido. Los productos tóxicos lesionan el endotelio, que en algunas zonas puede ser incluso destruido y desaparecer.

Los macrófagos y algunas plaquetas activadas, segregan factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)⁵², que estimulan la proliferación y migración de las células musculares lisas de la túnica media. Esta fase proliferativa aumenta con el descenso de la molécula antiproliferativa óxido nítrico (ON) y con el incremento de la angiotensina II.

⁵² PDGF. Del inglés, Platelet-Derived Growth Factor.

Las células del músculo liso también secretan factores de crecimiento y, además, cubren el núcleo ateromatoso y producen proteínas de matriz (colágeno, elastina y proteoglicanos), que formarán la cubierta fibrosa. Una vez formadas, las placas ateroscleróticas pueden crecer lentamente si se mantiene el proceso aterogénico o complicarse de forma repentina. (Sanhueza, Valenzuela, & Valenzuela, 2012)

El buen funcionamiento endotelial depende de una gran variedad de factores, tales como, la integridad anatómica de las células endoteliales, la correcta señalización entre ellas y una adecuada producción de sustancias vasoactivas. Los factores de riesgo tradicionales como hipercolesterolemia afectan la producción o acción de sustancias vasoactivas claves, como son, el ON endotelial, lo cual, puede desencadenar efectos proaterogénicos y protrombóticos. Se ha observado que principalmente las LDL oxidadas, y en menor medida las LDL no oxidadas, disminuyen la expresión de la Sintasa de Óxido Nítrico endotelial (SONe) que coincide, además, con una menor actividad de la misma. Lo anterior favorece el estrés oxidante y la presencia de un estado fuertemente pro-inflamatorio, los cuales, pueden desembocar en alteraciones profundas a nivel vascular. (Sanhueza, Valenzuela, & Valenzuela, 2012)

La homeostasis del Colesterol debe ser regulada para mantener sus niveles en rangos adecuados para la realización sus funciones biológicas. Este equilibrio determina que para obtener una eficacia máxima en la reducción del Colesterol sea necesario un doble mecanismo de acción, por un lado inhibiendo la síntesis de colesterol mediante bloqueo de la HMG-CoAR y, por otro, bloqueando la absorción del colesterol intestinal, una alteración en la homeostasis del colesterol puede provocar un aumento del riesgo de enfermedades del corazón, así como alterar otros sistemas de retroalimentación homeostática asociadas con el metabolismo, teniendo una relación directa con el colesterol y diabetes. (Maldonado Saavedra, González Garrido, & Ceballos Reyes, 2011; Maldonado Saavedra, González Garrido, & Ceballos Reyes, 2011; Sanhueza, Valenzuela, & Valenzuela, 2012)

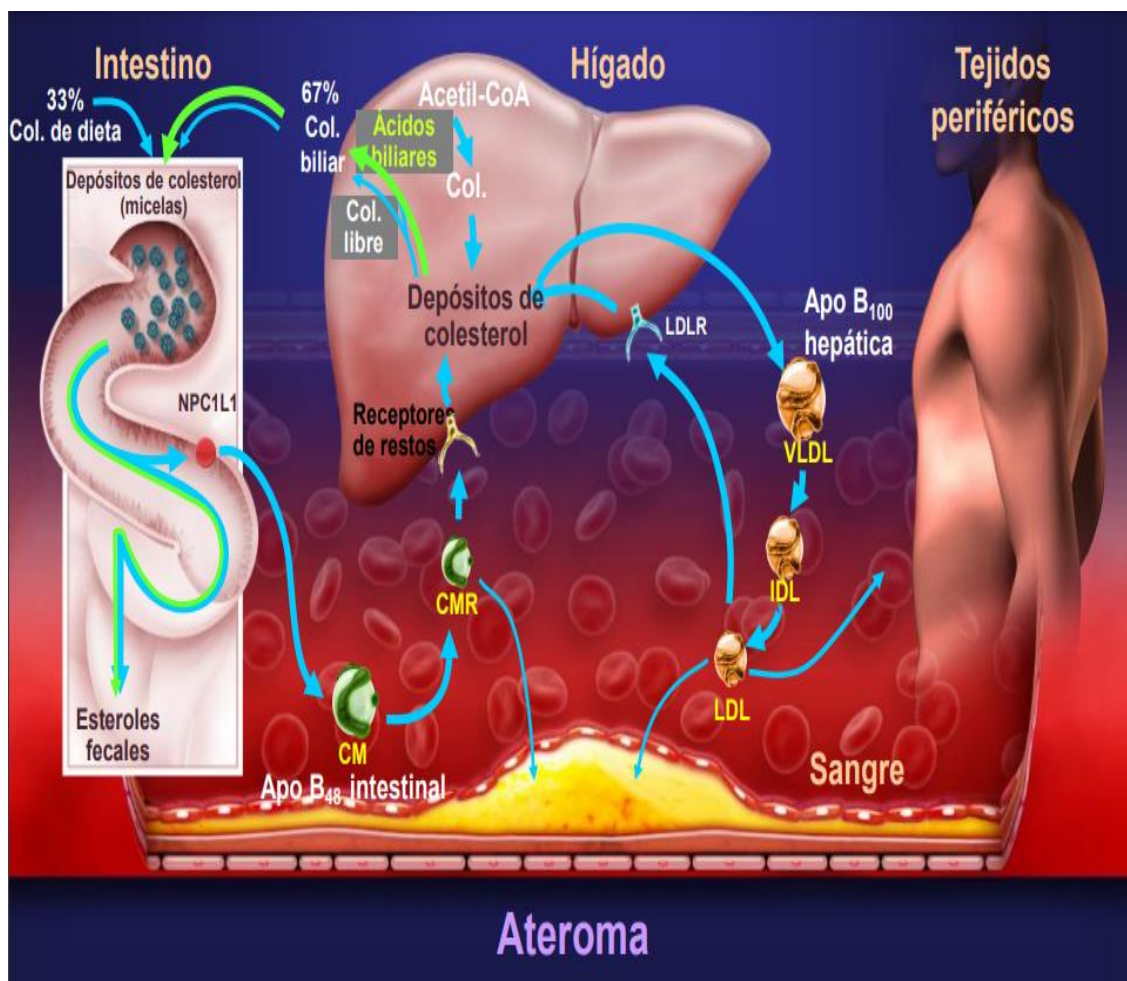


Figura 32. Metabolismo del colesterol. Fuente: Lekuona, 2014.

Clasificación del Colesterol

Cerca del 70% del Colesterol se encuentra unido a lipoproteínas plasmáticas en forma de ésteres de Colesterol. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

Dentro de las lipoproteínas de mayor importancia se presentan:

- ☞ Lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁵³, El C-HDL es conocido por ser protector contra las enfermedades cardiovasculares, extrae colesterol de las lesiones ateroscleróticas y lo transporta hasta el Hígado para su posterior metabolismo y eliminación intestinal junto con las heces fecales. El C-HDL

⁵³ HDL del inglés, High-Density Lipoprotein.

se produce en el Hígado y en el Intestino Delgado. La principal proteína de las HDL es la apo A-I encargada del destino de las HDL. La apo A-I constituye más del 70% del contenido proteínico del total de partículas de HDL. La apoA-II es la segunda apolipoproteína más abundante en las HDL, pero su papel no ha sido bien definido. Otras proteínas que se encuentran en menores cantidades incluyen a las apo C-I, apo C-II, apo C-III, y apo-E. En el plasma, el C-HDL se convierte en un éster de Colesterol por acción de la Éster de Colesterol Transferasa (LCAT). Mientras que circulan en el torrente sanguíneo, las partículas de C-HDL adquieren más Colesterol del torrente sanguíneo. Además, las partículas de C-HDL van a eliminar el Colesterol a través de un proceso de Transporte Inverso de Colesterol (TIC) desde los tejidos periféricos y de ateroma en las arterias hasta el Hígado, llevando aproximadamente el 30% del Colesterol sérico. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

☞ Lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁵⁴, las C-LDL son sintetizadas en el Hígado, tienen una concentración alta de Colesterol y moderada de fosfolípidos, y no contienen Triglicéridos. Su apolipoproteína asociada de mayor importancia es apo B-100, indispensable para unirse a su rLDL. Nuestro organismo cuenta con receptores específicos para las LDL en casi todas las membranas celulares, que identifica, capta e interioriza las LDL. Debido a su alta aterogenicidad, es de gran interés clínico, típicamente representa entre 60-70% del Colesterol sérico total y su función es transportar el colesterol desde el hígado hacia los tejidos periféricos. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

☞ Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)⁵⁵, Las VLDL son lipoproteínas ricas en Triglicéridos de origen endógeno, se sintetizan en el Hígado. Contienen entre 10-15% del Colesterol plasmático, fosfolípidos y un conjunto

⁵⁴ LDL, del inglés, Low-Density Lipoprotein.

⁵⁵ VLDL, del inglés, Very Low-Density Lipoprotein.

característico de apolipoproteínas: Apo B-100, apo C-I, apo C-II, apo C-III y apo E. Estas lipoproteínas son transportadas por la sangre desde el Hígado hasta el músculo y el Tejido Adiposo, donde la LPL se activa gracias a la apo C-II, hidrolizando los Triglicéridos de las VLDL, liberando Ácidos Grasos que pueden ser almacenados por los adipocitos. La pérdida de Triglicéridos y algunas de sus apolipoproteínas, convierte a las VLDL en LDL. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

- ☞ Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)⁵⁶, Las IDL tienen altas concentraciones de colesterol y fosfolípidos, pues provienen del proceso de degradación de las VLDL, la hidrólisis de los Triglicéridos libera Ácidos Grasos y las partículas resultantes de IDL contienen menor porcentaje de Triglicéridos y fosfolípidos y la misma magnitud de Colesterol. Por lo tanto son partículas más heterogéneas, porque la LPL continúa catalizando la degradación de Triglicéridos y produciendo Ácidos Grasos libres y Glicerol, en tanto esté ligada a la VLDL por la Apo C-II. El final de esta degradación se produce cuando queda muy poca apoC-II y se inhibe por efecto de apo C-III. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)
- ☞ Lipoproteína (a) [Lp(a)], La lipoproteína (a) [Lp(a)], contiene una gran cantidad de ésteres de Colesterol y fosfolípidos, su composición es muy similar a la LDL, pero la diferencia esencial entre ambas radica en que la Lp(a) presenta una apo que está unida a la apo B-100 por un puente disulfuro, y es estructuralmente parecida al plasminógeno, esta similitud estructural le confiere la capacidad de unirse con la fibrina y a las proteínas de las membranas celulares. La Lp(a) puede interferir con la fibrinólisis, así como favorecer los depósitos de Lípidos y estimular el crecimiento de células musculares lisas, lo cual favorece la aterogénesis, por lo que constituye un factor genético de riesgo para la aterosclerosis. (Maldonado Saavedra,

⁵⁶ IDL, del inglés, Intermediate-Density Lipoprotein.

Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

☞ Quilomicrones (QM). Los quilomicrones son partículas lipoproteicas de gran tamaño que se sintetizan en los enterocitos, están constituidos por ~90% Triglicéridos, 7% de fosfolípidos, 1% colesterol, y un 2% de Proteínas especializadas, mayoritariamente apo B-48. Esta apoproteína pertenece a la misma familia de la B-100, de hecho, la apo B-48 y la apo B-100 están codificadas por el mismo gen, solo que la apo B-48 contiene el 48% de la longitud total de la apo B-100 y se expresan en lugares diferentes. La apo B-48 se sintetiza en el intestino delgado, le confiere soporte estructural a los quilomicrones y permite su secreción desde el hígado. La apo B-100 es sintetizada en el Hígado, y se encuentra en las VLDL, IDL y HDL. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

Los lípidos (vía exógena) de la dieta son absorbidos en el intestino por los quilomicrones, que son secretadas en la linfa y pasan a la sangre a través del conducto torácico. Posteriormente los quilomicrones, se someten a la lipólisis rápida por parte de la Lipoproteína Lipasa (LPL) en los lechos capilares extrahepáticos, un proceso que elimina algunos de los TG y deja pequeños remanentes de quilomicrones que internalizan el resto de los lípidos de la dieta al Hígado. En la vía endógena, el Hígado utiliza los remanentes de quilomicrones, Lípidos y Colesterol endógeno para producir las partículas de VLDL. (Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012)

Las lipoproteínas más estudiadas y de mayor interés clínico son las lipoproteínas de baja densidad y las lipoproteínas de alta densidad. Las LDL transportan la mayor cantidad de colesterol a los tejidos, y son por ello las más nocivas ya que favorecen la aterosclerosis. Por el contrario, las HDL tienen dos funciones sumamente importantes: recogen el Colesterol Libre de los tejidos periféricos y de otras lipoproteínas para transportarlo de nuevo al Hígado, mecanismo que protege nuestras arterias al retirar el Colesterol de ellas; es por ello que son un factor protector contra la aterosclerosis. (Maldonado Saavedra, González Garrido, & Ceballos Reyes, 2011)

Tabla 1. Valores lipídicos en sangre. (Valores expresados en mg/dl). Fuente: Maldonado Saavedra, Ramírez Sánchez, García Sánchez, Ceballos Reyes, & Méndez Bolaina, 2012.

Componentes lipídicos	Recomendable	Limítrofe	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Colesterol total	< 200	200 - 239	> 240	-----
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad	< 130	130 - 159	> 160	> 190
Triglicéridos	< 150	150 - 200	> 200	> 1000
Colesterol de lipoproteínas de alta densidad	> 35	-----	< 35	-----

Segunda fase del metabolismo de las Proteínas

Las proteínas se consideran un polímero de aminoácidos unidos entre sí por enlace peptídico, durante mucho tiempo fueron consideradas el nutriente más importante en la alimentación humana, su incorporación al organismo debe ser diaria, debido a que son la principal fuente de incorporación de nitrógeno y la única vía de captación de aminoácidos esencial, además participan tanto en las funciones de la célula como ninguna otra biomolécula y si bien pueden participar en procesos de síntesis de glúcidos y lípidos, no son sintetizables a partir de estos.

Las proteínas se transforman en el sistema digestivo en sus moléculas constituyentes los aminoácidos que se incorporan al pool de aminoácidos del organismo para desempeñar diferentes funciones: síntesis de distintas biomoléculas (proteínas, otros aminoácidos, glucosa, glutatión, vitaminas, hormonas, entre otras) o la obtención de energía metabólica en forma de ATP. Constituyen la segunda reserva de energía del organismo después de la grasa del tejido adiposo sus restos aminoacídicos pueden ser utilizados en la producción de glucosa, con lo que se asegura la disponibilidad de esta cuando los depósitos de glucógeno están deprimidos por ayuno. Sin embargo, sus depósitos no deben variar debido a las numerosas e importantes funciones vitales que desempeñan en el organismo, incluso sus pérdidas conducen a una depleción

funcional, al extremo que una disminución de más del 30% de las proteínas corporales se conceptúa como riesgo mortal. (León Sanz, 2006)

La digestión de las proteínas comienza en el estómago y culmina en el intestino delgado, aunque la mayor parte se realiza en el duodeno y el yeyuno bajo la acción de la proteasas pancreáticas. Por su parte la absorción de los aminoácidos resultantes tiene lugar en los enterocitos de la mucosa intestinal y se realiza por medio de un proceso de co-transporte activo dependiente del sodio, usado por el 70% de los mismos para incorporarse a la sangre. Las formas dipéptidos y tripéptidos son absorbidos de forma intacta, mientras que los péptidos de más de tres aminoácidos son hidrolizados extracelularmente por las enzimas del borde en cepillo de los enterocitos, por su parte, el 30% son incorporados al organismo como aminoácidos libres. En general los aminoácidos absorbidos son transportados por la sangre y la linfa, en su mayoría pasa al hígado a través de la circulación portal, luego alcanzan otras células para incorporarse a diferentes vías metabólicas.

Se estima que el organismo sintetiza un aproximado de 300 g de proteína al día. Las de tipo estructural (colágeno o elastina), tienen una vida media prolongada; sin embargo las proteínas funcionales (enzimas u hormonas) tienen una vida mucho más corta, cuanto más activo sea la vía metabólica donde actúa una enzima, más rápido será el proceso de síntesis y degradación de ésta.

Aproximadamente el 80% de los aminoácidos que resultan de la degradación de las proteínas son utilizados para la síntesis proteica, el resto son degradados y deben ser sustituidos por aminoácidos sintetizados por el organismo o los suministrados por la dieta, si no pueden ser sintetizados.

Debe considerarse que el uso metabólico de las proteínas está relacionado con el aporte energético al organismo, así durante los momentos de ayuno, disminuye el flujo de aminoácidos en los líquidos circulantes e incluso se reducen las pérdidas de nitrógeno a través de la orina, sin embargo, los mecanismos homeostáticos en seres humanos favorecen el balance de nitrógeno, aunque con variaciones individuales, no obstante, cuando la disminución del ingreso de proteínas alcanza valores extremos, excediendo la capacidad de adaptación fisiológica, se manifiestan alteraciones significativas en el organismo que van desde daños en el crecimiento, y en general en

el desarrollo y madurez biológica, como en la capacidad inmunitaria del organismo, por solo citar algunas.

Vías de utilización de las Proteínas

La incorporación de proteínas mediante la alimentación constituye el proceso previo a su transformación hidrolítica en el tracto digestivo para la aportación de las unidades constituyentes: los aminoácidos. Simplificación que hace posible su transporte a través de la membrana citoplasmática y participación en las rutas metabólicas según las necesidades del organismo, caso contrario se perderían a través de las heces, sin embargo, si bien es una condición primérgina su aportación mediante los alimentos (vía exógena), no constituye la única fuente de estas unidades monoméricas en el nivel celular, a ella se suman aquellos otros provenientes de los procesos de recambio proteico-tisular o los resultantes de la movilización muscular (vía endógena), pero sea cual sea su origen tienen como fin común la potencialidad de intervenir en el componente sintético-estructural (anabólico) o el energético (catabólico) del metabolismo.

Los aminoácidos absorbidos en el duodeno y procedentes de la hidrólisis de las proteínas llegan a tomar diferentes rutas metabólicas, como ha sido expresado, los procedentes de la renovación proteica y los obtenidos de la movilización muscular pueden tener tres destinos diferentes, según sean las necesidades del organismo en ese momento:

- ☞ La biosíntesis de proteínas, es decir su incorporación a cadenas polipeptídicas para la biosíntesis de proteínas específicas del organismo, lo que garantiza la renovación proteica y el continuo recambio celular, incorporarse a nuevos tejidos durante el crecimiento o la gestación, el 65% de los aminoácidos absorbidos son utilizados para la síntesis proteica.
- ☞ Biosíntesis de compuestos nitrogenados no proteicos de importancia funcional.
- ☞ Los aminoácidos en exceso como no pueden almacenarse en el organismo, son eliminados por orina o bien se utilizan principalmente con fines energéticos siguiendo los procesos de desaminación y transaminación.

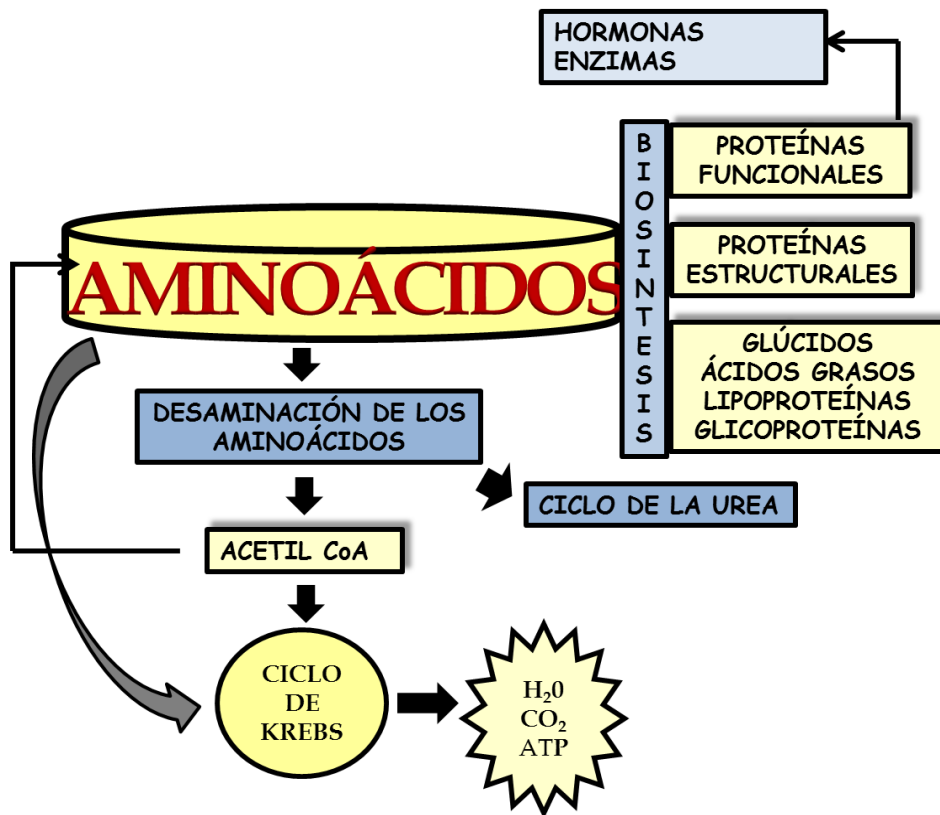


Figura 33. Vías de utilización de las Proteínas. Fuente: Elaboración de los autores.

La utilización de una u otra de las vías metabólicas depende de las necesidades orgánicas de cada momento funcional, lo que está determinado por la conservación del estado del organismo.

Síntesis de proteínas

La síntesis de proteínas es base para la renovación de tejidos y la restitución de unidades catalíticas, por tanto, propicia el recambio celular que a nivel de organismo hace posible su crecimiento y desarrollo, en el plano de tejidos, contribuye a su regeneración y/o reparación, y como producción a nivel celular, al almacenaje o transformación en diversas biomoléculas, incluidas la propia producción de polipéptidos con una intervención de más de dos tercios de los aminoácidos que se incorporan a la célula.

La síntesis de proteínas es un proceso vital para las células, por lo que a pesar de ser en extremo costoso para la economía fisiológica se realiza con una eficiencia particular, según las necesidades orgánicas. Son rasgos generales de la misma:

1. El uso de energía metabólica.
2. La utilización de aminoácidos como fuentes inmediatas.
3. La especificidad de biosíntesis celular.
4. Su participación en el recambio celular.

Es una función anabólica de carácter bicompartimental altamente dependientes en células eucariotas, se inicia en el núcleo celular con el proceso de transcripción de una de las cadenas del ácido desoxirribonucleico (ADN) actuante como molde o templado a una cadena simple de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), para transferir la información que posee a este último, finalmente traducida a nivel citoplasmático por los ribosomas, proceso que muestra el flujo de información genética que tiene lugar en los organismos.

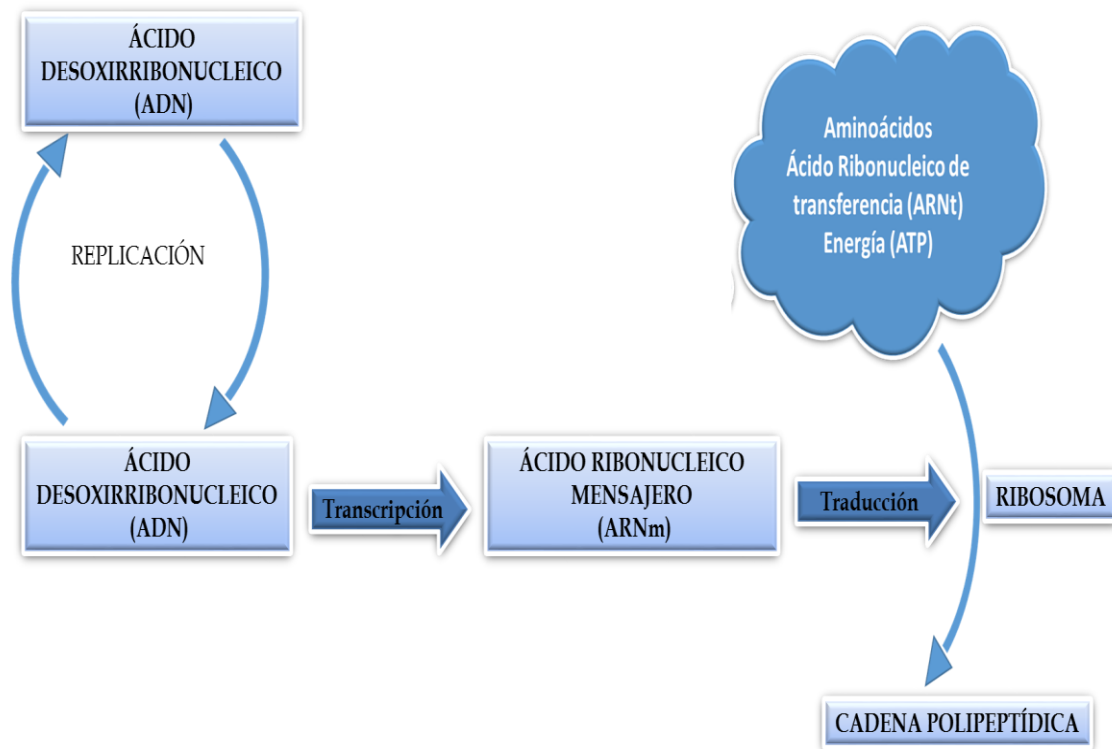


Figura 34. Flujo de información genética. Fuente: Elaboración de los autores.

Así, el ARNm se construye a partir de la información contenida en el ADN para definir una secuencia catenaria particular de aminoácidos, proceso que se apoya en la complementariedad de las bases nitrogenadas constituyentes de los nucleótidos en dichos ácidos, de tal manera que la secuencia de este último tiene su reflejo en el primero de una manera exacta bajo condición normal y representan el código genético.

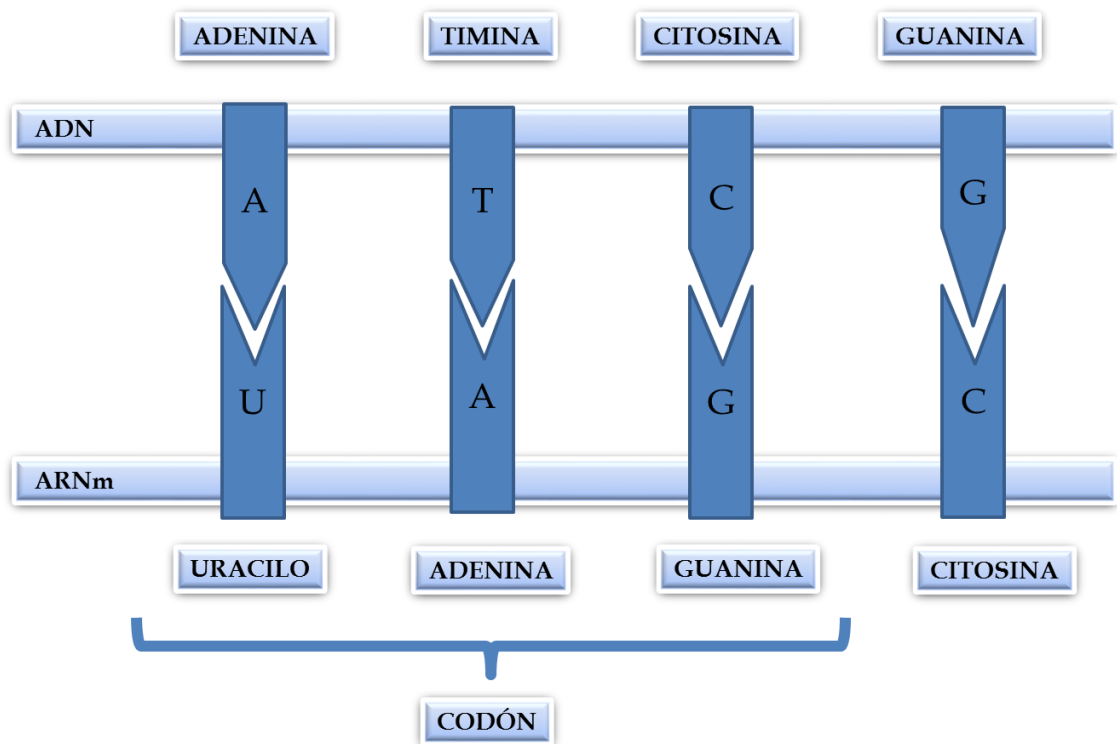


Figura 35. Complementariedad de bases en la transcripción ADN-ARNm. Fuente: Elaboración de los autores.

Por ello la denominación de traducción del ARNm responde a la lectura de un código, es decir, traducir un lenguaje conformado por combinaciones de tres nucleótidos (triplete) para construir una composición de aminoácidos que conforman la estructura nativa de una proteína, por tanto, es evidente que los tres nucleótidos de la unidad de información o codón identifican aminoácidos específicos o representan señales de conclusión del proceso, lo interesante es que la combinación en triplete propia del ARNm brinda la instrucción para la posición que ocupa cada uno de los 20 aminoácidos distintos que intervienen en la síntesis sin cumplir una relación biunívoca estricta dado se utilizan 64 unidades codificadoras distribuidas en 61 codificadores de aminoácidos, uno de inicio del proceso AUG y tres de parada (UAA: ocre; UAG: ámbar; UGA: ópalo).

		SEGUNDA BASE					
		U	C	A	G		
PRIMERA BASE	U	Fenilalanina	Serina	Tirosina	Cisteína	U	TERCERA BASE
		Fenilalanina	Serina	Tirosina	Cisteína	C	
		Leucina	Serina	Detiene	Detiene	A	
		Leucina	Serina	Detiene	Triptófano	G	
	C	Leucina	Prolina	Histidina	Arginina	U	
		Leucina	Prolina	Histidina	Arginina	C	
		Leucina	Prolina	Glutamina	Arginina	A	
		Leucina	Prolina	Glutamina	Arginina	G	
	A	Isoleucina	Treonina	Asparagina	Serina	U	
		Isoleucina	Treonina	Asparagina	Serina	C	
		Metionina	Treonina	Lisina	Arginina	A	
		Metionina (Codón de Inicio)	Treonina	Lisina	Arginina	G	
	G	Valina	Alanina	Ac aspártico	Glicina	U	
		Valina	Alanina	Ac aspártico	Glicina	C	
		Valina	Alanina	Ac glutámico	Glicina	A	
		Valina	Alanina	Ac glutámico	Glicina	G	

Figura 36. Código genético. Fuente: Elaboración de los autores.

Tabla 2. Abreviaturas de los aminoácidos. Fuente: Elaboración de los autores.

Phe= fenilalanina	Asn = asparagina	Ser = serina	Trp = triptófano
His = histidina	Met = metionina	Glu = ácido glutámico	Ala = alanina
Leu = leucina	Lys = lisina	Pro = prolina	Arg = arginina
Gln = glutamina	Val = valina	Cys = cisteína	Tyr = tirosina
Ile = isoleucina	Asp = ácido aspártico	Thr = treonina	Gly = glicina

La traducción es un proceso citoplasmático, constituye la expresión de la información genética y se inicia inmediatamente que el ARNm abandona el núcleo celular, sin embargo, en este punto los aminoácidos no reconocen a los codones por

lo que requieren de un adaptador en capacidad de identificar tanto al codón como al propio aminoácido, este es el ARN de transferencia (ARNt) quien interviene según la secuencia marcada en el ARNm y bajo el principio de complementariedad de bases por el extremo denominado anticodón.

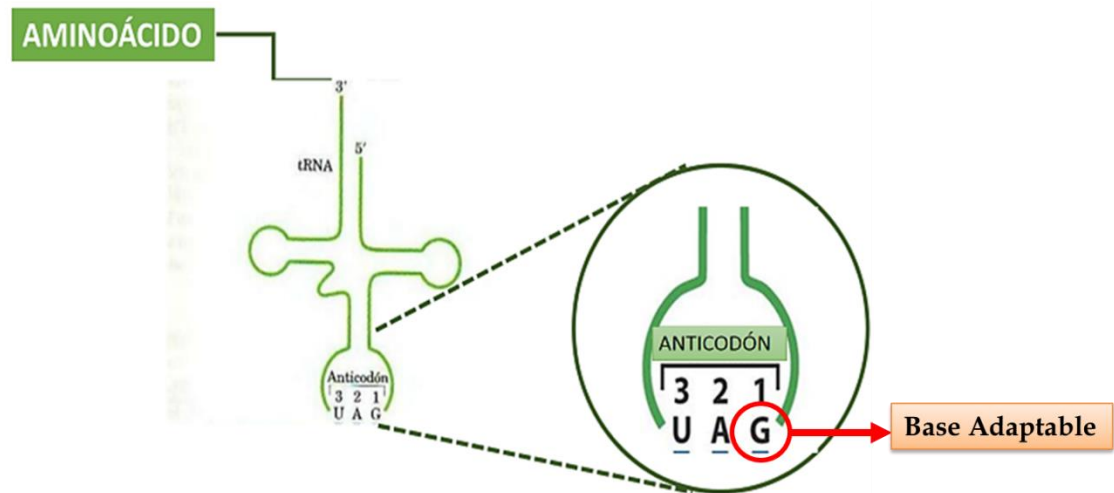


Figura 37. Ácido Ribonucleico de Transferencia mostrando el anticodón. Fuente: Elaboración de los autores.

Acorde con este razonamiento deben existir 61 ARNt para establecer su complementariedad con los 61 codones aminoacídicos, sin embargo, la realidad es que solo se presentan 31, lo que significa que varios de los ARNt tienen la capacidad de reconocer a más de uno de dichos codones, solo posible si una de las bases del anticodón logra establecer apareamientos contradictorios con la complementariedad conocida para la tercera posición del codón. De hecho la guanina (G) en posición uno del anticodón se aparea de modo común con la citosina en posición tres del codón del ARNm, pero puede lograrlo con el Uracilo (U) bajo esta peculiaridad.

El proceso de traducción del ARNm se realiza en tres fases, pero requiere de la activación previa de los aminoácidos participantes con la mediación de la enzima del tipo aminoacil-ARNt sintetasa y energía proveniente de ATP para formar un complejo de transferencia, que resulta en la unión del aminoácido al extremo 3' ACC 5' del ARNt. La activación consiste en la unión de cada aminoácido con su ARNt específico, proceso en el que interviene la enzima Aminoacil-ARN-t sintetasa y

requiere de energía metabólica en forma de ATP para la formación de los complejos de transferencia.

La unión del aminoácido al ARNt tiene lugar por el extremo 3' del ARNt que presenta la secuencia 3' ACC 5'. Las aminoacil-ARNt-sintetasas tienen tres sedes distintas, una para el reconocimiento del aminoácido, otra para el ARNt y otra para el ATP.

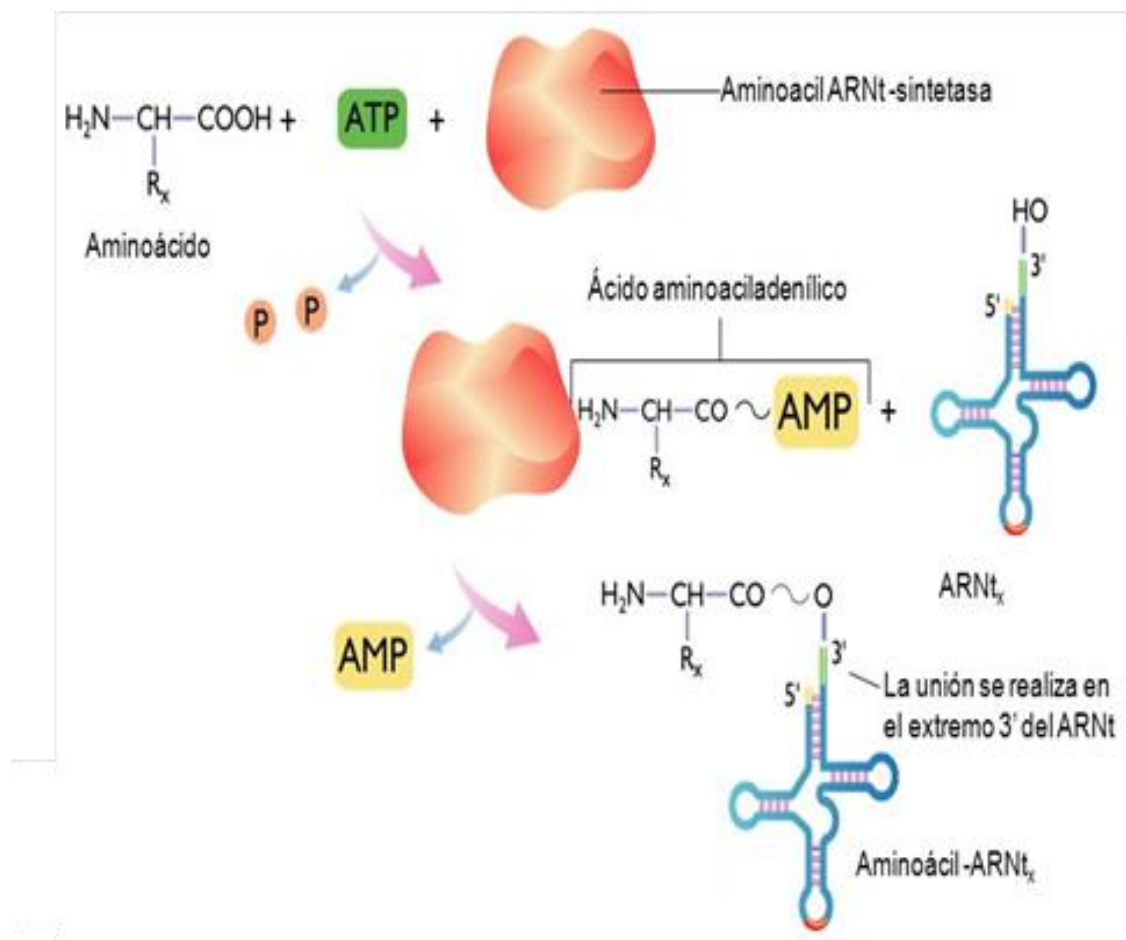


Figura 38. Activación del aminoácido. (Botella Cádenas, T, 2015). Fuente: Elaboración de los autores.

Iniciación

Para la iniciación de la estructura catenaria proteica se requiere del ARNt iniciador, el ARNm, las subunidades ribosomales, enzimas, los factores de iniciación denominados IF1, IF2 e IF3 y GTP como fuente de energía. Con tales participantes, el ARNm y la subunidad ribosomal 40S bajo la acción del factor IF3 se unen; a la

par, ocurre la unión del ARNt iniciador al factor IF2, para colocarse en el sitio peptídico (Sitio P) del ribosoma, ocurriendo el ensamblaje de la unidad 60S del ribosoma a la anterior con separación de los factores IF2 e IF3.

Las unidades ribosomales ya unidas al ARNm muestran dos sitios o locus de unión, el peptídico (Sitio P): en el cual se unen el ARNt iniciador con el aminoácido metionina, cuya característica fundamental es poseer su grupo amino bloqueado por un grupo formilo para evitar su participación en la formación de enlace peptídico con otro aminoácido, y el sitio o locus aminoacílico (Sitio A), este último puerta abierta que hace posible la entrada secuencial de otros ARNt aportadores de aminoácidos. Esta combinación funcional muestra que el complejo Ribosoma-ARNm – ARNt-AA, solo es posible si el primero inicia el proceso en forma disociada, estableciendo con su unión al ARNm los sitios para la formación de los enlaces peptídicos entre aminoácidos y el alargamiento de la cadena polipeptídica.

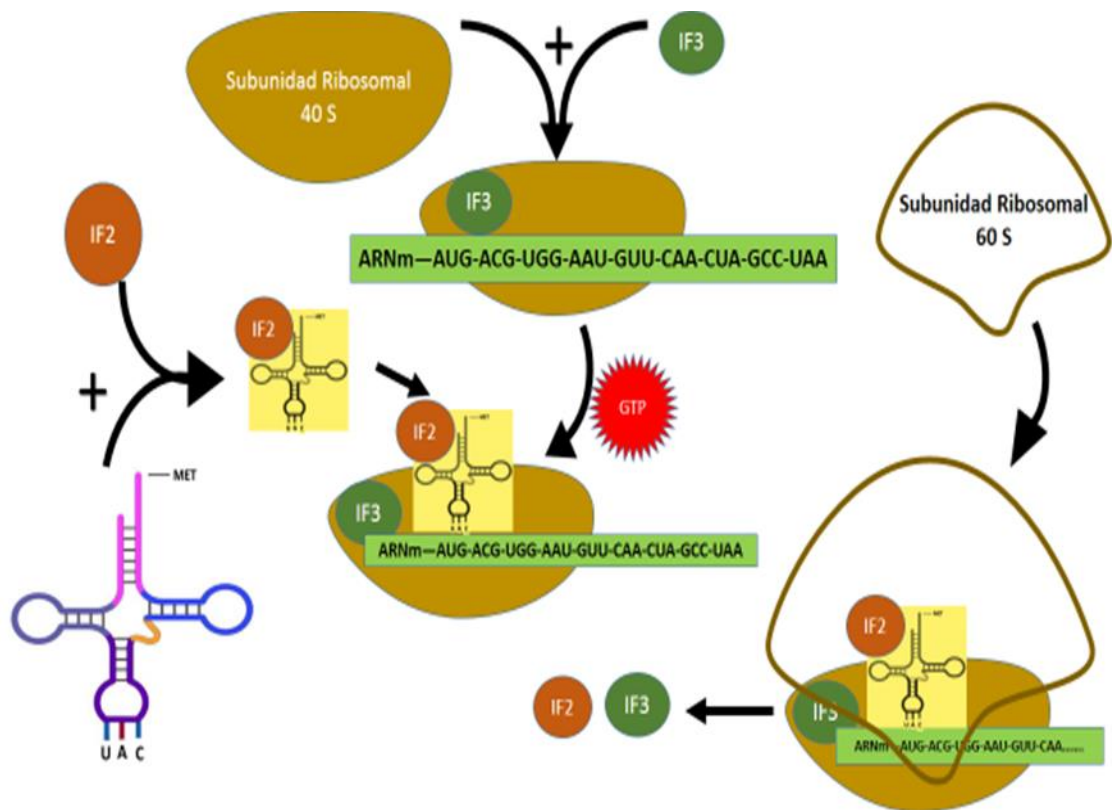


Figura 39. Fase de iniciación de la síntesis proteica.

Elongación

La prolongación de la cadena polipeptídica se produce por incorporación al Sitio A de un ARNt-AA con gasto de energía en forma de GTP y mediación del factor T, proteína catalizadora del proceso, en este punto se propicia por la enzima peptidil-transferasa un enlace peptídico entre el grupo amino del nuevo aminoácido incorporado con el grupo carboxilo del pre-existente (Sitio P: AA_{metionina}) con liberación de una molécula de agua, establecido el enlace se produce un desplazamiento físico desde el Sitio A al P de los aminoácidos formadores de la cadena incipiente, que libera al ARNt transportador del primer aminoácido y ahora queda unido al segundo, este último al desplazarse hacia el Sitio P y posibilita una nueva incorporación en el ya vacío.

La translocación de aminoácidos del Sitio A al P implica un cambio en la conformación ribosómica con gasto de GTP y la participación del factor G e incluye el movimiento del ARNm simultáneamente con desplazamiento de un codón a lo largo del ribosoma que ahora se localiza en el sitio aminoacílico en condición de recibir un nuevo ARNt-AA, este proceso se extiende hasta tanto no haya concluido la síntesis de la proteína codificada en el ARNm.

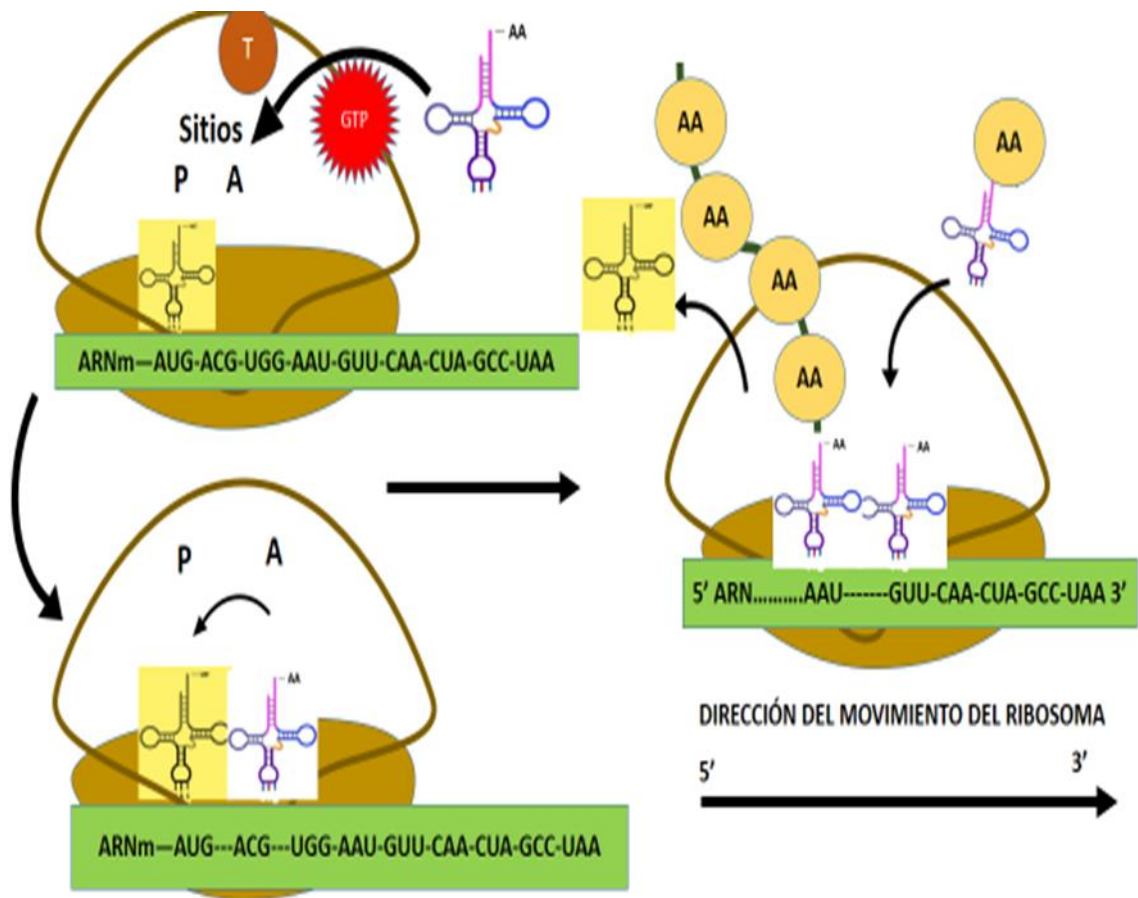


Figura 40. Fase de Elongación de la cadena polipeptídica. Fuente: Elaboración de los autores.

Terminación

La síntesis de proteínas concluye cuando el movimiento de translocación ribosoma – ARNm, y luego de múltiples ciclos de elongación, alcanza uno cualquiera de los codones de terminación (UAA, UAG y UGA) que se expone en el sitio aminoacílico por el desplazamiento al Sitio P de toda la cadena polipeptídica todavía unido al último ARNt que penetró en el proceso. Estos codones de terminación solo son reconocidos por los llamados factores de terminación que intervienen para finalizar la síntesis, tales son el RF1, RF2 y RF3. De hecho, el primer factor identifica a los codones UAA y UAG, mientras que el segundo a los UAA y UGA, el tercero colabora con los dos anteriores.

Los factores de terminación pueden penetrar los Sitios A y P, incluso cuando el movimiento del complejo ARNm-ribosoma deja expuesto el Sitio A, lo ocupan e interfieren la acción enzimática que cataliza la formación de los enlaces peptídicos, además incorporan una molécula de agua al último aminoácido de la cadena en el Sitio P, así provocan la separación de la cadena polipeptídica por hidrólisis del enlace éster que la une al ARNt, a la par se realiza la disociación de las unidades ribosomales, la liberación del ARNt aportador del último aminoácido y se utiliza energía en forma de una molécula de GTP.

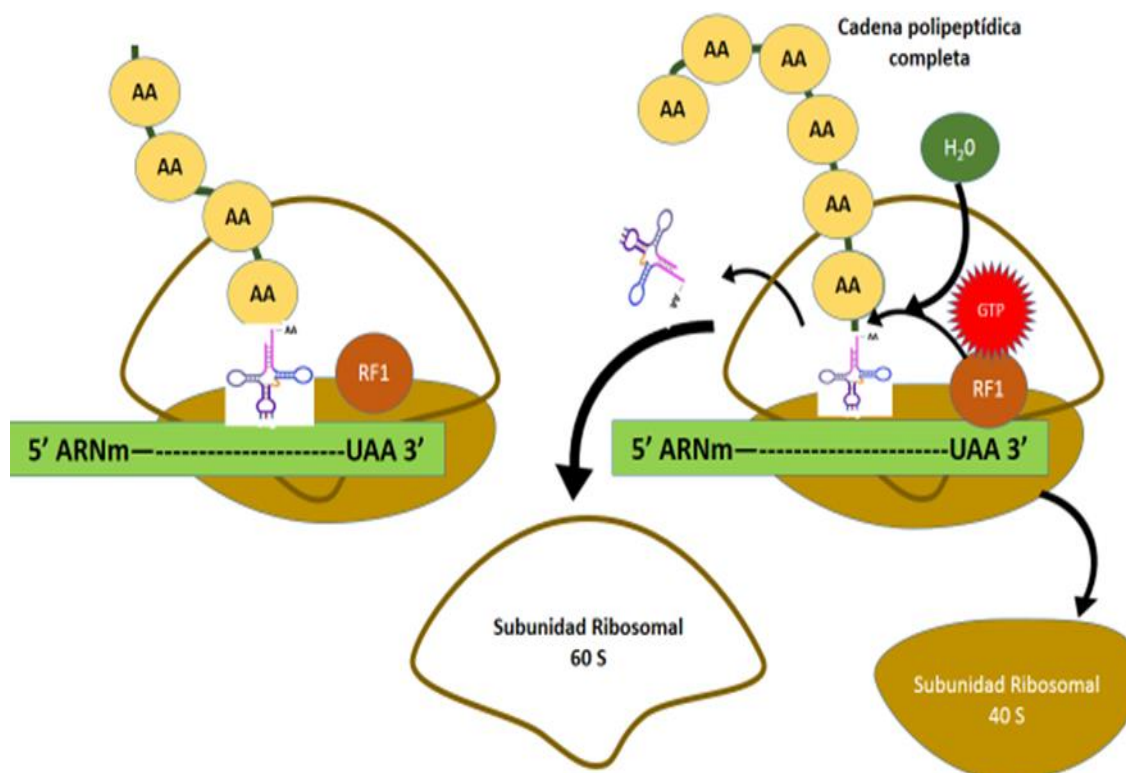


Figura 41. Fase de terminación de la síntesis proteica. Fuente: Elaboración de los autores.

Finalizada la síntesis de una cadena polipeptídica las unidades ribosomales, ARNt y el ARNm quedan libres en el citoplasma, y este último se mantiene en condiciones de ser nuevamente traducido, incluso se reconoce que en el propio proceso pueden participar varios ribosomas de manera simultánea, conformando una estructura dinámica denominada polirribosoma o polisoma.

Las unidades funcionales del tipo polirribosoma contribuyen a una producción de cadenas proteicas de rápida y constante recambio en el organismo, por ejemplo las

enzimas que intervienen en la respiración, y refuerza el concepto de los aminoácidos como precursores de proteínas y otras biomoléculas, y no como suministro sustancial energética, sin embargo, independiente del valor estructural que poseen cuando el proceso de provisión de los mismos a la célula, ya sea vía exógena o endógena, excede las necesidades orgánicas, son derivados a procesos catabólicos ya que no se almacenan, de este modo se conserva el equilibrio metabólico que sostiene la homeostasis del organismo, incluso en vertebrados en particular el hombre aun si no se consumen alimentos aportadores proteicos se produce eliminación de nitrógeno hasta 5 g de N₂/día, equivalente a la degradación de 30 g de proteína.

La proteína que resulta en el proceso de síntesis experimenta modificaciones de manera simultánea a su formación (cotransduccionales), o luego de su liberación del complejo ribosómico (postransduccionales) que le confieren su forma funcional definitiva. Tales modificaciones incluyen, según sea el caso, la eliminación del aminoácido iniciador del proceso (metionina), acetilación del grupo aminoterminal, hidroxilaciones o inclusión de grupos prostéticos como el hemo en la hemoglobina, entre otros.

Además la síntesis es realmente costosa en términos energéticos y solo justificable por el valor y significado de las mismas para la vida, un balance simple señala que en el proceso de activación de aminoácidos se produce liberación de AMP en cantidad suficiente para reconocer la hidrólisis de dos moléculas de ATP, luego en la iniciación se hidroliza un GTP con la incorporación del formil metionil-ARNt al sitio P. En la elongación se utiliza un GTP para incorporar cada aminoacil-ARNt y otro más en la translocación, y finalmente en la fase de terminación se consume otro GTP, condición que se repite con carácter cíclico desde la incorporación del primer aminoácido de la cadena la metionina, hasta que se alcanza el codón de terminación.

Degradación o catabolismo de aminoácidos

Para la degradación de los aminoácidos constitutivos de las proteínas de los seres vivos, existen veinte secuencias multienzimáticas diferentes, sin embargo, todas

convergen en la realización de un reducido número de rutas terminales que concluyen en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, aunque esto no es una generalidad, en muchas de las vías degradativas de los aminoácidos la cadena carbonada no se incorpora completamente al ciclo de Krebs, si no que muchos de estos carbonos se utilizan en etapas intermedias producto de las descarboxilaciones.

La incorporación de los aminoácidos a los procesos catabólicos requiere la separación del N de la cadena carbonada, que generalmente es eliminado del organismo dado la toxicidad que posee en especial para el tejido nervioso en los vertebrados, así su excreción se produce de modos distintos en diversos grupos biológicos, pero lograrlo requiere de los procesos coordinados de transaminación y desaminación.

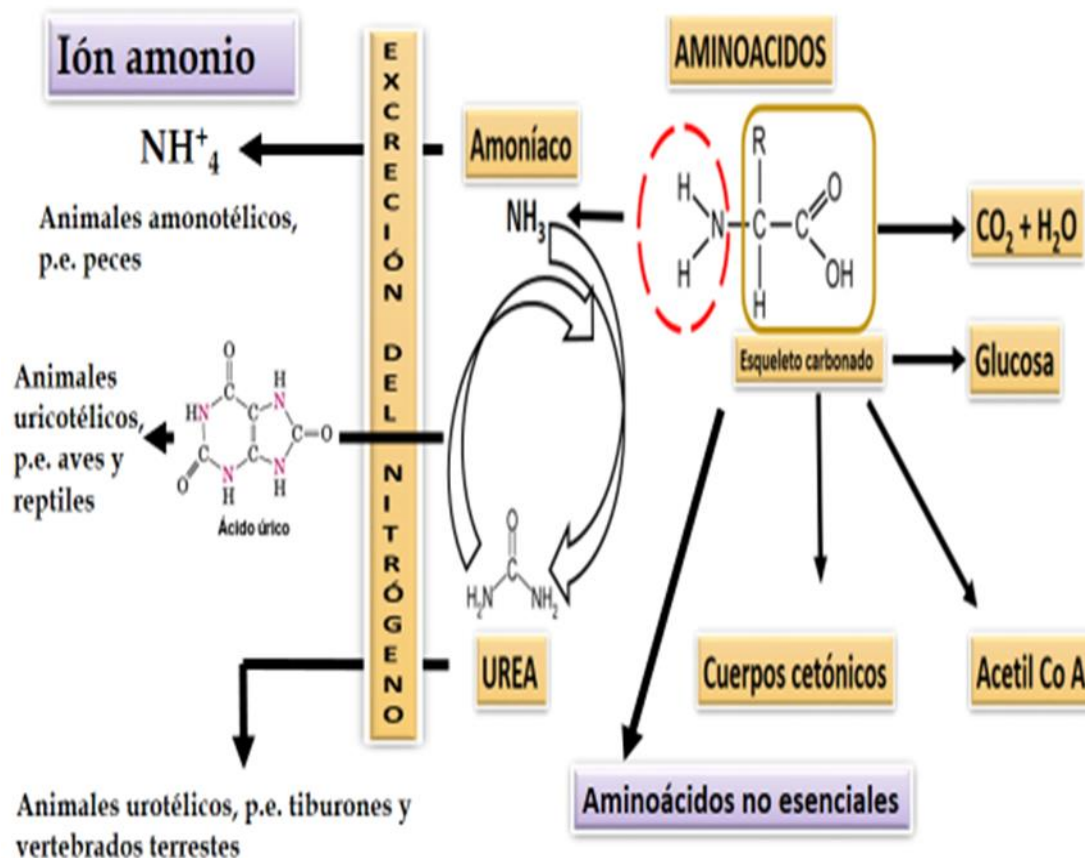


Figura 42. Degradación de los aminoácidos. Fuente: Elaboración de los autores.

La degradación de los aminoácidos excedentes supone que el grupo α -amino se transforme en urea para su excreción, mientras que a partir de los esqueletos carbonados se obtiene Acetil-CoA, piruvato o intermediarios del Ciclo de Krebs y energía obtenida de su oxidación. La cadena carbonada de los aminoácidos se podrá transformar finalmente en cuerpos cetónicos (aminoácidos cetogénicos) o glucosa (aminoácidos glucogénicos).

Los procesos de degradación de los aminoácidos se inician con la liberación del grupo amino, a través de dos procesos generales sucesivos que tienen lugar en el hialoplasma de las células del hígado y riñón fundamentalmente:

- ☞ La transaminación. Los grupos amino de los diferentes aminoácidos son cedidos, mediante reacciones de transaminación catalizadas por enzimas transaminasas, a un cetoácido, el ácido α -cetoglutámico, que se transforma entonces en ácido glutámico. El ácido glutámico funciona como una especie de colector de grupos amino. Lo que queda de un aminoácido tras ceder su grupo amino en la transaminación es lo que llamamos su esqueleto carbonado.
- ☞ La desaminación oxidativa. El ácido glutámico obtenido en la fase de transaminación sufre la pérdida de su grupo amino en forma de amoníaco y se recupera el ácido α -cetoglutámico. El proceso implica una oxidación que da lugar a NADH^+ .

Para posteriormente continuar con la degradación de los esqueletos carbonados en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs.

Transaminación y desaminación oxidativa

La transaminación es el proceso en el que tiene lugar la transferencia del grupo α -amino de un aminoácido a la cadena carbonada de un α -cetoácido, con producción de un nuevo aminoácido y del α -cetoácido derivado del aminoácido transformado para

intervenir en reacciones de degradación total hasta agua y dióxido de carbono o ser convertido a glúcido o lípido.

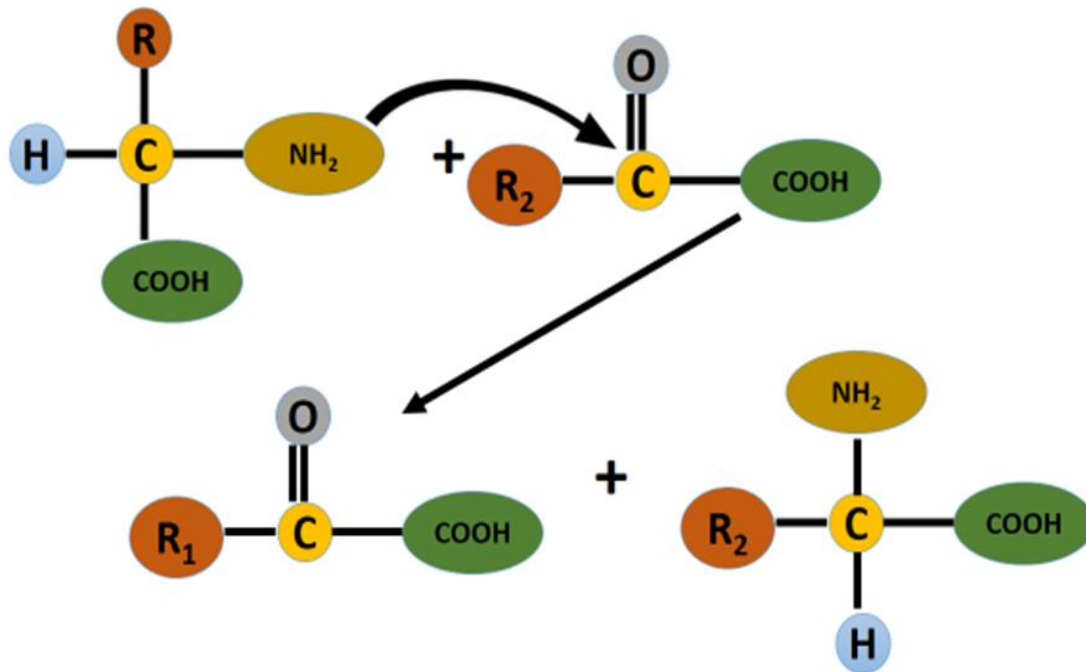


Figura 43. Mecanismo general de la transaminación. Fuente: Elaboración de los autores.

En el proceso de transaminación intervienen α -cetoácidos como el piruvato, el α -cetoglutarico y el oxalacetato que aceptan los grupos aminos en reacciones reversibles catalizadas por enzimas del tipo transaminasas y empleo del fosfato de piridoxal como coenzima. Es de destacar que en la transaminación el aceptor final de los grupos aminos generalmente es el α -cetoglutarato, que luego los transporta hacia una secuencia de reacciones que resultan en productos nitrogenados finales de excreción.

Las enzimas que catalizan estas reacciones son las transaminasas y necesitan de la coenzima piridoxal fosfato (PLP).

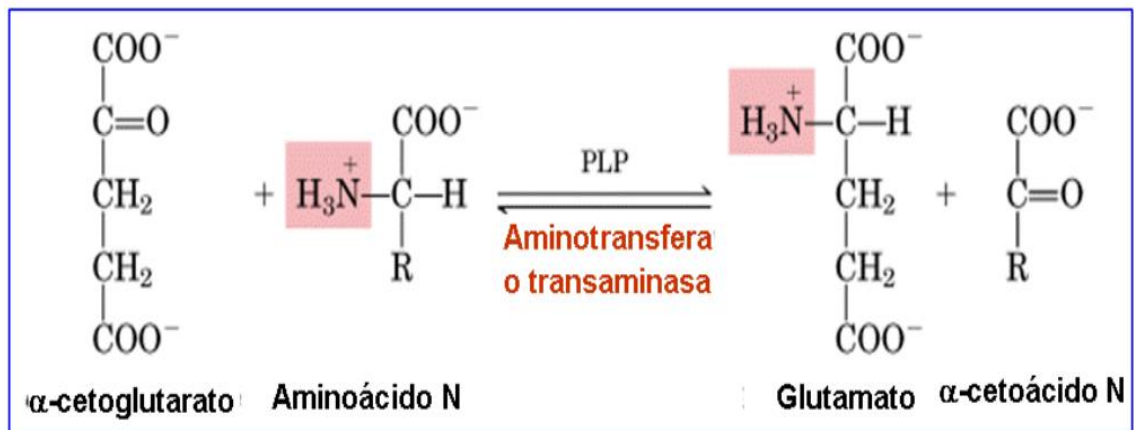


Figura 44. Transaminación. Fuente: Elaboración de los autores.

Un ejemplo de transaminación es el del ácido glutámico al ácido pirúvico, en ella el primero al “ceder” su grupo amino (-HH₂) se modifica a la forma cetoácido: ácido cetoglutámico, de este modo hace posible el intercambio de unos aminoácidos a otros.

En el caso particular de los cetoácidos, estos también pueden perder el grupo amino, sin integrarlo a otro cetoácido en una reacción denominada desaminación, como consecuencia participa en la producción de amoníaco (NH₃), que finalmente en presencia de CO₂ produce urea.

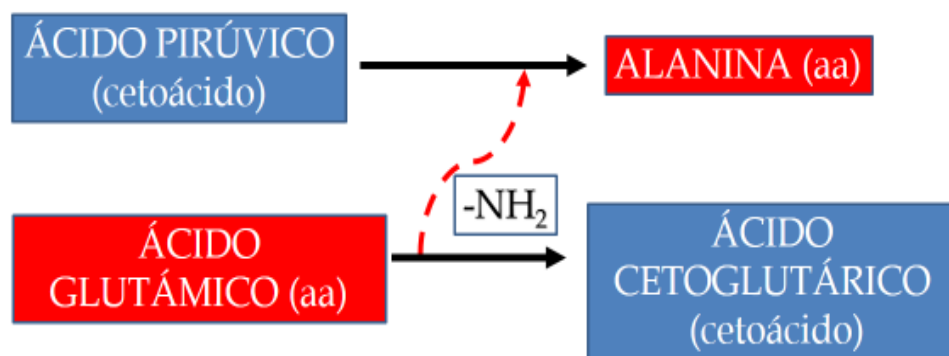


Figura 45. Transaminación del ácido glutámico. Fuente: Elaboración de los autores.

Las transaminasas se encuentran localizadas tanto en el citosol como las mitocondrias en las células eucarióticas y aunque difieren entre sí de acuerdo a sus

propiedades físico-químicas mantienen su actuación de transferasas con gran eficiencia, además emplean una misma coenzima y comparten un mecanismo de reacción común. La coenzima es el fosfato de piridoxal independientemente del aminoácido en que intervengan, un derivado de la vitamina B6, necesario como factor de crecimiento y esencial en la dieta de muchos microorganismos y de animales.

En esencia en el proceso de desaminación oxidativa el aminoácido pierde el grupo amino y se transforma en un α -cetoácido. Esta reacción reversible puede convertir el glutamato en α -cetoglutarato para su degradación, pero también puede sintetizar glutamato, debido a que es una reacción que actuará en sentido degradativo o en sentido biosintético según las necesidades celulares.

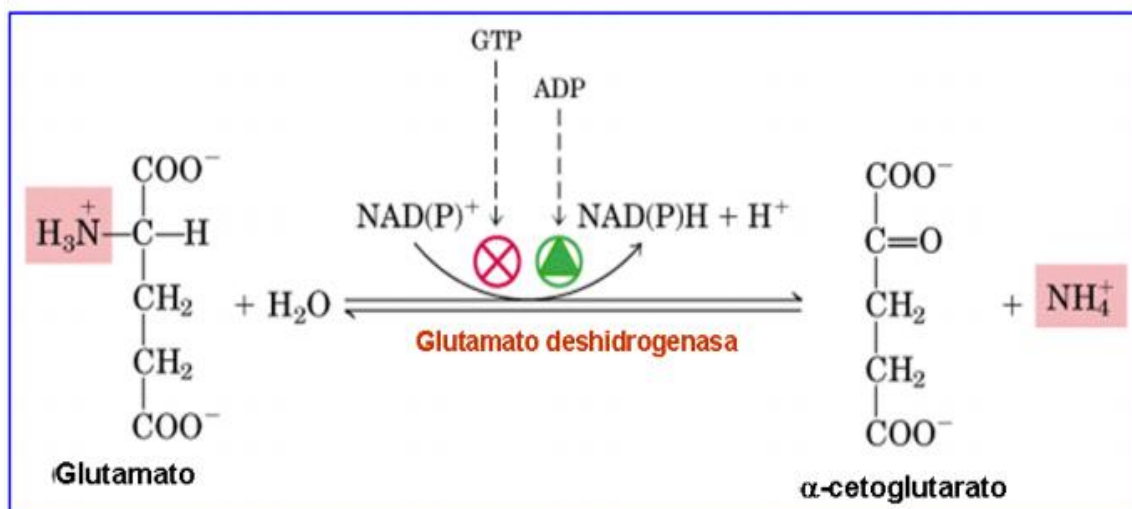


Figura 46. Desaminación oxidativa de los aminoácidos (Glumato). Fuente: Elaboración de los autores.

El amoníaco que se obtiene del proceso de la desaminación oxidativa es un producto final del catabolismo de los aminoácidos y es un compuesto altamente tóxico que puede causar graves daños en las células si llega a acumularse en su interior y por lo que debe ser excretado, el mismo se transforman en otro compuesto menos tóxico, la urea que puede ser fácilmente excretada a través de la orina.

Los principales factores que determinan la intensidad de las desaminaciones son:

1. El exceso de proteína en la ración alimentaria: puesto que los aminoácidos no se pueden almacenar como tales, cuando se ingiere proteína en exceso parte de los aminoácidos se desaminan y el cetoácido se metaboliza a grasa o es oxidado para obtener energía.
2. El déficit de aminoácidos esenciales: ya que se provoca la interrupción de la síntesis de algunas proteínas; al ser menor la síntesis proteica, los aminoácidos no utilizados para sintetizar proteínas se desaminan.
3. La escasez del aporte energético de la ración: si las necesidades energéticas de la célula eucariota, de modo particular la animal, no están cubiertas con el aporte de la dieta, parte de los aminoácidos son desaminados y los cetoácidos obtenidos son oxidados para obtener energía; la obtención de energía a partir de aminoácidos es importante en rumiantes, carnívoros y peces.
4. El déficit de glucosa: si las necesidades de glucosa son elevadas, por ejemplo en hembras en lactación, parte de los aminoácidos se desaminan y el cetoácido es utilizado como sustrato glucogénico; no obstante, no todos los cetoácidos son glucogénicos.
5. La utilización de ciertos aditivos en las raciones, por ejemplo hormonas, así como la estirpe genética.

La transaminación y la desaminación son procesos de gran importancia, el primero crea un aminoácido para poder ser desaminado y ser sustrato para otra vía y la segunda permite producir uno de los tres α -cetoácidos:

- ☞ α -cetoglutarato que se inserta en el ciclo de Krebs para producir energía.
- ☞ Piruvato para seguir la gluconeogénesis y la síntesis de glucosa o su oxidación y obtener energía metabólica en forma de ATP.
- ☞ Amoníaco para seguir el ciclo de la urea.

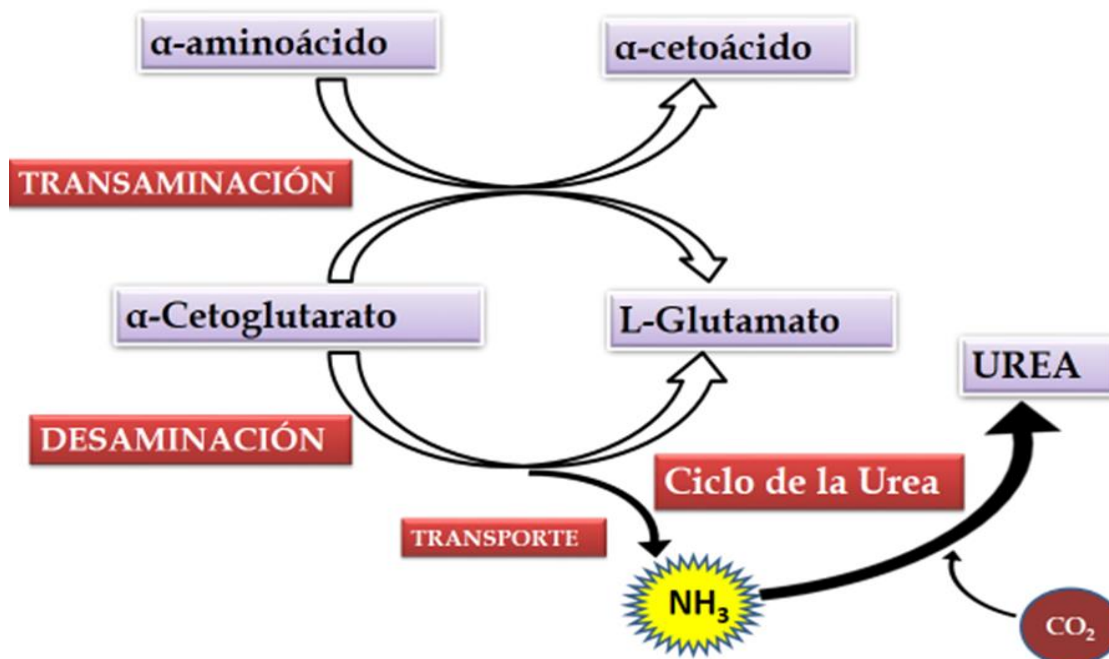


Figura 47. Coordinación en los procesos de transaminación y desaminación.
Fuente: Elaboración de los autores.

Descarboxilación de los aminoácidos

Otro de los procesos que tienen lugar en los aminoácidos es la descarboxilación, en el mismo los aminoácidos se descarboxilan con intervención de una descarboxilasa específica para cada aminoácido, dando origen a la respectiva amina y formación de aminas biógenas, ellas o sus derivados tienen importantes funciones biológicas (hormonas, neurotransmisores, inmunomoduladores, entre otras). Por ejemplo a partir de la tirosina, por descarboxilación y otras reacciones, se producen la familia de las catecolaminas: dopamina, noradrenalina y adrenalina; el triptófano se descarboxila y se obtiene triptamina y esta se transforma en serotonina.

convertido a nitrógeno amida perteneciente al aminoácido no tóxico glutamina, que al desaminarse en los hepatocitos se convierte en urea, perdiendo tal toxicidad, entonces a través del sistema circulatorio es dirigida a los riñones y pasa a formar parte de la orina, vía mediante la cual es eliminada del cuerpo. Se considera que el 80% del nitrógeno del cuerpo humano es excretado de esta forma y que el ciclo de la Urea es la forma más eficaz para su expulsión del organismo.

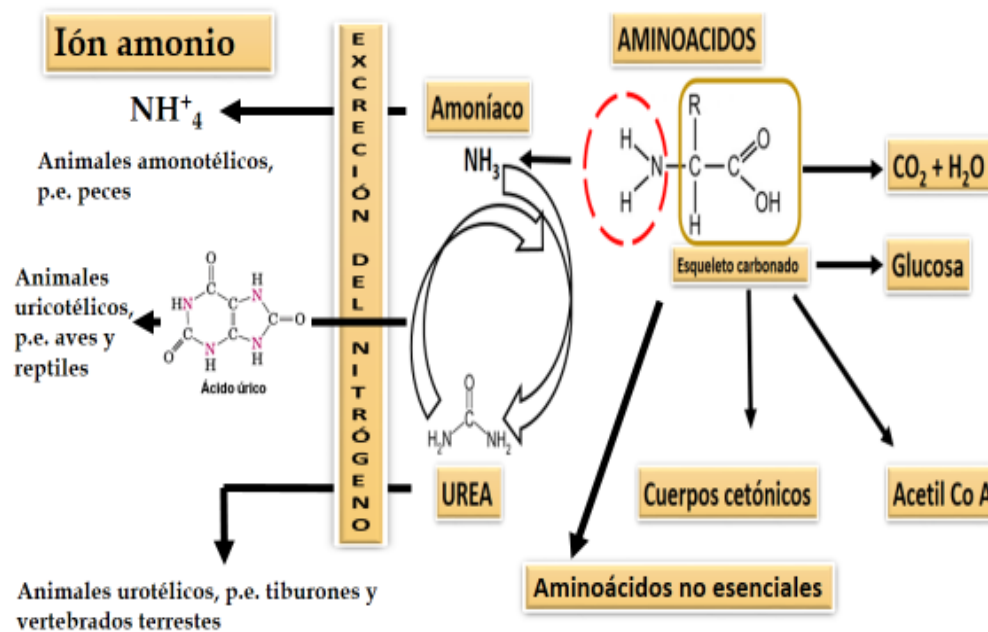


Figura 48. Excreción del nitrógeno por los los seres vivos. Fuente: Elaboración de los autores.

La urea se genera a través del llamado ciclo de la urea con la participación de dos grupos amino y un bicarbonato, para rendir una molécula:

- ↪ La primera reacción tiene lugar en las mitocondria, donde el amoníaco producido es transformado en fosfato de carbamoil, reacción catalizada por la enzima carbamoil fosfato sintetasa I, que técnicamente no forma parte del ciclo de la urea, sino que cataliza la reacción limitante. En esta reacción se condensa ión bicarbonato existente en la mitocondria con el amoníaco para formar carbamoil fosfato, quien proporciona uno de los dos átomos de nitrógeno de la Urea. Esta reacción es irreversible y requiere de 2 moléculas ATP.

- ↪ La segunda reacción también tiene lugar en la mitocondria y el carbamoil fosfato formado va a rendir citrulina, la reacción es catalizada por la enzima ornitina transcarbamoilasa. En esta reacción el grupo carbamoil del carbamoil fosfato es transferido a la ornitina formando citrulina, que abandona la mitocondria para continuar el ciclo de reacciones en el citosol.

- ↪ La tercera reacción ya tiene lugar en el citosol, donde la citrulina va a producir argininsuccinato por acción de la enzima argininsuccinato sintetasa. En esta reacción la citrulina se condensa con el aspartato y se va formar argininsuccinato. El aspartato proporciona el segundo átomo de nitrógeno de la urea. La reacción requiere de dos enlaces macroérgicos de la molécula de ATP.

- ↪ En la cuarta reacción el argininsuccinato se divide para formar arginina liberando fumarato, con la participación de la enzima argininosuccinasa o también llamada argininosuccinato liasa. La arginina es el precursor inmediato de la urea. En el ciclo de Krebs, el fumarato se transforma en oxalacetato, que por transaminación se convierte nuevamente en aspartato.

- ↪ En la quinta y última reacción del ciclo la arginasa hidroliza a la arginina con lo que se restaura la ornitina y se libera la urea, la reacción es catalizada por la enzima arginasa. La urea es excretada a través de la orina y la ornitina es trasladada a la mitocondria, para que nuevamente reaccione con el carbamoil fosfato y comience nuevamente el ciclo.

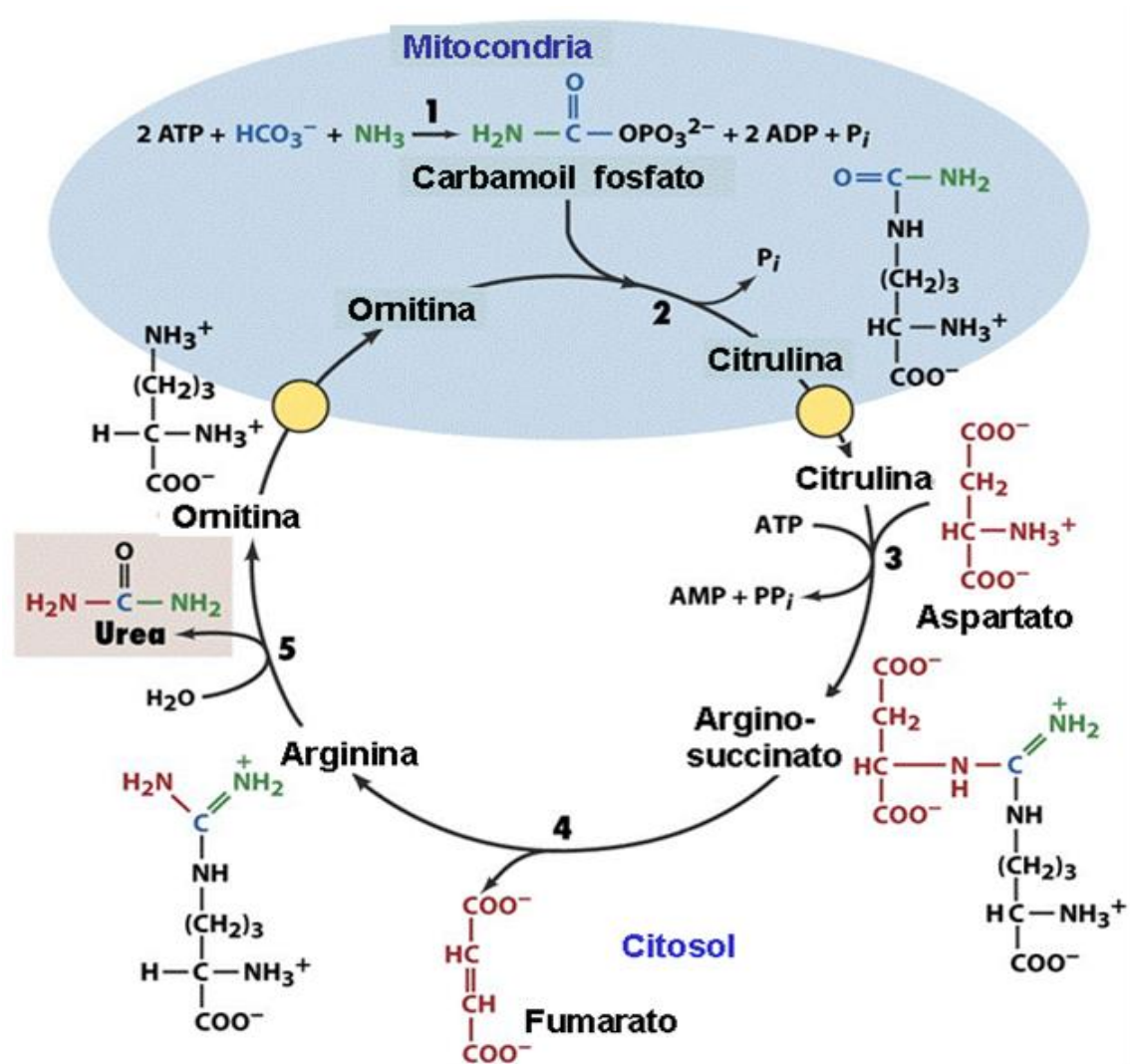


Figura 49. Ciclo de la urea. Fuente: Universidad de Alcalá, 2006.

En general la mayor parte de los aminoácidos son utilizados en la síntesis proteica aunque aproximadamente un tercio de ellos se les separa el grupo amino y resulta un α -cetoácido y el correspondiente grupo amino, este último es transformado a urea en vertebrados y excretado al ambiente, aunque se presentan pequeñas incorporaciones a los procesos de síntesis de aminoácidos no esenciales.

Por su parte el α -cetoácido o cadena carbonada se dirige a la producción de aminoácidos no esenciales, la obtención de energía química, la biosíntesis de grasas con incremento de las reservas adiposas o la síntesis de glucosa, de hecho, tal diversidad de uso sintético metabólico es la razón de su clasificación según el destino de la cadena, denominada como glucogénica si interviene en la síntesis de glucosa o cetogénica, cuando a diferencia de los glucogénicos se degrada a acetil CoA y

acetoacetatos, para intervenir en la síntesis de ácidos grasos o cuerpos cetónicos. Como generalidad la mayor parte de los aminoácidos originan glucosa, sólo unos pocos a los cuerpos cetónicos.

Vías de utilización del agua y micronutrientes.

Agua

El agua después del dioxígeno es la sustancia más importante del organismo, constituye la mayor parte de la materia viva, es la molécula de mayor abundancia, representa un 75% del peso del individuo al nacer y el 65% del peso de una persona adulta. Se encuentra distribuida en dos sectores: el agua intracelular (45% del peso corporal) y el agua extracelular (20% del peso, correspondiendo el 5% a la sangre), por lo que puede afirmarse que es el componente principal de los seres vivos. De hecho, se pueden vivir meses sin alimento, pero sólo se sobrevive unos pocos días sin agua.

El agua es una biomolécula inorgánica dada su representatividad e importancia para los seres vivos, constituye la fracción más importante de todos los minerales contenidos en estos e interviene como vehículo de incorporación de prácticamente todas las sustancias al organismo, así como de la eliminación de desechos celulares y extracelulares, a lo anterior se agrega el ser seno de realización de las funciones bioquímicas y por tanto base de su fisiología, actuando de modo significativo en la regulación térmica corporal. No solo se puede encontrar en tres estados físicos diferentes en la naturaleza sino que interviene en reacciones químicas de tipo ácido-base, de precipitación y reacción de óxido-reducción.

Por su fórmula: el agua (H_2O) puede definirse como una combinación molecular de hidrógeno y oxígeno o monóxido de di-hidrógeno.

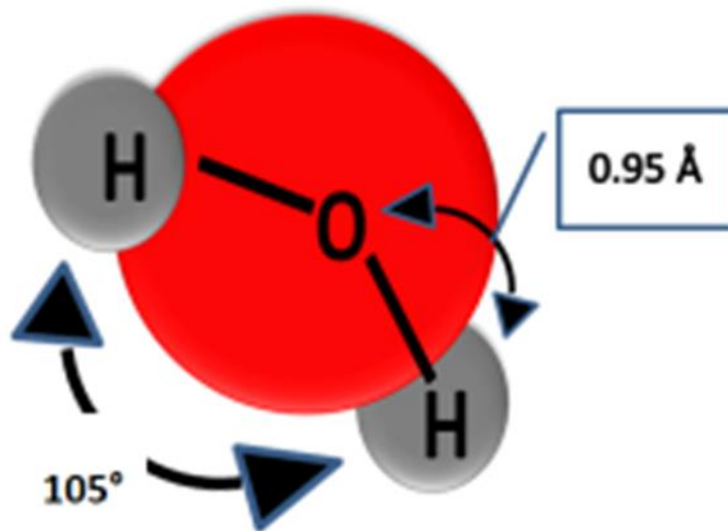


Figura 50. Relaciones espaciales entre el H y el O en la estructura de la molécula de agua. Fuente: Elaboración de los autores.

Con unión covalente hacia el mismo lado de dos átomos de hidrógeno (H^+) a una distancia de 0.95 \AA^{57} del núcleo de oxígeno y en ángulo de 105° entre ellos, que al disociarse libera H^+ y OH^- , condición que le confiere un comportamiento de ácido débil. Tal estructura determina un estado bipolar por la presencia de cargas eléctricas diferentes en sus componentes atómicos ($H \delta^+$; $O \delta^-$) y cuya separación según distancias y ángulos de localización en la molécula le confiere un gran momento dipolo.

La estructura molecular descrita favorece su participación en el transporte de sustancia hacia o dentro de los compartimentos intra y extracelulares del organismo, con una notable dependencia de la permeabilidad de la membrana y de los mecanismos de transporte celulares, entre los que se destaca la ósmosis, factor esencial en la distribución de los electrolitos en los fluidos orgánicos, a cuyo alrededor se crea una esfera de solvatación que propicia su estabilidad en una formación sustancial tipo “hidrato del ión”, en tales casos se dice que se encuentra solvatado o hidratado.

⁵⁷ \AA (angstrom) representa una unidad de medida que en relación con el metro constituye la diez mil millonésima parte ó $0,000.000.000.1 \text{ m}$.

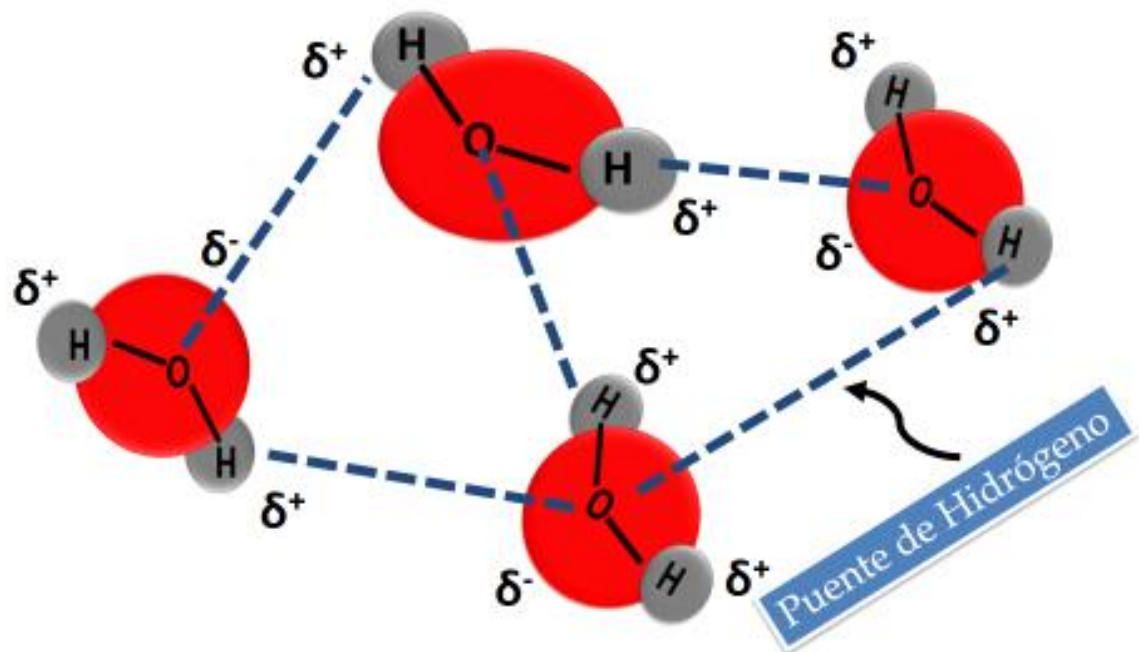


Figura 51. Moléculas de agua enlazadas mediante puentes de hidrógeno. Fuente: Elaboración de los autores.

Por ejemplo, son sustancias que reciben tal comportamiento los nucleótidos por poseer carga negativa en los grupos fosfatos, los aminoácidos y proteínas por su condición anfipática o dominios hidrofílicos o hidrofóbicos según los extremos polipeptídicos de las cadenas componentes, por otro lado, no son solvatadas las moléculas que intervienen en la constitución de las membranas biológicas o que funcionalmente la atraviesan de modo definitivo.

La solvatación no es una simple relación entre el agua con moléculas cargadas, constituye una función de notable valor bioquímico al definir condiciones especiales influyentes en el actuar metabólico de las proteínas, por ejemplo, estas últimas disponen de las condiciones de carga que atraen a las moléculas hídras y provocan su distribución a su alrededor (solvatación), de este modo se facilita la unión de la proteína solvatada con otras o ligandos, incluso los grupos polares del agua forman puentes de hidrógeno con la cadena polipeptídica y para cada enlace de hidrógeno formado con esta última otro se rompe entre las moléculas de agua, tal situación genera que en el proceso de enlace proteína-ligando parte de la superficie de solvatación desaparece para definir una dinámica distinta al resto del agua no

intervinientes, siendo imprescindible tales relaciones para lograr la actividad enzimática, de hecho si no ocurre la solvatación de una enzima esta no ejerce acción catalítica ya que solo se establece bajo la asociación de las moléculas acuosas con los dominios y sitios activos proteicos.

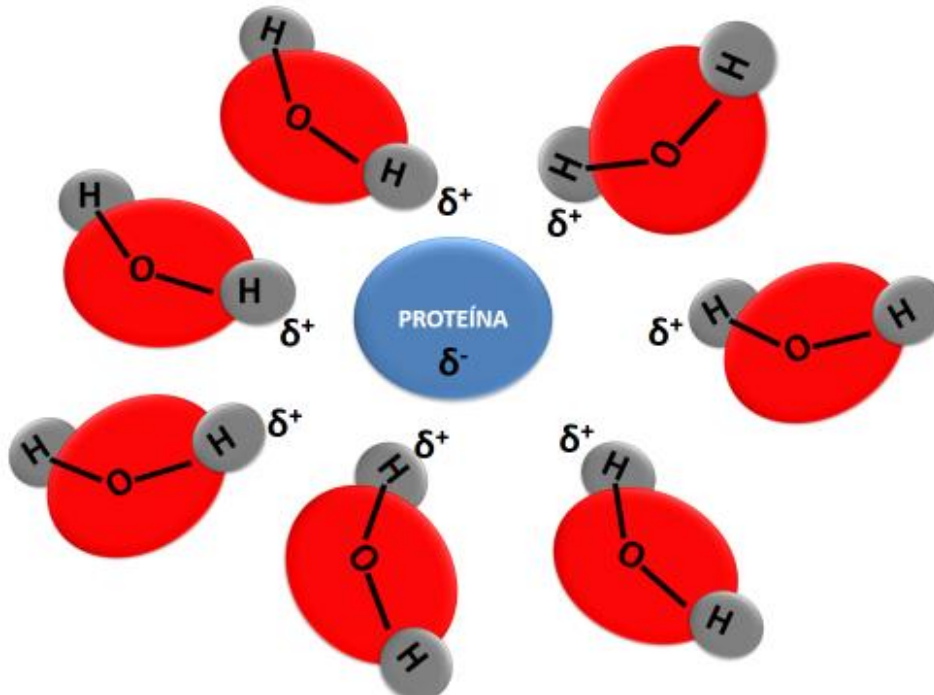


Figura 52. Esfera de solvatación de una molécula de proteína. Fuente: Elaboración de los autores.

El ejemplo citado no es único, se suma a este el de la distribución espacial de molécula de ADN, que solo mantiene su condición de hélice doble en interacción con el agua, incluso ante la ausencia de este solvente o empleo de solventes no acuosos, ocurre separación en cadenas simples de modo espontáneo, perdiendo su actuación de orden genético. Tales hechos demuestran que el agua no solo representa un seno termodinámico para las reacciones bioquímicas, sino que es un protagonista en ellas sin asumir la condición de reactante limitante: solo se requiere de su presencia en una cantidad indeterminada, es decir, las condiciones de déficit o superávit no son precisas.

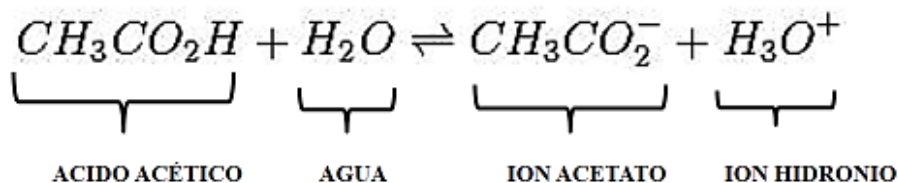
En los ejemplos anteriores se definen como elementos intervinientes el agua con acción disolvente y un compuesto orgánico en calidad de soluto, sin embargo, esta

relación que se explica no es una condición única y privativa de dichas sustancias orgánicas poseedoras de carga en sus componentes atómicos, sino que se extiende a minerales que actúan de igual manera como electrolitos en el solvente polar, de hecho, los electrolitos son entonces sustancias que en solventes polares se disocian en partículas cargadas eléctricamente denominados iones.

Ejemplo:



En la relación antes expuesta el electrolito sería la composición “AB” mientras que sus iones disociados se separan mostrando carga negativa y positiva (A^- ; B^+), precisión expuesta en la teoría atómica de Arrhenius⁵⁸, además según la misma, los electrolitos o sales al disociarse en agua con liberación de hidrógenos (H^+) se conceptúan como ácidos, mientras que los aportadores de hidróxidos (OH^-) representan las sales básicas o alcalinas capaces de aceptar protones (H^+).



⁵⁸ Teoría Ácido-Base de Arrhenius: clasificación de las sustancias de acuerdo a la carga del ion que produce en agua.

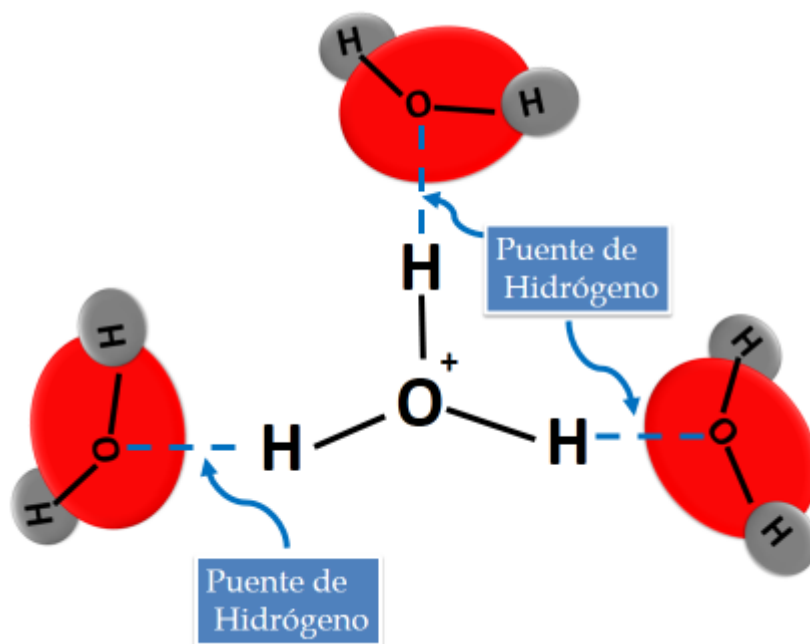
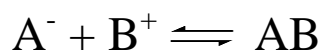


Figura 53. Ion hidronio (H_3O^+) solvatado por tres moléculas de agua que forman la capa primaria de hidratación. Fuente: Elaboración de los autores.

Esta condición de iones cargados (A^- ; B^+) que pasan a la disolución determina la manifestación de nuevas propiedades no representadas por la simple suma del disolvente y la partícula cargada, de hecho, adquieren la capacidad de conducir la corriente eléctrica, sin embargo, no todas lo realizan del mismo modo, unas como las orgánicas son regularmente malos conductores, por ejemplo, la glucosa, la glicerina o de modo particular los ácidos carboxílicos.

No ocurre lo mismo con los ácidos, las bases o las sales que prácticamente se disocian en su totalidad en la solución acuosa y se comportan como excelentes conductores, por tanto, la manifestación de la propiedad se vincula a las formaciones de iones libres que en los conductores débiles tienden a unirse para re-estructurar la molécula inicial y origina un movimiento dirigido al equilibrio entre dichos iones y las moléculas no disociadas



Situación que no se produce en los conductores fuertes.

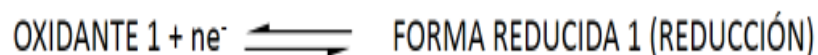
Así, en las disoluciones electrolíticas el soluto se encuentra constituido por moléculas cuyos átomos muestran carga eléctrica en medio acuoso, esta

característica brinda la posibilidad de denominarlas como soluciones iónicas, que de modo natural se presentan en los compartimentos corporales de los seres vivos e intervienen en el mantenimiento del equilibrio entre fluidos, por lo que su existencia favorece el actuar metabólico.

Es de resaltar que un electrolito puede ser inestable en presencia de otros cuando comparten el mismo solvente acuoso, con generación de un intercambio o transferencia de electrones entre uno actuante como dador y otro como receptor, condición conocida como oxido-reducción muy propia del actuar metabólico en los organismos vivos.

Además, se adelanta como una segunda causa de tal inestabilidad la influencia del propio disolvente acuoso, en tal sentido el agua acciona como agente reductor al liberar O_2 (se oxida el ion O^{2-}) o como oxidante con emisión de H_2 (el H^+ se reduce). Según esta última causa no puede existir ninguna especie química con capacidad redox en un medio acuoso ya que se transformaría a otra condición o al disolvente, sin embargo, es destacable que muchas reacciones de oxidación o reducción en el agua son lentas y provocan que electrolitos termodinámicamente inestables requieren de largos períodos para alcanzar la disociación.

De hecho para que se desencadene una reacción de oxidación reducción o redox se requiere compartir la misma disolución y que una especie química sea capaz de ceder electrones (reductor) a otra que los acepte (oxidante), de ese modo el reductor se transforma en su forma oxidada, mientras que el oxidante a la reducida, como se muestra a continuación:



Sin embargo, las reacciones redox (oxidación y reducción) tienen lugar de modo simultáneo lo que significa que son reacciones acopladas, por lo que sería más apropiado su presentación del siguiente modo:



Así, las reacciones redox en los organismos implican la transferencia de un electrón (e^-) asociado a la de un protón (H^+), esquemáticamente se pueden simplificar los componentes de la reacción redox como:

Oxidación = pérdida de átomos de H^+

Reducción = ganancia de átomos de H^+

Por ejemplo.

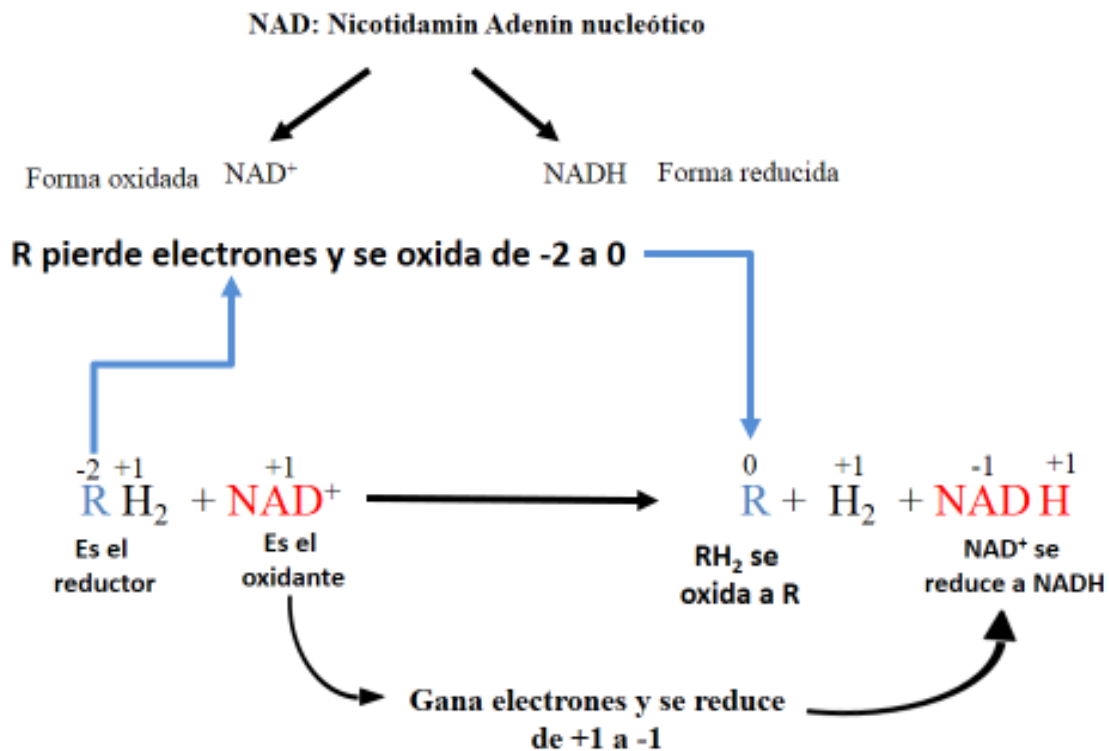


Figura 54. Reducción del NADH. Fuente: Elaboración de los autores.

La transferencia de electrones (e^-) no necesariamente atañe a uno solo, bajo determinadas circunstancias pueden ser dos ($2e^-$), en tales casos se asocian al ion hidruro, o anión hidrógeno (H^-) formado de una ganancia de electrones adicionales por el agua y representa una forma isotópica del hidrógeno (H^+) e implica una transposición de $2e^- + H^-$, así, en este contexto de reacción acoplada con transposición de electrones e hidrógeno (u oxígeno) hacia el sustrato que se reduce, la estructura molecular de este último se modifica y conduce a la liberación de

energía en cantidades dependientes de las diferencias de carga eléctrica, la solvatación o estabilidad de la molécula, las posibilidades de resonancia e impedimentos estéricos entre el sustrato y el producto que intervienen en la reacción química, pero en cualquier caso los electrones (ne^-) acarreados se identifican como equivalentes de reducción y son fundamentales en la conservación de la energía química.

Minerales.

Al igual que el agua, las sustancias minerales son de gran importancia para el organismo, constituyen cerca del 3% del peso total del cuerpo. Por lo que su incorporación en la dieta es una condición de supervivencia y calidad de vida del organismo, y en general, su requerimiento depende de varios factores, entre los que se encuentran: la edad, el sexo, la actividad muscular y las condiciones del medio ambiente, por ejemplo, niños y mujeres gestantes necesitan un suministro adicional de calcio y fósforo; mientras que para los atletas hay un notable requerimiento de potasio, sodio, calcio, hierro y fósforo. En particular, variaciones de la concentración de los dos primeros minerales provoca afecciones del automatismo del corazón y de sus propiedades contráctiles, con disminución de su ritmo y fuerza cardíaca, así como de su excitabilidad y conductibilidad.

Micronutrientes como cofactores enzimáticos en las reacciones redox.

Iones inorgánicos: micronutrientes minerales.

En la generalidad de los casos las reacciones redox en los organismos se encuentran catalizadas por enzimas, que a su vez requieren de la colaboración de otras moléculas de menor peso molecular denominadas cofactores enzimáticos que añaden a la primera dinamismo en sus grupos funcionales reactivos y de su actuar catalítico, condición esencial para el adecuado desarrollo de la reacción química en especial cuando hay intervención de complejos multienzimáticos, estando demostrado que si bien la especificidad de acción enzima-sustrato dependen de la primera, la efectividad enzimática se anula sin la presencia de tales cofactores, situación

asociada a que estas proteínas no necesariamente son portadoras de todos los grupos funcionales para ejecutar su función catalítica metabólica.

Los cofactores enzimáticos según su naturaleza química comprenden dos grandes grupos, los iones inorgánicos y los compuestos orgánicos, estos últimos denominados coenzimas. En ambos casos y de manera particular para los seres humanos tales cofactores son compuestos obtenidos de la base de micronutrientes aportada por la alimentación, por tanto, reflejan la composición química normal del organismo, siendo imprescindible su incorporación exógena dada la incapacidad del organismo de su síntesis o como consecuencia a que su producción sea insuficiente para suplir las necesidades nutricionales que a fin de cuenta constituye soporte del actuar metabólico.

Los cofactores del tipo de los iones inorgánicos tienen una amplia participación en numerosas reacciones metabólicas, generalmente son cationes bivalentes como el Mg^{2+} , el Ca^{2+} , el Mn^{2+} , el Z^{2+} , el Fe^{2+} , entre otros, aunque no se excluyen los monovalentes como es el caso del K^+ , sin excluir aniones como el Cl^- .

Una generalización de su modo de actuar químico llevaría a su agrupación en tres grandes modos, tales son:

1. Favorecen la unión entre la enzima y el sustrato, mediante el establecimiento de una forma de enlace entre ambos, tal es el caso del Mg^{2+} en las quinasas.
2. Contribuyen a la conservación de la conformación activa de la enzima propiciando su estabilidad y propiciando la catálisis, como ocurre con el Ca^{2+} al actuar como cofactor en las lipasas.
3. Conforman el centro catalítico principal de la enzima y de este modo favorecen la especificidad enzima-sustrato, tal es el caso del Fe^{2+} en las oxidorreductasas.

Vitaminas

Además del agua, minerales y los macronutrientes encontramos otras sustancias que a pesar de no intervenir en la formación de tejidos, ni servir como materia prima y fuente de energía para el metabolismo corporal, actúan como sustancias reguladoras

de los complejos procesos metabólicos de nuestro organismo, por lo que son indispensables para el crecimiento, desarrollo y salud del organismo, estos componentes reciben el nombre de vitaminas, que en su mayoría no pueden ser sintetizados en los seres humanos, por tanto que tienen carácter "esencial" en la dieta (necesidad de incorporación exógena) y deben ser ingeridos en pequeñas cantidades con los alimentos.

El concepto de vitamina surge a comienzos del siglo XX, para definir unas sustancias indispensables para la vida, no fabricada por los seres humanos y cuya deficiencia produce enfermedades carenciales que sólo se alivia consumiendo suplementos vitamínicos o alimentos que las contengan. Son sustancias orgánicas de estructura variada, sin capacidad de aportar calorías, que se incorporan casi exclusivamente con la alimentación en muy pequeñas cantidades en relación con otros nutrientes, a excepción de los oligoelementos. En algunos casos, el organismo sintetiza las vitaminas a partir de provitaminas o precursores, como ocurre por ejemplo con la vitamina A que se forma a partir de carotenos.

La forma correcta de obtener las vitaminas que precisa el organismo, es a través de una alimentación equilibrada y variada. Basta con que su aporte sea mínimo, pero su insuficiencia o ausencia determinará el fracaso en los procesos básicos y fundamentales del metabolismo celular.

Además de ellas existen provitaminas o sustancias que pueden convertirse en vitaminas en el organismo humano, el más significativo es β -Caroteno que se convierte en vitamina A; la provitamina D, presente en la piel, se transforma en vitamina D en presencia de la luz solar y la provitamina B₅ (D-pantenol o dexpanenol) que en la piel y el cabello se transforma en ácido pantoténico (vitamina W).

Como tales las vitaminas liposolubles se encuentran en pescados grasos, huevos, mantequilla y leche, leguminosas y frutas. El caroteno se halla en los vegetales coloreados (zanahorias, pimientos) y frutas como melón

Las vitaminas hidrosolubles son las del grupo B: B₁ (Tiamina), B₂ (Riboflavina), B₃ (Niacina), B₅ (ácido Pantoténico), B₆ (Piridoxina), Biotina (vitamina H, vitamina B7 y vitamina B8), B₉ Ácido Fólico, B₁₂ (Cobalamina) y la vitamina C (ácido ascórbico). Estas se encuentran en el agua que contienen casi todos los alimentos. Se disuelven fácilmente en ella y con ella se pierden, cuando se someten los alimentos a cocción. Generalmente son sustancias consideradas de baja toxicidad, su consumo en exceso propicia la eliminación a través de la orina, dado la capacidad limitada de almacenamiento en el cuerpo humano.

Aproximadamente la mitad de las vitaminas del grupo B proceden de los cereales, las leguminosas y el resto de las hortalizas y verduras, carne, huevos, leche y queso; la vitamina B₁₂ no existe en los productos vegetales, su presencia en la dieta depende por consiguiente de los productos animales, por lo que hay que buscarla fundamentalmente en la carne; la vitamina C se encuentra en frutas (fresa, kiwi y cítricos) y en vegetales.

Tabla 4. Vitaminas liposolubles. Fuente: Elaboración de los autores.

Vitamina	Funciones en el organismo.	Manifestaciones carenciales	Fuente
Vitamina A (retinol o axeroftol)	<p>Interviene en el proceso de la visión, debido a que es indispensable para la síntesis de la púrpura visual o rodopsina.</p> <p>Interviene en el metabolismo proteico, debido a que favorece la síntesis de las purinas.</p> <p>Es indispensable para la síntesis de mucopolisacáridos (galactosamina, ácido glucónico, ácido siálico,...) lo que implica una actividad protectora sobre los epitelios.</p> <p>Interviene en el metabolismo, de las grasas y los carbohidratos, pues el contenido de colesterol y glucógeno disminuye cuando existe deficiencia de vitamina A.</p> <p>Tiene Acción anti infecciosa, estimula la actividad fagocitaria de las células del sistema retículo endotelial, además de su actividad protectora.</p> <p>Tiene acción destoxicante pues favorece la producción de metabolitos tales como el ácido glucurónico, glicocola, glutamina, cisteína, etc, los que actúan en los procesos de destoxicación por oxidación y conjugación en el hígado.</p>	<p>Queratinización de los tejidos.</p> <p>Xeroftalmina.</p> <p>Disminución de los depósitos de reserva del organismo.</p> <p>Retraso en el proceso de biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas.</p> <p>Mayor resistencia a las enfermedades infecciosas.</p>	<p>Hortalizas de color verde, zanahoria, tomate frutas amarillentas, leche queso, crema, yema de huevo.</p>
Vitamina D	<p>Interviene en el metabolismo del calcio y del fósforo, por lo que es imprescindible para el desarrollo del sistema óseo.</p> <p>Regula el equilibrio del calcio y el fósforo en el organismo conjuntamente con la hormona paratiroidea (PTH).</p>	<p>Raquitismo.</p> <p>Osteomalasia</p>	<p>Leche, yogurt, pescado y Es necesaria la exposición al sol.</p>
Vitamina	<p>Protege los glóbulos rojos, previene el</p>	<p>Deficiencia en la</p>	<p>Aceites,</p>

E	<p>envejecimiento.</p> <p>Es un antioxidante, interviene en la oxidación de lípidos no saturados y de otras sustancias sensibles a la presencia de oxígeno.</p> <p>Interviene en la actividad de la cadena respiratoria, como transportador de electrones y actúa como agente de enlace en la porción del citocromo- C- reductasa.</p> <p>Interviene en el recambio de los ácidos nucleicos.</p> <p>Interviene en los procesos de asimilación de la vitamina A.</p>	<p>actividad respiratoria.</p> <p>Insuficiencias en el metabolismo de los ácidos grasos insaturados.</p> <p>Deficiencia en el recambio de los ácidos nucleicos.</p> <p>Poca asimilación de la vitamina A.</p> <p>Baja disponibilidad del ácido ascórbico.</p>	<p>aderezos, granos, leguminosas, nueces, verduras de hojas oscuras.</p>
Vitamina K	<p>Participa en los mecanismos de coagulación normal de la sangre.</p> <p>Participan activamente en el transporte electrónico y en la fosforilación oxidativa.</p>	<p>Deficiencias en la respiración</p> <p>Dificultades en la coagulación sanguínea.</p>	<p>Hortalizas de color verde oscuro.</p>

Tabla 5. Vitaminas hidrosolubles. Fuente: Elaboración de los autores.

Vitaminas	Funciones en el organismo	Manifestaciones carenciales	Fuente
Vitamina C Ácido ascórbico	<p>Participa en los procesos de oxidación – reducción celular.</p> <p>Favorece la absorción del hierro por el intestino humano.</p> <p>Resulta indispensable para la biosíntesis de corticoides.</p> <p>Favorece la eritropoyesis.</p> <p>Influye en el proteometabolismo de los</p>	<p>Alteraciones en el potencial redox celular.</p> <p>Dificultades en la síntesis hormonal.</p> <p>Hinchamientos y hemorragias en las encías, con caída de dientes</p>	<p>Frutas cítricas, fresas, jitomate, brócoli, verdura, verde cruda.</p>

	<p>músculos.</p> <p>Participa en la formación de proteínas conectivas (colágeno).</p> <p>Participa en el metabolismo de los aminoácidos.</p> <p>Normaliza la actividad de algunas enzimas.</p> <p>Es un agente antioxidante, eliminador de radicales libres en el metabolismo celular.</p>	<p>(Escorbuto).</p> <p>Hemorragias en los capilares. También produce mayor propensión a las infecciones.</p>	
<p>Vitamina B₁</p> <p>Tiamina</p>	<p>Desempeñan un papel fundamental en el metabolismo oxidativo de los glúcidos y lípidos, es decir, en la producción de energía.</p> <p>Intervienen en los procesos de biosíntesis de ácidos nucleicos.</p> <p>Interviene en la movilización de los glúcidos.</p> <p>Es un coenzima de las descarboxilasas (en la oxidación de los -cetoácidos) y de las enzimas que transfieren grupos aldehído.</p>	<p>Disminución del metabolismo de los glúcidos.</p> <p>Aumento de los cuerpos cetónicos y cetoácidos en el organismo</p> <p>Degeneración de las neuronas, que se manifiesta en una debilidad muscular, hipersensibilidad, pérdida de reflejos, insuficiencia cardíaca, falta de apetito, edemas y, en casos extremos, la muerte. Este cuadro sintomático es conocido como Beriberi.</p>	<p>Carne de res, aves, leguminosas, panes, leche, huevos, granos, La producen bacterias, hongos (levaduras) y vegetales. Es abundante en las envolturas de cereales (cáscara de arroz,...) y legumbres, donde se encuentra de forma inactiva (tiamina).</p>

<p>Vitamina B₂ Riboflavina</p>	<p>En forma de coenzimas (FAD) y (NAD) interviene en el transporte de hidrógeno en la cadena respiratoria.</p> <p>Interviene en el metabolismo de las proteínas y las grasas.</p> <p>También ejerce un papel importante en el mantenimiento de las mucosas y de la piel.</p>	<p>Ocasiona trastornos en el sistema enzimático, en el metabolismo energético.</p> <p>Dermatitis y lesiones de las mucosas (lengua, labios, córnea, comisuras de la boca,...)</p>	<p>Leche, carne, aves, pescado, verduras de hoja verde oscuro, pan integral, es producida por bacterias, levaduras y vegetales.</p>
<p>Vitamina B₃ Niacina</p>	<p>En forma de coenzimas (FAD) y (NAD) interviene en el transporte de hidrógeno en la cadena respiratoria.</p> <p>Interviene en el metabolismo de las proteínas, grasas y glúcidos.</p> <p>También es un vasodilatador que mejora la circulación sanguínea.</p> <p>Participa en el mantenimiento fisiológico del sistema nervioso, la piel, la lengua y el sistema digestivo.</p>	<p>Ocasiona trastornos en el sistema enzimático, en el metabolismo energético.</p> <p>Pelagra o síntoma de las tres D (dermatitis, diarrea y demencia).</p>	<p>Carne, aves, pescado, verduras de hoja verde oscuro, puede ser sintetizada a partir del triptófano.</p>
<p>Vitamina B₆ Piridoxina</p>	<p>Interviene en el metabolismo de las proteínas.</p> <p>Participa en el metabolismo de los glúcidos.</p> <p>Interviene en la formación de la molécula de hemoglobina.</p> <p>Su forma activa, el piridoxal fosfato, actúa como coenzima de las enzimas transferasas implicadas en el metabolismo (transaminaciones) de los aminoácidos. Muchas de estas acciones están encaminadas a la síntesis de neurotransmisores.</p>	<p>Anemia, depresión, convulsiones, fatiga, inflamación de los nervios periféricos, alteraciones de la piel.</p>	<p>Carne, papas, cereales integrales, verduras verdes.</p>

<p>Vitamina B₁₂ Cobalamina</p>	<p>Influye en la formación de acetil CoA.</p> <p>Participa en la formación de las bases púricas y pirimídicas con lo que interviene en la síntesis de DNA y RNA.</p> <p>Participa en la formación de glóbulos rojos maduros.</p> <p>Participa en la síntesis de proteínas.</p> <p>Ejerce una influencia positiva en el metabolismo lipóidico.</p> <p>Participa en el mantenimiento de la vaina de mielina de las células nerviosas y en la síntesis de neurotransmisores.</p>	<p>-Escasez y anormalidad en la formación de glóbulos rojos (Anemia pernicioso).</p> <p>Psicosis, degeneración nerviosa, desarreglos menstruales, úlceras en la lengua y excesiva pigmentación en las manos (sólo afecta a las personas de color).</p>	<p>Alimentos de origen animal.</p>
<p>Vitamina B₉ Folacina o Ácido fólico</p>	<p>Actúa como coenzima de las enzimas que participan en la transferencia de grupos monocarbonados.</p> <p>Interviene en la síntesis de purinas y pirimidinas, y por ello, participa en el metabolismo del ADN y ARN y en la síntesis de proteínas.</p> <p>También es un factor antianémico, porque es necesaria para la formación de las células sanguíneas, concretamente, de los glóbulos rojos.</p>	<p>En niños, se detiene el crecimiento y disminuye la resistencia a enfermedades.</p> <p>En adultos, provoca anemia, irritabilidad, insomnio, pérdida de memoria, disminución de las defensas.</p>	<p>Hortalizas de hojas verde oscuro, cereal, carne, huevos, pescado.</p>
<p>Vitamina B₈ Biotina</p>	<p>Es un coenzima que participan en la transferencia de grupos carboxilo (-COOH).</p> <p>Interviene en las reacciones que producen energía y en el metabolismo</p>	<p>Dermatitis, dolores musculares, anemia, aumento de colesterol en</p>	<p>Hortalizas de hojas verde oscuro, cereal, carne,</p>

	<p>de los ácidos grasos poliinsaturados.</p> <p>Es necesaria para el crecimiento y el buen funcionamiento de la piel y sus órganos anexos (pelo, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas) así como para el desarrollo de las glándulas sexuales.</p>	sangre.	pescado.
<p>Vitamina B₅</p> <p>Ácido Pantoténico</p>	<p>Forma parte de la Coenzima A, que actúa en la activación de ciertas moléculas que intervienen en el metabolismo energético.</p> <p>Necesaria para la síntesis de hormonas anti estrés (a partir del colesterol).</p> <p>Para la síntesis y degradación de los ácidos grasos.</p> <p>Para la formación de anticuerpos y para la biotransformación y destoxificación de las sustancias tóxicas.</p>	<p>Síndrome de los "pies ardorosos" (dolores, quemazón y palpitación de los pies).</p> <p>Alteraciones nerviosas y circulatorias.</p>	<p>Carne, cereal de grano, leguminosas.</p>

Existen otras sustancias que reúnen rasgos y características que las asemejan a aquellas e incluso se han conceptualizado como vitaminas, sin embargo para diversos autores son consideradas como “NO VITAMINAS”, tales son:

- ↳ Vitamina P (Bioflavonoides), es un grupo de compuestos semejantes por su acción biológica y estructura, influye en las reacciones de oxidación-reducción, inhibe la actividad de la hialuronidasa lo que contribuye al mantenimiento de la permeabilidad normal de la pared de los vasos sanguíneos.
- ↳ Vitamina B₁₃ (Ácido orótico), es antecesor del uracilo y la citosina por lo que interviene en la biosíntesis de nucleótidos pirimídicos y con ello en la síntesis de ácidos nucleicos.
- ↳ Vitamina B₁₅ (Ácido pangámico), figura convencionalmente entre las vitaminas pero su desconoce su necesidad por el organismo humano, no obstante posee diversas propiedades valiosas por lo cual se emplea en la medicina y en la práctica deportiva. La presencia de grupos metílicos combinados con nitrógeno en la estructura de esta vitamina, ejerce una influencia positiva en el metabolismo lipoico. Estimula la respiración a nivel de tejidos, aumenta la eficacia en la utilización del oxígeno por los tejidos, especialmente si tal gas llega a escasear a consecuencia del stress deportivo, estimula la producción de hormonas esteroidales de la corteza suprarrenal.
- ↳ Vitamina B₁₇ (Amigdalina), Es también conocida con término Laetrile que se deriva de los términos Laevorotatory y Mandelonitrile y se usa para describir una forma purificada artificialmente de la Amigdalina química⁵⁹, por su parte el término Vitamina B₁₇ se le dio a laetrile por ET Krebs Jr, pero no ha sido aprobada por el Comité de Nomenclatura del Instituto Americano de Vitaminas de Nutrición. La vitamina B₁₇, tampoco es aceptada por muchos autores como vitamina, la misma es una sustancia de origen natural a la que se le han atribuido propiedades anti cancerígenas, aunque su utilidad es

⁵⁹ Un glucósido cianogénico (un compuesto vegetal que contiene azúcar y produce cianuro de hidrógeno) que se encuentra en las fosas de muchas frutas y nueces crudas. en otras plantas, como habas, trébol y sorgo.

realmente controversial. (PDQ Integrative, Alternative and Complementary Therapies Editorial Board, 2017; Day, 1999)

Es un compuesto formado de nitrilosida, en esencia es un glucósido cianogénico derivado del aminoácido fenilalanina que contiene Ácido cianhídrico y Benzaldehído (ambos tóxicos) pero es estable químicamente y no tóxica como compuesto general. (Gutiérrez Hernández, y Beltrán, 2011)

Se plantea que la acción anticancerígena de la amígdalina consiste que la Vitamina B₁₇ está formada básicamente por dos compuestos: cianuro y benzaldehído; cuando la Vitamina B₁₇ entra al nuestro organismo es metabolizada por las enzimas Rhodanasas⁶⁰ y convertida en thiocyanate y ácido benzoico, pero cuando la Vitamina B₁₇ entra en contacto con células cancerígenas —las cuales no tienen enzimas Rhodanasas que metabolicen esta vitamina— se combinan las enzimas B-Glucosidasas⁶¹ con el Cianuro y el Benzaldehído formando un compuesto que destruye las células cancerígenas. Este proceso es totalmente selectivo, respetando células sanas y atacando solamente a células cancerígenas, se plantea que necesita zinc para ser transportada a los tejidos, por lo que una deficiencia en los niveles de zinc en la dieta llevaría a una menor distribución de esta vitamina, además se encontró que había beneficios adicionales si se combinaba con un programa nutricional con niveles adecuados de Vitaminas A, B, C y minerales como selenio, magnesio y enzimas pancreáticas. (Gutiérrez Hernández, I. y Beltrán, C, 2011; Day, Phillip, 1999; PDQ Integrative, Alternative and Complementary Therapies Editorial Board, 2017)

Coenzimas.

Las coenzimas son sustancias orgánicas de bajo peso molecular y propiedades fisicoquímicas específicas, no forman parte de la cadena polipeptídica enzimática, pero actúan con ella en la consecución de la reacción catalítica. Tienen la capacidad

⁶⁰ Enzimas que se produce en todas la células corporales con excepción de las células cancerígenas.

⁶¹ Enzimas que se producen sólo en células neoplásicas.

de transportar electrones, átomos o grupos funcionales de una reacción catalítica a otra.

Su modo de actuación se esquematiza del siguiente modo:

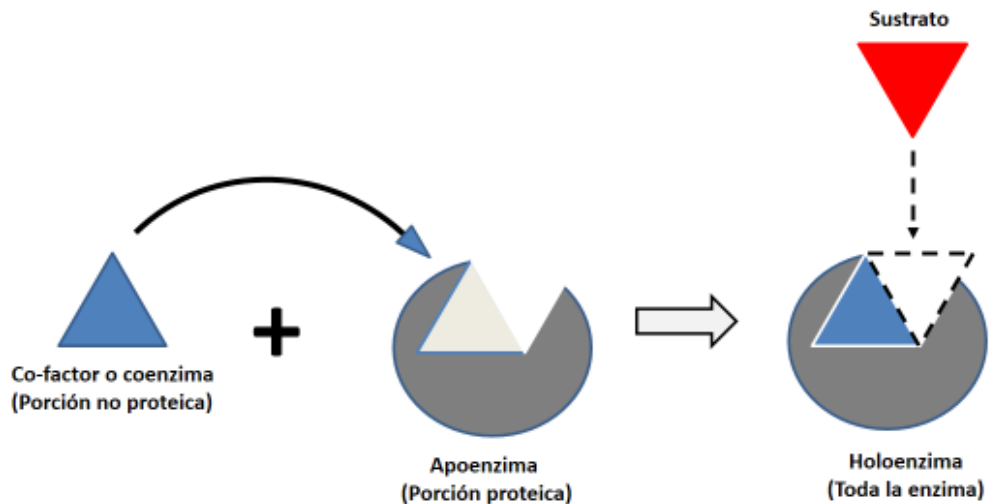


Figura 55. Modo de actuación del cofactor. Fuente: Elaboración de los autores.

Los cofactores enzimáticos del tipo de las coenzimas en su generalidad derivan de las vitaminas, hecho que destaca el valor biológico de estas últimas, considerando que su deficiente incorporación al organismo afecta cualquiera de las etapas metabólicas en que intervienen, sin embargo, si bien en la porción vitamínica de la coenzima radica el grupo funcional específico de la propia coenzima, no todas las vitaminas contribuyen a la función catalítica, del mismo modo que no todas las coenzimas contienen una vitamina en su estructura. Incluso se acepta que solo las vitaminas del complejo B, la vitamina C y la vitamina K adquieren su carácter de cofactor al ser reducidas en las reacciones redox y de este modo pueden participar en las reacciones metabólicas.

A la par, una segunda consideración en relación a las reacciones metabólicas es que además del cofactor puede intervenir un componente denominado grupo prostético, que con carácter no aminoacídico se enlaza de modo covalente con el grupo proteico principal representado por la apoenzima de las heteroproteínas o proteínas conjugadas, tal enlace covalente lo diferencia del cofactor vitamínico que al ligarse a la citada apoenzima lo realiza de forma no covalente.

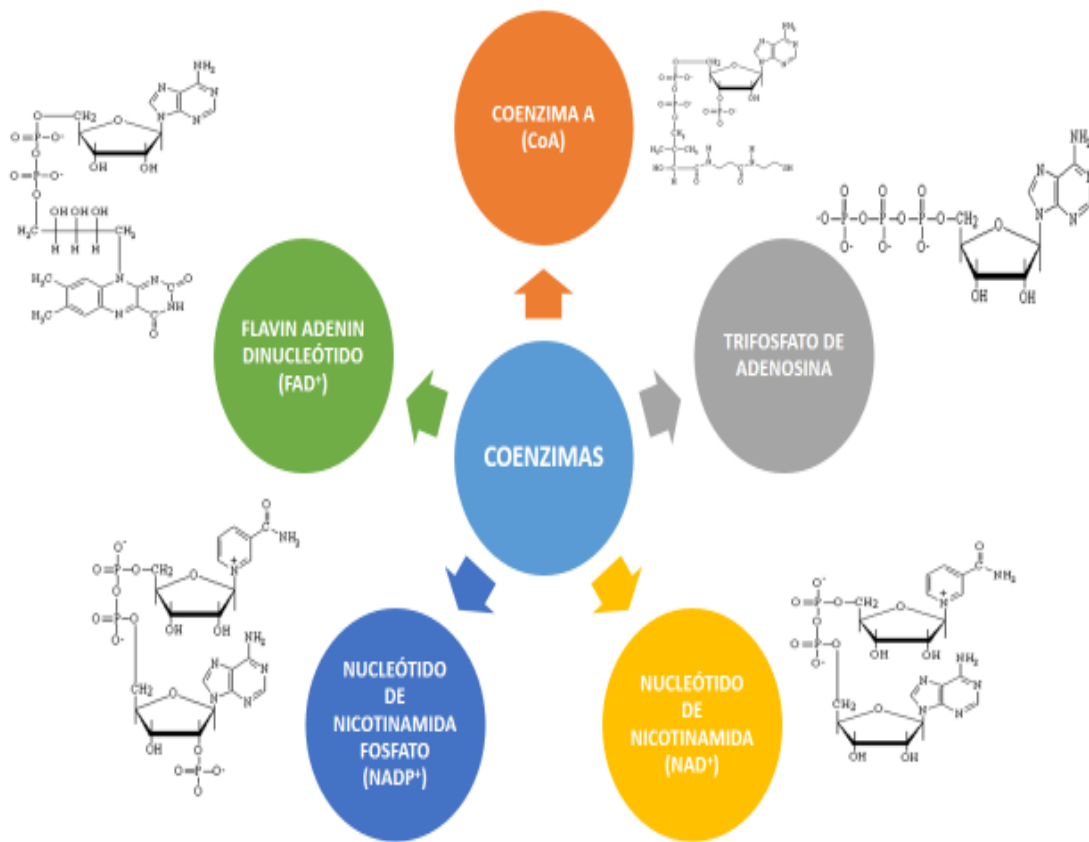


Figura 56. Diferentes tipos de coenzimas. Fuente: Elaboración de los autores.

Por ejemplo,

- a) El pirofosfato de tiamina (TPP), derivado de la Vitamina B₁ (Tiamina) interviene como cofactor de enzimas del tipo de la piruvato y α -cetoglutarato deshidrogenasas; así como con deshidrogenasas de cetoácidos provenientes de aminoácidos de cadena ramificada (aminoácidos leucina, isoleucina y valina) que conducen a la secuencia de reacciones químicas de oxidación desde la glucosa hasta la síntesis de piruvato y luego el Acetil CoA, interviniendo incluso en reacciones propias del ciclo de Krebs, todos momentos decisivos de la utilización oxidativa de diferentes sustratos, sin descontar que es cofactor de la transcetolasa en la vía de las pentosas y de las

carboxilasas, por lo que las limitaciones de esta vitamina comprometen la generación de energía en la célula con empleo del sustrato glucosa.

- b) La vitamina B₂ o riboflavina, constituye el precursor de flavín mononucleótido (FMN) y del flavín dinucleótido (FMD), grupos prostéticos de las flavoproteínas.
- c) La vitamina B₃, niacina, factor PP, ácido nicotínico o nicotinamida, es el precursor de las coenzimas NAD⁺ y NADP⁺, en realidad no es una vitamina dado que puede ser sintetizada a partir del aminoácido esencial triptofano (60 mg de triptofano = 1 mg de niacina). Su acción como cofactor es la de aceptor de electrones o donante de H⁺ en reacciones redox relacionadas con la respiración celular por tanto en la producción de energía química, además interviene en la reparación del ADN y la eliminación de tóxicos.

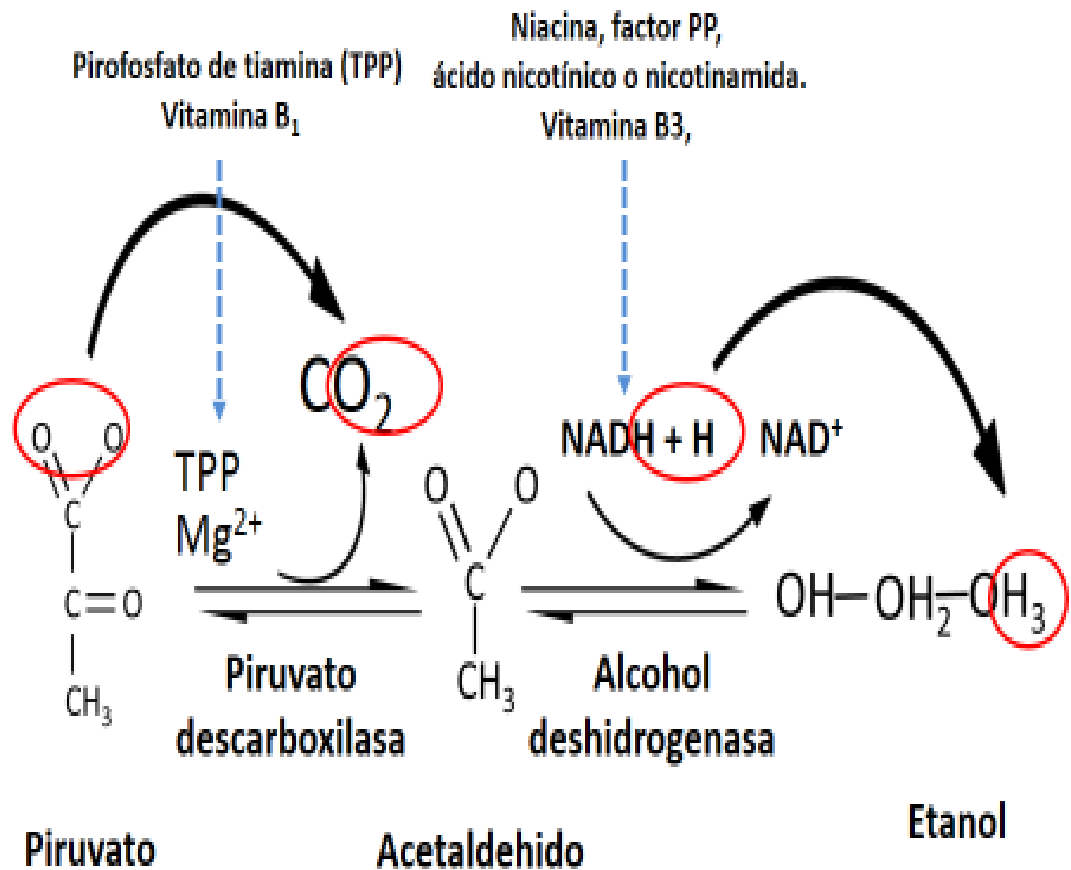


Figura 57. Acción de la tiamina (B1) y la niacina (B3) en reacciones redox.

Descarboxilación oxidativa del Ácido Pirúvico

El Ácido Láctico, producto final de la Glucólisis anaerobia, carece de la capacidad funcional de continuar, por sí mismo, en el proceso de degradación oxidativa con presencia de oxígeno o tercera fase del metabolismo, por lo que se requiere su transformación a ácido pirúvico.

En condiciones aerobias el ácido láctico se oxida y se transforma en ácido pirúvico, en una reacción reversible, esta última forma tiene la capacidad de atravesar la membrana mitocondrial hasta llegar a su matriz, lugar donde reinicia un proceso oxidativo con aportaciones de energía denominado descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico.

El ácido pirúvico (también conocido como ácido α -Cetopropanoico o ácido oxopropanoico) es un líquido incoloro, de olor fuerte (parecido al ácido acético) y picante, su fórmula química es CH_3COCOOH . Se considera miscible en agua y soluble en etanol y dietiléter. En condiciones fisiológicas celulares el ácido pirúvico se encuentra ionizado (anión carboxilato del ácido pirúvico), de manera que resulta más correcto hablar, en estas condiciones de piruvato en lugar de pirúvico.

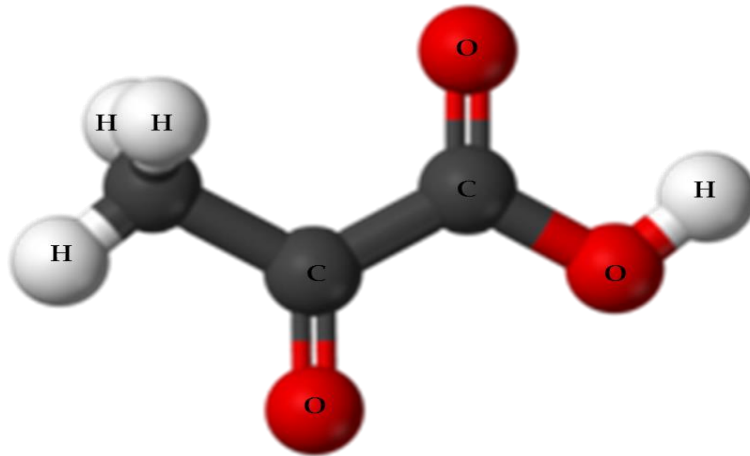
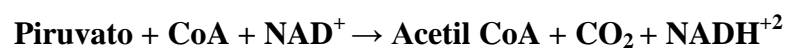


Figura 58. Estructura del Ácido Pirúvico. Fuente: Elaboración de los autores.

Este ácido se considera un metabolito intermediario, pues resulta de la degradación de todas las biomoléculas (glúcidos, lípidos y proteínas), aunque en especial de los glúcidos y se rinde como producto final de la glucólisis anaeróbica, además también participa en la síntesis de aminoácidos (alanina), ácidos grasos y de esteroides.

De forma general, el ácido pirúvico se incorpora a la mitocondria de todas las células del organismo y por la acción del complejo multienzimático de la piruvato deshidrogenasa, enzima de cinco reacciones secuenciales altamente exergónicas, pierde un carbono y genera una molécula de CO_2 , para transformarse en otro intermediario metabólico de gran importancia, el Acetil CoA, con liberación además de un NADH^{+2} .

La reacción global del proceso puede describirse del siguiente modo:



La enzima piruvato deshidrogenasa es un complejo que contiene tres enzimas y utiliza cinco coenzimas:

- E1. Enzima Piruvato deshidrogenasa
- E2. Enzima Lipoil-transacetilasa
- E3. Enzima Dihidrolipoamida deshidrogenasa
- Enzima Piruvato deshidrogenasa - TPP (Tiamín pirofosfato)
- Enzima Lipoil-transacetilasa - Lipoamida
- Enzima Dihidrolipoamida deshidrogenasa - FAD
- CoA-SH
- NAD⁺

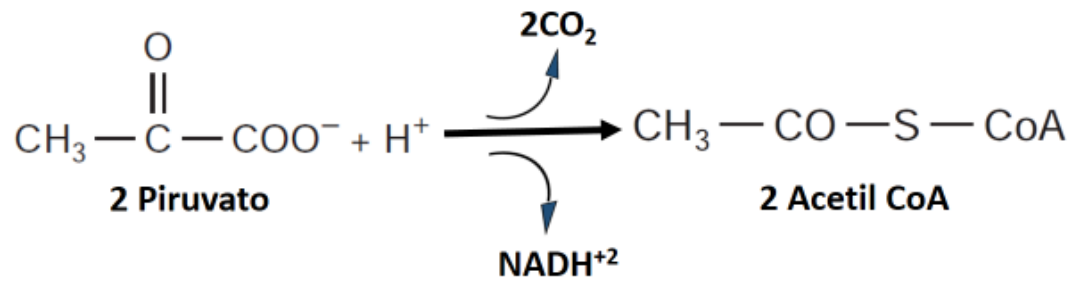
Reacciones de la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico.

El proceso se inicia con la descarboxilación del piruvato, bajo la acción de la piruvato deshidrogenasa, enzima que requiere de la coenzima tiamín-pirofosfato (TPP) para segregar el grupo carboxilo del piruvato y liberación como molécula de dióxido de carbono, además de formación del hidroxietil-TPP, molécula de dos carbonos, para posteriormente por la acción de la dihidrolipoil-transacetilasa que tiene unida la lipoamida, el hidroxietilo se oxida a acetilo, desprendiéndose el TPP a la par que el puente disulfuro de la lipoamida se reduce a dihidro-lipoamida, ésta resulta acetilada y se obtiene acetil-hidro-lipoamida o acetil lipoato.

Seguidamente el grupo acetilo de la acetil-lipoamida (enlace tío-acilo) se transfiere a la CoA-SH, para formar Acetil-S-CoA. La lipoamida queda reducida como dihidro-lipoamida (ácido lipoico reducido), esta reacción es catalizada por la enzima dihidrolipoil-transacetilasa, por último, la dihidrolipoil-deshidrogenasa es una flavoenzima, que actúa sobre el ácido lipoico reducido transfiriendo los H al FADH₂ que se oxidará después cediendo los H al NAD (coenzima soluble) que se reduce a NADH + H⁺, en esta reacción.

La pérdida del hidruro (H⁻) formalmente parte del ácido pirúvico original y transferido al azufre del grupo prostético, así como la pérdida de CO₂, dan nombre a esta reacción: descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico. Proceso en el que

dos moléculas de ácido pirúvico se transforman en dos de Acetil CoA, se liberan dos átomos de carbono como dióxido de carbono y se obtienen dos NADH^{+2} .



El NADH^{+2} obtenido en esta reacción pasa a la cadena de transporte electrónico acoplado a la fosforilación oxidativa para liberar energía metabólica en forma de ATP.

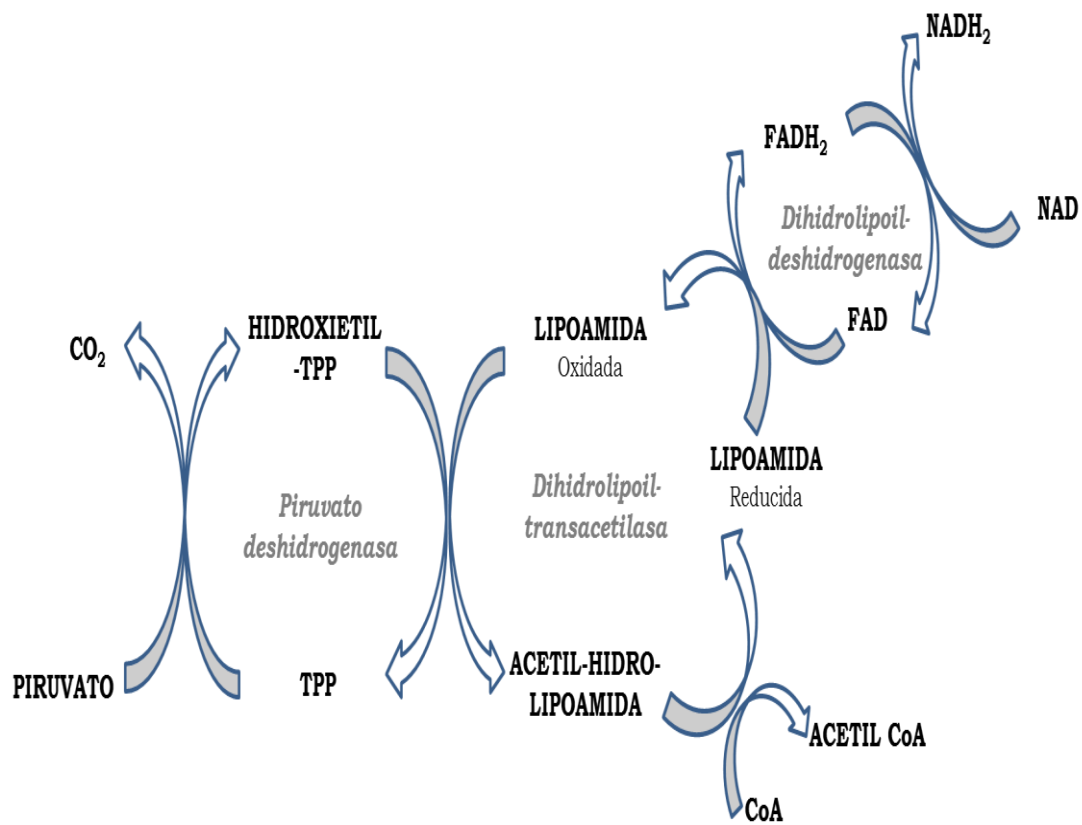


Figura 59. Descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico. Fuente: Elaboración de los autores.

Acetil CoA

El Acetil Coenzima A o Acetil-CoA es un compuesto orgánico considerado un metabolito intermediario común de gran importancia para el organismo, con utilidad tanto en las rutas catabólicas como anabólicas. Es la vía de incorporación al Ciclo de Krebs de los glúcidos y los ácidos grasos, así como de algunos aminoácidos y utilizado en la síntesis de glucosa en la gluconeogénesis, así como es imprescindible en la biosíntesis de ácidos grasos, colesterol, algunos aminoácidos y del neurotransmisor acetilcolina, es utilizado también en la formación de cuerpos cetónicos.

El Acetil-CoA molécula clave del metabolismo se encuentra constituido por un grupo acetilo de dos carbonos (CH₃CO), unidos por enlace tioéster a la Coenzima A⁶², derivada de la vitamina B5 o Ácido pantoténico y de la Cisteína. Su fórmula general:



⁶² Coenzima A: descubierta por Feodor Lipman bioquímico alemán en 1951, se considera un transportador universal de grupos acetilo y también de otros restos de cadenas más largas que se unen a la CoA por medio de un enlace tioéster.

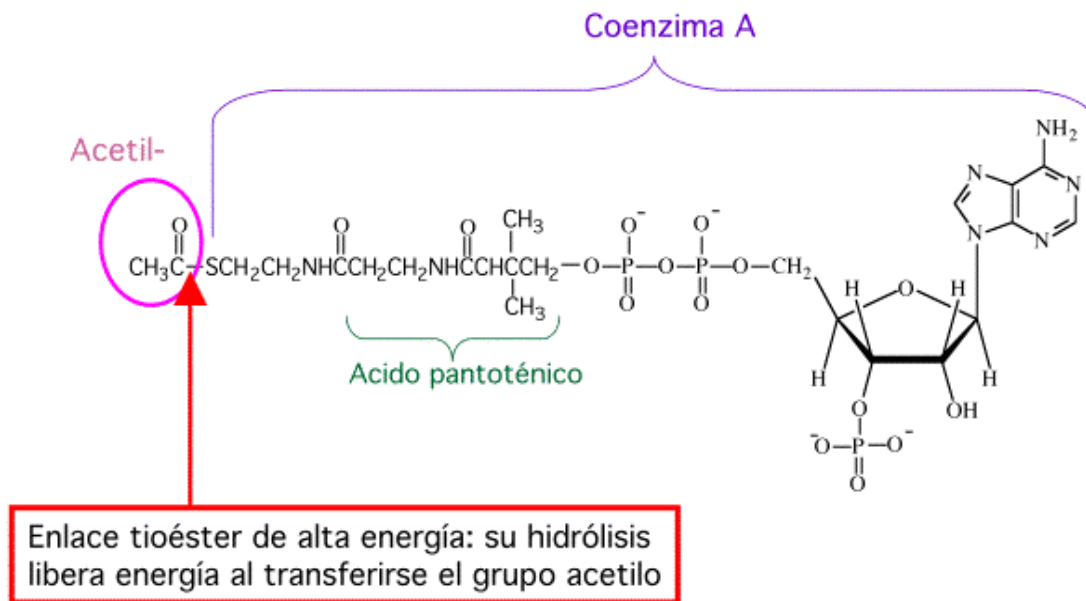


Figura 60. Acetil CoA. Tomado de (Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Biología, 2013.

El Acetil-CoA se produce fundamentalmente en la matriz mitocondrial como resultado del metabolismo de los glúcidos, los ácidos grasos y en menor medida de los aminoácidos a través de los procesos de la glucólisis, la β -oxidación de los ácidos grasos y en la degradación de los aminoácidos de cadena ramificada, de esta forma participa como metabolito intermediario que interconecta la segunda y la tercera fase del metabolismo celular, permitiendo la degradación total de las biomoléculas al insertarse en el ciclo de los Ácidos tricarbóxicos.

- ☞ El ácido pirúvico obtenido de la glucólisis aeróbica se transforma en Acetil-CoA en el proceso de descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico catalizada por el complejo enzimático de la piruvato deshidrogenasa, obteniéndose además como resultado final de esta reacción CO_2 y NADH^{+2} .
- ☞ Los ácidos grasos libres son degradados por el proceso de β -oxidación de los ácidos grasos y son transformados en Acil-CoA, por cada dos átomos de carbono del ácido graso se obtiene una molécula de este metabolito intermediario.

- ☞ Los aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina e isoleucina) al degradarse también son de fuente para la producción de acetil-CoA al ser transformados por transaminación en α -cetoácidos de cadena ramificada.
- ☞ También en determinadas condiciones (hipoxia) o en caso de problemas en la producción de Acetil-CoA mitocondrial, se produce Acetil-CoA en el citosol a partir de la glutamina o del el acetato, por acción de la acetil-CoA sintasa.

El Acetil CoA, además es utilizado en procesos de biosíntesis como sustrato para la obtención de nuevas sustancias como son la acetilcolina, glucosa o glucógeno, ácidos grasos, esteroides, colesterol, melatonina. Y además de su importante función en el metabolismo como intermediario metabólico es utilizado en otro grupo de reacciones como molécula señalizadora.

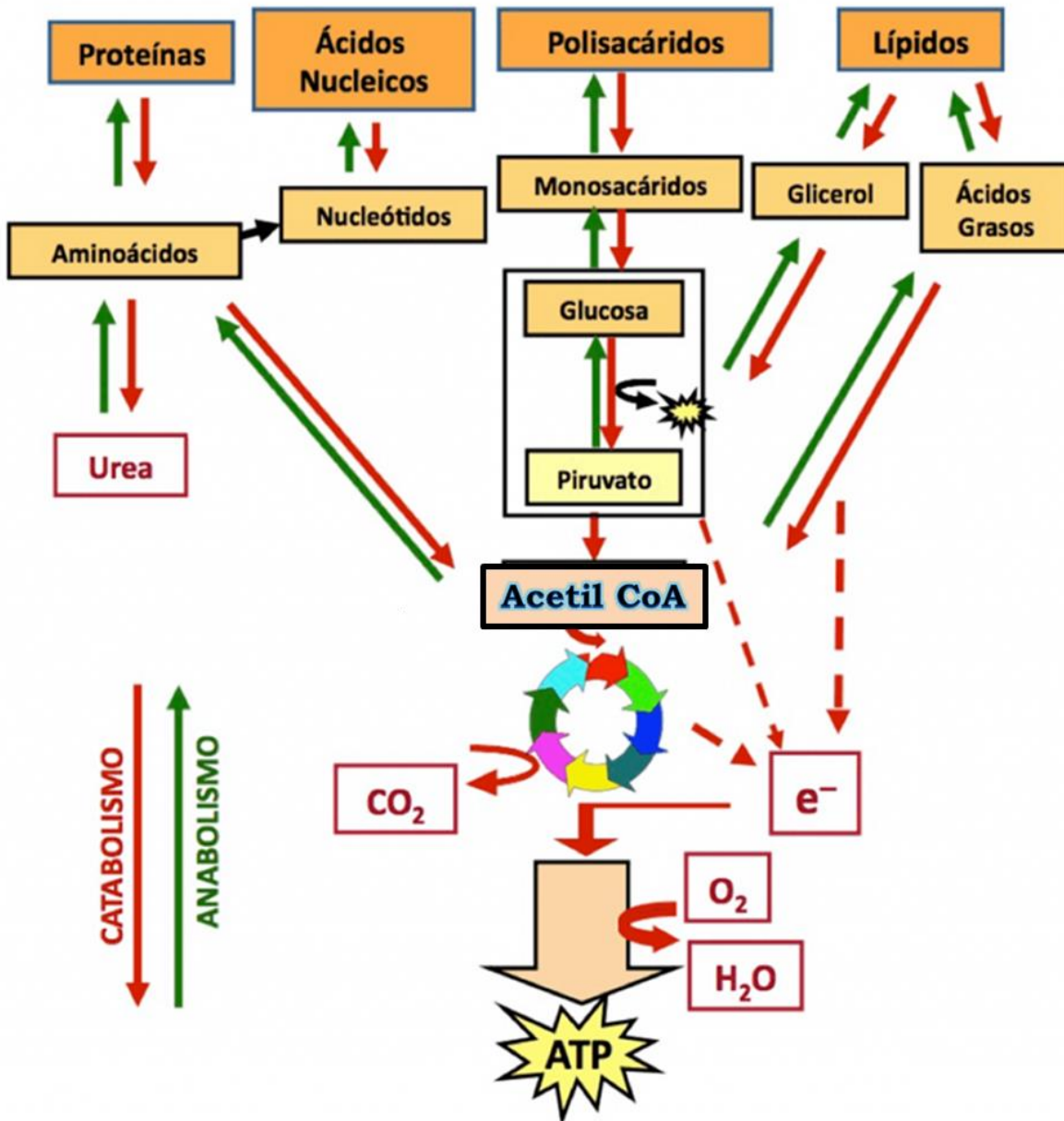


Figura 61. Papel del Acetil CoA en el metabolismo. Fuente: adaptado de curiosoando.com, 2018.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DEL CAPÍTULO I

- Alberro, R., Sans, A. y Playán, J. (2004). Metabolismo en el ayuno. *Endocrinol Nutr*, 51(4), 139 - 148.
- Botella Cádenas, T. (2015). *Del ADN a las proteínas. El ADN como material hereditario*. Recuperado de slideplayer: <https://slideplayer.es/slide/10702890/>
- Cardella Rosales, L. y. (2007). Capítulo 71. Proteínas en la dieta humana. En L. Cardella Rosales, *Bioquímica Médica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Casales Angosto, M. y Doadrio Villarejo, A. L. (2013). *Lipogénesis y Termogénesis: Participación de la Mitocondria en la Obesidad*. Recuperado de www.analesranf.com:
<http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/1496/1559>
- Cascales Angosto, M. (2016). *Lipogénesis de novo a partir de la fructosa*. Recuperado de Lipogénesis “de novo” y termogénesis: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/1571-6440-1-PB.pdf>
- curiosoando.com. (22 de agosto de 2018). *¿Cuáles son las funciones de las mitocondrias?* Recuperado de [curiosoando.com](https://curiosoando.com/cuales-son-las-funciones-de-las-mitocondrias):
<https://curiosoando.com/cuales-son-las-funciones-de-las-mitocondrias>
- Day, Phillip. (1999). La increíble historia de la vitamina B-17. En P. Day, *Cáncer: por qué todavía estamos muriendo por conocer la verdad* (pág. 204). London: Credence Publications.
- Fernandes, A. (9 de septiembre de 2018). *Descarboxilación*. Recuperado de Knaow. Enciclopedia temática: <http://knoow.net/es/ciencias-tierra-vida/biologia-es/descarboxilacion/>
- García de Lorenzo y Mateos, A y Rodríguez Montes, J. A. (2013). Metabolismo en el ayuno y la agresión. Su papel en el desarrollo de la desnutrición relacionada con la. *Nutrición Hospitalaria*, 6(1), 1 - 9.
- García Luna, P. y. (2007). Evaluación de la absorción y metabolismo intestinal. *Nutrición Hospitalaria*, 22(2), 5-13.

- Gil Corbalán, M. A., Bañon Arias, S., & Laencina Sánchez, J. y. (2004). Oxidación del colesterol en carne y derivados: factores que determinan su formación. *Anales de Veterinaria de Murcia*, 20, 21-34.
- Goldberg, A. C. (2018). *Generalidades sobre el metabolismo de los lípidos*. Recuperado de Manual MSD. Versión para profesionales: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-endocrinos-y-metab%20licos/trastornos-de-los-l%20pidos/generalidades-sobre-el-metabolismo-de-los-l%20pidos>
- Gutiérrez Hernández, I. y Beltrán, C. (2011). Alternativa contra el cáncer. La amigdalina, o vitamina B17, contiene propiedades. *La gaceta del CUSur*, 3.
- Herráez, A. (s.f.). *Sistemas de lanzadera entre citosol y mitocondria*. Recuperado de biomodel.uah.es: <http://biomodel.uah.es/metab/lanza.htm>
- Illnait Ferrer, J. (2009). Estatinas, uso racional en el tratamiento de la dislipoproteinemia. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 2(25).
- Lehninger, Albert L., David L. Nelson, and Michael M. Cox. (2000). *Principios de Bioquímica*. Barcelona: Omega.
- Lekuona, I. (2014). *¿Como alcanzar los objetivos lipídicos? El tratamiento combinado de la hipercolesterolemia*. Recuperado de <http://www.svncardio.org>: <http://www.svncardio.org/svncardio/html/profesional/pdf/DOBLEMECANISMO2014.pdf>
- León Sanz, M. (2006). *Proteínas en nutrición artificial. Nutrición enteral*. Barcelona: EDIKAMED S.L.
- López, E, Muñoz, O. y Muñoz Martínez, E. (2014). SREBP-1c, ChREBP y LXR: Su influencia en el desarrollo del hígado graso no alcohólico. *Real Acad. Farm*, 80(1), 14-48.
- Maldonado Saavedra, O., Ramírez Sánchez, I., García Sánchez, J. R., Ceballos Reyes, G. M., & Méndez Bolaina, E. (2012). Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. *Rev. mex. cienc. farm*, 43(2).
- Menshikov, V.V y Volkov, N.I. (1990). *Bioquímica*. Moscú.

- Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., & Rodwell, V. W. (1988). *HARPER. Bioquímica Ilustrada*. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.
- Ordóñez Tirado, M. (13 de marzo de 2013). *Cuerpos cetónicos*. Recuperado de Biología 2: <http://bio2bachmr.blogspot.com/2013/03/cuerpos-cetonicos.html>
- PDQ Integrative, Alternative and Complementary Therapies Editorial Board. (15 de marzo de 2017). *Laetrile / Amygdalin (PDQ®). Versión Profesional de Salud*. Recuperado de PubMed Health: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032851/>
- Pérez, A y cols. (2011). *Regulación del metabolismo de los triglicéridos*. Recuperado de Bioquímica Médica: <https://bioquimicamedicam4.wikispaces.com/Regulaci%C3%B3n+del+Metabolismo+de+Triglic%C3%A9ridos>
- Riveros, M. J., Parada, A., & Pettinelli, P. (2014). Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. *Nutrición Hospitalaria*, 29(3).
- Sanhueza, J., Valenzuela, R., & Valenzuela, A. (2012). El metabolismo del colesterol: cada vez más complejo. *Grasas y Aceites*, 63(4), 373-382.
- Tema 18. *Lipoproteínas*. (2018). Recuperado de <http://www3.uah.es>: <http://www3.uah.es/mapa/seminarios/activos/Bioquimica%20Medica/Tema%2018/index.htm>
- Universidad de Alcalá. (2006). *TEMA 20-3.- Destino del grupo amino 2.- CICLO DE LA UREA: Reacciones y regulación*. Recuperado de BIOQUIMICA - 2º de Farmacia: http://www3.uah.es/bioquimica/Tejedor/bioquimica_quimica/tema20-3.htm
- Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Biología. (19 de mayo de 2013). *bioquimica2usc*. Recuperado de Tema 4: Orígenes metabólicos del Acetil-CoA: <http://bioquimica2usc.blogspot.com/2013/05/tema-4-origenes-metabolicos-del-acetil.html>
- Vega Acuña, M. (13 de noviembre de 2015). *Triacilgliceroles, fosfolipidos, biosintesis de acidos grasos*. Recuperado de slideshare.net:

<https://es.slideshare.net/darkamco/21-triacilglicerol-fosfolipidos-biosintesis-de-acidos-grasos>

Vega Badillo, J. (2017). Alteraciones en la Homeostasis del colesterol hepático y sus implicaciones en la estatohepatitis no alcohólica. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 20(1), 50-65.

Velázquez Monroy, M. L y Ordorica Vargas. M. A. (julio de 2009). *Metabolismo de Lípidos*. Recuperado de Bioquímica: <http://www.bioquimica.dogsleep.net/Teoria/archivos/Unidad72.pdf>

Wimley, W. C. (9 de septiembre de 2013). *La membrana Plasmática*. Recuperado de www.wikillerato.org: http://www.wikillerato.org/La_membrana_plasm%C3%A1tica.html

CAPÍTULO II: TERCERA FASE DEL METABOLISMO

La glucosa es el combustible metabólico de mayor uso en la célula, y su forma de metabolismo depende de la disponibilidad de oxígeno en el organismo, así en diferentes casos su catabolismo ocurre en condiciones anaerobias o en condiciones aerobias. No es el único metabolito energético, también pertenecen a esta denominación los ácidos grasos y en último término las proteínas.

La degradación de los glúcidos en condiciones anaerobias tiene lugar por la vía glucolítica hasta rendir ácido láctico, excretado como sustancia de desecho o como sustrato para otras reacciones, considerando que el mismo tiene un carácter parcialmente reducido y por tanto es rico en energía todavía utilizable por la célula, por su parte, la degradación de las grasas y proteínas ocurre solamente en condiciones aerobias y al igual que la glucosa los productos finales de su degradación durante la segunda fase del metabolismo rinde metabolitos intermediarios con potencial energético suficiente para insertarse en la tercera y última fase del metabolismo y continuar su degradación.

La vía fundamental de inserción de estos metabolitos a la tercera fase metabólica es a través del Acetil CoA, este constituye un metabolito de coordinación entre procesos como la glucólisis, la β -oxidación de los ácidos grasos y el metabolismo catabólico de las proteínas que se inicia con el Ciclo de Krebs o Ciclo de los Ácidos tricarboxílicos y concluye con la cadena de transporte electrónico acoplada a la fosforilación oxidativa.

Así, si en el proceso de catabolismo de los glúcidos, lípidos y proteínas se emplea oxígeno, independiente de su tránsito por las etapas anteriores, se realiza otro conjunto de reacciones que concluyen con la conversión de los mismos a CO_2 y H_2O , con la producción de una elevada cantidad de ATP, enmarcándose estos procesos en

la respiración. Esta fase constituye la etapa final del metabolismo catabólico y es la fase de mayor obtención de energía metabólica en forma de ATP.

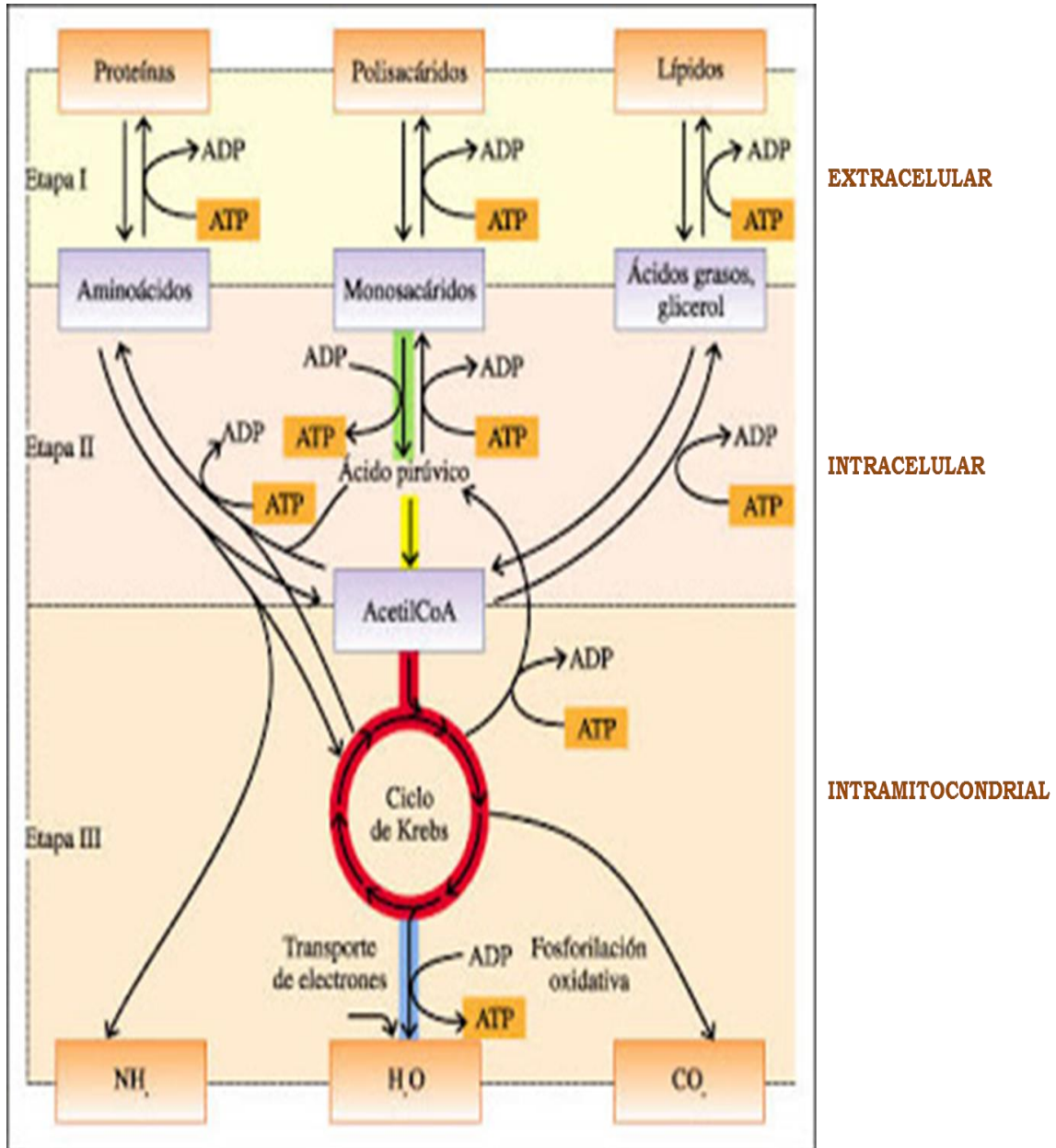


Figura 62. Fases del metabolismo. Fuente: adaptado de Giampiero, 2015.

El Ciclo de Krebs o Ciclo de los Ácidos Tricarboxílicos

El Ciclo de Krebs, ciclo de los ácidos tricarboxílicos o del ácido cítrico, debido a la forma cíclica en que es regenerado el ácido oxaloacético, es la vía final común del catabolismo celular, en el cual todas las moléculas de combustible metabólico sufren su degradación total como parte del proceso de respiración celular, proceso en el que se consume oxígeno (O_2) y se libera CO_2 , H_2O y ATP, y constituye una vía obligada para la posterior realización de los procesos de fosforilación del ADP a nivel de la cadena respiratoria.

Constituye una ruta anfibólica, en el sentido que en su condición catabólica (degradación) tiene lugar la oxidación de las biomoléculas orgánicas para la liberación de ATP, mientras que anabólica, al proveer (síntesis) los esqueletos carbonados para la biosíntesis de nuevas sustancias.

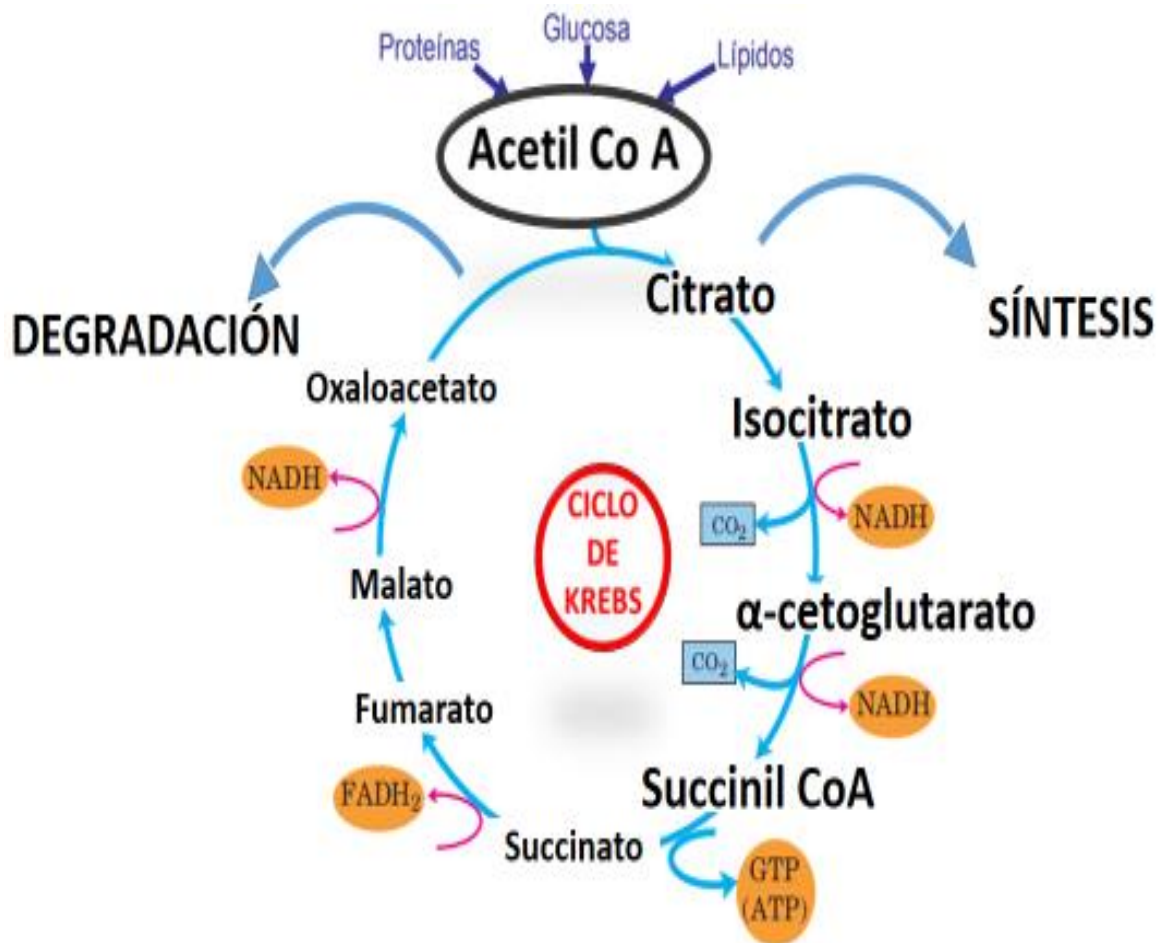


Figura 63. Anfibolismo del Ciclo de Krebs. Fuente: Elaboración de los autores.

Este ciclo se realiza en condiciones aeróbicas en las mitocondrias, específicamente en la matriz mitocondrial, debido a que la mayor parte de sus enzimas se localizan en la misma, localización que además comparte con la β-oxidación de los ácidos grasos, la oxidación de aminoácidos y reacciones de la síntesis de urea y grupos hemo, sin embargo, la principal función de este orgánulo citoplasmático es la oxidación de las biomoléculas energéticas y con ello la obtención de energía metabólica en forma de ATP en la fosforilación oxidativa acoplada a la cadena de transporte de electrones.



Figura 64. Mitocondria. El Ciclo de Krebs se realiza en la matriz del organelo. Fuente: Elaboración de los autores.

El Ciclo de Krebs debe su nombre al científico anglo-alemán Hans Adolf Krebs, que en 1937 describió esta ruta metabólica y obtuvo el Premio Nobel de Medicina en 1953. ES considerado una ruta central anfibólica de vital importancia para los organismos oxibióticos por constituir un punto de convergencia de productos intermediarios de la degradación de glúcidos, lípidos y proteínas, donde se produce su degradación total con liberación de energía metabólica en forma de ATP, además se obtienen precursores para la síntesis de los mismos.

Reacciones del Ciclo de Krebs

En el Ciclo de los Ácidos Tricarboxílicos tienen lugar un total de ocho reacciones que comienzan con el ácido oxaloacético, como sustancia inicial y producto final del mismo, Presenta un gran significado biológico, debido a que las deshidrogenaciones a favor del NAD y el FAD suministran sustratos de la fosforilación oxidativa acoplada a la cadena de transporte electrónico para la obtención de ATP.

El Acetil CoA constituye el eslabón de conexión entre los procesos de la segunda fase metabólica y esta etapa final de tal manera que en cada vuelta del ciclo una molécula de la misma es oxidada.

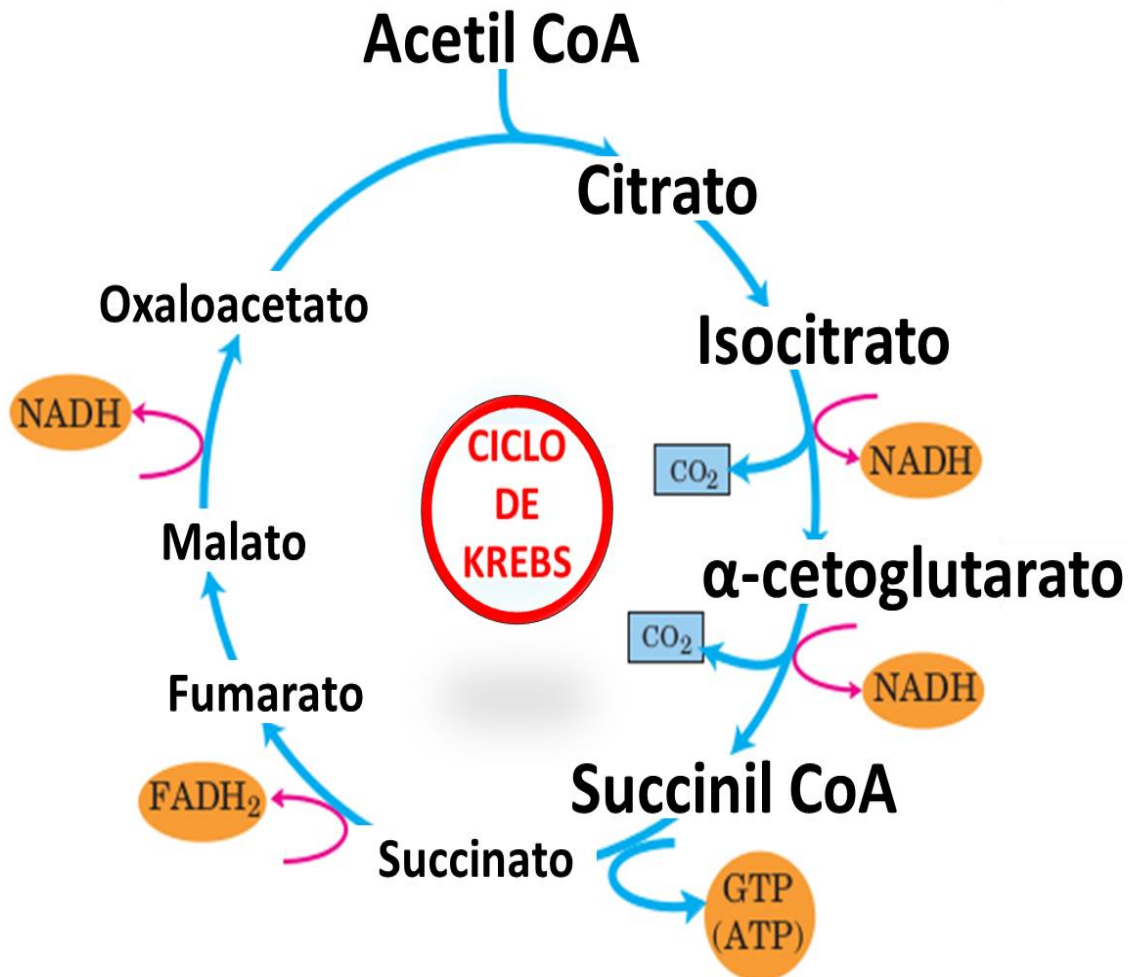


Figura 65. Reacciones del Ciclo de Krebs. Fuente: Elaboración de los autores.

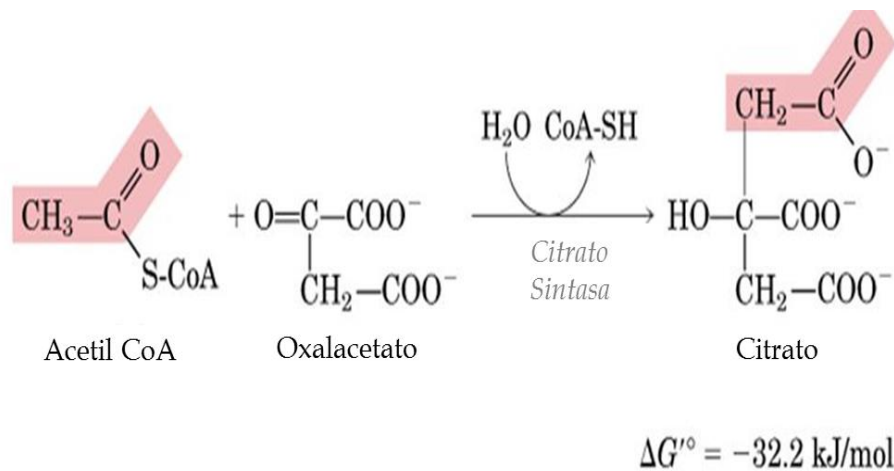
Primera reacción del Ciclo de Krebs

La primera reacción del Ciclo de Krebs es de condensación y comprende la unión del Acetil CoA con el Ácido oxaloacético para formar Ácido cítrico, con la consiguiente liberación de la Coenzima A, por medio de una molécula de agua que se une al acetilo para provocar la liberación de la Coenzima A. En esta reacción ocurre la

conversión de un ácido dicarboxílico (el oxaloacético) de cuatro átomos de carbono en un ácido tricarboxílico de seis átomos de carbono (ácido cítrico), la reacción es catalizada por la enzima Citrato sintasa y es irreversible donde ocurre la hidrólisis del enlace tioéster del Acetil CoA con liberación de energía en forma de calor.

En resumen:

- ↪ Condensación del Acetil-CoA con el Oxalacetato para dar lugar a citrato
- ↪ La reacción es catalizada por la enzima Citrato sintasa
- ↪ Es una reacción irreversible $\Delta G'^0 = -32.2 \text{ kJ/mol}$



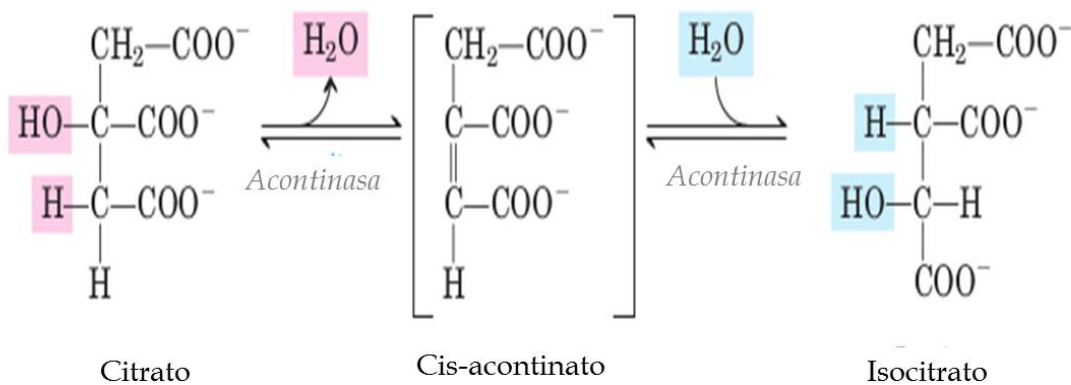
Segunda reacción del Ciclo de Krebs

La segunda reacción del ciclo es de isomerización, donde el ácido cítrico obtenido de la primera reacción o citrato de seis átomos de carbono se transforma en su isómero Isocitrato de seis átomos de carbono. Este es en realidad un proceso de dos pasos en el que primero ocurre una deshidratación donde se pierde una molécula de agua en el para formar ácido cis-aconítico, posteriormente se vuelve a añadir la molécula de agua y se forma Ácido isocítrico —un grupo OH se mueve del C₃ del ácido cítrico al C₄ del Isocitrato—, por eso, a veces describen al Ciclo de Krebs como una vía de

nueve pasos en lugar de los ocho, esta reacción es catalizada por la aconitasa y es reversible.

En resumen:

- ↪ Isomerización del Citrato en Isocitrato, con el cis-aconitato como intermediario
- ↪ La reacción es catalizada por la enzima Aconitasa
- ↪ Requiere de un centro ferro-sulfurado (no es una reacción redox)
- ↪ Es una reacción reversible $\Delta G^{\circ} = 13.3 \text{ kJ/mol}$



Tercera reacción del Ciclo de Krebs

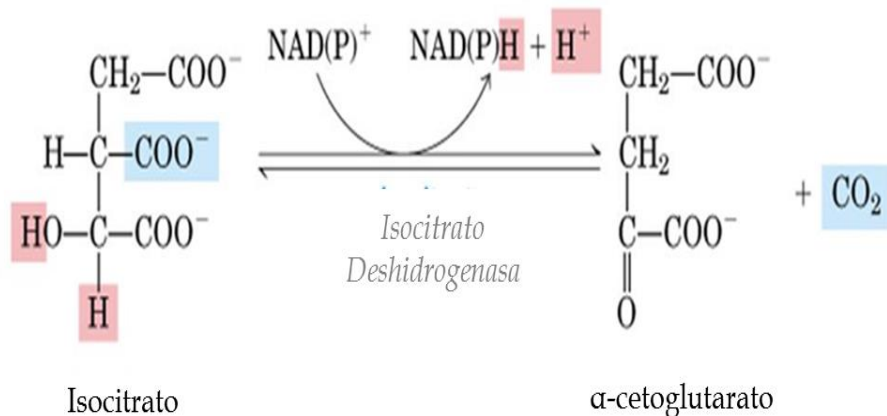
La tercera reacción del ciclo es de oxidación y descarboxilación (descarboxilación oxidativa), donde el Ácido isocítrico (seis átomos de carbono) es oxidado con separación enzimática de dos electrones y dos protones H^{+2} , por acción de la enzima Isocitrato deshidrogenasa⁶³ mitocondrial la que es dependiente del NAD^{+} y del Mn^{2+} o Mg^{2+} , los dos protones H^{+2} liberados del Ácido isocítrico son aceptados por el coenzima NAD^{+} (oxidado) que se reduce a la forma NADH^{+} , con lo que ocurre la conversión del Ácido isocítrico a Oxalsuccinato (intermediario). Sucesivamente, la presencia de un ión bivalente, que forma un complejo con los oxígenos del grupo

⁶³ La enzima isocitrato deshidrogenasa, es un importante regulador de la velocidad del Ciclo de Krebs.

carboxilo del carbono alfa, aumenta la electronegatividad de esa región molecular, lo que genera una reorganización de los electrones en la molécula, con la consiguiente rotura de la unión entre el carbono en posición gamma y el grupo carboxilo adyacente, produciéndose una descarboxilación, es decir se genera una molécula de CO₂, que conduce a la formación de α -cetoglutarato (cinco átomos de carbono), caracterizado por dos carboxilos en las extremidades y una cetona en posición alfa con respecto de uno de los dos grupos carboxilo. El α -cetoglutarato se considera un compuesto clave ya que no solo interviene en el metabolismo catabólico, sino que desempeña un importante papel en la síntesis y degradación de los aminoácidos.

En resumen:

- ↪ Descarboxilación oxidativa del Isocitrato para formar α -cetoglutarato, se libera CO₂ y NADH⁺
- ↪ Es catalizada por la enzima Isocitrato deshidrogenasa (IDH)
- ↪ Requiere de Ca⁺ o Mn⁺² o Mg²⁺ y NAD⁺
- ↪ Es una reacción irreversible $\Delta G'^{\circ} = -20.9$ KJ/mol



$$\Delta G'^{\circ} = -20.9 \text{ kJ/mol}$$

Cuarta reacción del Ciclo de Krebs

La cuarta reacción es similar a la anterior y comprende una descarboxilación oxidativa donde a partir del Ácido α -cetoglutarico se forma Succinil CoA. Esta reacción es catalizada por la enzima α -cetoglutarato deshidrogenasa u oxoglutarato deshidrogenasa, la misma en realidad es un complejo enzimático compuesto de tres enzimas diferentes:

Subunidad E1: Las dos α - Cetoglutarato deshidrogenasa.

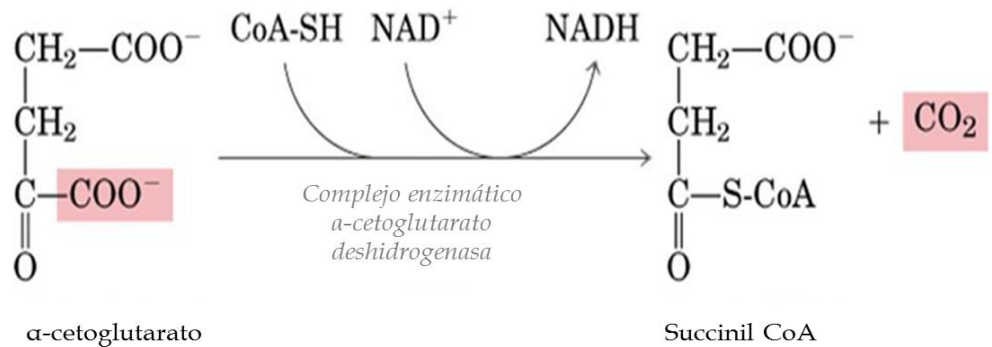
Subunidad E2: La Transuccinilasa

Subunidad E3: La Dihidrolipoamida deshidrogenasa.

Esta reacción puede ser considerada análoga a la descarboxilación oxidativa del Ácido pirúvico, en este caso, Ácido α -cetoglutarico (cinco átomos de carbono) se oxida, lo que reduce a la coenzima NAD^+ en NADH^+ y se libera una molécula de dióxido de carbono. La molécula de cuatro carbonos resultante se une a la Coenzima A y forma un compuesto inestable el Succinil CoA (cuatro átomos de carbono).

En resumen:

- ↪ Descarboxilación oxidativa del α -cetoglutarato para formar Succinil CoA, se libera CO_2 y NADH^+
- ↪ Es catalizada por el complejo de la α -cetoglutarato deshidrogenasa: E1 dos (α -cetoglutarato deshidrogenasa), E2 (dihidrolipoil transuccinilasa) y E3 (dihidrolipoil deshidrogenasa) idéntica al de la piruvato deshidrogenasa
- ↪ Requiere de las coenzimas FAD y NAD, además de CoA-SH, Lipoato, Ca^+
- ↪ Es una reacción irreversible $\Delta G'^0 = -33.5 \text{ kJ/mol}$



$$\Delta G'^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$$

Quinta reacción del Ciclo de Krebs

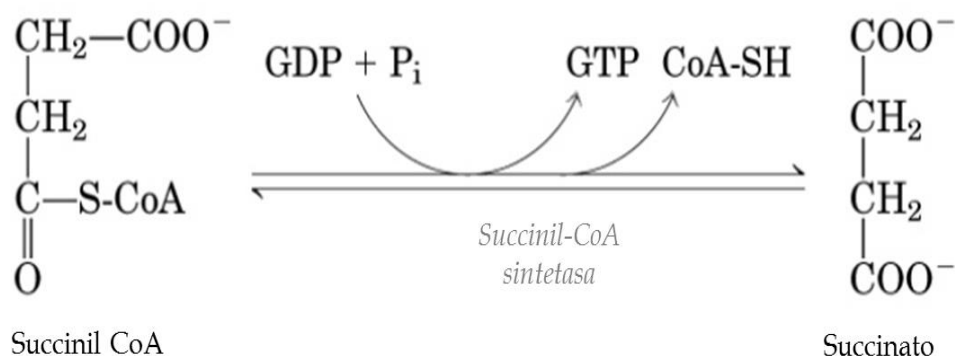
La quinta reacción del Ciclo de Krebs es de fosforilación, donde la energía contenida en el Succinil CoA (cuatro átomos de carbono) es liberada para formar GTP, la reacción es catalizada por la enzima succinil-CoA sintetasa que cataliza la síntesis de GTP⁶⁴. En esta reacción, el grupo fosfato libre actúa primeramente sobre la molécula de Succinil-CoA, lo que provoca la liberación de la Coenzima A y se genera un nuevo intermediario a alta energía, conocido como Succinil fosfato, posteriormente una histidina presente en el sitio catalítico remueve el fosfato de la molécula formando Succinato (cuatro átomos de carbono) como producto de esta reacción y fosfohistidina, el fosfato rápidamente se separa de la histidina y se une a la molécula de GDP para formar GTP.

En resumen:

- ↳ Fosforilación la energía del Succinil CoA sufre hidrólisis del enlace tioéster favoreciendo la síntesis de un enlace fosfoanhídrido del GTP y se obtiene Succinato.

⁶⁴ GTP es una molécula muy similar en estructura y propiedades energéticas al ATP, por lo que puede ser utilizado por las células de la misma manera y su papel en el Ciclo de Krebs es esencialmente trasladar grupos fosfato hacia el ATP, en una reacción catalizada por la enzima nucleósido difosfoquinasa.

- ↪ Es catalizada por la enzima succinil-CoA sintetasa indicando la participación de un nucleósido trifosfato.
- ↪ Requiere GDP.
- ↪ Es una reacción reversible $\Delta G'^{\circ} = -2.9 \text{ kJ/mol}$



$$\Delta G'^{\circ} = -2.9 \text{ kJ/mol}$$

La parte final del ciclo consiste en la reorganización de moléculas a cuatro átomos de carbono hasta la formación del oxalacetato, donde, el grupo metilo presente en el Succinato tiene que transformarse en un carbonilo, tal conversión ocurre mediante tres reacciones: una primera oxidación, una hidratación y una segunda oxidación. Estos tres pasos, además de regenerar oxalacetato, permiten la formación de FADH^{+2} y NADH^+ .

Sexta reacción del Ciclo de Krebs

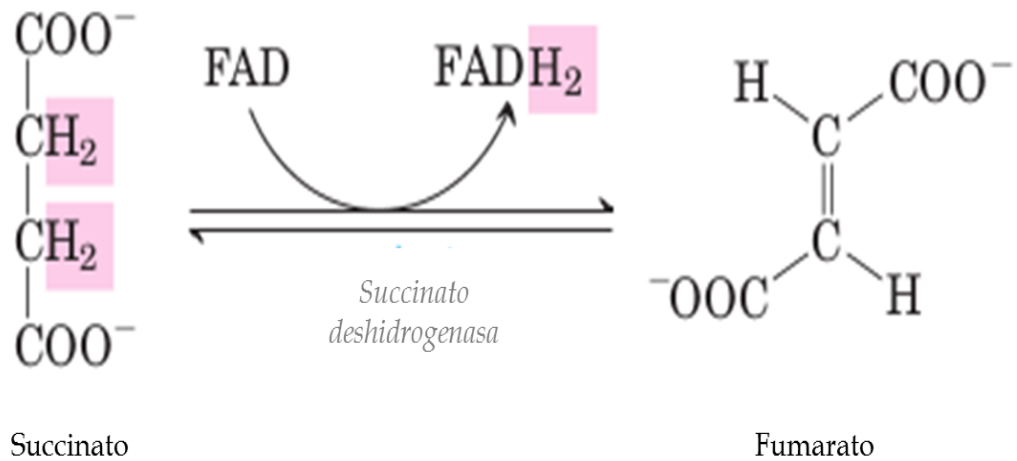
La sexta reacción del ciclo constituye la tercera deshidrogenación (oxidación). El Ácido succínico (cuatro átomos de carbono) se oxida y da lugar a la formación de Ácido fumárico (cuatro átomos de carbono), esta reacción es catalizada por la enzima succinato deshidrogenasa⁶⁵ que tiene como cofactor al FAD^+ y también es un

⁶⁵ El complejo enzimático de la Succinato deshidrogenasa es el único del ciclo que está asociado a la membrana mitocondrial de eucariotas, debido a que esta enzima también tiene participación en la Cadena de Transporte Electrónico.

complejo enzimático, es la única oxidación del ciclo que no utiliza al NAD^+ , en su lugar la deshidrogenación se produce por la participación de la coenzima FAD^+ .

En resumen:

- ↪ Oxidación del Ácido succínico para dar lugar a la formación del Fumarato.
- ↪ La enzima que cataliza la reacción es la Succinato deshidrogenasa (complejo II: succinato: quinona oxidoreductasas) proteína unida a la membrana interna mitocondrial.
- ↪ Requiere de FAD^+ y de agrupaciones Fe-Sulfurados.
- ↪ Es una reacción reversible $\Delta G'^0 = 0 \text{ kJ/mol}$.

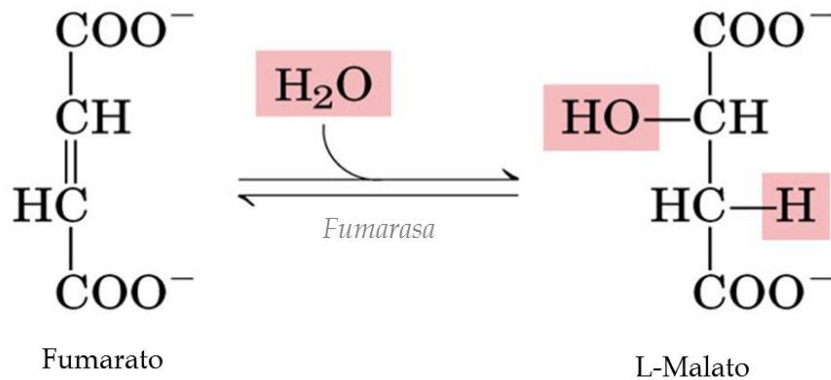


Séptima reacción del Ciclo de Krebs

La séptima reacción del ciclo consiste en una hidratación, donde el Fumarato (cuatro átomos de carbono) es transformado en Malato (cuatro átomos de carbono), con la intervención de la enzima Fumarasa, esta enzima provoca la adición de una molécula de agua en forma de OH al fumarato para dar lugar a la formación de la molécula L-Malato.

En resumen:

- ↪ Hidratación del doble enlace del fumarato a través de un estado de transición de un carbanión para formar L-Malato.
- ↪ Catalizada por la enzima Fumarasa.
- ↪ Es una reacción reversible $\Delta G'^{\circ} = -3.8 \text{ kJ/mol}$.



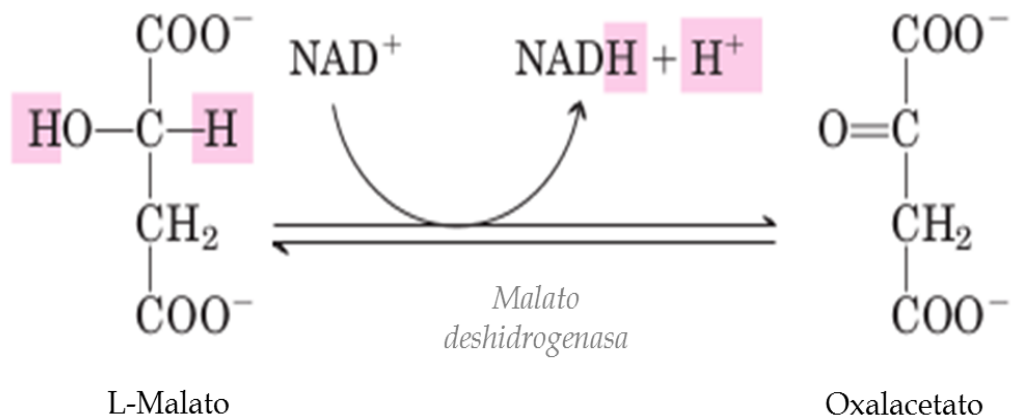
$$\Delta G'^{\circ} = -3.8 \text{ kJ/mol}$$

Octava reacción del Ciclo de Krebs

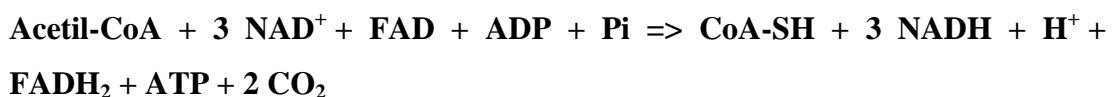
En una última reacción del ciclo se produce una deshidrogenación (oxidación) del Ácido málico (cuatro átomos de carbono) que se transforma en Ácido oxaloacético (cuatro átomos de carbono), por la acción de la enzima Malato deshidrogenasa, esta utiliza otra molécula de NAD^+ como aceptor de hidrógeno, produciendo NADH^+ , con este paso tiene lugar la regeneración del oxalacetato, reiniciándose de nuevo el ciclo.

En resumen:

- ↪ Oxidación del Malato a Oxalacetato, mediante la oxidación del grupo hidroxilo del malato para formar una cetona, interviene la enzima unido al NAD^+
- ↪ Catalizada por la enzima malato deshidrogenasa Requiere de NAD^+
- ↪ Es una reacción reversible



Al Ciclo de Krebs ingresa una molécula de Acetil CoA de dos átomos de carbonos y se combina con el Oxalacetato de cuatro átomos de carbono, se tiene como resultado la liberación de dos átomos de carbono en forma de CO_2 , estos pertenecientes al Oxalacetato y los dos carbonos del Acetil CoA formaran parte de la nueva molécula del Oxalacetato, que serán oxidados y liberados en las subsiguientes vueltas del ciclo en las dos descarboxilaciones que tienen lugar en las reacciones tres y cuatro, se genera además una molécula de GTP, tres coenzimas NADH^+ y una de FADH^{+2} que rendirán ATP en la Cadena de Transporte Electrónico acoplada a la Fosforilación Oxidativa. La reacción global del Ciclo de Krebs sería:



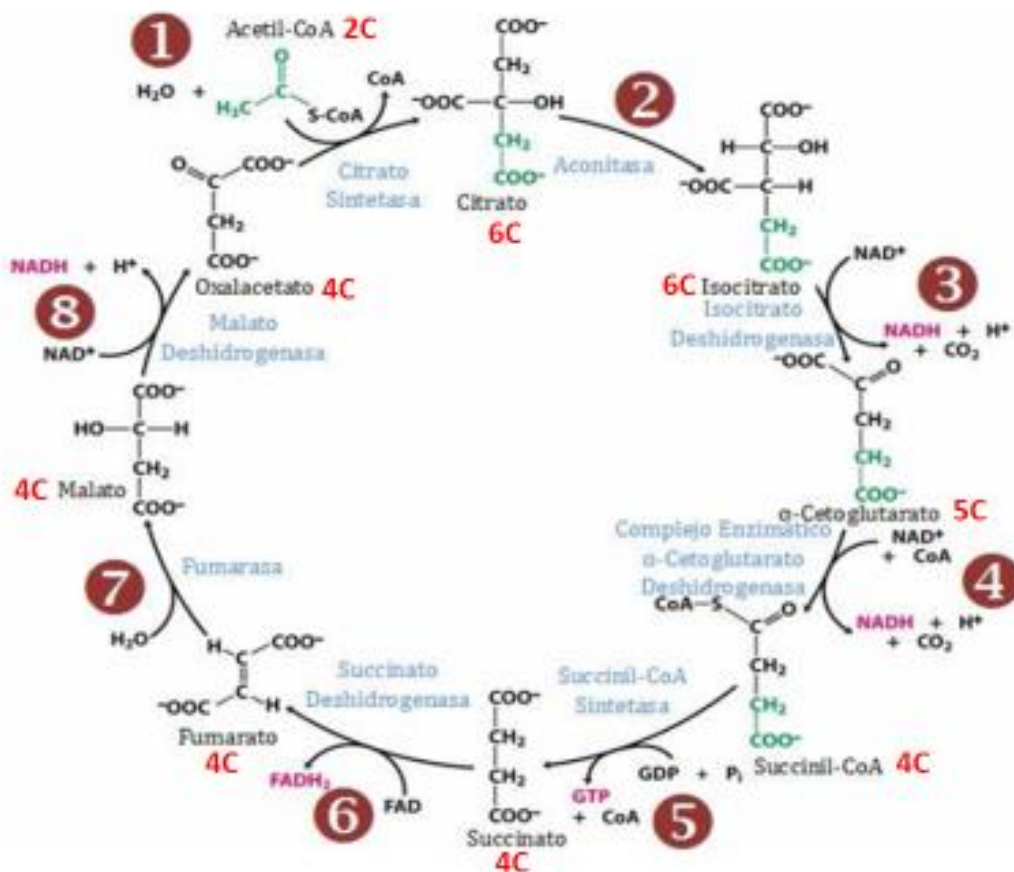


Figura 66. Ciclo de Krebs. Los números asociados a las reacciones representan las etapas por las que se transita. Fuente: Cátedra de Bioquímica. UNLaM, 201?.

Tabla 6. Cuadro resumen con las reacciones del Ciclo de Krebs. Fuente: Elaboración de los autores

REACCIÓN	SUSTRATO	ENZIMA	PRODUCTO	COFACTOR
1^{ra} Reacción condensación	Acetil CoA-Oxalacetato	Citrato sintasa	Citrato	H ₂ O
2^{da} reacción. Isomerización	Citrato	Aconitasa	Isocitrato	Centro Fe-S, H ₂ O
3^{ra} reacción. Descarboxilación oxidativa	Isocitrato	Isocitrato deshidrogenasa	α-cetoglutarato	NAD, H, ADP, Ca ⁺ y Mn ⁺² o Mg ²⁺
4^{ta} reacción.	α-	α-	Succinil CoA	CoA-SH,

Descarboxilación oxidativa	cetoglutarato	cetoglutarato deshidrogenasa		TTP- Lipoato, FAD, NAD, Ca⁺
5ta reacción. Fosforilación a nivel de sustrato	Succinil CoA	succinil-CoA sintetasa	Succinato	GDP y Fosfato
6ta reacción. Oxidación	Succinato	succinato deshidrogenasa	Fumarato	FAD
7ma reacción. Hidratación	Fumarato	Fumarasa	Malato	H₂O
8va reacción. Oxidación	Malato	Malato deshidrogenasa	Oxalacetato	NAD

Regulación del ciclo de Krebs

Mecanismos de regulación del Ciclo de Krebs

- ↪ Disponibilidad de sustrato
- ↪ Inhibición por producto
- ↪ Inhibición competitiva por retroalimentación de los intermediarios que se localizan más adelante a lo largo del ciclo
- ↪ Modificación covalente (isocitrato deshidrogenasa se regula por fosforilación)

Regulación de la enzima Citrato sintasa

- ↪ La actividad de este enzima varía en función de la concentración de sustratos (Oxalacetato y Acetil-CoA) disponibilidad de sustrato.
- ↪ El citrato es un inhibidor competitivo, así como el Succinil-CoA (por retroalimentación), además es inhibida por el NADH, y por el ATP.

Regulación de la enzima Isocitrato deshidrogenasa

- ↳ Por modificación covalente: la fosforilación del residuo SER113 (sitio activo) inactiva el enzima
- ↳ Por alosterismo modulador positivo es el ADP

La enzima es activada por Ca^{2+}

Regulación de la α -cetoglutarato deshidrogenasa

- ↳ Es inhibida por su producto el Succinil-coa y por NADH

Es activada por Ca^{2+}

Además el ciclo es regulado producción de Acetil-CoA a través del complejo de la enzima piruvato deshidrogenasa E1 + E2 + E3 durante el proceso de descarboxilación oxidativa del Ácido pirúvico.

- ↳ Por alosterismo es inhibida alostéricamente por los metabolitos que indican una suficiencia de energía metabólica (ATP, Acetil-CoA, NADH y ácidos grasos)
- ↳ Por modificación covalente el complejo es inhibido por la fosforilación de E1

Es activada cuando las demandas energéticas son mayores (AMP, CoA, NAD^+ , Ca^{2+})

Importancia del Ciclo de Krebs

La importancia que tiene el Ciclo de Krebs radica en tres elementos fundamentales:

- ↳ Es una ruta común de la degradación total de las biomoléculas (glúcidos, lípidos y proteínas). En el ciclo se produce la degradación final de los “combustibles metabólicos” rindiendo dos moléculas de CO_2 y tres moléculas de NADH^+ y un FADH^{+2} , estos últimos participantes en los procesos de fosforilación oxidativa a nivel de la cadena respiratoria.
- ↳ Genera el potencial reductor imprescindible para la obtención de energía metabólica en forma de ATP en la Cadena de Transporte de Electrónico

acoplada a la Fosforilación Oxidativa, almacenados en las coenzimas NADH^+ y FADH^{+2}

☞ Es una ruta anfibólica que genera intermediarios que pueden ser utilizados en la biosíntesis de diferentes sustancias, es decir constituye una fuente primaria de esqueletos carbonados de cuatro, cinco y seis carbonos, utilizados en la biosíntesis de otros compuestos. Ejemplos de reacciones en las que participan los intermediarios del Ciclo de Krebs:

- ☞ la biosíntesis de Glucosa (Gluconeogénesis) a partir del Malato.
- ☞ la biosíntesis de lípidos (ácidos grasos y esteroides) a partir del Citrato y el Succinil-CoA
- ☞ la biosíntesis de aminoácidos a partir del α -cetoglutarato, el Oxaloacetato (por transaminación)
- ☞ la biosíntesis de porfirinas a partir del Succinil-CoA

Se debe señalar además que existen vías que reponen los sustratos del Ciclo de Krebs cuando estos se han agotado denominadas reacciones anapleróticas o de relleno que van a rendir fundamentalmente Oxaloacetato por diferentes vías y Malato.

Por su parte, las reacciones químicas que conducen a la utilización de los intermediarios del ciclo de Krebs para su uso en rutas biosintéticas se conocen como reacciones catapleróticas.

No todos los sustratos energéticos se incorporan al Ciclo de Krebs por la vía del Acetil CoA, muchos aminoácidos se incorporan directamente a los diferentes ácidos que conforman el ciclo.

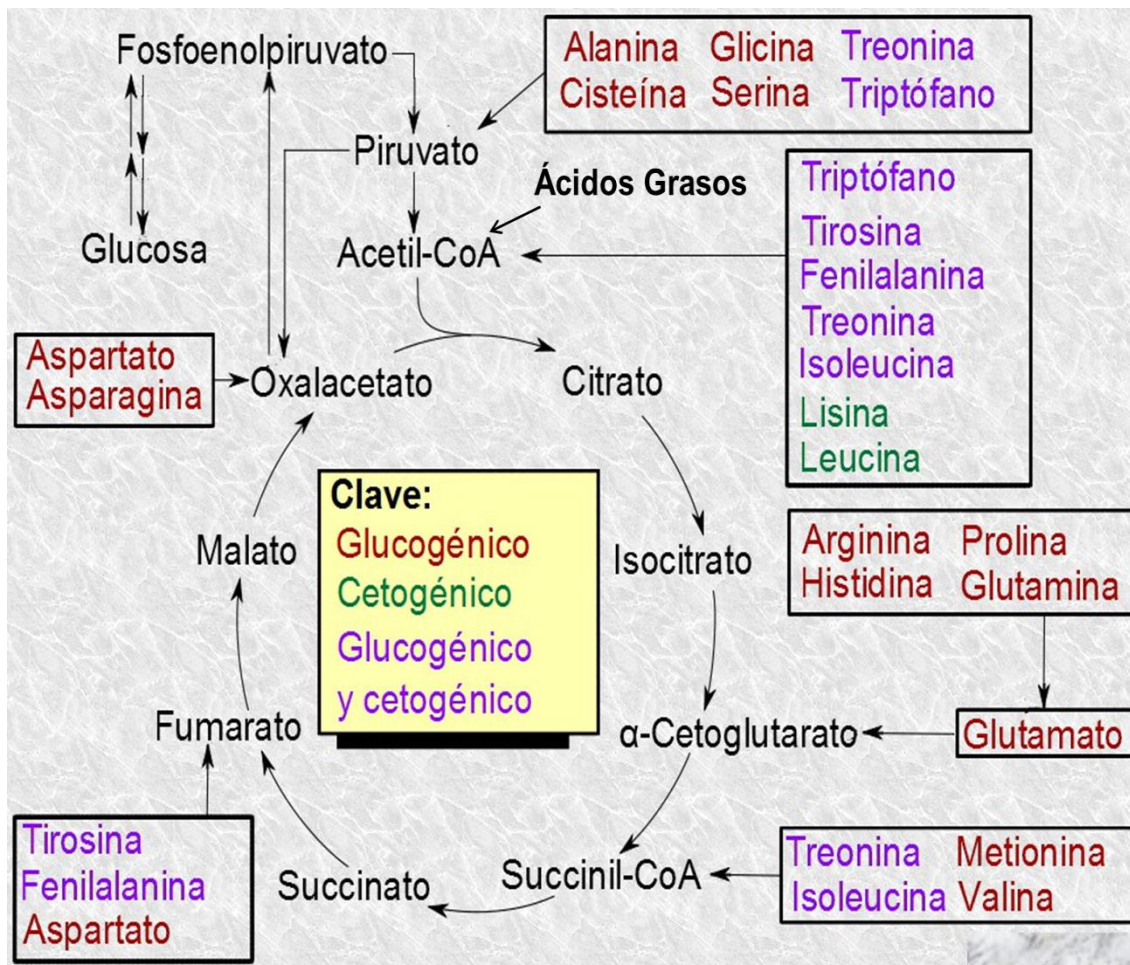


Figura 67. Vías de incorporación de Glucosa, ácidos grasos y aminoácidos al Ciclo de Krebs. Fuente: Portón Andión, 201?.

Existen unas rutas metabólicas que secretan precursores o ácidos cítricos que son utilizados por el ciclo de Krebs como es el caso del ciclo de la Urea.

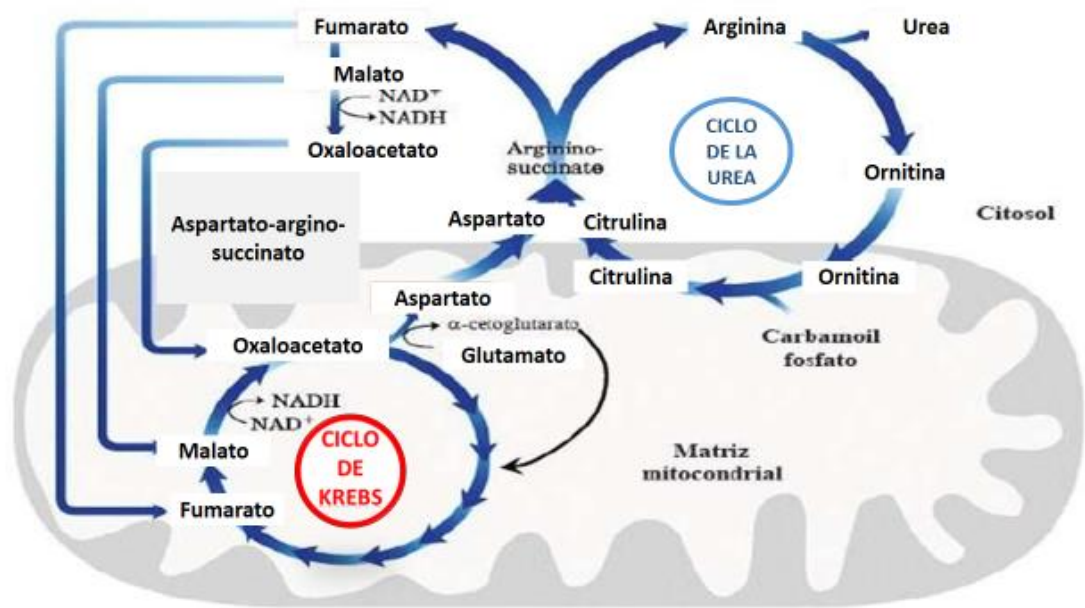
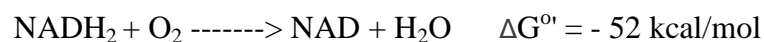


Figura 68. Relación entre el ciclo de la urea y el ciclo de Krebs. Fuente: Adaptado de Universidad de Alcalá, 2006.

Procesos metabólicos como la glucólisis, la β -oxidación de los ácidos grasos o el ciclo de Krebs, tributan una pequeña cantidad de energía neta al organismo, sin embargo, entregan a la célula un gran potencial reductor (NADH^+ o FADH^{+2}) capaz de un gran aporte energético al pasar estos a las crestas mitocondriales, e insertarse a los procesos de fosforilación conocidos como cadena de transporte electrónico y fosforilación oxidativa, dado el carácter secuencial del movimiento de los electrones y de los protones hidrógenos por distintos aceptores celulares de potencial estándar reductor electronegativos.

El NADH_2 posee una gran cantidad de energía. Si los electrones se transfieren directamente al oxígeno tenemos:



Si el NADH_2 tiene ~52 kcal de energía, y solo son necesarias 7,3 kcal para la síntesis de una molécula de ATP, se puede calcular en $52/7,3 = \sim 7$ ATP por NADH_2 si la conversión de energía alcanzase un 100% de eficiencia, sin embargo,

en la práctica, las células han desarrollado sistemas que le permiten obtener solo un 40% de eficiencia (~2,5 ATP/NADH) bajo condiciones óptimas, vinculándose ello a la cadena de transporte electrónico o cadena respiratoria.

Cadena de Transporte de Electrones acoplada a la Fosforilación Oxidativa o Fosforilación oxidativa.

En los procesos catabólicos del metabolismo se degradan moléculas complejas como monosacáridos, ácidos grasos y aminoácidos, mediante rutas diferentes y específicas para cada uno de ellos, que convergen finalmente en la tercera y última fase del metabolismo en una ruta central común el Ciclo de Krebs seguido de la Cadena de Transporte Electrónico acoplada a la Fosforilación Oxidativa.

En estos procesos que comprenden la tercera fase del metabolismo catabólico, también conocido como metabolismo energético es donde se libera la mayor cantidad de energía (ATP) contenida en los enlaces macroérgicos de las moléculas orgánicas que se transfiere en el Ciclo de Krebs a las coenzimas reducidas NADH^+ o FADH^{+2} . La energía acumulada en estas coenzimas se libera en la Cadena de Transporte Electrónico acoplada a la Fosforilación Oxidativa, también conocida como Fosforilación Oxidativa o Cadena Respiratoria.

Fosforilación oxidativa: Es el proceso en el que tiene lugar la síntesis de ATP a partir de una molécula de ADP y P_i , utilizando la energía de los procesos REDOX que tienen lugar al pasar los electrones de un complejo enzimático a otro en la cadena de transporte electrónico, es decir, acoplado a la transferencia de electrones desde un dador reducido (NADH^+ y FADH^{+2} , hasta un aceptor final (O_2).

Este proceso se divide en dos:

- ☞ El paso de los electrones por la cadena respiratoria o cadena de transporte de electrones.
- ☞ Segundo paso síntesis de ATP

En esencia, el término de fosforilación oxidativa se refiere fundamentalmente al hecho de que el aceptor final electrones es el oxígeno y ocurre además la fosforilación de una molécula de ADP, todo lo cual se realiza mediante el paso de electrones por diferentes complejos enzimáticos que forman la cadena transportadora de electrones donde mediante reacciones REDOX⁶⁶ hay una interacción sucesiva de transportadores que transfieren electrones en un conjunto de cuatro complejos enzimáticos ubicados en la membrana interna de la mitocondria, específicamente en las llamadas crestas mitocondriales, esta se caracteriza por ser impermeable a la mayoría de moléculas pequeñas e iones, incluso H⁺, es permeable al O₂, CO₂ y H₂O.

Características de la membrana interna mitocondrial.

La membrana interna de la mitocondria presenta características diferentes al resto de las membranas celulares en cuanto a su composición, la misma contiene aproximadamente un 75% de su constitución en proteínas y un 20% dos, lípidos (fosfolípidos, colesterol y ácidos grasos), además presenta gliceraldehido, es considerablemente más rica en proteínas que la propia membrana externa de este orgánulo citoplasmático y es muy plegada, sus invaginaciones reciben el nombre de crestas mitocondriales, en ella encontramos tres tipos de proteínas:

Proteínas transportadoras específicas: estas regulan el paso de los metabolitos a ambos lados de la membrana, por ejemplo los necesarios en la matriz como el ADP, Piruvato, malato y ácidos grasos y al exterior el ATP producido en este orgánulo citoplasmático, citrato, en ambos sentidos según las necesidades se transportan el glutamato y aspartato, carnitina:

⁶⁶ Reacciones Redox o Reacción de reducción-oxidación es aquella reacción química en la que uno o más electrones se transfieren entre las sustancias reaccionantes, provocando un cambio en sus estados de oxidación, una sustancia se oxida (la que cede electrones) y otra se reduce (la que acepta electrones).

- ↪ Nucleótido de adenina translocasa: transporta a la matriz mitocondrial el ADP citosólico formado durante las reacciones que consumen energía y paralelamente transloca el ATP recién sintetizado hacia el citosol.
- ↪ Fosfato translocasa: transloca fosfato citosólico junto con un hidrón a la matriz; el fosfato es esencial para fosforilar el ADP durante la fosforilación oxidativa.
- ↪ Transportador de glutamato 2, GC2 y Transportador de glutamato 1, GC1 transportan protones, Glutamato y Aspartato a través de la membrana interna mitocondrial. Existen otros mecanismos de transporte de Glutamato y otros sistemas de transporte de otras sustancias conocidos como lanzaderas.

Proteínas de la Cadena de Transporte Electrónico:

- ↪ Complejo I (*NADH deshidrogenasa* ó *NADH Q-reductasa* o *NADH-ubiquinona oxidorreductasa*). Se trata del complejo enzimático más grande de la cadena respiratoria, constituido por flavoproteína⁶⁷ (46 subunidades, contiene como grupo prostético flavina mononucleótido (FMN) y 6 centros de Hierro-Azufre). El complejo está incrustado en la membrana mitocondrial interna y orientado de modo que su sitio de fijación del NADH se encuentra hacia la matriz mitocondrial para poder interactuar con el NADH producido en las reacciones de deshidrogenación que tienen lugar en la matriz y trasbordar los protones de dicha matriz al espacio intermembranoso; el contacto con la Ubiquinona⁶⁸ (CoQ) se hace aparentemente en el centro de la membrana, en la región hidrofóbica. El ubiquinol (UQH₂) difunde en la membrana desde el complejo I al complejo III, en donde se oxida a ubiquinona (UQ).

⁶⁷ Flavoproteínas. Son proteínas que poseen flavin-mononucleótidos (FMN) o Flavín-adenín-dinucleótido (FAD) unidos de forma covalente a su sitio activo. El nucleótido de flavina oxidado puede aceptar 1 o 2 electrones, como semiquinona o FMNH₂/FADH₂ respectivamente. La transferencia electrónica ocurre, puesto que la proteína tiene un potencial de reducción mayor que el del compuesto oxidado. Las flavoproteínas pueden actuar como intermediarios entre reacciones en las que se donan 2 electrones (como deshidrogenaciones) o 1 electrón (cómo la reducción de quinona a hidroquinona).

⁶⁸ Ubiquinona. Es una benzoquinona con una larga cadena lateral isoprenoide.

Las coenzimas del complejo I, la FMN y la CoQ⁶⁹ pueden adoptar tres estados de oxidación. A pesar de que el NADH puede participar solo en la transferencia de dos electrones, ambas son capaces de aceptar y dar uno o dos electrones, debido a la forma estable de la semiquinona. La FMN y la CoQ proporcionan un conducto electrónico entre el dador de dos electrones NADH y los aceptores de electrones, los citocromos.

Este complejo cataliza dos procesos simultáneos acoplados:

- 1.- Transferencia exergónica de hidruro del NADH y un protón desde la matriz mitocondrial hasta la ubiquinona.
- 2.- Transferencia endergónica de cuatro protones desde la matriz al espacio intermembrana.

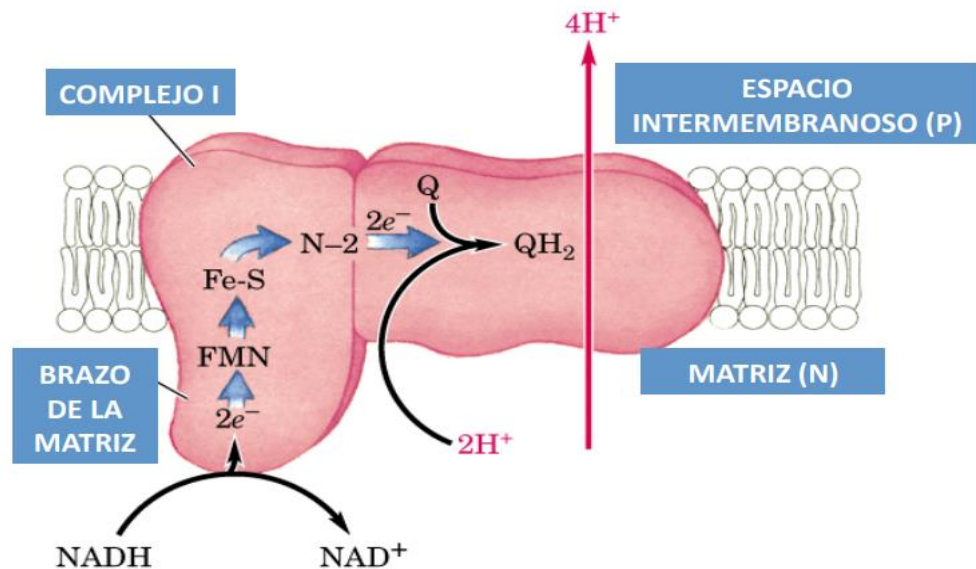


Figura 69. Complejo enzimático I. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.

- ↳ Complejo II (*succinato deshidrogenasa* ó *succinato Q-reductasa*). Esta es la única enzima del Ciclo de Krebs ligada a la membrana y constituye el segundo punto de entrada a la cadena de transporte de electrones. Es más pequeño y sencillo que el complejo I, está constituido por dos tipos de grupos

⁶⁹ CoQ o Coenzima Q. Forma oxidada de la ubiquinona.

prostéticos y al menos cuatro proteínas diferentes (dos subunidades hacia la matriz y dos subunidades integradas en la membrana), una proteína se encuentra unida por enlace covalente al flavín adenín dinucleótido (FAD), un centro Hierro- Azufre con cuatro átomos de Fe y un grupo hemo que no participa en la transferencia de electrones hacia la coenzima Q, pero que se cree es importante en disminuir la producción de especies reactivas del oxígeno y presenta una proteína ferro-sulfurada⁷⁰ además presenta tres centros de Hierro- Azufre. El sitio de unión del Succinato se halla en el lado matriz y atraviesa fácilmente la membrana dadas sus características hidrofóbicas. Este complejo es aparentemente incapaz de translocar protones a través de la membrana y no contribuye al gradiente de protones.

Este complejo enzimático transporta electrones desde el Succinato a la Ubiquinona, a través de una molécula FADH^{+2} , tres centros Fe-S y un citocromo b.

⁷⁰ Proteínas ferro-sulfurada. Son proteínas que contienen Fe^{3+} asociado con azufre (S), sea este inorgánico o como el encontrado en las cadenas laterales de Cisteína, pueden contener un átomo de Fe^{3+} o hasta más de 4 átomos de Fe^{3+} .

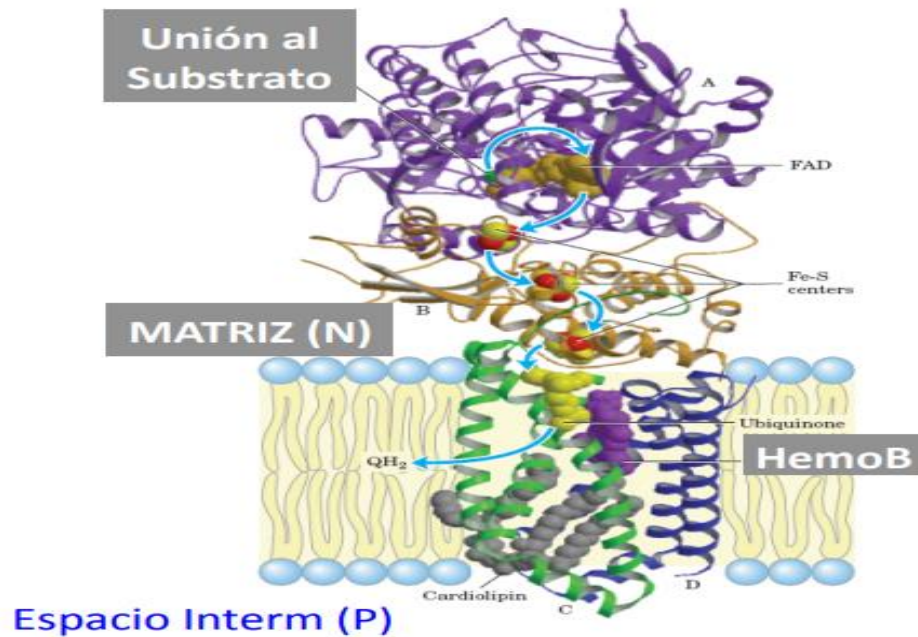


Figura 70. Complejo enzimático II. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.

↳ Complejo III (*ubiquinona citocromo-c-oxido-reductasa*). Es una lipoproteína multimérica transmembrana, comprende 11 subunidades, tres de estas subunidades tienen función respiratoria (citocromo⁷¹ b, citocromo c1, proteína de Rieske que es una proteína Fe-S) y poseen grupos prostéticos. La subunidad citocromo b alberga dos grupos hemo tipo b (b_L y b_H); el citocromo c tiene un grupo hemo tipo c (c_1), y la proteína hierro-azufre llamada de Rieske que posee una agrupación de dos átomos de hierro y dos de azufre ($2Fe \cdot 2S$). El sitio Q del complejo está en el medio de la membrana y el citocromo c se ubica en el espacio intermembranoso.

Esta enzima transfiere electrones desde el QH₂ (ubiquinol) al citocromo c, junto al transporte vectorial de protones (H^+) desde la matriz al espacio intermembranoso, por un proceso denominado Ciclo Q.

⁷¹ Proteína transferidora de electrones, que contiene hierro e interviene en la respiración celular. Está situado en la membrana interna mitocondrial, en los tilacoides de los cloroplastos y en la membrana plasmática de las bacterias. Tiene colores característicos debido a la presencia de un grupo hemo que actúa como grupo prostético.

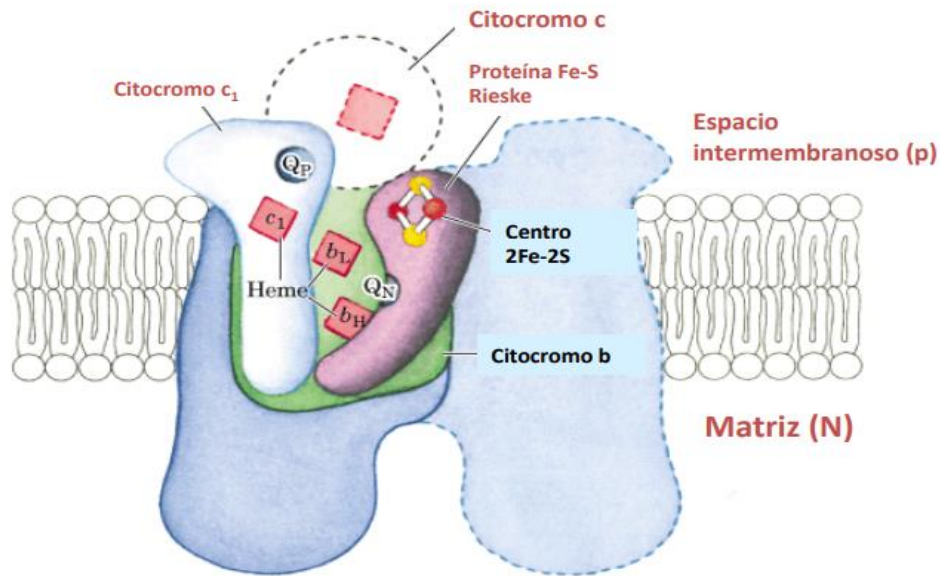


Figura 71. Complejo enzimático III. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.

↳ Complejo IV (Citocromo c-oxidasa). Es la última enzima de la cadena de transporte de electrones, es una proteína integral de membrana que incluye varios grupos prostéticos metálicos así como 13 subunidades, en mamíferos, presenta varios polipéptidos, dos grupos hemos denominados citocromos (a y a₃) y dos núcleos de cobre (centros Cu_A y Cu_B). Se supone que este complejo atraviesa la membrana y sobresale en ambas superficies. Esa orientación transmembranosa se relaciona con el transporte vectorial de electrones a través de la membrana.

Esta enzima transportan los electrones de uno en uno hasta acumular 4 en el último centro redox (formado por cit.a₃, centro Cu_B y un residuo de tirosina); y los cede al oxígeno molecular, que es reducido a agua. La reacción REDOX se asocia de manera simultánea al transporte de protones a través de la membrana mitocondrial interna.

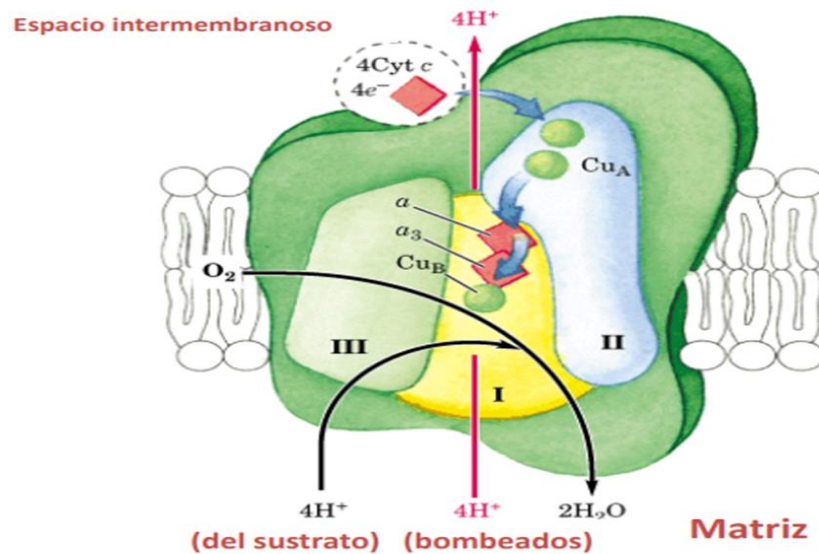


Figura 72. Complejo enzimático IV. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.

↪ La ATP sintasa o complejo V o F_0F_1 -ATP es la enzima responsable de la síntesis de una molécula, que equivale a la moneda de cambio de energía del metabolismo celular: el adenosíntrifosfato, trifosfato de adenosina o ATP. (Dreyfus, 2015). Es el complejo más pequeño identificado hasta ahora. Está formada por múltiples subunidades y trabaja con un grado de eficacia cercano al 100%.

Esta enzima está formada por dos complejos principales que se organizan según su polaridad y se asocian mediante interacciones electrostáticas:

‡ F_0 , segmento hidrofóbico que atraviesa la membrana mitocondrial interna, es el motor impulsado por protones, se conoce como la fracción sensible a la oligomicina y está formado por tres subunidades a, b_2 y c_{10-14} , estas últimas forman el anillo c, que rota en el sentido horario en respuesta al flujo de los protones por el complejo, por su parte las dos proteínas b inmovilizan el complejo F_1 y la subunidad a se apoya directamente en el anillo c, la misma forma dos semiconductos o semicanales hidrofílicos que no atraviesan por completo la membrana, por los cuales pasan los iones hidrógeno sin atravesar

la membrana, por su parte la subunidad c forma un anillo hidrofóbico que atraviesa la membrana interna mitocondrial.

☞ F₁, segmento hidrofílico que sobresale la membrana en dirección a la matriz mitocondrial, está formado por las subunidades α_3 , β_3 , γ , δ y ϵ , donde el grueso de la enzima está constituido por las subunidades $\alpha\beta$, la actividad catalítica está localizada en las subunidades β la subunidad γ constituye un largo eje helicoidal que ocupa en centro del hexámero $\alpha_3\beta_3$ y las subunidades γ y ϵ giran impulsadas por el giro del anillo c, constituyen la parte móvil de la enzima (rotor), el resto del complejo enzimático constituye la parte estática (estátor), cada rotación de 120° de la subunidad γ induce cambios conformacionales en las subunidades α y β .

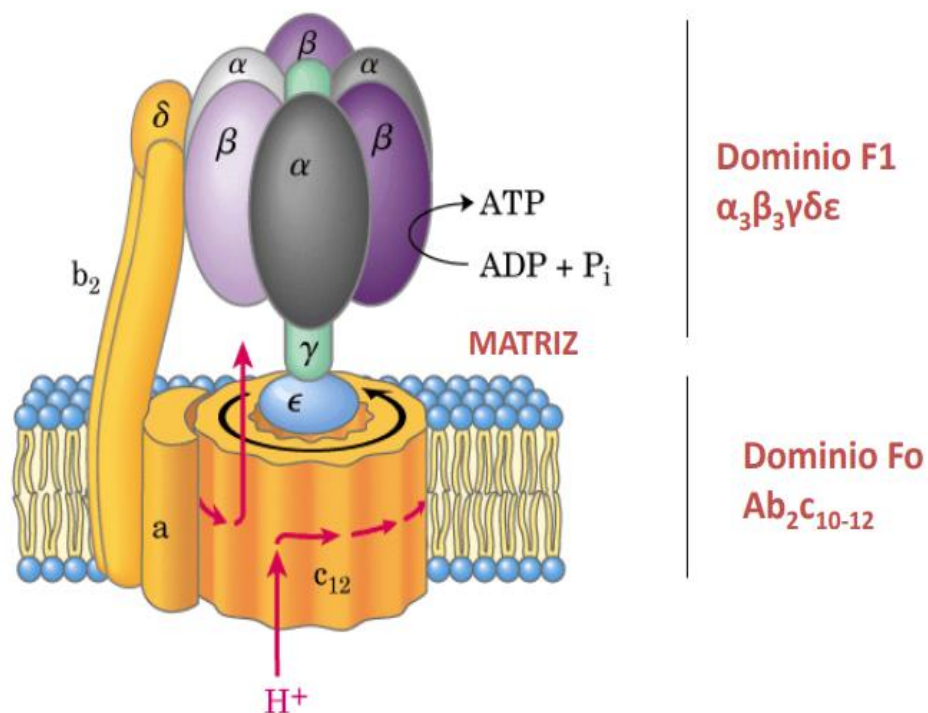


Figura 73. ATP sintasa. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.

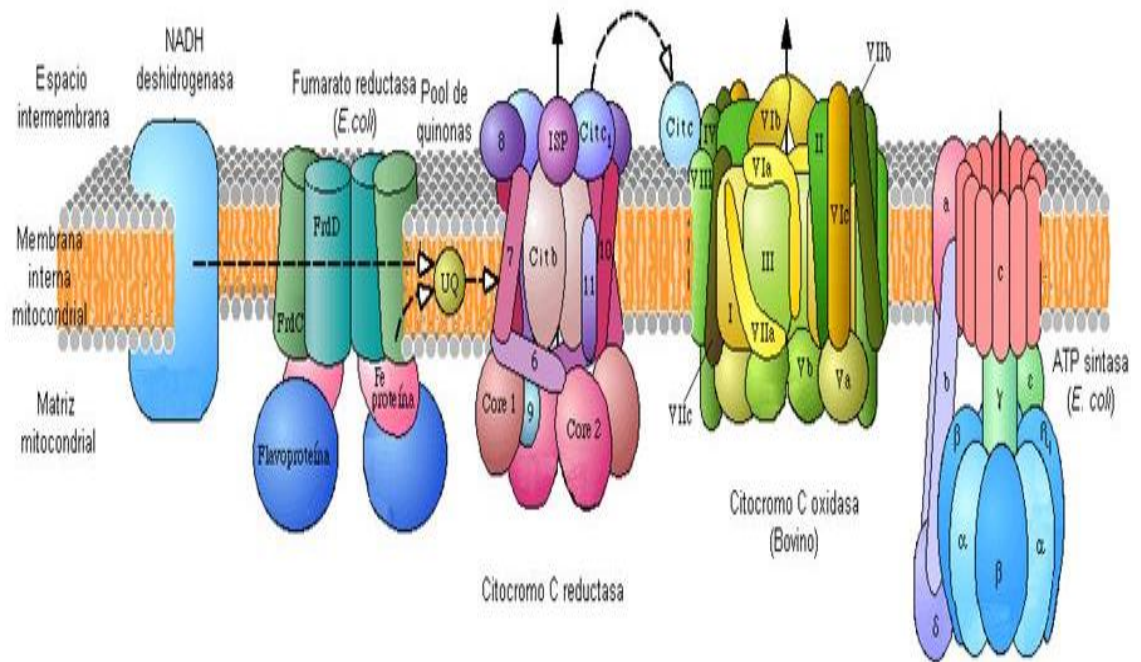


Figura 74. Complejos enzimáticos en la cadena de Transporte de Electrones. Fuente: adaptado de Fox, 2017.

La cadena transportadora de electrones si bien consiste en complejos enzimáticos asociados a la membrana interna de la mitocondria, esos se encuentran conectados por transportadores móviles de electrones (Ubiquinona o coenzima Q y el citocromo c), que oscilan entre los complejos ligados a la membrana, además encontramos transportadores de protones que se asocian a las enzimas proteínas enzimáticas formando complejos funcionales (grupos prostéticos como flavinas, complejos de hierro-azufre, grupos hemo y cobre):

- ✓ Flavoproteínas: proteínas unidas a un grupo de flavina. (Flavina Mononucleótido)
- ✓ Hemoproteínas o citocromos: proteínas unidas a un grupo hemo. (Citocromos c, b, a y a3)
- ✓ Ferrosulfoproteínas: proteínas unidas a complejos de hierro y azufre. (Centros Fe-S)
- ✓ Cuproproteínas: proteínas unidas al cobre.
- ✓ Ubiquinona (coenzima Q): biomolécula lipídica no unida a proteína.

Tabla 7. Componentes de la cadena de transporte electrónico. Fuente: Rodríguez Rey, 2015.

Complejo	Masa	Subunidades	Grupos
I NADH DH (I)	850	42	FMN, Fe-S
II Succinato DH	140	5	FAD, Hemo, Fe-S
CoQ (Ubiquinona)			
III Ubiquinona: Citc Oxidorreductasa (cit b y c ₁)	250	11	Hemo, Fe- S
Citocromo C	13	1	Hemo
IV Citocromo oxidasa (Cit a a ₃)	160	13	Hemos, CuA, CuB

Así, los electrones entran a la cadena transportadora de electrones desde el NADH⁺ o el FADH⁺², llegan a la oxidasa terminal (oxígeno-reductasa) y se unen al oxígeno, siguiendo los "carriers" o transportadores específicos en la mitocondria una secuencia determinada.

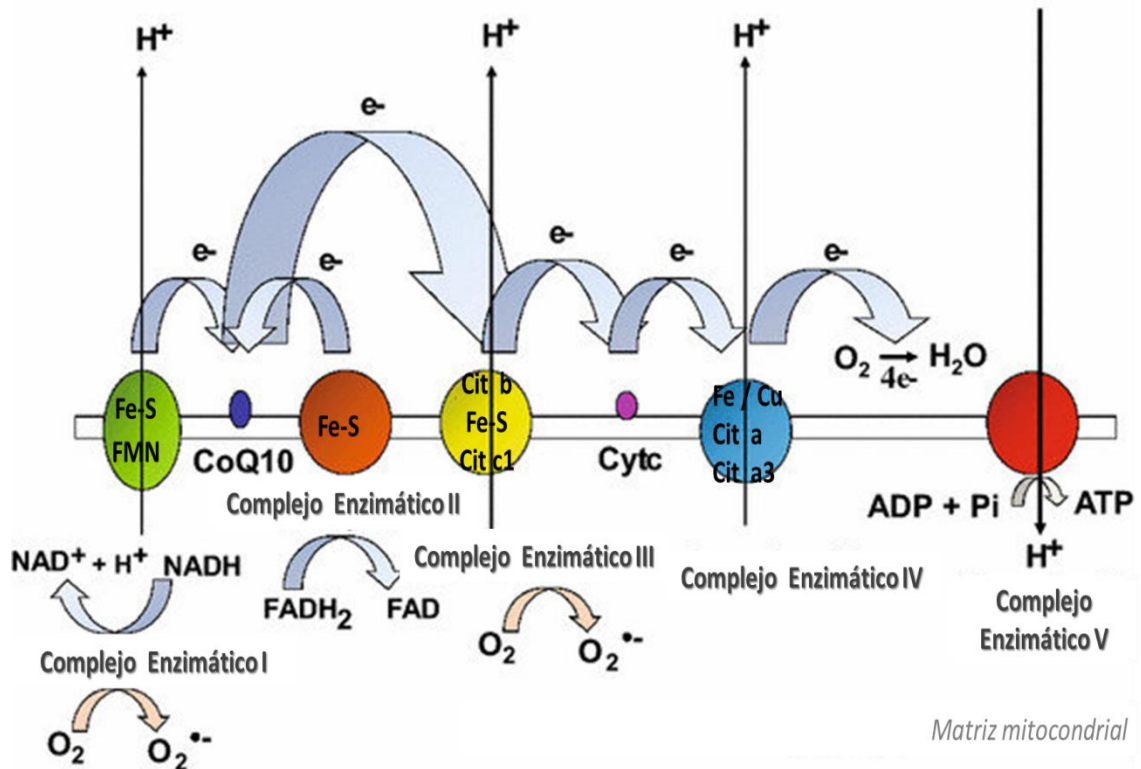


Figura 75. Componentes de la Cadena de Transporte de Electrones. Fuente: Elaboración de los autores.

Cadena de transporte electrónico acoplado a la fosforilación oxidativa o fosforilación oxidativa.

La fosforilación oxidativa se define como la formación de ATP generada por la transferencia de electrones y la energía almacenada por el gradiente de protones llamada fuerza protón-motriz, esta constituye la etapa final del catabolismo de todas las biomoléculas orgánicas. La hipótesis más aceptada para explicar el proceso de fosforilación oxidativa es la hipótesis Quimiosmótica⁷² o quimiosmosis que expresa el acople entre el transporte de electrones y la síntesis de ATP a través del gradiente de protones de hidrógeno o hidrogeniones, donde el bombeo de protones, desarrollado por los diferentes complejos enzimáticos de la cadena de transporte

⁷² Quimiosmótico. Porque las reacciones químicas pueden acoplarse a los gradientes osmóticos.

electrónico, genera un aumento de concentración de H^+ en el espacio intermembranoso y con ello un gradiente eléctrico (fuerza protón-motriz) que es utilizado en la síntesis de ATP.

Cadena de transporte electrónico

La cadena de transporte electrónico es el conjunto de complejos enzimáticos ubicados en la membrana mitocondrial interna por los que transitan el $NADH^+$ y $FADH^{+2}$, mientras se oxidan y van generando un gradiente de protones, la misma tiene como función fundamental crear un gradiente electroquímico que se utiliza para la síntesis de ATP, este gradiente electroquímico se obtiene mediante el flujo de electrones provenientes del $NADH^+$ y el $FADH^{+2}$ ($NADH^+$ obtenido en la Glucólisis y el $NADH^+$ y el $FADH^{+2}$ formados durante el Ciclo de Krebs como producto de la reducción de dichas coenzimas) por los complejos enzimáticos que forman la Cadena de Transporte Electrónico, este proceso se realiza acompañado de la translocación de protones que son los responsables de generar el gradiente anteriormente mencionado.

- ↳ El $NADH^+$ es un excelente donador electrones en reacciones REDOX (sus electrones están en un nivel de energía alto), por lo que transfiere sus electrones directamente al complejo I de la cadena de transporte electrónico y se oxida a NAD. El movimiento de los electrones a través del complejo I en una serie de reacciones redox libera energía, la cual el complejo utiliza para bombear protones desde la matriz mitocondrial hasta el espacio intermembranoso.
- ↳ El $FADH^{+2}$ no es una coenzima tan buena para donar electrones como el $NADH^+$ (sus electrones se encuentran en un nivel de energía más bajo), por lo que no puede transferir sus electrones hacia el complejo I y sus electrones entran a la cadena de transporte a través del complejo II, el cual no bombea protones a través de la membrana. Debido a esto, las moléculas de $FADH^{+2}$ contribuyen menos al gradiente de protones comparadas con las de $NADH^+$.

La cadena de transporte electrónico consta de dos procesos totalmente dependientes:

- ☞ El transporte de los electrones, donde son pasados de un transportador ("carrier") a otro dentro de la membrana mitocondrial.
- ☞ Los protones son pasados desde el interior de la mitocondria al exterior de la membrana interna mitocondrial, es decir al espacio intermembranoso, contribuyendo al gradiente electroquímico.

☞ Reacción del Complejo I (*NADH deshidrogenasa* ó *NADH Q-reductasa* o *NADH- ubiquinona oxidoreductasa*).

En este complejo I tienen lugar la entrada y oxidación de la coenzima NADH^+ a NAD , en una serie de reacciones REDOX, donde intervienen un coenzima FMN (flavínico o flavina mononucleótido) que es reducida a FMNH_2 en un único paso que implica a dos electrones, los electrones pasan seguidamente al siguiente transportador de e^- , el centro ferrosulfurado (Fe-S), que sólo puede aceptar un electrón y en el que finalmente el hierro transfiere los electrones que a la coenzima Q o ubiquinona generando una forma reducida denominada semiquinona, esta vuelve a ser reducida con el otro e^- formando el ubiquinol, (QH_2), este puede difundir libremente por la membrana. El flujo de dos electrones desde el NADH^+ hasta la coenzima Q o ubiquinona, da lugar al bombeo de cuatro H^+ a través de la membrana mitocondrial interna, desde la matriz hacia el espacio intermembranoso.

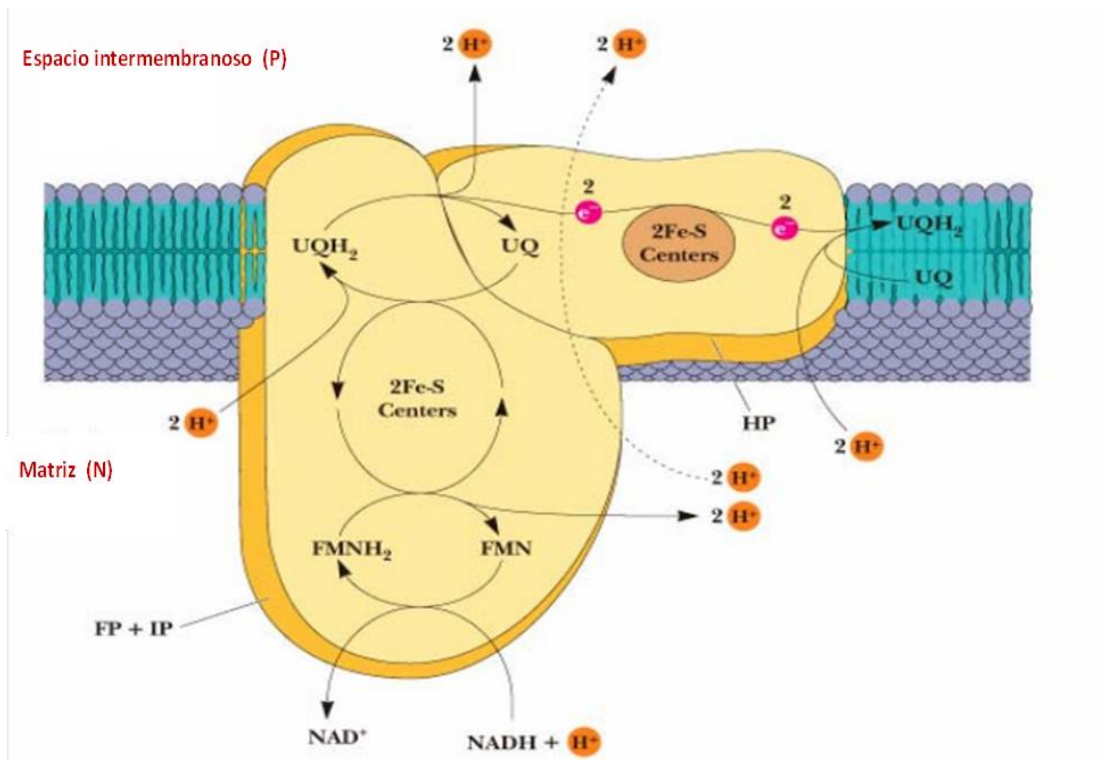


Figura 76. Paso de electrones e hidrógenos por el complejo I. Fuente: Garrett & Grisham, 2001.

☞ Complejo II (succinato deshidrogenasa ó succinato Q-reductasa).

Uno de sus componentes de la succinato reductasa es la enzima succinato deshidrogenasa del ciclo de Krebs que cataliza la reacción de succinato a fumarato, es la única enzima del ciclo de Krebs que no se encuentra libre en la matriz, esta se asocia a la membrana interna de la mitocondria, el FADH⁺² producto obtenido de la reacción catalizada por la enzima succinato deshidrogenasa en el ciclo de Krebs no abandona el complejo y son transferidos sus electrones en el interior del complejo a los centros Fe-S, de ahí a un citocromo b, para posteriormente ser cedidos a la coenzima Q formando el ubiquinol (QH₂). Es de destacar que algunas de las enzimas mitocondriales que reducen el FAD (acil-CoA deshidrogenasa, primer enzima de la β-oxidación), no introducen sus electrones a la cadena de transporte electrónico a través del complejo II, sino mediante una flavoproteína transportadora de electrones

(ETFP- ubiquinona reductasa) que reduce directamente la ubiquinona o coenzima Q ubiquinol (QH₂). El potencial de transferencia electrónica de este complejo es menor que en el anterior, y el desprendimiento energético no es suficiente para el bombeo del hidrógeno, lo que implica un menor rendimiento de ATP, comparado con el obtenido cuando los electrones penetran en la cadena utilizando el complejo I.

Si bien los complejos I y II no operan en secuencia, logran el mismo objetivo, transportar los electrones a la ubiquinona, desde los sustratos reducidos (NADH⁺ y FADH⁺²).

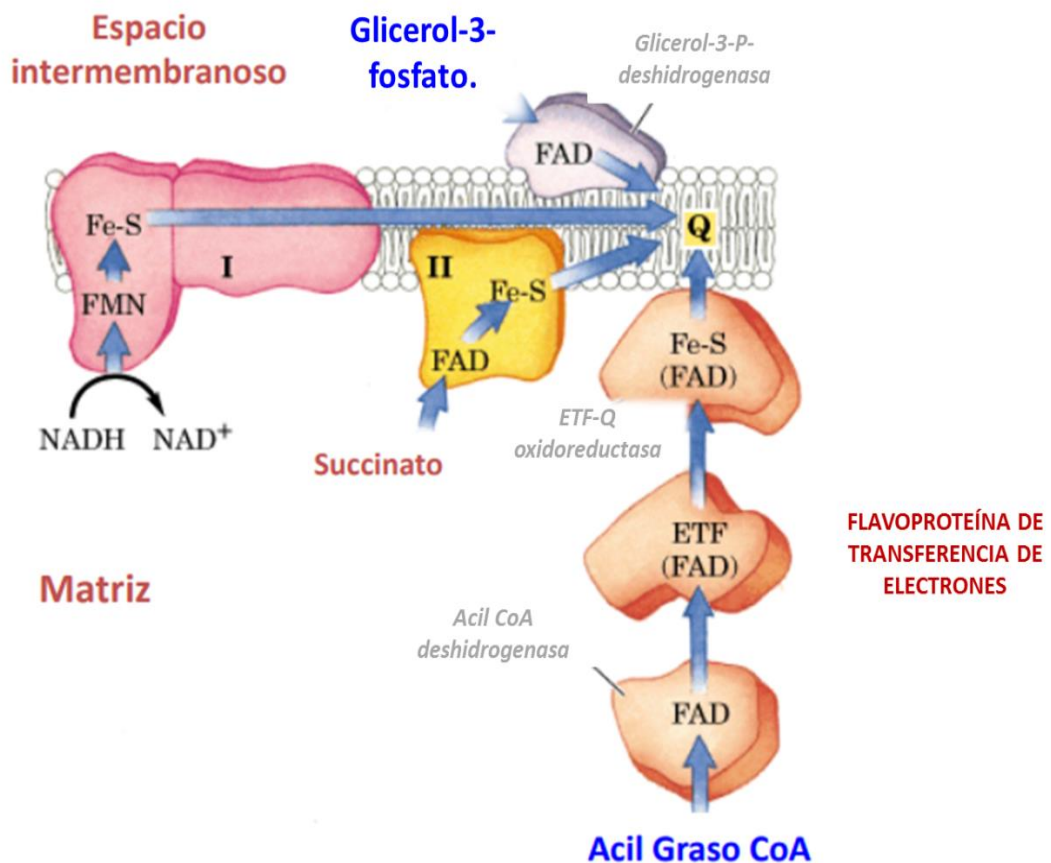


Figura 77. Paso de electrones por el complejo II. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.

☞ Complejo III (*ubiquinona citocromo-c-oxido-reductasa o citocromo-reductasa*).

Este complejo se caracteriza principalmente por disponer de grupos prostéticos hemo, con un átomo de Fe que se alterna entre su estado reducido o ferroso (Fe^{2+}) y el estado oxidado o férrico (Fe^{3+}) a medida que transitan los electrones provenientes de la QH_2 a través de ellos y son transferidos hasta el citocromo c, este flujo genera un potencial suficiente para bombear dos protones (H^+) hacia el espacio intermembranoso, uno por cada uno de los electrones transportados desde el ubiquinol. La diferencia de potencial de transferencia es menor que en el complejo I y por lo tanto la capacidad de mover los hidrogeniones también es menor. Esta transferencia de electrones se realiza mediante un proceso denominado ciclo Q:

- ✓ Reacción del primer ciclo: En el primer ciclo la QH_2 del complejo I se une al sitio Q_o donde transfiere un e^- al centro ferrosulfurado (Fe-S) y se liberan dos H^+ al espacio intermembranoso formando QH. La proteína ferro-sulfurada reduce el citocromo c1 y el QH transfiere sus electrones al citocromo b_L , formando Q. El citocromo b_L reducirá además al citocromo b_H . El Q formado es liberado del sitio Q_o , y se une al sitio Q_i , donde adquiere el electrón del citocromo b_H para formar QH.

- ✓ Reacción del segundo ciclo: En el segundo ciclo, otra molécula de QH_2 proveniente del Complejo I, pasa por el proceso anterior, luego e^- reduce a centro Fe-S y el citocromo c1, el otro e^- reduce secuencialmente el citocromo b_L y el citocromo b_H . Este segundo e^- reduce el QH del primer ciclo, formando QH_2 . Los protones utilizados en este último paso fueron originados de la matriz.

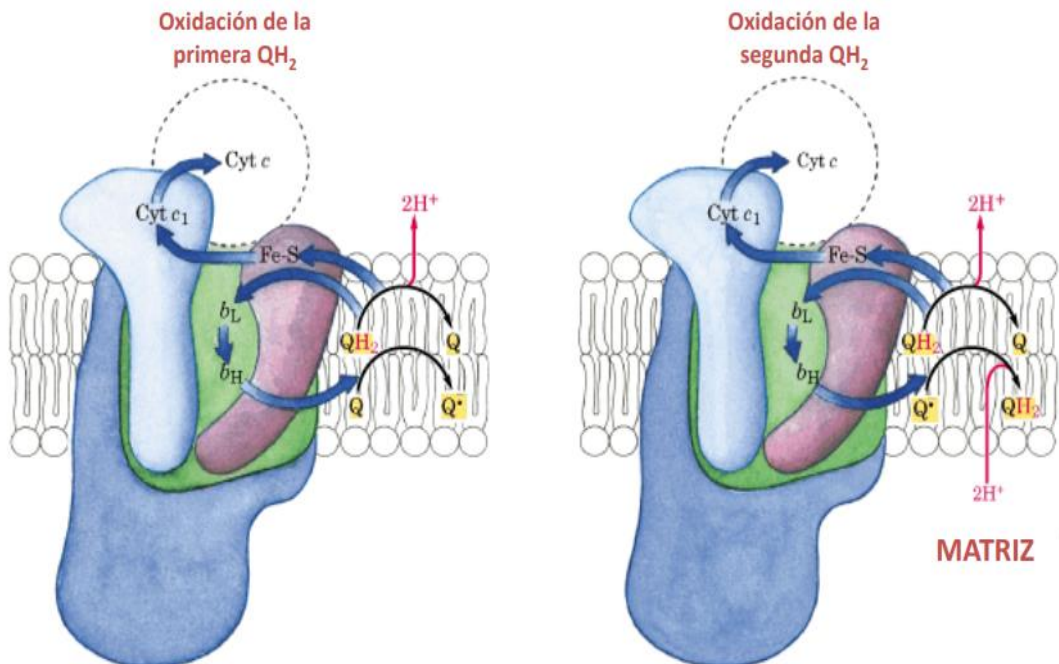


Figura 78. Paso de electrones e hidrógenos por el complejo III. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.

☞ Complejo IV (Citocromo *c*-oxidasa).

A través de este último complejo, la citocromo-oxidasa acepta cuatro e⁻ del citocromo c, uno cada vez, a través de dos grupos hemo que utilizan átomos de cobre y se transfieren los e⁻ a una sola molécula de O₂ formando dos moléculas de H₂O, a la vez que pasan los e⁻ el complejo también funciona como bomba de protones, realizando el movimiento de cuatro H⁺ al espacio intermembranoso. El oxígeno molecular es el último aceptor de electrones, tiene un fuerte carácter oxidante y elevada tendencia a captar e⁻, pero reacciona muy lentamente a menos que sea activado catalíticamente, lo que es realizado también por este complejo enzimático.

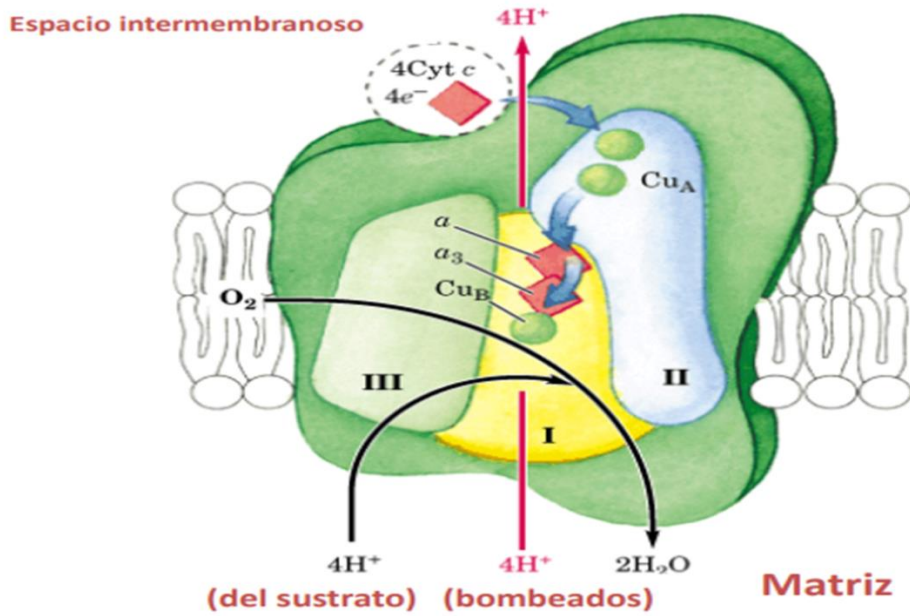


Figura 79. Paso de electrones e hidrógenos por el complejo IV. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2010).

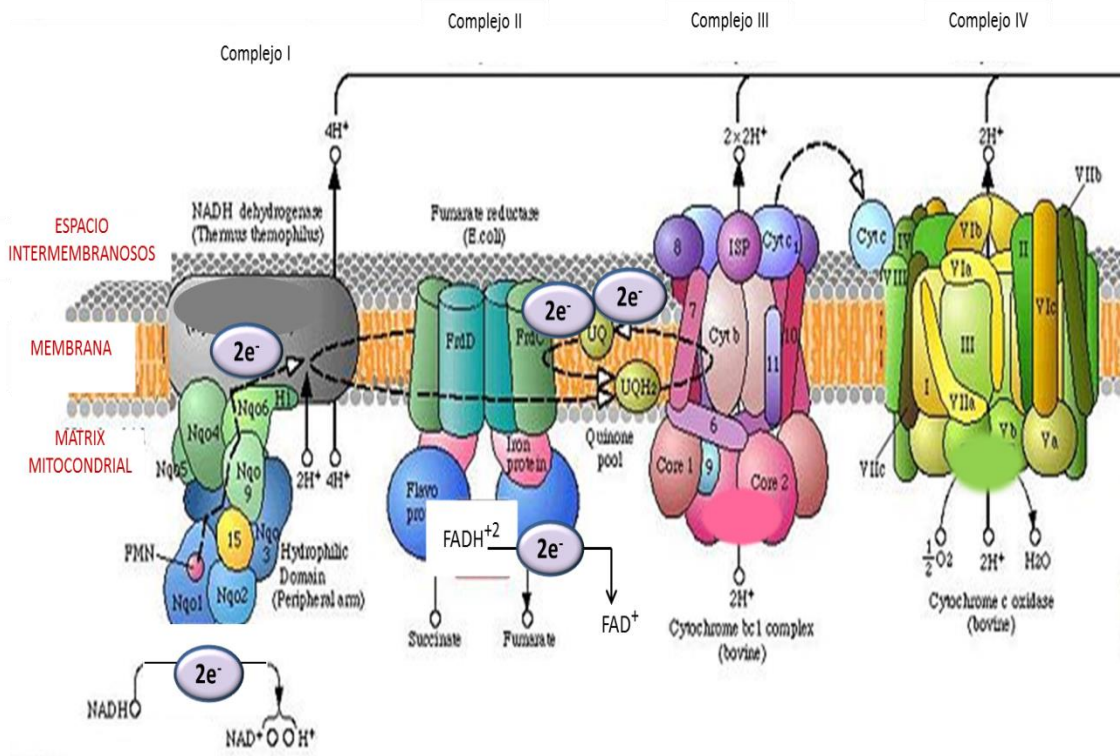


Figura 80. Paso de electrones e hidrógenos por la cadena de transporte electrónico. Fuente: adaptado de Garrett & Grisham, 2010.

La coenzima NADH^+ sigue una ruta metabólica formada por tres grandes complejos enzimáticos, el complejo I (*NADH deshidrogenasa*), complejo III (*citocromo reductasa*) y el complejo IV (*citocromo oxidasa*), los que se encuentran conectados entre sí por dos transportadores móviles de electrones que son la ubiquinona y el citocromo c, los complejos enzimáticos presentan sus propios transportadores de electrones que son grupos prostéticos como las flavinas, complejos de hierro-azufre, grupos hemo e iones cobre.

La coenzima FADH^{2+} por su parte utiliza un complejo diferente a los anteriores, al incorporarse en el complejo II (*succinato-reductasa*), complejo que no bombea protones al espacio intermembranosos, para continuar transitando los electrones provenientes del FADH^{2+} por el resto de los complejos enzimáticos.

Después de los dos primeros complejos, los electrones provenientes del NADH^+ y del FADH^{2+} continúan la misma ruta, ambos complejos I y II, -donde el primer complejo bombea protones, mientras que el segundo no-, transfieren los electrones a un transportador pequeño y móvil de electrones la ubiquinona (Q) que se reduce y transforma en ubiquinol (QH_2), la que se transporta por la membrana y entrega sus electrones al complejo III. El movimiento de los electrones por el complejo III bombea protones a través de la membrana y luego los electrones se transfieren a otro transportador móvil el citocromo C (cit C). El cit C transporta los electrones hacia el complejo IV, donde se bombea el último lote de iones de H de la membrana. El complejo IV transfiere los electrones a O, que se parte en dos átomos de oxígeno y acepta protones (H) de la matriz para formar agua. Se necesitan 4 electrones para reducir cada molécula de O, mientras que en el proceso se forman dos moléculas de agua.

Cada complejo enzimático se encuentra formado por pares REDOX con potenciales sucesivamente crecientes, es decir mayor afinidad por los electrones que el anterior y permite establecer un flujo direccional de electrones y un desprendimiento secuencial de energía.

Importancia de la cadena de transporte electrónico.

- ✍ Regenera los acarreadores de electrones. El NADH^+ y el FADH^{2+} reducidos se oxidan al donar sus electrones a la cadena de transporte de electrones obteniéndose nuevamente NAD y FAD, para su utilización en la glucólisis y en el ciclo de Krebs.
- ✍ Forma un gradiente de protones. La cadena de transporte electrónico genera un gradiente de protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranoso, generando un potencial electroquímico al aumentar la concentración de H^+ en el mismo y por tanto la carga +, este gradiente genera energía que se utiliza para la síntesis de ATP en la fosforilación oxidativa.

La energía almacenada por este gradiente es llamada fuerza protón-motriz ⁷³y tiene dos componentes:

- ☞ Energía Química Potencial: dada por la diferencia en las concentraciones de protones a ambos lados de la membrana interna de la mitocondria.
- ☞ Energía Eléctrica Potencial: originada con la diferencias de cargas, entre el interior y el exterior de la membrana interna de la mitocondria.

⁷³ Fuerza protón motriz. Fuerza protón motriz se considera la energía almacenada en el gradiente de concentración de protones.

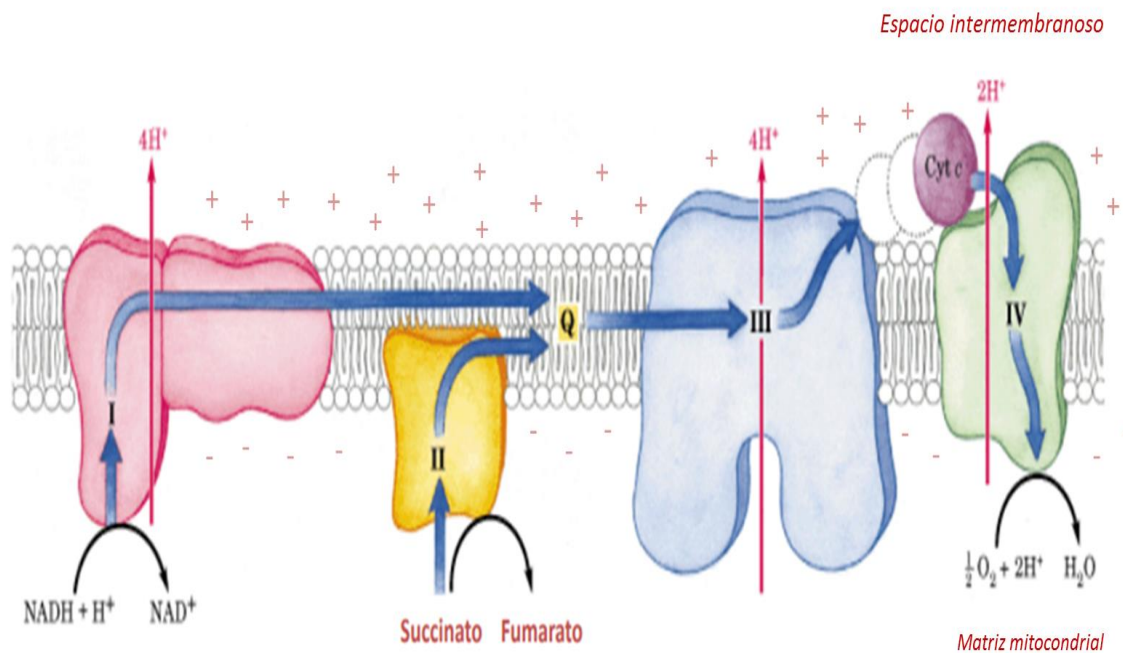


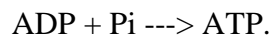
Figura 81. Gradiente de protones. Fuente: adaptado de Rodríguez Rey, 2015.

Síntesis de ATP

Los protones, al igual que otros iones no pueden atravesar directamente la bicapa de fosfolípidos de las membranas celulares, los iones H⁺ se mueven por su gradiente de concentración a través de proteínas funcionales que forman canales en la membrana y en la membrana interna de la mitocondria, los iones de H⁺ solamente cuentan con un canal disponible la ATP sintasa.

La ATP sintasa se activa con el flujo de iones de H⁺ que se desplazan por su gradiente electroquímico, este flujo provoca que la ATP sintasa gire y catalice la adición de un fosfato al ADP, con lo que captura la energía del gradiente de protones para formar enlaces de alta energía en las moléculas de ATP. El efecto de la fuerza protón motriz es inducir un giro de tres pasos de 120° de cada una de las unidades F₀, sin el gradiente de protones no se realiza el giro, la dirección del flujo de protones determina la dirección de giro y la dirección de la reacción.

Es decir, la existencia de energía potencial acumulada en forma de un gradiente de protones (fuerza móvil de protones o "protonmotive force"), y dado que la membrana es básicamente impermeable a ellos, el gradiente no se pierde por una constante re-entrada de los mismos, particularmente teniendo en cuenta que la ATP sintasa contiene el único canal para la entrada protónica y a medida que pasan por el canal, se produce la siguiente reacción:



El ATP se forma rápidamente, aún en ausencia de gradiente a través de la misma, pero la carencia de fuerza protón motriz no permite la separación del ATP formado, que permanece unido a la ATP sintasa. Sólo el flujo de protones, (4H^+), origina la liberación de un ATP.

- ↳ Cada par de electrones provenientes del NADH, genera un flujo neto de protones a través del complejo I, III y IV de 4, 2 y 4 protones respectivamente, lo que se traduce en la síntesis de 2,5 ATPs,
- ↳ Cada par de electrones provenientes del FADH₂ genera un flujo de protones a través del complejo III y IV de 2 y 4 protones respectivamente, lo que se traduce en la síntesis de 1,5 ATPs.

Características de la Teoría quimiosmótica.- (1961, Peter D. Mitchell):

- ☞ Al pasar los electrones a través de la cadena de transporte de electrones, se transportan protones desde la matriz y se liberan en el espacio intermembranoso.
- ☞ Como consecuencia, se crea un potencial eléctrico y un gradiente de protones a través de la membrana interna llamado fuerza protón motriz.
- ☞ Los protones que se encuentran en exceso en el espacio intermembranoso pueden pasar a través de la membrana interna y volver a la matriz a favor de su gradiente de concentración y eléctrico sólo mediante de canales especiales.
- ☞ Al producirse el flujo termodinámicamente favorable a través de un canal de la ATP sintasa, se produce la síntesis de ATP, donde la energía libre en el

transporte electrónico y la síntesis de ATP se acopla por la fuerza protón motriz creada por la cadena de transporte de electrones.

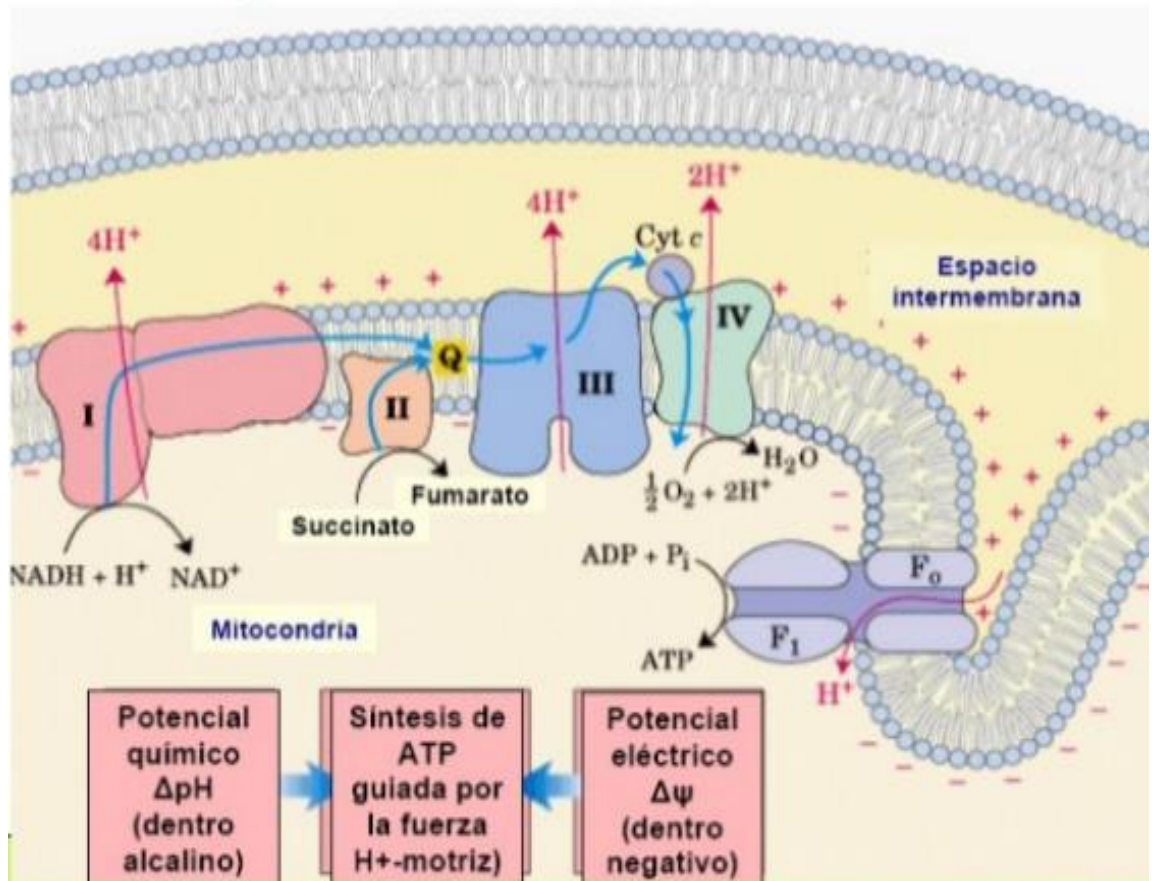


Figura 82. Teoría Quimiosmótica. Fuente: Wong Serrano, 2013.

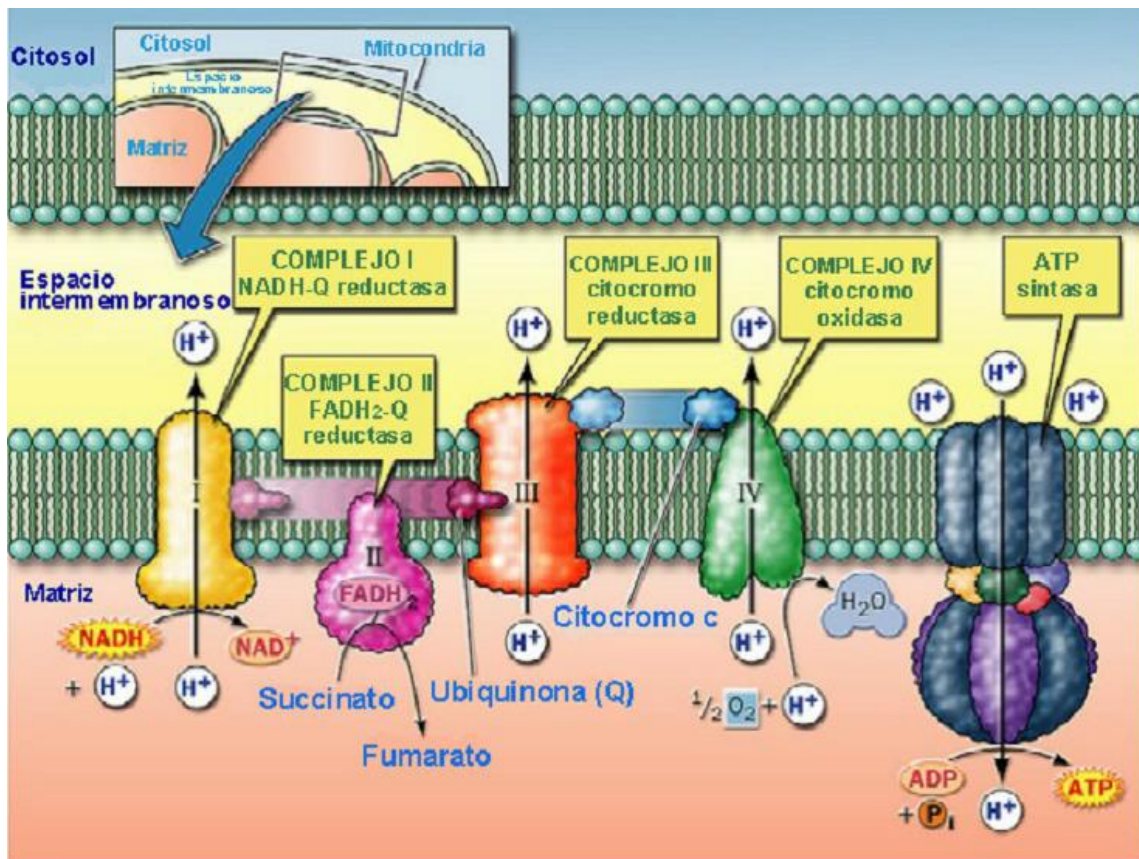


Figura 83. Cadena de transporte de electrones acoplada a la fosforilación oxidativa. Fuente: Wong Serrano, 2013.

Resumen de la Cadena de Transporte de Electrones acoplada a la Fosforilación Oxidativa o simplemente Fosforilación Oxidativa.

El oxígeno es imprescindible para el organismo oxibióticos por lo que se considera el nutrimento fundamental del organismo, el mismo es el último receptor de electrones en la cadena de transporte electrónico, se encuentra al final de la misma y recibe electrones y recolecta protones H^+ para formar agua. Si una persona no inspira suficiente oxígeno, la cadena de transporte de electrones se detendrá y por quimiosmosis no sintetizará más ATP. Sin el ATP suficiente, las células y el organismo no podrán llevar a cabo las reacciones que necesitan para funcionar e incluso podrían morir después de un corto periodo de tiempo.

La fosforilación oxidativa para su estudio se divide en dos:

- ☞ La cadena de transporte de electrones
- ☞ Quimiosmosis.

En la que tienen lugar cuatro procesos fundamentales secuenciales:

- **Entrega de electrones por las coenzimas NADH⁺ y FADH⁺².** Las coenzimas NADH⁺ y FADH⁺² reducidas a diferentes transportadores de la cadena de transporte electrónico quedando nuevamente oxidadas en NAD y FAD, para ser reutilizados en otros pasos de la respiración celular.
- **Transferencia de electrones y bombeo de protones.** El movimiento de electrones en la cadena de transporte electrónico, de un nivel de energía más alto a uno más bajo, permite la liberación de energía, parte de la cual se utiliza para bombear protones H⁺², desde la matriz mitocondrial hasta el espacio intermembranoso. Este bombeo establece un gradiente electroquímico llamado fuerza protón motriz.
- **formación de agua.** Al final de la cadena de transporte de electrones, los electrones se transfieren a una molécula de oxígeno, la cual se rompe a la mitad y recolecta H⁺² para formar agua.
- **Síntesis de ATP.** Cuando los protones H⁺² fluyen por el gradiente electroquímico de regreso hacia la matriz, la hacen a través de la enzima ATP sintasa, donde por cada cuatro protones H⁺² que la atraviesan se sintetiza una molécula de ATP.

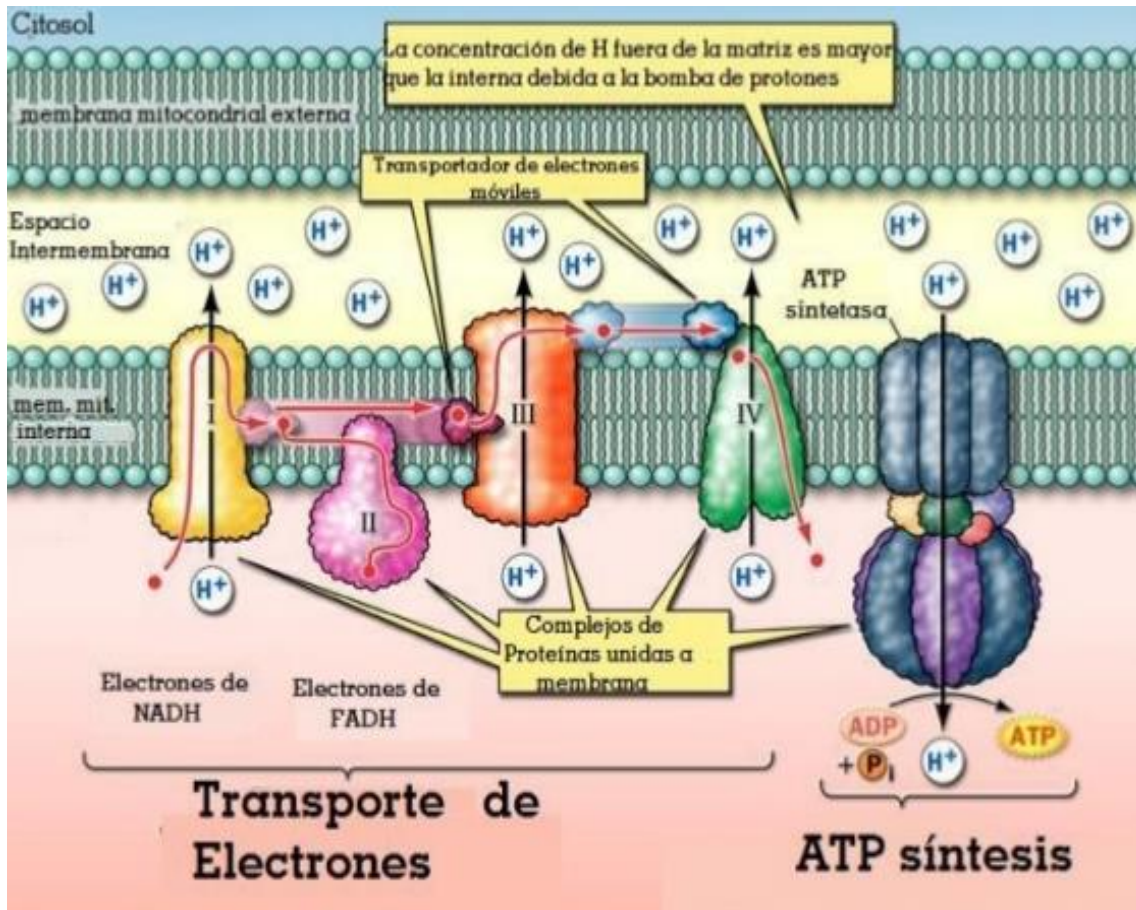


Figura 84. Fases de la cadena de transporte de electrones acoplada a la fosforilación oxidativa. Fuente: Wong Serrano, 2013.

Regulación de la fosforilación oxidativa.

La velocidad con que se desarrolla la fosforilación oxidativa está dada por las necesidades energéticas de la célula. Para la realización del proceso se requiere de la presencia en la mitocondria de sustratos como $NADH^+$, $FADH^{+2}$, O_2 , ADP y P_i . La concentración intracelular de ADP es una medida de las necesidades de energía metabólica, y es la vía fundamental de regulación del proceso, llamada control respiratorio, debido a que va a fijar la velocidad a la que ha de desarrollarse la fosforilación oxidativa y el consumo de O_2 por parte de la mitocondria, es dependiente de la cantidad de ADP presente.

Según la actividad celular desarrollada, se utilizará mayor o menor cantidad de ATP y se generan en correspondencia cantidades variables de ADP. La concentración elevada de ADP causa un incremento en la velocidad de la respiración celular o fosforilación oxidativa, reequilibrando de manera continua la relación ATP/ADP, es decir, la síntesis de ATP se realiza según sean las necesidades celulares. Todas las rutas catabólicas tienen una regulación acoplada a la fosforilación oxidativa, que se realiza a través de la carga energética; existiendo un equilibrio entre todos los procesos de producción de energía con los de utilización de la misma.

Inhibidores de la Fosforilación oxidativa.

Numerosos productos químicos pueden bloquear la transferencia de electrones en la cadena respiratoria, o la transferencia de electrones al oxígeno. La mayoría de ellos son potentes venenos para el organismo, entre los que encontramos:

- ✓ Monóxido de Carbono. Esta sustancia se combina directamente con la citocromo oxidasa terminal, y bloquea la entrada de oxígeno a la misma, además de que desplaza al O₂ de la hemoglobina.
- ✓ Cianuro de hidrógeno o cloruro de cianógeno. Son venenos muy rápidos y letales, esta sustancia contienen el ión (CN⁻) que se une al hierro (ión férrico Fe⁺³) de la citocromo-oxidasa e impide la transferencia de electrones, con lo que provoca un estado anaeróbico.
- ✓ Amital⁷⁴ y rotenona⁷⁵. Son sustancias que bloquean la cadena transportadora de electrones a nivel del complejo I, entre la NADH deshidrogenasa y la coenzima-Q.
- ✓ Antimicina⁷⁶. Sustancia que interfiere con el flujo de electrones en el complejo III.

⁷⁴ Amital. Sustancia clasificada como barbitúrico de acción ultracorta. Actualmente se usa poco debido a la recuperación lenta y resaca del paciente.

⁷⁵ Rotenona. Sustancia catalogada como toxina ambiental, es de origen vegetal antiguamente utilizada como insecticida.

⁷⁶ Antimicina. Antibiótico producido por *Streptomyces griseus*, que ha sido usado como veneno para controlar alguna especie de peces.

- ✓ Oligomicina⁷⁷. Sustancia que bloquean el canal de protones de la ATP-sintetasa.

El ATP constituye uno de los metabolitos de coordinación más importantes a nivel celular particularmente por ser la unidad energetizante por excelencia, ocurriendo su síntesis en cualquiera de las fases del metabolismo, sin embargo, su forma masiva de presentación es propia de la tercera fase, pero cualquiera sea ella su producción es solo posible en los animales a partir de sustratos oxidativos orgánicos. Por lo que la necesidad dietética primaria es la de proporcionar los sustratos oxidativos necesarios para cubrir los requerimientos de energía, caso contrario el metabolismo se torna progresivamente catabólico y destructivo, reduciendo al mínimo el anabolismo, lo que afecta el crecimiento. (Gallagher, 1968)

⁷⁷ Oligomicina. Antibiótico producido por *Streptomyces*.

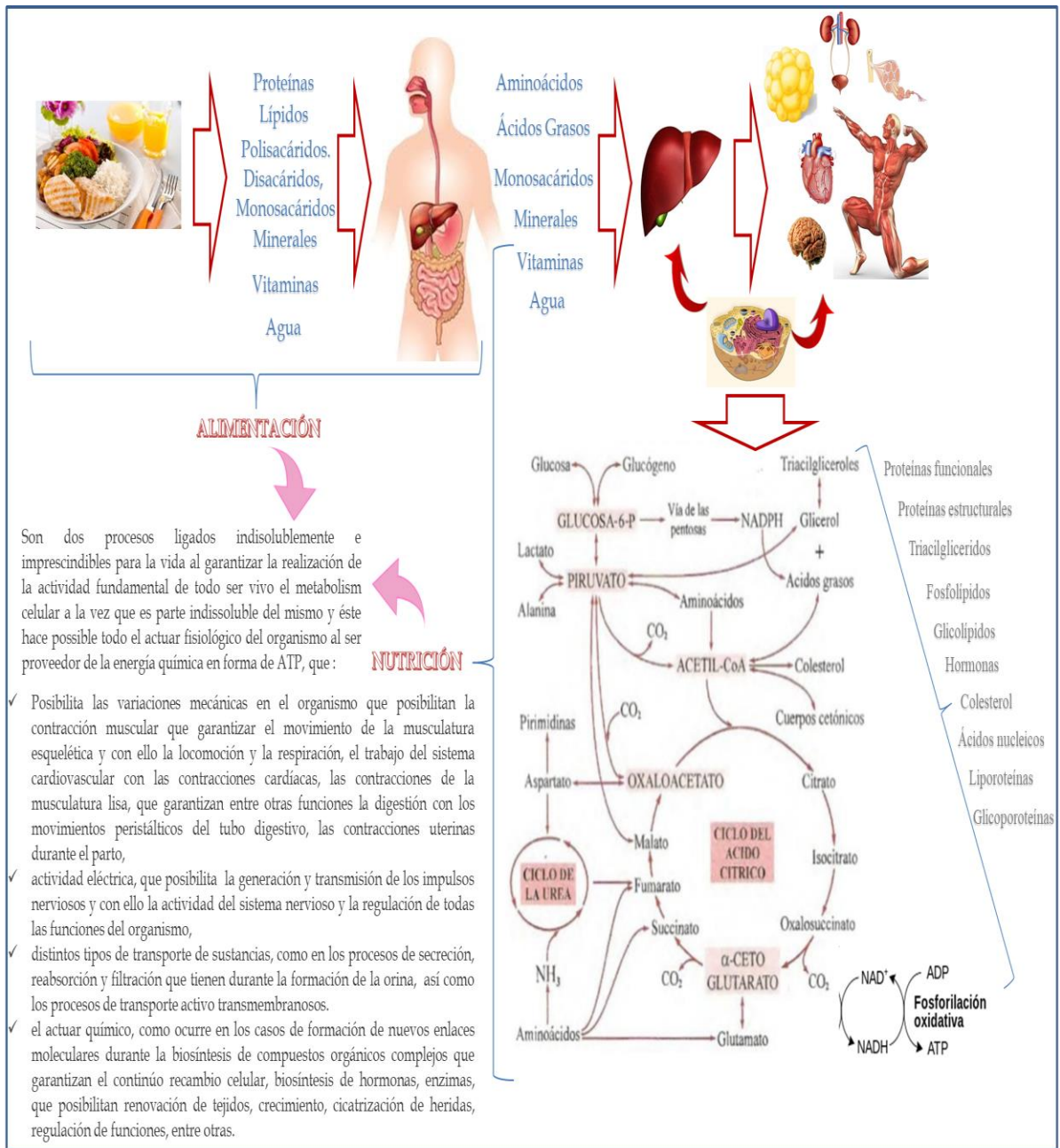


Figura 85. Relación entre alimentación y nutrición. Fuente: Elaboración de los autores.

Adenosín trifosfato

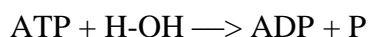
De fuente energética inmediata para la actividad muscular se utiliza el ATP, debido a que durante su hidrólisis enzimática se libera energía que en el proceso de contracción muscular que es transformada en trabajo mecánico. En condiciones fisiológicas normales la energía de hidrólisis de 1 mol de ATP aporta cerca de 40 kJ.

El tránsito de la energía a través de la célula se hace por medio de la molécula de ATP (trifosfato de adenosina), cuya producción sucede por la oxidación de las sustancias alimenticias, en la mitocondria y en la matriz citoplasmática según los procesos de síntesis metabólica de tipo:

1. Anaeróbica alactásica (o del ATP - CrP)
2. Anaeróbica lactásica (o glucolítica anaeróbica)
3. Aeróbica (u Oxidativa)

Así, casi todos los procesos que requieren energía son propulsados por el desdoblamiento de las moléculas de ATP en ADP y fosfato, siendo el principal problema el que estas moléculas no pueden ser almacenadas; por lo tanto, su producción debe estar íntimamente relacionada con las necesidades celulares.

El ATP está formado básicamente por una adenina –una de las cuatro bases nitrogenadas con que se construye el alfabeto genético– y una Ribosa, un azúcar de cinco carbonos, que conforman la Adenosina. Y junto con esta se agrupan 3 grupos fosfato de alta energía, formando un nucleótido. (Base nitrogenada más un azúcar = nucleósido y 3 unidades fosfato = nucleótido), y se puede hidrolizar a ADP y fosfato inorgánico (Pi) o a AMP y pirofosfato (PPi).



El enlace del primer grupo fosfato con la adenosina es de baja energía, pero los otros 2 enlaces fosfato se denominan, "Enlaces Fosfato de Alta Energía", tanto el ATP

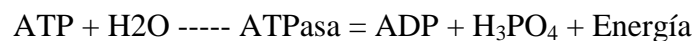
como el ADP (Difosfato de Adenosina) son aniones muy cargados (ATP^{4-} y ADP^{3-}), por lo que poseen gran afinidad por cationes divalentes como el Mg^{2+} , siendo su forma activa un complejo de estructura: ATP-Mg.

Si se produce la ruptura del enlace marcado con la letra gamma en la figura anterior, se libera una cierta cantidad de energía, degradando el ATP a difosfato de adenosina (ADP) y un fosfato inorgánico simple.

Si la ruptura tiene lugar, en cambio, en el enlace β , tendremos una hidrólisis alternativa que degrada el ATP a monofosfato de adenosina (AMP) y un pirofosfato (doble sulfato). Como resultado de cualquiera de estas dos hidrólisis, la molécula ATP proveerá oportunamente –mediante conversión en ADP o AMP- la energía necesaria para todos los trabajos celulares, como transmisión de señales nerviosas, contracción muscular, síntesis de proteínas, o división celular.

En la elevada electronegatividad de los Enlaces Fosfato de Alta Energía y su proximidad, encontramos una de las razones del alto potencial energético de los mismos, es un proceso de hidrólisis enzimática, con la participación de una enzima que cataliza la reacción y la presencia de agua junto con el complejo ATP-Mg.

A partir de la hidrólisis del ATP se forma ADP y Ácido fosfórico, liberando una importante cantidad de energía (aprox. 7 kcal/mol)



El ATP es el único Fosfato de Alta Energía que se forma primariamente de la ganancia energética de la célula a través de los procesos oxidativos (aeróbicos) o de la glucólisis (aeróbica o anaeróbica), almacenando una cantidad limitada de energía por lo que de manera continua es resintetizado.

El contenido de ATP en el músculo es relativamente constante. Su concentración es de unos 5 mM por Kg. de peso bruto, aproximadamente 0,25%. Estas concentraciones suelen bastar para unas 3 ó 4 contracciones aisladas de fuerza máxima. El mismo se recupera a partir de los productos de descomposición y se resintetiza a una velocidad igual a la de su desintegración durante el proceso de contracción muscular.

En los músculos no se puede acumular una mayor cantidad de ATP debido a que surgen procesos de inhibición de sustrato por la ATPasa de miosina que impide la formación de comisuras entre los filamentos de actina y miosina en las miofibrillas y provoca la pérdida de la capacidad contráctil del mismo.

Al mismo tiempo, no puede disminuir el contenido de ATP a valores inferiores a 2 mM por Kg. de tejido muscular, puesto que dejaría de funcionar la bomba de calcio y el músculo se contraería hasta agotarse completamente la reserva de este intermediario macroérgico.

En la realización de ejercicios físicos se activan todos los mecanismos energéticos celulares debido a los procesos de contracción muscular y sus requerimientos energéticos, en función de los cuales ocurren no solo variaciones bioquímicas sino de tipo fisiológicas vinculadas con la llegada de oxígeno y glucosa a las células musculares al prolongarse la actividad durante más de 3 minutos.

Esta simultaneidad de activación de los mecanismos energéticos no impide que unos prevalezcan sobre otros en dependencia del tiempo y la intensidad del trabajo físico, pero en todos los casos son necesarios sustratos oxidativos que dependen directa o indirectamente tanto de las reservas del organismo como de la dieta que consume.

Con la actividad muscular la resíntesis de ATP puede realizarse tanto en reacciones que se desarrollan sin oxígeno como a expensas de las transformaciones oxidativas de la célula, relacionadas al consumo de dioxígeno.

En condiciones normales, la síntesis de ATP se realiza fundamentalmente por medio de las transformaciones aerobias, pero en el caso de la actividad muscular intensa se dificulta el suministro de oxígeno y en los tejidos se intensifican simultáneamente los procesos anaerobios dirigidos a la producción de ese intermediario común, aunque la eficiencia de producción disminuye al aparecer metabolitos todavía ricos en energía y de cierto modo relacionados con la fatiga muscular, como es el caso del ácido láctico.

Cuando comienza el trabajo muscular los suministros de oxígeno en las células se hacen insuficientes debido a que el organismo necesita de tiempo para que se incremente la actividad de los sistemas circulatorios y respiratorios, y por tanto, para que la sangre enriquecida de oxígeno pueda llegar a los músculos, por esta razón en los primeros dos o tres minutos se activan los mecanismos anaerobios de síntesis de ATP.

En los músculos, además del ATP de reserva se cataboliza el creatín fosfato (CrP), ambos compuestos macroérgicos actúan como las principales fuentes de energía durante los primeros 10 a 12 segundos iniciales de la actividad, sin embargo, el mecanismo del creatín comienza a disminuir a los 5 ó 6 segundos a consecuencia del agotamiento de su existencia y la aparición de la creatina que funciona como inhibidora de la reacción.

La reacción de descomposición del creatín fosfato, antes descrita, actúa como un "tapón energético" que asegura el contenido de ATP y su elevación de un modo casi simultáneo en respuesta a una intensificación de la actividad fisiológica muscular, permitiendo pasar con rapidez del reposo a la acción.

La reacción de la creatín fosfoquinasa constituye la base biológica de la resistencia muscular local, tiene importancia decisiva en el abastecimiento energético de los ejercicios de corta duración y potencia máxima, tales como las carreras de distancia corta, saltos, lanzamientos, levantamiento de pesos, ciclismo de pista, entre otros.

Es de destacar que la descomposición rápida de metabolitos macroérgicos impone una exigencia inmediata de sustratos oxidativos para la producción de ATP, pasando los glúcidos celulares a una posición preponderante, utilizando primeramente el glucógeno muscular en condiciones anaerobias con formación de ácido láctico rico en energía metabólica, lo que califica el proceso de eficiencia energética baja.

No obstante, lo expresado, debemos destacar que la glucólisis anaerobia desempeña un papel importante durante la actividad muscular intensa en condiciones de un inadecuado abastecimiento de oxígeno en los tejidos, por lo que sirve de base bioquímica para la llamada resistencia a la velocidad, es fuente de energía en los ejercicios cuya duración máxima oscila entre 30 seg y 2,5 min.

Pasados unos 2,5 min. y mediante diferentes mecanismos se intensifican la ventilación pulmonar y la circulación, asegurando con esto el oxígeno necesario para la realización de la oxidación biológica aerobia, es a partir de este momento que comienza a ser la fuente primaria de energía, en estos momentos las reservas de glucógeno muscular comienzan a ser insuficientes y se pasa al uso de sustratos extramusculares, siendo el fundamental el glucógeno del hígado, aunque con el aumento de la duración del trabajo físico son utilizados los ácidos grasos, pero este último solo se activa cuando ha disminuido la concentración de glucosa y ácido láctico en sangre, llegando incluso a utilizarse las proteínas.

A diferencia de la glucólisis, cuya capacidad metabólica se limita por variaciones de la homeostasis debido a la acumulación de ácido láctico excesivo en el organismo, los productos finales de las transformaciones aerobias (dióxido de carbono y agua) no provocan alteraciones en el medio intracelular y son eliminados fácilmente, siendo la principal fuente de síntesis del ATP en los ejercicios de larga duración, por ejemplo, en ciclistas ruterros, remeros, maratonistas, entre otros.

Las proteínas son utilizadas como sustratos energéticos cuando el trabajo muscular es de larga duración, en tal caso los aminoácidos componentes participan en la neoformación de glúcidos mediante la gluconeogénesis, en este estado el nivel de amoníaco y el contenido de urea en sangre se eleva entre 4 y 5 veces sobre la condición normal manteniéndose así, e incluso con fluctuaciones ascendentes, si predominan reacciones anaerobias en el organismo sometido a carga física.

Grandes concentraciones de amoníaco en sangre son negativas para el atleta sometido a una carga física prolongada debido a que este metabolito separa eficazmente el ácido alpha-cetoglutarico del ciclo de Krebs o de los ácidos tricarbónicos (Guyton, 1999, p. 595), pudiendo provocar una fuerte inhibición de la respiración en el cerebro e incremento de cuerpos cetónicos.

Toda actividad muscular duradera desarrolla un estado caracterizado por una disminución temporal de la capacidad de trabajo, conocido como estado de fatiga, no es un estado patológico y desempeña un papel protector en el organismo.

En la naturaleza se establece un flujo de sustancia y energía, a partir de los nexos existentes entre los niveles funcionales tróficos de los organismos, de esta manera y en último caso, todo proviene de la actividad solar y la participación de la función fotosintética, como formadora de sustancia orgánica, por tanto, la actividad de los diferentes niveles tróficos favorece la transformación de la energía hasta su conservación en enlaces macroérgicos de los alimentos.

Las funciones del organismo tienen su base en los procesos metabólicos, los que se sustentan en la ocurrencia de la alimentación y la nutrición, que aportan no solo la sustancia, sino la energía que hace posible la conservación y dinamismo de la funcionabilidad del ser vivo, este hecho le da a estos procesos una posición privilegiada pues incorporan los nutrimentos que garantizan esta actividad, sin obviar al dioxígeno (principal nutrimento del organismo) e incorporado por el subsistema respiratorio.

Es por esto que la dieta debe garantizar la incorporación de todos los nutrientes en las proporciones adecuadas, según los requerimientos de cada individuo, pues esto sustenta la realización del resto de los procesos orgánicos con la continuidad del metabolismo en sus fases subsiguientes como se muestra en el cuadro de interrelación de las rutas metabólicas y su realización en las diferentes fases del mismo.

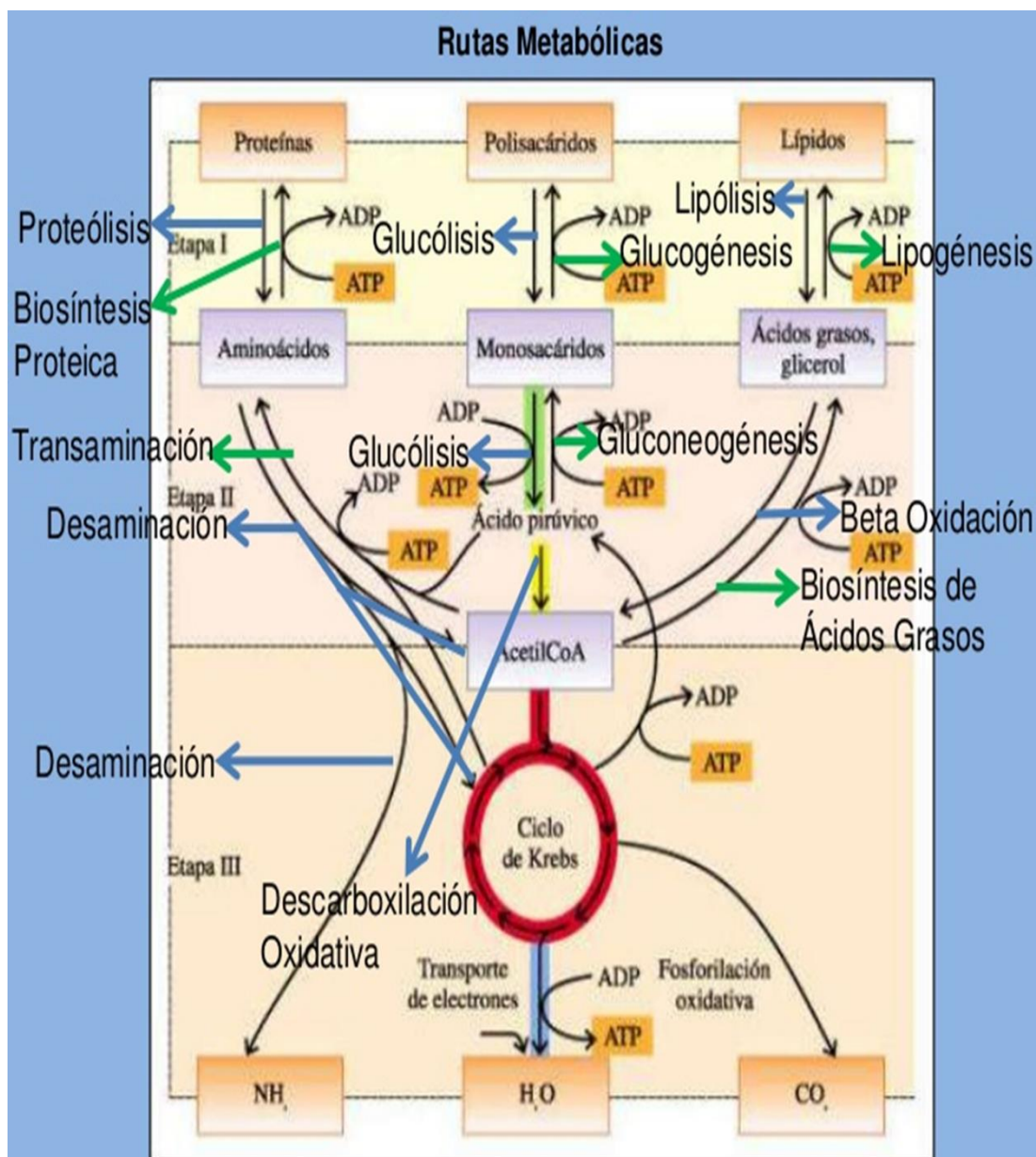


Figura 86. Interrelaciones metabólicas. Fuente: Olivera López & cols, 2012.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DEL CAPÍTULO II

Catedra de Bioquímica. UNLaM. (201?). *Ciclo de Krebs*. Recuperado de bioquimicakinesio.:

<https://bioquimicakinesio.files.wordpress.com/2015/09/krebs2.pdf>

Chan, E. (23 de octubre de 2015). *Oxidación de la glucosa*. Recuperado de medium.com: <https://medium.com/@evelynchan/ciclo-de-krebs-y-transporte-de-electrones-98543bcfe48a>

- De Robertis, E. D. P y De Robertis, E. M. F. (1987). *Biología Celular y Molecular*. El Ateneo.
- De Robertis, E. D., & De Robertis, E. M. (1984). *Biología Celular y Molecular. Decima Edición*. Ciudad de la Habana: Edición Revolucionaria.
- Domínguez Ramírez, L., & Tuena de Gómez Puyou, M. (2005). La F1F0 ATP sintasa: un complejo proteico con gran versatilidad estructural y funcional. *Tip Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 8(1), 18-27.
- Fox, S. I. (2017). *Fisiología Humana*. Nueva York: Mac Wraw Hill. Recuperado de accessmedicina:
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2163§ionid=162708347>
- Giampiero, L. S. (24 de agosto de 2015). *Deporte*. Recuperado de El metabolismo y sus fases: <http://elbasquetgiampiero.blogspot.com/2015/08/el-metabolismo-y-sus-fases.html>
- Lehninger, Albert L., David L. Nelson, and Michael M. Cox. (2000). *Principios de Bioquímica*. Barcelona: Omega.
- Portón Andi6n, A. (201?). *Tema 16. El catabolismo*. Recuperado de Curso de Biología: <http://www.bionova.org.es/biocast/tema16.htm>
- Port6n Andi6n, A. (201?). *Tema 16. El catabolismo*. Recuperado de Curso de Biología: <http://www.bionova.org.es/biocast/tema16.htm>
- Rodr6guez Rey, j. (2015). *Bioqu6mica Estructural y Metab6lica. TEMA 13. Cadena de transporte electr6nico*. Recuperado de Bioqu6mica Estructural y Metab6lica.:
<https://ocw.unican.es/pluginfile.php/800/course/section/857/Tema-13.-Cadena-de-transporte-electronico.pdf>
- Universidad de Alcal6. (2006). *TEMA 20-3.- Destino del grupo amino 2.- CICLO DE LA UREA: Reacciones y regulaci6n*. Recuperado de BIOQUIMICA - 2º de Farmacia:
http://www3.uah.es/bioquimica/Tejedor/bioquimica_quimica/tema20-3.htm
- Wong Serrano, M. (15 de octubre de 2013). *Clase 3 metab de h de c cadena respiratoria*. Recuperado de <https://es.slideshare.net:>

https://es.slideshare.net/maxi_ecn/clase-3-metab-de-h-de-c-cadena-respiratoria-2011

LOS AUTORES



DAMARIS HERNÁNDEZ GALLARDO

Nació el 1^{ro} de Julio de 1972 en la provincia de Ciego de Ávila. Cuba.

Titulada en Educación Especialidad Biología, Doctora con Mención Internacional por la Universidad de Granada (España), Máster en Bioenergética y Medicina Natural y Especialista en Nutrición Humana por el Instituto de Nutrición e Higiene de los

Alimentos de Cuba.

Profesora de la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, donde imparte materias relacionadas con la Morfofisiología, Cineantropometría, Bioquímica y Nutrición, categorizada como investigadora por la SENESCYT.

Hasta la fecha ha publicado una totalidad de 22 artículos científicos en revistas indexadas en base de datos prestigiosas como “SCOPUS”. Ha presentado más de 30 ponencias en congresos de carácter nacional e internacional relacionadas con la Nutrición General Humana del Deportista, he integra comités científicos en eventos de diferentes alcances regionales, forma parte del comité editor de la Revista de Investigación Científica Cultura Viva Amazónica.

Ha dictado cursos en materias como Bioadaptación y Nutrición General Humana y para el Deportista, así como participó en proyectos de investigación relacionados con la Evaluación del Estado Nutricional en sectores poblacionales de riesgo, dirigiendo el sub-proyecto de Estado Nutricional en Deportistas.



RICARDO ARENCIBIA MORENO

Nació el 12 de Abril de 1955. Nació en Amancio Rodríguez, provincia Las Tunas. Cuba.

Titulado en Educación Especialidad Biología, Doctor en Ciencias de la Cultura Física con Mención en Cultura Física Terapéutica (Cuba).

Director de la Escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad Iberoamericana del Ecuador y profesor de la Escuela de Cosmiatría, Imagen Integral y Terapias Holísticas de la propia universidad, categorizado como investigador por la SENESCYT.

Hasta la fecha ha publicado una totalidad de 20 artículos científicos en revistas indexadas, varios incluidos en la base de datos "SCOPUS". Ha presentado más de 40 ponencias en congresos de carácter nacional e internacional vinculadas a estrategias pedagógicas para el desarrollo del Estudio Independiente, la Nutrición General Humana, Actividad Física y Nutrición en la tercera edad, y Nutrición del Deportista, he integra comités científicos de eventos de diferentes alcances regionales. Forma parte de comité editor de la Revista de Investigación Científica Cultura Viva Amazónica.

Ha dictado cursos relacionados con la Biología Celular y Molecular, Genética, Bioadaptación, Nutrición General Humana, Nutrición del Deportista, Hábitos alimentarios, Bromatología, Educación Sexual y Salud en países como Cuba, Nicaragua, México, Angola y Ecuador. Dirigió un proyecto macro de investigación sobre El Estado Nutricional en sectores poblacionales de riesgo. Evaluador por la SENESCYT de proyectos de Investigación en el Ecuador.



MARTA LINARES MANRIQUE

Titulada en Enfermería y Doctora con Mención Internacional por la Universidad de Granada (España).

Profesora de la Facultad de Enfermería y de la Escuela Internacional de Posgrado de la Universidad de Granada, donde imparte materias relacionadas con la Intervención Enfermera, la Educación para la Salud, la Fisiología y la Nutrición y Dietética.

Hasta la fecha ha publicado una totalidad de 20 artículos científicos en revistas indexadas, donde se incluyen más de un tercio en “Journal Citation Report” y “Scopus”.

Ha participado en 30 congresos de carácter nacional o internacional presentando trabajos relacionados con la Actividad Física, la Nutrición y la Intervención Enfermera.

En varias universidades de América Latina: México, Perú y Ecuador, ha realizado diversas estancias docentes e investigadoras impartiendo regularmente distintos cursos de posgrado y en las que coordina y/o participa en varios proyectos de investigación

Recientemente recibió el “Reconocimiento a la Labor de Investigación y Educación a nivel Internacional” en la Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión y la “Orden al Mérito en el Campo de la Ciencia, el Arte y la Educación” en la Institución Educativa Cubano – Peruana La Edad de Oro, ambas de la Ciudad de Huacho (Perú)



ISBN: 978-9942-827-00-5



9789942827005