



DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA

SYLLABUS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

2021



Directorio

DIRECTOR

Dr. Germán Fajardo Dolci

SECRETARÍA GENERAL

Dra. Irene Duarte Montiel

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Dra. Teresita Corona Vázquez

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dra. Paz María Silvia Salazar Schettino

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN MÉDICA

Dr. Armando Ortiz Montalvo

SECRETARÍA DE ENSEÑANZA CLÍNICA.

INTERNADO

MÉDICO Y SERVICIO SOCIAL

Dra. Ana Elena Limón Rojas

SECRETARÍA DE SERVICIOS ESCOLARES

Dra. María de los Ángeles Fernández
Altuna

SECRETARÍA ADMINISTRATIVA

Mto. Luis Arturo González Nava

SECRETARÍA JURÍDICA Y DE CONTROL ADMINISTRATIVO

Lic. Guadalupe Yasmín Aguilar Martínez

SECRETARÍA DE PLANEACIÓN Y DESARROLLO INSTITUCIONAL

Dr. Ignacio Villalba Espinosa

PLAN DE ESTUDIOS COMBINADOS EN MEDICINA

Dra. Ana Flisser Steinbruch

COORDINACIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS

Dra. Guadalupe Sánchez Bringas

COORDINACIÓN DE SERVICIO SOCIAL

Dr. Abel Delgado Fernández

Editores

Dra. Rebeca Etelvina Milán Chávez
M. en C. Sara Morales López
MC Norma Lilia Morales García
Dr. Federico Martínez Montes

Autores

Dr. Juan Pablo Pardo Vázquez
Biol. Exp. Sofía Olvera Sánchez
Dra. Erika Gómez Chang
Dra. Martha Robles Flores
Dra. Irma Romero Álvarez
Dr. Oscar Flores Herrera
Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza
M. en C. Deyamira Matuz Mares
M. en C. Kevin David Laguna Maldonado
Dr. Rubén Zamora Alvarado
Dra. Rebeca Etelvina Milán Chávez
M. en C. Sara Morales López
MC Norma Lilia Morales García
Dr. Federico Martínez Montes

Diseño artístico

Dra. Rebeca Etelvina Milán Chávez
M. en C. Sara Morales López
MC Norma Lilia Morales García
Dr. Federico Martínez Montes
M. en C. Deyamira Matuz Mares
M. en C. Kevin David Laguna Maldonado

Índice

Tema	Página
1. Agua	1
1.1 Agua corporal	2
1.2 Osmolaridad	5
2. pH	6
2.1 Equilibrio ácido-base	8
3. Aminoácidos y proteínas	14
3.1 Organización estructural de las proteínas	15
3.2 Desnaturalización	17
3.3 Clasificación de las proteínas	18
4. Termodinámica	20
5. Enzimas y coenzimas	23
5.1 Inhibidores de la actividad enzimática	27
5.2 Aspectos médicos de la enzimología	28
6. Fundamentos del metabolismo celular	30
7. Carbohidratos	33
7.1 Estructura de los carbohidratos	33
7.2 Polisacáridos	34
7.3 Digestión de los carbohidratos	35
7.4 Transportadores de glucosa	35
8. Señalización hormonal	38
9. Metabolismo energético	42
9.1 Glucólisis	42
9.2 Mitocondrias	44
9.3 Papel del piruvato	44
9.4 Ciclo de Krebs	45
9.4.1 Regulación del ciclo de Krebs	46
10. Cadena de transporte de electrones	48
10.1 Desacoplantes	49
10.2 Síntesis de ATP	51
11. Especies reactivas derivadas del oxígeno	53
11.1 Antioxidantes	57
12. Glucogénesis y glucogenólisis	59
13. Ciclo de las pentosas	62
14. Gluconeogénesis	63
15. Regulación de la glucemia	65
16. Metabolismo de los lípidos	67
16.1 Beta-oxidación (oxidación ácidos grasos)	68
16.2 Síntesis y utilización de cuerpos cetónicos	69
16.3 Beta-reducción	71
16.4 Glicerofosfolípidos	72
16.5 Esfingolípidos	74

17. Metabolismo del colesterol	76
17.1 Lipoproteínas	77
18. Obesidad	82
19. Metabolismo de los compuestos nitrogenados	84
19.1 Ciclo de la urea	88
20. Metabolismo de los nucleótidos	90
21. Regulación e integración metabólica	94
21.1 Regulación hormonal	96
21.2 Gasto energético	97
21.3 Consumo de oxígeno	98
22. Organización del genoma	100
22.1 DNA	100
22.2 RNA	103
23. El flujo de la información genética	105
23.1 Duplicación o síntesis de DNA	105
23.2 Transcripción	108
23.3 Traducción	109
23.4 Niveles de regulación de la expresión genética	114
24. Virus, oncogenes y transformación	117
25. Técnicas en biología molecular	120

Prólogo

El Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México se ha consolidado a través del tiempo gracias al esfuerzo y profesionalismo de su personal tanto en las actividades de investigación como docentes.

En este último aspecto, los profesores realizan de manera cotidiana un esfuerzo por transmitir el conocimiento a los alumnos que estudian la carrera de médico cirujano, conscientes de la importancia que tiene esta signatura en su formación tanto académica como profesional.

Los conocimientos que se transmiten a los alumnos, no tan solo se sustentan en los libros de texto sobre la Bioquímica y la Biología Molecular, sino que se complementan de manera importante con el producto del trabajo experimental que se realiza en los laboratorios de investigación, por lo que el proceso enseñanza-aprendizaje adquiere un sentido especial, dándole a los estudiantes una visión integral de la materia y, al mismo tiempo, una apertura para aceptar los cambios que se presenten en el futuro como alternativas a nuevas hipótesis y encuentros con el saber que se genera al paso del tiempo.

Esto les permite a los alumnos enfrentar el futuro con una mente crítica que les permita enfrentar la actividad profesional aplicando con solidez los conocimientos adquiridos en beneficio de la población que habrán de atender.

Con esta vocación docente e institucional fue como surgió el Syllabus, un material que pretende ser un apoyo más en la formación de los estudiantes, con textos breves que resaltan la importancia de los temas que se abordan en el contenido programático de la asignatura.

En su conjunto, los participantes en esta obra, esperamos que el material contribuya al fortalecimiento del conocimiento y logre dejar en cada uno de los estudiantes el deseo de superación a través del conocimiento en beneficio de su formación médica.

Agosto, 2021

Agradecimientos

Los autores desean expresar el agradecimiento a las autoridades de la Facultad de Medicina por los apoyos recibidos para concluir esta obra.

Material artístico

El material artístico que se presente en este Syllabus es obra realizada con el programa BioRender y es propiedad intelectual de los autores.

1. AGUA

Uno de los compuestos más abundantes en nuestro planeta es el agua. Se sugiere que fue en los océanos primitivos donde se originaron los primeros indicios de vida. El agua constituye el medio en el cual se realizan la mayoría de los procesos celulares. De hecho, la conformación que toman las macromoléculas dentro y fuera de las células en un organismo depende en gran medida del agua, por lo que ésta adquiere relevancia para mantener la estructura de las células y los organismos.

Las características del agua derivan de su estructura química, en la cual los dos hidrógenos y el oxígeno se encuentran formando un tetraedro irregular en el que el oxígeno ocupa el centro y los hidrógenos, junto con los dos orbitales no compartidos del oxígeno, están dirigidos hacia los vértices.

La diferencia de electronegatividad entre el oxígeno y los hidrógenos hace que los enlaces entre ellos sean covalentes polares, dando dos cargas parciales positivas y dos negativas a la molécula, convirtiéndola en un dipolo. Esta característica permite que exista una fuerza de atracción entre los extremos cargados opuestamente de las moléculas de agua vecinas.

La atracción de las moléculas de agua entre las cargas parciales positivas y negativas permite que se establezcan enlaces débiles llamados puentes de hidrógeno. Una molécula de agua puede unirse con hasta cuatro moléculas diferentes de agua. En el agua líquida los enlaces de hidrógeno se forman y destruyen de manera muy rápida, se ha determinado que la duración de cada enlace es del orden de 1 a 20 picosegundos ($1 \text{ ps} = 10^{-12} \text{ s}$).

Pueden formarse redes de múltiples moléculas de agua, con ello se alcanzan pesos moleculares relativamente altos que son la causa de que el agua sea líquida a temperatura ambiente y tenga las propiedades típicas de un fluido. También, la gran cantidad de puentes de hidrógeno que se forman en estas redes le confieren al agua otras propiedades fisicoquímicas como son un alto punto de fusión y ebullición, una elevada tensión superficial, una constante dieléctrica alta, una elevada capacidad calorífica y una baja tensión de vapor.

Estas propiedades sirven en los seres vivos como medio universal de solución, suspensión y reacción para las enzimas y disolución de moléculas, contribuyen a mantener la temperatura corporal en el intervalo fisiológico al favorecer la eliminación del calor producido por la fiebre en asociación con mecanismos de vasoconstricción y sudoración.

1.1 AGUA CORPORAL

El agua es el mayor constituyente en el ser humano; su cantidad debe mantenerse dentro de un margen estrecho, ya que tanto su carencia como su exceso producen problemas clínicos que se conocen como desequilibrios hidroelectrolíticos. Dependiendo de la edad, el sexo y la grasa corporal, el contenido de agua en el cuerpo humano ocupa cerca del 70% del peso y puede variar desde un 40% en adultos mayores a más de un 75% en niños recién nacidos (fig. 1). Su porcentaje también es mayor en personas delgadas que en obesas, así como también un hombre tendrá mayor cantidad de agua que una mujer. La cantidad de agua presente en los diferentes tejidos varía de acuerdo con las funciones y características de cada uno, siendo más abundante en células metabólicamente muy activas (~90%) y menos del 10% en el tejido adiposo o aún menor, en estructuras relativamente inactivas como el esqueleto.

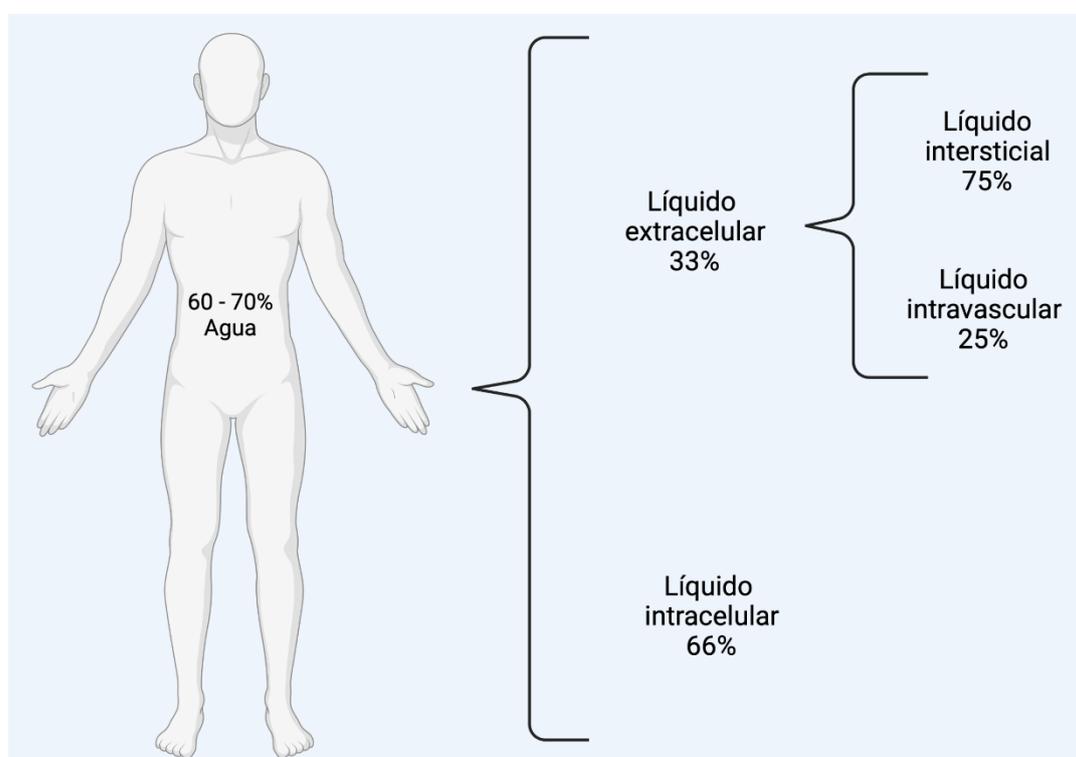


Figura 1. Distribución de agua corporal.

El agua se encuentra distribuida en el líquido intracelular (30-40% del peso corporal total) y el líquido extracelular que incluye al líquido intersticial y la linfa (15%), el plasma (4.5%) y los fluidos transcelulares que incluyen los fluidos gastrointestinales, peritoneal, sinovial y líquido cefalorraquídeo, entre otros.

En el agua corporal se encuentran disueltos los metabolitos, siendo los electrolitos los más abundantes, los cuales se encuentran unidos por un enlace iónico que, al encontrarse en solución, tienden a disociarse generando dos especies químicas, una con una carga eléctrica positiva (catión) y otra con carga negativa (anión) generada por la pérdida o ganancia de electrones, respectivamente. Los iones disueltos en agua pueden conducir la electricidad. El

paso de la electricidad a través de una solución con iones se llama electrólisis. Los electrolitos son solutos que pueden liberar iones en el agua por disociación o ionización y forman una solución conductora de electricidad (es en parte la causa de que el cuerpo humano pueda conducir electricidad).

Los principales electrolitos que se encuentran en el ser humano son el Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , Mg^{2+} y Ca^{2+} , fosfatos y proteínas. La concentración de estos electrolitos se mantiene dentro de ciertos límites que al alterarse producen desequilibrios que pueden llegar hasta la muerte.

En la práctica médica está indicada la cuantificación de electrolitos en cualquier paciente con síntomas renales, gastrointestinales, así como neuromusculares. El tratamiento de las alteraciones hidroelectrolíticas se basa en la evaluación del agua corporal total y su distribución, así como en las concentraciones de electrolitos y en la osmolaridad del suero.

La composición electrolítica del líquido intracelular (LIC) y del líquido extracelular (LEC) difiere en forma sustancial. Para fines prácticos, el LIC tiene al K^+ como el principal catión y como aniones al fosfato y a las proteínas, mientras que en el LEC el Na^+ es el catión más importante y el Cl^- como anión.

La concentración total de cationes presentes en el plasma es aproximadamente de 150 mmol/L, siendo la concentración de Na^+ de 140 mmol/L. Los aniones presentes en el plasma más abundantes son el Cl^- , con una concentración aproximada de 100 mmol/L y el HCO_3^- con una concentración entre 23 a 25 mmol/L. Dado que en cualquier sistema biológico la suma de los cationes debe ser igual a la suma de los aniones, el resto de los aniones que constituyen la diferencia o brecha aniónica del plasma son el fosfato, el sulfato, las proteínas y ácidos orgánicos como el lactato, el citrato, el piruvato, el acetoacetato y el β -hidroxibutirato.

En la figura 2 se presentan los valores de los electrolitos en el plasma y líquido intracelular.

En la práctica, la brecha aniónica se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Brecha aniónica} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Calculada de esta forma, la brecha aniónica es aproximadamente 12 mmol/L. Puede aumentar en ciertos desórdenes metabólicos como en la cetoacidosis diabética y en la insuficiencia renal cuando se acumulan ácidos inorgánicos y orgánicos, debido a que estos ácidos consumen la reserva alcalina ($[\text{HCO}_3^-]$).

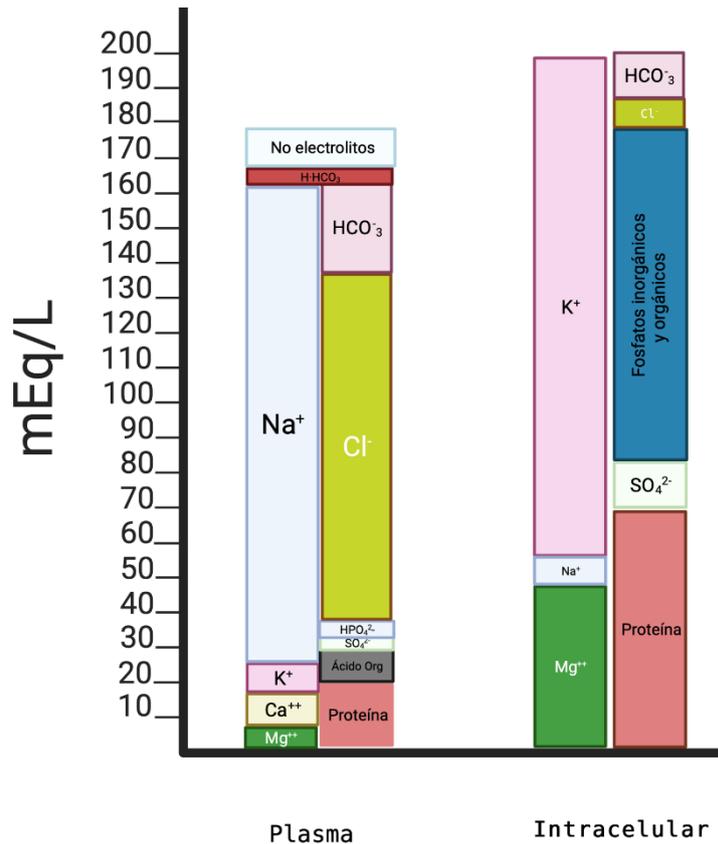


Figura 2. Valores de electrolitos en plasma y en el espacio intracelular.

Es importante recordar que el K⁺ es el principal catión en el LIC, cuya concentración es de 110 mmol/L, aproximadamente 30 veces más alta que la que se encuentra en el LEC. La concentración de Na⁺ y Cl⁻ en el LIC es de 10 mmol/L y 4 mmol/L.

La movilización de los principales cationes extra e intracelulares depende de la actividad celular, así como de transportadores específicos, entre los cuales se encuentra la bomba de Na⁺/K⁺. Los cambios en la concentración de iones conllevan a cambios en la osmolaridad del medio.

La presencia de partículas en solución modifica las características del agua y originan lo que se conoce como propiedades coligativas de las soluciones; propiedades que dependen del número de partículas en la solución y no de su naturaleza. Entre éstas, la más notable es la aparición de la presión osmótica, que se puede definir como la presión hidrostática que se presenta para evitar el flujo neto del disolvente a través de una membrana semipermeable. El movimiento del disolvente se debe a la diferencia en la concentración de solutos entre los dos compartimentos, por lo que el agua tiende a moverse hacia el compartimento con la mayor concentración de soluto con la finalidad de igualar las concentraciones.

1.2 OSMOLARIDAD

Las diferentes moléculas disueltas en el agua corporal contribuyen a la presión osmótica, la cual es proporcional a la osmolaridad, que aproximadamente corresponde a la suma de las concentraciones de solutos en la solución. Un cambio en la concentración iónica en cualquiera de los compartimentos celulares crea un gradiente de presión y como consecuencia, existe un cambio en la cantidad de agua que fluye del compartimiento que presenta una menor osmolaridad hacia el de mayor.

Para determinar la concentración osmolar de una solución que contiene una mezcla de electrolitos y no electrolitos hay que tener en cuenta las concentraciones individuales de todos sus componentes. Si se consideran las concentraciones en mmol/L, una fórmula sencilla para cuantificar la osmolaridad del suero y que ofrece una utilidad clínica es:

$$\text{Osmolaridad} = 2 \text{ Na}^+ + \text{glucosa} + \text{BUN} = 280 \text{ a } 320 \text{ mOsm}$$

o

$$\text{Osmolaridad} = 2(\text{Na}^+ \text{ meq/L}) + \frac{\text{glucosa mg/dL}}{18} + \frac{\text{BUN mg/dL}}{2.8}$$

donde el factor 2 se debe a que se consideran los aniones asociados al Na^+ (Cl^- y HCO_3^-); 1 mOsm de glucosa equivale a 180 mg/L (18 mg/dL) y 1 mOsm de nitrógeno ureico (NUS o BUN por sus siglas en inglés) a 28 mg/L (2.8 mg/dL), que corresponde a la masa molecular de 2 átomos de nitrógeno en la urea.

2. pH

Un ácido es aquella molécula que tiene la capacidad de donar un protón y una base tiene la capacidad de aceptarlo, de acuerdo con la teoría de Brønsted y Lowry. Debido a que el agua tiene la capacidad de ionizarse, puede actuar como un ácido al donar protones (H^+) y como una base al aceptarlos, es decir, puede producir dos especies iónicas: el hidronio H_3O^+ y el hidroxilo OH^- , este último funciona como la base conjugada del agua ya que puede aceptar protones.

Dado que una molécula de agua puede funcionar como ácido o base, se le considera como un anfótero, esto se puede observar en la siguiente reacción:

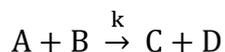


Esta reacción ocurre de manera continua en una solución:



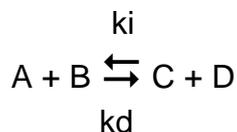
La reacción de protonación o desprotonación de las moléculas del agua, al igual que otras muchas reacciones químicas, depende de la concentración de las moléculas implicadas, así como de la constante de velocidad de la reacción (k), que es una medida indirecta de la capacidad intrínseca de las moléculas para reaccionar entre sí.

En la reacción:



la velocidad inicial (v) es igual a $k[A][B]$.

Como la mayoría de las reacciones son reversibles, existen dos constantes de velocidad, una correspondiente a la reacción directa (k_d) y otra a la reacción inversa (k_i).



Cuando la velocidad de la reacción directa (k_d) es igual a la velocidad de la reacción inversa (k_i) se establece una condición de equilibrio en la que hay una relación particular de la concentración molar de los productos con la concentración molar de los reactivos, la cual se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{k_i}{k_d} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

Esta relación es lo que se conoce como constante de equilibrio (Keq) y se expresa como:

$$K_{eq} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

La Keq es característica para cada reacción y permite conocer si la reacción es favorable hacia la formación de los productos (a la derecha), en cuyo caso el valor será siempre mayor a la unidad, o si es favorable a la aparición de los reactantes (a la izquierda), entonces el valor de la constante será menor a la unidad. Si el valor de la Keq es igual a uno no hay una tendencia clara en ninguna de las direcciones.

En el caso del agua, la Keq es igual a:

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

La Keq de la reacción de la disociación del agua es de 1.8×10^{-16} mol/L (0.000 000 000 000 000 18 mol/L), el cual se obtiene de la siguiente fórmula:

$$K_{eq} = \frac{[1][1]}{55.5 \text{ M}} = 1.8 \times 10^{-16} \text{ M}$$

Este valor de 1.8×10^{-16} , que es mucho menor que la unidad, indica que la molécula tiende a estar asociada, por lo que la concentración del agua sin disociar es tan elevada que puede considerarse constante. De manera experimental se ha calculado el grado de disociación que presenta el agua, a esto se le conoce como el producto iónico del agua (Kw).

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

Así, la concentración de cada uno de los iones en el agua pura es de 1×10^{-7} M. A partir de esta constante (Kw) se puede deducir el carácter de una solución diluida respecto a su grado de acidez o basicidad, para lo cual se ha elegido al ion hidronio (H_3O^+), simplificado como H^+ , como valor numérico para expresarla.

Las concentraciones de H^+ en el organismo son pequeñas, por ejemplo, en la sangre, la concentración de H^+ es 0.000 000 04 M (40 nmol/L), por lo que Sørensen consideró que era pertinente expresarla en números enteros usando el -log de base 10. Esto es lo que se conoce como "p" y referido a la concentración de H^+ se denomina pH. El pH entonces corresponde al -log de la concentración de protones, o sea:

$$pH = -\log [H^+]$$

Si se considera que el valor de la concentración de protones en el agua es de 1×10^{-7} , se tiene que:

$$\text{pH} = -\log (1 \times 10^{-7}) = \log (1) - \log (10^{-7}) = 0 - (-7) = 7$$

Es a partir del agua que se define la escala de pH en los sistemas biológicos, estableciendo que las soluciones ácidas tienen valores de concentración de protones mayores de 1×10^{-7} M, lo cual da valores de pH menores de 7 y de soluciones alcalinas con concentraciones de protones menores de 1×10^{-7} M y un valor de pH mayores a 7 (fig. 3).

Cuando la concentración de protones en solución acuosa es de 1 M, el valor del pH es 0, ya que el $\log 1$ es 0. En el otro extremo, cuando la concentración de H^+ es 1×10^{-14} , el pH es de 14. El punto de pH neutro es 7 o, en concentración de H^+ , 1×10^{-7} . El intervalo de pH para indicar la acidez de una solución va del 0 al 7, mientras que el correspondiente a la basicidad o alcalinidad de una solución va del 7 al 14.

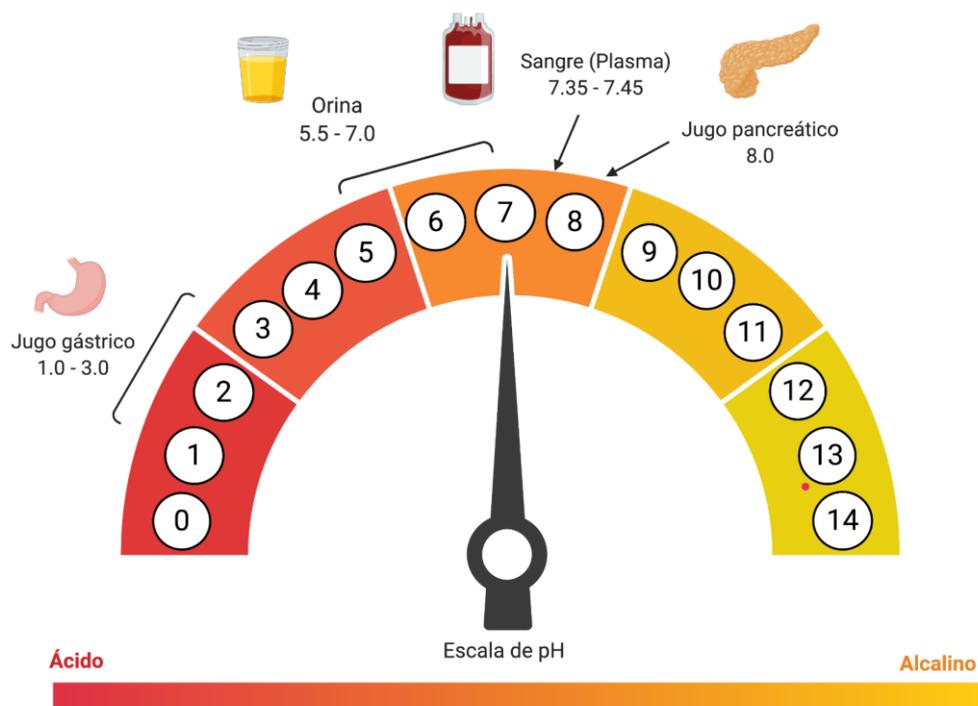
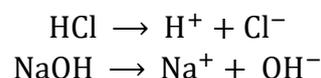


Figura 3. Escala de pH y algunos ejemplos.

2.1 EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

En el caso de los ácidos y bases fuertes, éstos tienden a disociarse completamente en el agua, por lo que el equilibrio de la reacción se encuentra desplazado hacia la formación de los reactivos.



Por otra parte, para el caso de los ácidos o bases débiles, la K_{eq} se desplazará con relación al aumento en la concentración de reactivos o productos, llegando en un momento a producirse el equilibrio de la reacción con base en las concentraciones que se presenten, como por ejemplo el caso de ácido acético:

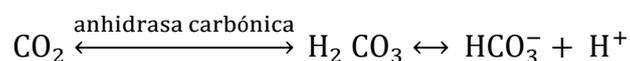


En este ejemplo, siempre se encuentran presentes el ácido y la base en solución, confiriéndole la capacidad de actuar como una solución amortiguadora, definida como la solución que permite evitar un cambio brusco en el pH conforme varía la concentración de ácido o base en la solución. La mayoría de los ácidos o bases en el organismo son débiles, de tal forma que siempre encontramos las dos especies presentes, por lo que es necesario contar con una ecuación que permita calcular el pH, en la cual deben estar representadas tanto la concentración molar del ácido como la de la base; ésta es la ecuación de Henderson-Hasselbach.

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

Como se puede observar, además de las concentraciones del ácido y la base, en esta ecuación se tiene en cuenta el grado de ionización del ácido (K_a). Debido a que el pH es una expresión logarítmica, la constante debe también encontrarse expresada en forma logarítmica (pKa). Como se mencionó, la mayoría de los ácidos y bases que se encuentran en el organismo son débiles, por lo que el cálculo del pH de los líquidos del organismo debe realizarse con base en la ecuación de Henderson-Hasselbach.

El pH intracelular en los seres humano varía en las células en función de sus actividades, en parte a que como parte del metabolismo se producen entre 50 a 100 mEq/día de ácidos fijos que provienen, por un lado, del metabolismo de los aminoácidos, la glucólisis anaerobia o la degradación de ácidos grasos, en donde se producen lactato y β -hidroxibutirato, respectivamente. Por otro lado, el organismo produce entre 10 000 – 20 000 mEq/día de ácido volátil (H_2CO_3) que se forma del CO_2 que proviene básicamente del metabolismo mitocondrial. En su conjunto, estos ácidos se eliminan del organismo por la vía renal y la respiratoria mediante el uso de diferentes sistemas de amortiguadores. En el caso del CO_2 , al difundir a la sangre, gran parte de este gas se combina con el agua en el interior de los eritrocitos, produciendo ácido carbónico (H_2CO_3), el cual se disocia para producir el anión bicarbonato (HCO_3^-) y un protón (H^+). Con base en este sistema de $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, los pulmones y los riñones evitan que ocurra una acidificación o alcalinización en el fluido extracelular, lo que permite mantener prácticamente constante la concentración de H^+ en la sangre y, por consiguiente, el pH.



Para entender el papel que juegan ambos órganos en la homeostasis del equilibrio ácido-base, debe tenerse presente que el sistema del $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ implica la participación de un componente gaseoso o volátil (el CO_2) y dos componentes no volátiles (el HCO_3^- y el H^+). En la sangre, el equilibrio entre dichos componentes determina el valor del pH sanguíneo, que puede evaluarse mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach.

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

En el individuo normal, el pH sanguíneo fluctúa alrededor de 7.4, siendo la sangre venosa – enriquecida en CO_2 – ligeramente más ácida con relación a la sangre arterial. Debido a que el CO_2 es un gas, éste debe expresarse en forma de pCO_2 . En el ser humano, la magnitud de la pCO_2 es de aproximadamente 40 mm Hg, lo que se traduce en una concentración de CO_2 sanguíneo de aproximadamente 1.2 mEq/L o 1.2 mmol/L. Si se incluye además al ácido carbónico y el bicarbonato, el CO_2 total disuelto es de 25.2 mEq/L o 25.2 mmol/L.

Al considerar el pH sanguíneo normal en la sangre venosa (7.4) y el pKa del sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ (6.1), la ecuación de Henderson-Hasselbach da un cociente $[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ igual a 20. Es precisamente la pCO_2 la que se controla por los pulmones, ya que durante el proceso de la exhalación se elimina el CO_2 , manteniendo constante la pCO_2 en los alvéolos y evita así que aumente el nivel de CO_2 disuelto en la sangre. Es un mecanismo de acción rápida, a corto plazo.

Todo proceso o patología que se manifieste en una alteración en la frecuencia y/o profundidad del proceso de inhalación-exhalación, dará como resultado una alteración de la pCO_2 alveolar – aumentándola o disminuyéndola – con la consecuente modificación del nivel de CO_2 disuelto en sangre y, por consiguiente, del pH (fig. 4).

Por lo que respecta a los riñones, su participación en el mantenimiento de un pH extracelular constante se da a través de dos mecanismos: la excreción de protones (H^+) hacia la orina y la regulación de la cantidad de HCO_3^- reabsorbido hacia la sangre desde el filtrado glomerular. A diferencia del intercambio gaseoso en los pulmones, los mecanismos de regulación renal son a largo plazo, por lo que su efecto se manifestará en cuestión de horas o incluso días.

La importancia de la función renal se enfatiza en situaciones patológicas donde se altera el intercambio de gases a nivel pulmonar (es decir, en la acidosis y alcalosis respiratorias), en cuyo caso es necesario aumentar o disminuir la tasa de reabsorción del HCO_3^- o excretar ácidos en forma de fosfatos y amonio, o bien, en estados fisiológicos que producen cantidades importantes de ácidos orgánicos como el lactato o el β -hidroxibutirato (por ejemplo, durante el ejercicio intenso o en la diabetes no controlada) donde se incrementa la excreción de H^+ (fig. 4).

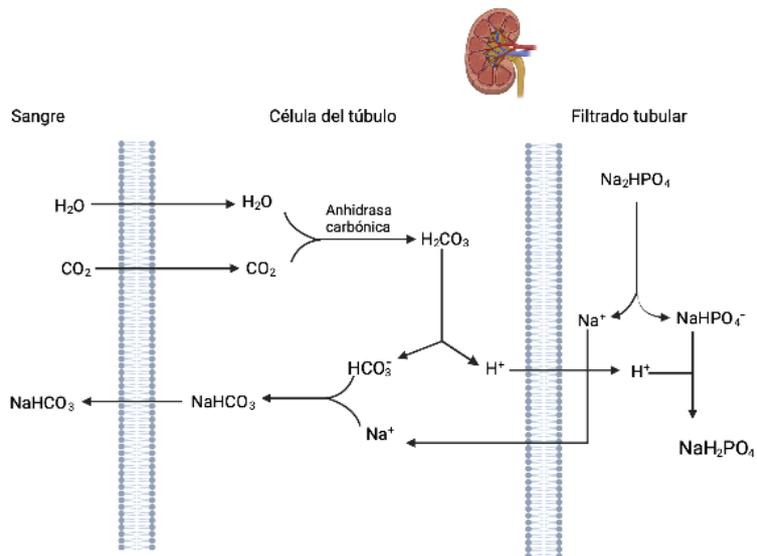
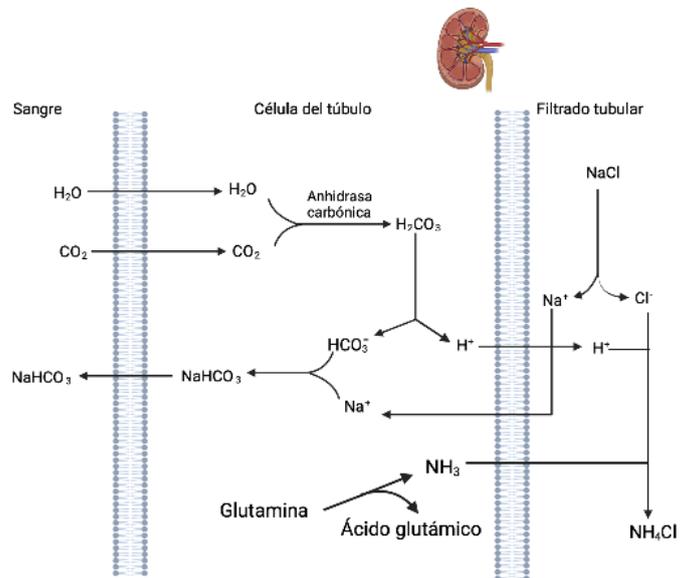
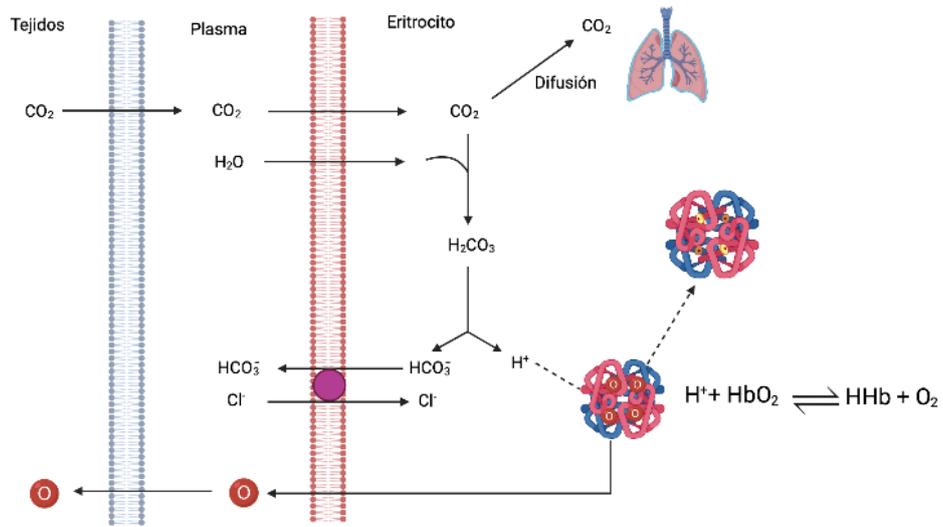
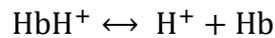


Figura 4. Relación en el manejo del CO_2 a nivel pulmonar, de los eritrocitos y el riñón.

Gran parte de los protones aparece en la orina unido con el amoniaco en forma de ion amonio (NH_4^+), o asociado con el fosfato en forma de fosfato monobásico de sodio (NaH_2PO_4); en la clínica, el NaH_2PO_4 representa la llamada acidez titulable. En general, el pH de la orina será un reflejo de la producción de ácidos fijos por el organismo, por lo que su valor dependerá de diversos factores, pudiendo alcanzar un mínimo de 4.5. El resultado final de los mecanismos fisiológicos que participan en el mantenimiento del equilibrio ácido-base es el controlar los cambios en el pH permitiendo que el pH extracelular permanezca en un intervalo compatible con el funcionamiento adecuado del organismo.

Las proteínas también funcionan como amortiguadores y la hemoglobina (Hb) es el ejemplo más importante de ellas; ocupa aproximadamente un 15% del volumen sanguíneo y actúa dentro de los eritrocitos. El pK de la Hb está entre 6.8-7.8, lo que le permite actuar entre su forma oxidada y reducida, considerando que:



El 40% del ácido producido a partir del transporte de CO_2 es reabsorbido por la Hb; el CO_2 difunde al eritrocito donde la anhidrasa carbónica combina el agua (H_2O) para formar el ácido carbónico (H_2CO_3). Posteriormente, el H_2CO_3 se ioniza en H^+ y H_2CO_3^- ; el H^+ se incorpora a la desoxiHb, mientras que el bicarbonato se difunde e intercambia con el ión Cl^- ; el 15% del CO_2 es transportado como carbaminohemoglobina (reacción del CO_2 con las histidinas de la hemoglobina). Al llegar a los pulmones, la oxigenación produce la liberación del CO_2 . Gracias a estos dos mecanismos, la unión del oxígeno a la hemoglobina puede actuar como un excelente amortiguador intracelular (fig. 5).

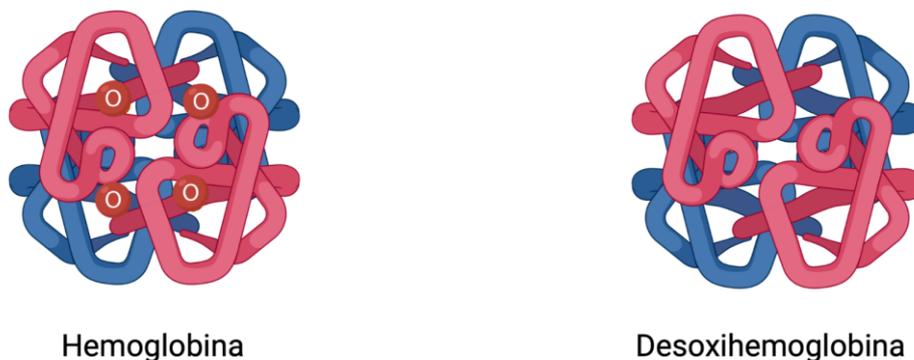


Figura 5. Estructura de la hemoglobina y desoxihemoglobina.

En los líquidos corporales, los sistemas amortiguadores contribuyen, en función de las actividades de los tejidos, a generar un pH acorde a las necesidades que requieren para desempeñar sus actividades, como se aprecia en la tabla 1.

Líquidos corporales	pH
Sangre	7.40
Sangre arterial	7.35
Líquido intersticial	7.35
Líquido intracelular	6.00 a 7.40
Orina	4.50 a 8.00
Jugo gástrico	0.80

Tabla 1. pH en diferentes líquidos del organismo.

3. AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

Las proteínas están formadas por los aminoácidos que conforman una o varias cadenas polipeptídicas, las cuales utilizan 20 diferentes aminoácidos que se unen por enlaces tipo amida (enlaces peptídicos) en una secuencia específica que le da propiedades específicas a cada proteína. La masa molecular de una proteína varía desde cerca de 6 000 (>50 aminoácidos) hasta 1 000 000 Da o más (un Dalton (Da) es la unidad de masa atómica y es igual a 1.6×10^{-27} kg).

Los aminoácidos contienen por lo menos un grupo amino y un grupo carboxilo asociados a compuestos alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, denominados como cadena lateral. En los aminoácidos biológicamente activos, el grupo amino se encuentra en el átomo de carbono alfa con respecto al grupo carboxilo. Este carbono alfa es un carbono asimétrico (con excepción de la glicina) porque presenta cuatro grupos funcionales diferentes: el grupo amino, el grupo carboxilo, un hidrógeno y una cadena lateral. Los aminoácidos que participan en la síntesis de las proteínas se clasifican en función de la cadena lateral que presentan.

Así, hay aminoácidos no polares, aminoácidos polares sin carga y aminoácidos polares con carga, la que puede ser negativa o positiva a pH neutro y - con excepción de la glicina - son ópticamente activos, pertenecen a la serie L y en la mayoría de los seres vivos se emplean y sintetizan de este tipo.

Los aminoácidos tienen por lo menos dos grupos ionizables: el grupo alfa amino que puede aceptar un H^+ (carga positiva) y el alfa carboxilo que puede liberar un H^+ (carga negativa). En solución, cada aminoácido tiene un pH característico que le permite desplazarse en un campo eléctrico. La forma de ion dipolo o zwitterion, se presenta cuando tanto el grupo alfa amino como el grupo carboxilo se encuentran ionizados, es decir, tiene el mismo número de cargas positivas y negativas (punto isoeléctrico) y por lo tanto, el aminoácido no se desplazará en un campo eléctrico. Junto a los grupos ionizables principales (alfa amino y alfa carboxilo), algunos aminoácidos contienen en su estructura grupos que pueden ionizarse como: amino, carboxilo, sulfhidrilo, hidroxilo o imidazol.

A pH fisiológico, estos grupos pueden estar ionizados y le confieren al aminoácido que los contiene cargas positivas o negativas, según sea la naturaleza del grupo ionizado. Las proteínas, como los aminoácidos, se encuentran cargadas en solución; la magnitud de la carga depende del tipo de proteína y del pH. Cada proteína posee un punto isoeléctrico característico; a pH por arriba del punto isoeléctrico presentan una carga negativa, mientras que a pH por abajo del punto isoeléctrico tienen una carga positiva.

3.1 ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS PROTEÍNAS

La función de las proteínas sólo puede entenderse en términos de la estructura de ésta, es decir, de las relaciones tridimensionales entre los átomos que componen a las proteínas. Se han descrito cuatro niveles de organización:

1. **La estructura primaria** es la secuencia de aminoácidos en la cadena polipeptídica unidos mediante enlaces peptídicos y que es dictada por el DNA.

2. **La estructura secundaria** es el arreglo espacial local de los átomos del esqueleto de un polipéptido sin considerar la conformación de sus cadenas laterales. La estructura secundaria se mantiene por puentes de hidrógeno entre el oxígeno y el nitrógeno involucrados en los enlaces peptídicos de los aminoácidos. El enlace peptídico entre los átomos de C y N le confiere un 40% de carácter de doble enlace con características de resonancia, proporcionándole una estructura plana y rígida, permitiéndole a la cadena polipeptídica formar estructuras secundarias que se estabilizan por puentes de hidrógeno.

Pauling y Corey determinaron que los enlaces peptídicos asumen una configuración trans, es decir, los carbonos alfa sucesivos están en lados opuestos del enlace peptídico que los une (fig. 6).

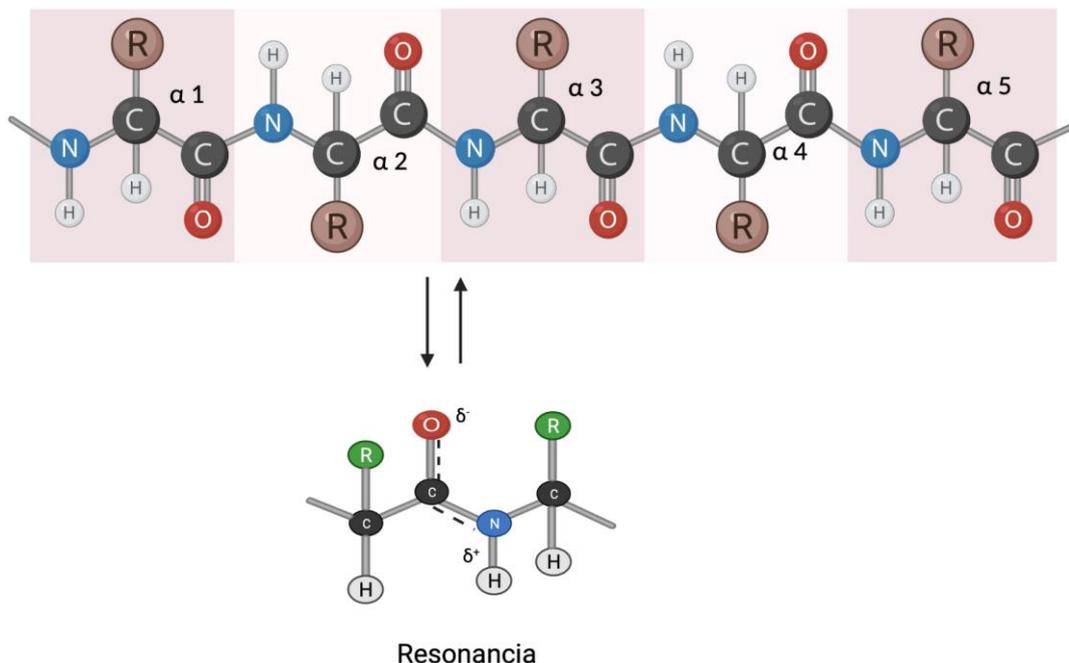


Figura 6. Estructura de un enlace peptídico.

Pueden existir varios tipos de estructura secundaria; entre ellos destacan dos: la alfa hélice, en la que los aminoácidos de la cadena polipeptídica se presentan formando una especie de cilindro orientado a la derecha y que se estabiliza por puentes de hidrógeno intracatenarios. La segunda estructura es la lámina beta plegada, en la que los aminoácidos se acomodan de manera

paralela o antiparalela, uno respecto al otro y se conectan entre sí por puentes de hidrógeno (fig. 7).

3. **La estructura terciaria** se refiere al arreglo tridimensional de un polipéptido y está determinada por las dos estructuras anteriores. La forma tridimensional depende del tamaño, forma y polaridad de los aminoácidos que constituyen la proteína, los que interactúan entre sí y con el medio en el que se encuentran. Esta estructura puede estar estabilizada por enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, interacciones hidrofóbicas y los enlaces covalentes disulfuro, entre otros. El puente de disulfuro es más frecuente en las proteínas extracelulares. Por ejemplo, las cadenas peptídicas de las proteínas globulares se organizan en una forma compacta en la que los aminoácidos hidrofílicos se encuentran en la superficie externa mientras que los residuos hidrofóbicos permanecen enterrados en el interior de la molécula. Algunas proteínas con estructura terciaria son biológicamente activas.

4. **La estructura cuaternaria** es el arreglo espacial de asociación entre diversas subunidades polipeptídicas que componen algunas proteínas y con lo cual adquieren actividad biológica.

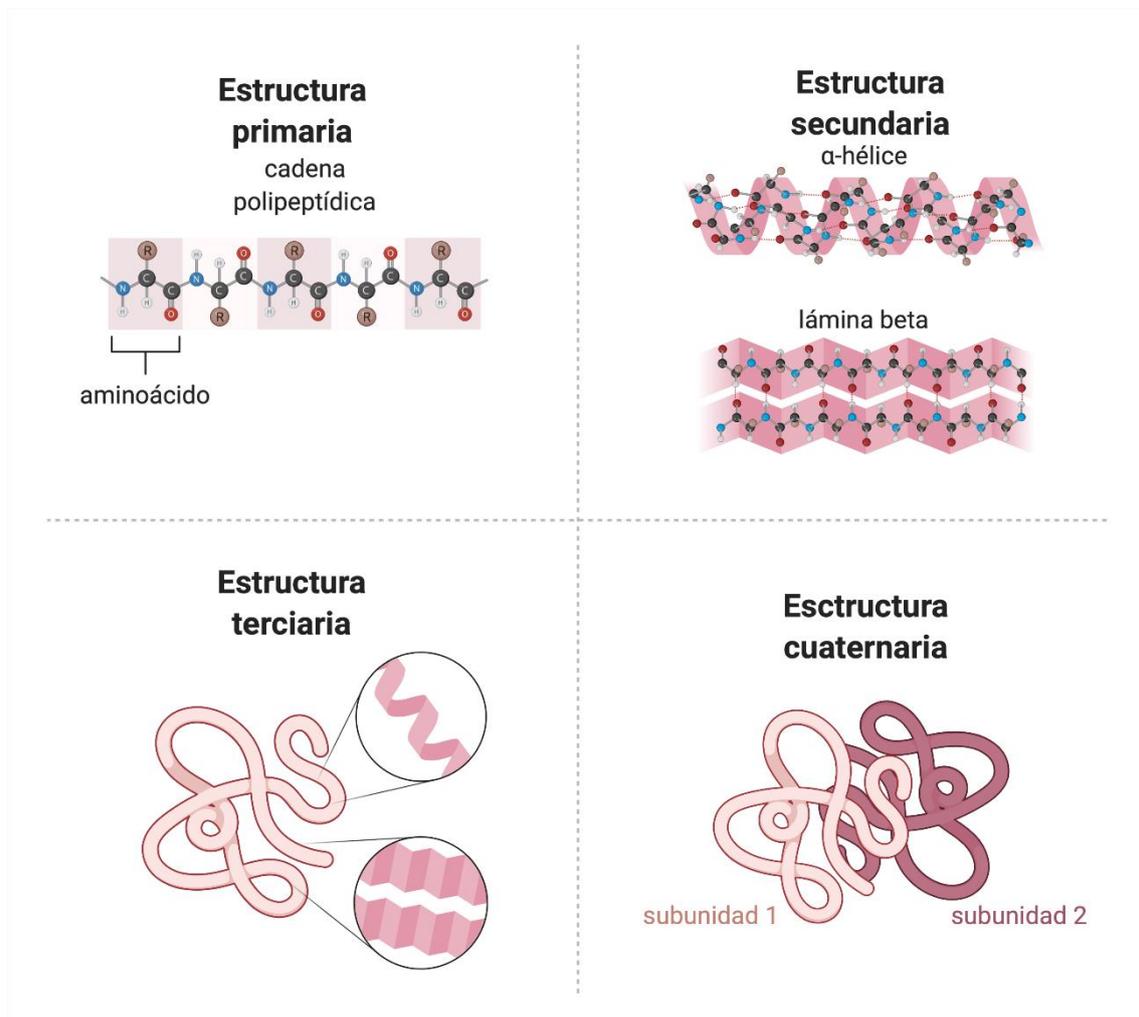


Figura 7. Tipos de estructura presentes en las proteínas.

3.2 DESNATURALIZACIÓN

Una proteína se desnatura cuando pierde sus niveles de organización estructural, con excepción de la estructura primaria. Algunos agentes que desnaturan a las proteínas son: el calor, cambios en el pH, rayos X, la luz ultravioleta (UV) o la agitación vigorosa. La desnaturalización es causada por un colapso de la estructura original con la ruptura de los enlaces de hidrógeno, de los enlaces iónicos y de las interacciones hidrofóbicas, sin cambios en la estructura primaria. La desnaturalización va acompañada de la disminución de la solubilidad, cambios en la rotación óptica, pérdida de la función biológica y una mayor susceptibilidad al ataque de las enzimas digestivas. En algunos casos, al eliminar los agentes que causan la desnaturalización, la proteína recupera su conformación original; a este fenómeno se le conoce como renaturalización.

Una mezcla de proteínas puede separarse a partir de las diferentes movilidades en un campo eléctrico (electroforesis), por cromatografía de distintos tipos o por su diferente solubilidad.

3.3 Clasificación de las Proteínas

Las proteínas pueden clasificarse en función de su composición, su disposición espacial, su función biológica o su localización.

Atendiendo a su composición, las proteínas pueden ser:

- **Simples:** aquellas compuestas únicamente por aminoácidos.
- **Conjugadas:** cuando además de los aminoácidos, poseen un componente no proteico, el que puede ser de origen orgánico o inorgánico y que se denomina grupo prostético. Algunos ejemplos son: nucleoproteínas, formadas por la asociación de la cadena polipeptídica con ácidos nucleicos; las glicoproteínas, cuyo grupo prostético son carbohidratos; las fosfoproteínas, asociadas con fosfato, o las metaloproteínas, cuando un ion metálico está enlazado directamente a la proteína, entre otras.

Con base en su disposición espacial, las proteínas pueden clasificarse en:

- **Globulares:** son de forma esférica y solubles en agua. La mayor parte de las enzimas, hormonas y anticuerpos tienen estructura globular.
- **Fibrosas:** formadas por cadenas polipeptídicas dispuestas paralelamente a un eje, como la colágena y la fibrina. Estas proteínas son de forma alargada, baja solubilidad en agua y resistentes a la tracción.

Las proteínas desempeñan una amplia variedad de funciones importantes en el organismo. La siguiente lista, aunque no es exhaustiva, da una idea de la diversidad de las funciones biológicas en las cuales se sabe que intervienen:

- **Catalítica:** las enzimas participan en casi todas las reacciones químicas que se efectúan en los organismos vivos.
- **Estructural:** las proteínas proporcionan a las células y al organismo forma y soporte mecánico (como la colágena, las proteínas contráctiles y las proteínas del citoesqueleto).
- **Reguladora:** algunas proteínas son hormonas (insulina y glucagón) o sirven como sus receptores.
- **Protectora:** las inmunoglobulinas tienen como función la defensa de organismo contra las infecciones virales y bacterianas.
- **Transporte:** las proteínas se pueden unir a otras moléculas a fin de transportarlas en el organismo (albúmina, transferrina, hemoglobina).
- **Trabajo mecánico:** por ejemplo, las proteínas que participan en la contracción de los músculos, el movimiento de los flagelos y la separación de cromosomas en la mitosis (miosina y actina).

Entre las funciones que son comunes a todas las proteínas encontramos:

- **Capacidad amortiguadora:** debido a que las proteínas son compuestos anfóteros y poseen muchos grupos ionizables (con valores diferentes de pK), funcionan como amortiguadores para reducir al mínimo cambios súbitos en el pH.
- **Energética:** liberan 4 kcal/g de proteína oxidada hasta CO₂ y H₂O. Los aminoácidos pueden ser desaminados para formar cetoácidos, los cuales pueden movilizarse para producir energía calórica o transformarse en carbohidratos y lípidos. También son transformadas en compuestos con funciones muy diversas al perder el grupo carboxilo, como por ejemplo aminas biogénicas, entre ellas, la adrenalina.
- **Mantenimiento osmótico:** participan en el mantenimiento del equilibrio osmótico entre los diferentes compartimentos del organismo. Las proteínas, por ser grandes moléculas coloidales, no son difusibles, esto es, no pueden atravesar las membranas y ejercen una presión osmótica coloidal, la cual sirve para mantener un volumen constante de sangre y un contenido estable de agua en el líquido intersticial y los tejidos.

- **Nutritional:** fuente de nutrición para los tejidos en estados de inanición en donde se empieza a consumir la masa muscular debido a que los aminoácidos que conforman a las proteínas pueden emplearse ya sea para la obtención de glucosa o bien de acetyl-CoA.

Por último, en función de su localización, las proteínas pueden clasificarse en:

- **Hísticas o tisulares:** son las proteínas de los tejidos.
- **Plasmáticas o hemáticas:** son las proteínas propias de la sangre.

Por su accesibilidad, las proteínas plasmáticas se usan con frecuencia en el laboratorio clínico, además que en el plasma se vierten las proteínas que provienen de la muerte celular o de su liberación por procesos patológicos, lo que permite identificar y hacer el seguimiento de algunos padecimientos.

4. TERMODINÁMICA

En termodinámica, un sistema se define como la parte del Universo en estudio, el cual se aísla del resto mediante la colocación de límites. Por lo tanto, un sistema puede ser un tubo de ensayo, una máquina, una planta o el ser humano.

El resto del Universo se conoce como ambiente o alrededores. Es decir, sistema + alrededores = Universo. A los sistemas se les clasifica en *aislado* (aquel que no intercambia ni energía ni materia con los alrededores), *cerrado* (aquel que intercambia solo energía con los alrededores) y *abierto* (aquel que intercambia energía y materia con los alrededores). El organismo humano es un sistema abierto porque es capaz de intercambiar materia y energía con el ambiente que lo rodea; toma los nutrimentos, oxígeno y agua del ambiente; elimina productos de desecho y genera trabajo y calor.

La primera ley de la termodinámica, o ley de la conservación de la energía, dice que la energía no se crea ni se destruye, sólo se transforma; estos cambios pueden expresarse de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$\Delta U = U_{\text{final}} - U_{\text{inicial}}$$

Esta expresión matemática muestra que el cambio de energía, pérdida o ganancia que presenta un sistema (ΔU), corresponde a la diferencia entre el contenido de energía al principio (U inicial) y al término (U final) del estudio.

$$\Delta U = q - w$$

Esta ecuación significa que el cambio en la energía de un sistema puede expresarse como trabajo (si el trabajo se ejerce sobre los alrededores, será $-w$; mientras que, si el trabajo se realiza sobre el sistema, será $+w$) y calor (q). Los procesos en los cuales el sistema libera calor se llaman exotérmicos (q con signo negativo por convención) y a los que absorben calor se les llama endotérmicos (q con signo positivo).

La medida de este intercambio de calor, liberado o absorbido por el ambiente, se llama entalpía (ΔH), una función de estado, lo que significa que para evaluarla solo se consideran el estado inicial y el final del proceso, sin importar la secuencia ni número de pasos que se tomen. La fórmula de la **entalpía** es:

$$H = q_p \quad \Delta H = \Delta U + P\Delta V$$

donde q_p representa el calor a presión constante; P = presión y ΔV = cambio en el volumen. Una limitación de la Primera Ley de la Termodinámica es que no indica la dirección de una reacción, es decir, no indica espontaneidad. Por

ejemplo, disolver cristales de urea en agua es un proceso espontáneo con absorción de calor (un proceso endotérmico); de manera similar, disolver cristales de hidróxido de potasio (KOH) es un proceso espontáneo con liberación de calor (un proceso exotérmico). Así pues, el cambio en el calor no indica la espontaneidad de la reacción.

La Segunda Ley de la Termodinámica dice que el Universo tiende hacia el estado más probable o con máximo desorden. Esta ley provee un criterio para determinar si un proceso es espontáneo o no. Un proceso espontáneo ocurre en una dirección que aumentaría el desorden del sistema. La **entropía** (S) es también una función de estado y determina qué estado del sistema es más probable, es decir, el cambio puede ser en el sentido de aumentar el desorden (ΔS con signo positivo) o de disminuir el desorden (ΔS con signo negativo).

La Tercera Ley de la Termodinámica o Ley Cero, dice que a una temperatura de 0°K (-273°C) la entropía de un sistema es igual a cero.

J. Willard Gibbs (1878) formuló el concepto de **energía libre** (G), una función de estado que engloba a la entalpía y a la entropía:

$$G = H - TS$$

El cambio global de la energía libre de Gibbs (ΔG) es un criterio de espontaneidad en términos de los cambios de entalpía (ΔH) y entropía (ΔS) del sistema, para un proceso que se lleva a cabo a temperatura y presión constantes. La ecuación es la siguiente:

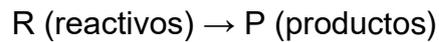
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

De esta manera, un cambio en la energía libre sería la suma algebraica del cambio de la entalpía y el cambio de la entropía multiplicada por la temperatura absoluta (K).

Un proceso con ΔG negativo (espontáneo o exergónico) puede darse por una disminución en la entalpía (liberación de calor, ΔH negativo) y un aumento en la entropía (aumento de desorden, ΔS positivo). Por el contrario, un proceso endergónico, no espontáneo, tiene un ΔG positivo, caracterizado por un aumento en la entalpía (absorción de calor, ΔH positivo) y una disminución en la entropía (disminución de desorden, ΔS negativo). Cuando el ΔH y el ΔS son al mismo tiempo positivos o negativos, el signo del ΔG dependerá de la magnitud de ambas. El ΔG representa la energía libre que se emplea para ejercer cualquier tipo de trabajo (mecánico, eléctrico o químico).

En muchos sistemas, entre ellos los biológicos, un valor negativo grande predice que la reacción se puede llevar a cabo de manera espontánea, pero no dice nada acerca de la velocidad del proceso.

Considere la siguiente reacción:



En este ejemplo, el ΔG puede ser negativo y esto indica que la reacción ocurrirá en el sentido de la reacción (\rightarrow) para obtener los productos sin necesidad de proporcionar energía en el sistema, lo que significa que la reacción será espontánea (exergónica). Otra forma de interpretarlo es que los reactivos están en un estado de mayor contenido de energía y cambian a un estado de menor energía, los productos. En cambio, si los productos tienen mayor energía que los reactivos, el proceso no se lleva a cabo (ΔG positivo) en el sentido de la reacción (\rightarrow), a menos que se introduzca energía al sistema para que se alcance un estado energizado (**energía de activación**), dando como resultado que un proceso no espontáneo se vuelva espontáneo.

5. ENZIMAS Y COENZIMAS

Una estrategia que usan los sistemas biológicos para favorecer que las reacciones no espontáneas (con ΔG positivo) se lleven a cabo, consiste en acoplarlas a otras reacciones que sean espontáneas (con ΔG negativo). De esta manera, en las vías metabólicas, las reacciones exergónicas “empujan” o “jalan” a las reacciones endergónicas y desplazan el equilibrio químico, por ejemplo:

Dos reacciones independientes:	ΔG (kcal/mol)
1) Glucosa + Pi \rightarrow Glucosa-6 fosfato	+3.3 (endergónica)
2) ATP + H ₂ O \rightarrow ADP + Pi + H ⁺	-7.3 (exergónica)

Reacción acoplada entre 1 y 2:



Las enzimas son los catalizadores biológicos capaces de acoplar una reacción endergónica con otra exergónica, haciendo que la reacción global sea exergónica. Las enzimas disminuyen la **energía de activación** de una reacción debido a que estabilizan su estado de transición. En la figura 8 se ejemplifica cómo actúan, y se tiene que:

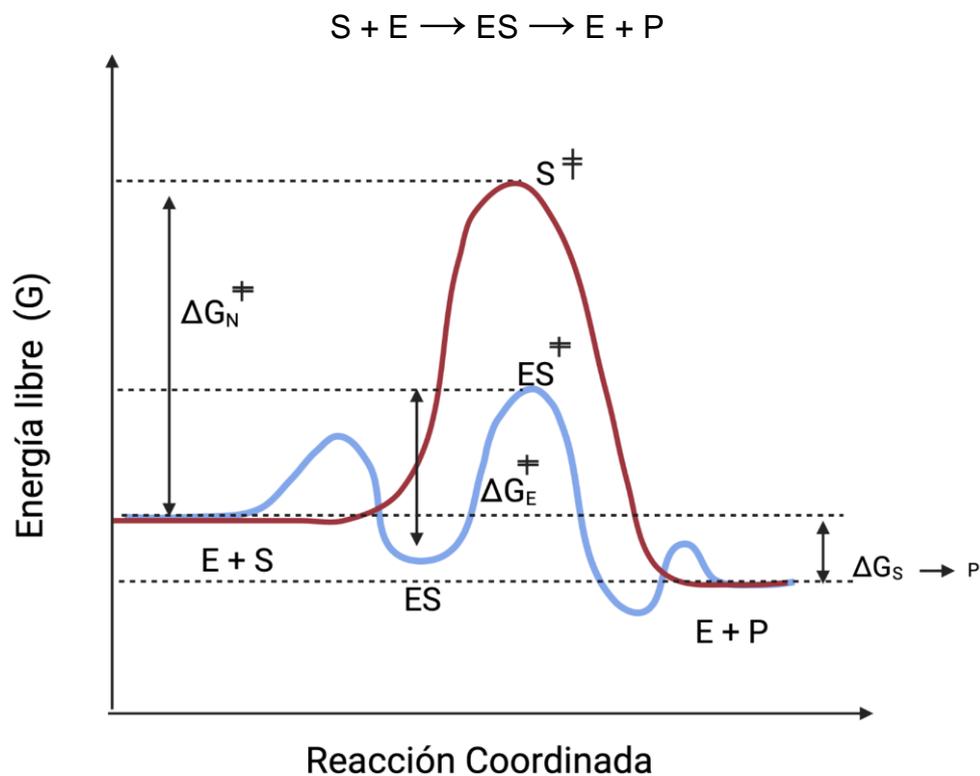


Figura 8. Acción de las enzimas en la energía libre de activación en una reacción química. S = sustrato, E = enzima libre, ES = complejo enzima-sustrato, P = producto, S[‡] = estado de transición, ES[‡] = complejo enzima-estado de transición, ΔG_N^{\ddagger} = cambio en la energía libre del estado de transición de la reacción no catalizada, ΔG_E^{\ddagger} = cambio en la energía libre del estado de transición de la reacción catalizada, $\Delta G_{S \rightarrow P}$ = cambio en la energía libre de la reacción global.

Tomando en cuenta la importancia de la intervención de las enzimas en las reacciones celulares, a continuación, se describen sus características.

Las enzimas en su mayoría son proteínas especializadas que tienen actividad catalítica. Algunas de ellas están formadas únicamente de aminoácidos, mientras que otras presentan algún otro componente de naturaleza no aminoácida que ayuda a que la enzima lleve a cabo su actividad; si la enzima requiere de un ión metálico para su actividad, a éste se le denomina **cofactor**.

También existen enzimas que requieren **una coenzima**, las cuales funcionan a menudo en la transferencia de electrones o de grupos funcionales. Generalmente son derivados de vitaminas, las cuales no pueden ser sintetizadas en las células de los organismos superiores, por lo que deben ser adquiridas en la dieta.

Se denomina **apoenzima** a la parte proteica de la enzima que requiere de una coenzima o cofactor para llevar a cabo su actividad; una vez que la enzima cuenta con éstos se le denomina **holoenzima**.

Cuando las coenzimas o los factores se encuentran fuertemente unidos a las enzimas se les conoce como **grupos prostéticos**.

Las enzimas se clasifican en seis grandes clases según el tipo de reacción que llevan a cabo:

Oxidorreductasas. Transfieren electrones o hidrógenos.

Transferasas. Transfieren grupos funcionales entre dos moléculas.

Hidrolasas. Realizan reacciones de ruptura de enlaces con entrada de la molécula de agua.

Liasas. Realizan reacciones de adición a dobles enlaces y ruptura no hidrolítica del sustrato.

Isomerasas. Realizan interconversiones de isómeros.

Ligasas. Realizan reacciones de formación de enlaces con gasto de ATP.

Las enzimas presentan algunas características que las diferencian de los catalizadores químicos, como:

1. Mayor velocidad de reacción, las reacciones catalizadas enzimáticamente alcanzan velocidades de reacción de 10^6 a 10^{12} veces mayores que las reacciones no catalizadas y de varios órdenes de magnitud mayor que las catalizadas químicamente.
2. Condiciones de reacción más suaves, ya que trabajan a temperaturas relativamente bajas, a presión atmosférica y en su mayoría en condiciones de pH fisiológico.

3. Mayor especificidad de reacción, presentan una gran selectividad por la identidad de los grupos químicos de sus sustratos y productos, de tal manera que rara vez se obtienen productos colaterales o secundarios.
4. Capacidad de regulación, es decir, que sus actividades varían de acuerdo con la concentración de otras moléculas diferentes de sus sustratos. Los mecanismos de regulación incluyen la inhibición, control alostérico, modificación covalente de la enzima y variación en la cantidad de enzima sintetizada.

Las enzimas aumentan la velocidad de la reacción al disminuir la energía de activación sin alterar su constante de equilibrio. Su mecanismo de acción consiste en la formación de un complejo entre la enzima y el sustrato (ES), estabilizar al estado de transición de la reacción (ES^\ddagger), realizar la reacción química adecuada y permitir la recuperación de la enzima original en el momento en que el complejo enzima-producto se rompe para liberar al producto.

El sustrato se une a la enzima en el **sitio activo**, el cual consiste en un arreglo espacial de algunos aminoácidos de la proteína donde se encuentra generalmente el grupo prostético o la coenzima y que tienen la capacidad de interactuar con el sustrato.

Hay algunas enzimas que se sintetizan directamente en su forma activa, otras se sintetizan en forma de proenzimas inactivas o **zimógenos** y deben ser activadas por procesos especiales para ser funcionales.

Algunas otras enzimas presentan sitios diferentes del sitio activo donde se asocian moléculas que modulan su actividad. Estas enzimas se conocen como enzimas **alostéricas** y el sitio donde interactúan con el modulador se llama **sitio alostérico**.

La velocidad de las reacciones enzimáticas depende de:

a) **La concentración y la actividad de la enzima.** La velocidad de las reacciones enzimáticas se ve modificada por la cantidad de enzima y por su capacidad de interactuar con su sustrato. Una enzima puede seleccionar a un sustrato entre miles de moléculas debido a un reconocimiento espacial, tridimensional o estereoespecífico (mapa electromagnético).

Si la especificidad es absoluta, la enzima puede actuar sobre un único compuesto, mientras que, si es relativa, puede usar como sustrato varios compuestos relacionados. La estereoespecificidad indica que una enzima acepta sólo un cierto estereoisómero (L o D).

Un sustrato puede ser transformado por una o varias reacciones teóricamente posibles catalizadas por diferentes enzimas. Esto es importante en algunos procesos de control metabólico.

Hay diferentes unidades para **cuantificar** la actividad de una enzima:

- 1) La Unidad Internacional (UI) es la cantidad de enzima en miligramos que convierte un micromol de sustrato por minuto.
- 2) El katal (kat) corresponde a los moles de enzima que convierten un mol de sustrato por segundo.
- 3) La actividad específica de una enzima se expresa en unidades por mg de proteína.

b) **La concentración del sustrato.** A bajas concentraciones de sustrato, la reacción enzimática sigue una cinética de primer orden, es decir, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración del sustrato. A altas concentraciones de sustrato, la reacción es de orden cero, la enzima está saturada por su sustrato y, por lo tanto, se encuentra en su velocidad máxima. Cada enzima tiene una concentración de sustrato en la que la reacción enzimática alcanza la mitad de la velocidad máxima, a la cual se le denomina constante de Michaelis o K_m (fig. 9).

c) **El pH y la composición de la solución en que se lleve a cabo la reacción.** Toda reacción catalizada enzimáticamente tiene su pH óptimo en función del medio en donde se realiza dicha reacción.

d) **La temperatura.** Toda reacción catalizada enzimáticamente tiene una temperatura óptima.

e) **La presencia de activadores e inhibidores.** La actividad enzimática puede ser modificada positiva o negativamente por algunos compuestos. Los activadores aumentan la velocidad de la reacción enzimática propiciando la formación de un sitio activo funcional y a menudo son iones metálicos como Mg^{2+} , Zn^{2+} , entre otros. La activación de las enzimas alostéricas que están compuestas por subunidades es de gran importancia en el control de los sistemas multienzimáticos y se realiza generalmente por varias moléculas orgánicas.

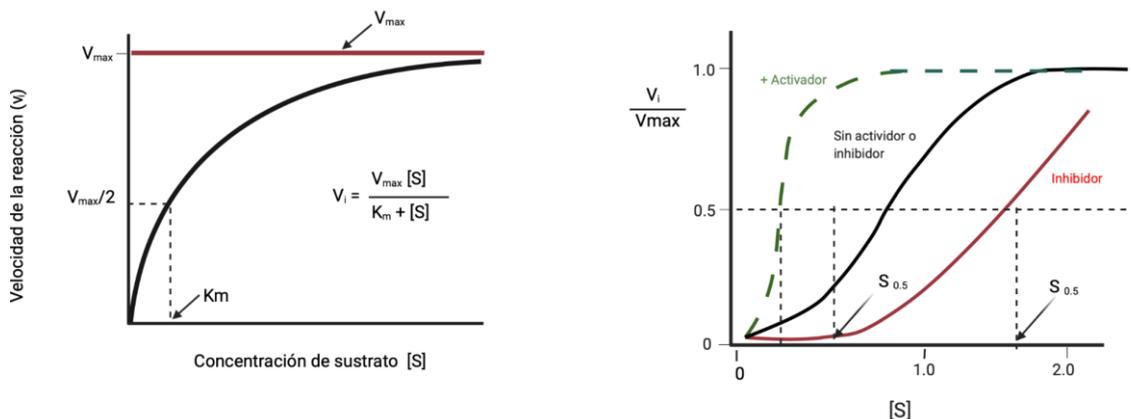


Figura 9. Gráficas de enzimas michaelinana y alostérica.

5.1 INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Los inhibidores enzimáticos pueden ser de varios tipos; los más importantes son los competitivos y los no competitivos. Los inhibidores competitivos interactúan con el sitio activo de la enzima y se parecen al sustrato en su estructura, por lo que compiten con él para unirse al sitio activo. En general, la inhibición competitiva disminuye al aumentar la concentración de sustrato.

Los inhibidores no competitivos reaccionan con alguna estructura importante de la molécula enzimática que impide su actividad. La inhibición puede ser reversible o irreversible, lo cual depende de que el inhibidor se una covalentemente a un grupo funcional de la enzima. El efecto de un inhibidor no competitivo no se puede revertir incrementando la concentración del sustrato.

El comportamiento cinético de las enzimas (fig. 9), así como el efecto de los diferentes tipos de moléculas sobre la actividad enzimática, se puede estudiar mediante diversas técnicas cinéticas y gráficas. Así, al graficar la velocidad de la reacción enzimática contra la concentración de sustrato, se obtiene una hipérbola rectangular descrita matemáticamente por la ecuación de Michaelis-Menten. Las enzimas alostéricas presentan un comportamiento sigmoidal y los moduladores positivos desplazan la curva hacia la izquierda, mientras que los moduladores negativos hacen más pronunciado el efecto sigmoidal.

Otra manera de estudiar el comportamiento cinético de las enzimas es graficar el inverso de la velocidad inicial contra el inverso de la concentración de sustrato, lo que genera una línea recta, descrita matemáticamente por la ecuación de Lineweaver-Burk, este comportamiento lineal de la enzima se muestra en la figura 10.

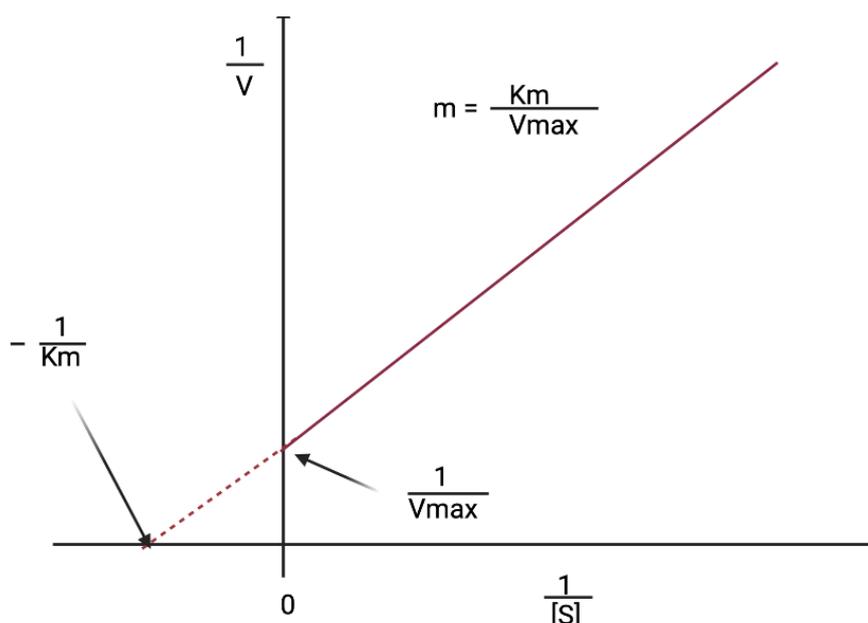


Figura 10. Gráfico del doble recíproco (Lineweaver-Burk).

In vivo, la mayoría de las enzimas se organiza en sistemas multienzimáticos (metabolones), los cuales se unen a estructuras celulares o están libres en diversos compartimientos y son una forma de hacer más eficiente la acción de las enzimas involucradas en una vía, así como su regulación.

5.2 ASPECTOS MÉDICOS DE LA ENZIMOLOGÍA

La cuantificación de ciertas enzimas citosólicas que se liberan en la sangre ha sido de gran apoyo para el diagnóstico y el pronóstico de diversas enfermedades, fundamentalmente las relacionadas con procesos que afectan hígado, corazón, hueso, músculo, páncreas y próstata. La presencia de estas enzimas, denominadas de escape, puede ser el resultado de:

- a) La necrosis celular, lo cual incrementa la permeabilidad de la membrana y provoca la liberación de numerosas enzimas al medio, como la lactato deshidrogenasa (LDH) y la creatina cinasa (CK).
- b) Un incremento del recambio metabólico hístico, tal y como ocurre en la proliferación celular (cáncer) cuando se libera la fosfatasa ácida, aunque en la actualidad un marcador más confiable de este proceso es la lactato deshidrogenasa (LDH).
- c) Una obstrucción de la secreción celular, tal y como ocurre en la pancreatitis que provoca la liberación de la α -amilasa.

La velocidad con que las enzimas llegan a la circulación es variable y depende de la irrigación del tejido y del tamaño de la enzima. La diferente localización tisular de las enzimas es útil en la identificación del órgano alterado. Por ejemplo, la elevación de las aminotransferasas hepáticas: AST (aspartato aminotransferasa, antes llamada transaminasa glutámico-oxalacética –TGO-), y ALT (alanina aminotransferasa, antes llamada transaminasa glutámico-pirúvica –TGP-) en el suero, refleja daño a la membrana plasmática de las células del hígado como resultado del proceso inflamatorio (tabla 2).

El infarto del miocardio generalmente se debe a una obstrucción ateromatosa o un espasmo grave en una arteria coronaria que impide el flujo sanguíneo a un área del músculo cardíaco. Las células en esta región presentan deficiencia de oxígeno y del combustible movilizado por la sangre. Debido a que las células no pueden generar ATP, las membranas se lesionan y las enzimas escapan de las células hacia la sangre. La creatina cinasa (CK o CPK) es una de estas enzimas.

Es conveniente mencionar que existen dos proteínas que se ven alteradas también durante un infarto del miocardio (IM) agudo, la mioglobina y la isoforma de la troponina T cardíaca (cTn), una proteína que participa en la contracción muscular. La CK se utilizaba en el pasado para el diagnóstico temprano de esta enfermedad, ya que es una de las primeras proteínas liberadas en la sangre desde el tejido cardíaco dañado. Ahora se sabe que cTn es el marcador más

específico como evidencia de daño del músculo cardíaco aunado a los valores de CK.

ENZIMAS DE ESCAPE

Nombre	Tejido donde predomina	Límite de referencia (UI/L)		Utilidad Clínica
ALDOLASA	Músculo	7.6		Miopatía
α- AMILASA	Glándula salival Páncreas	220		Pancreatitis aguda
ALANINA AMINOTRANSFERASA	Hígado Corazón Riñón Msc. esquelético	♀ 31	♂ 41	Hepatitis
ASPARTATO AMINOTRANSFERASA	Hígado Msc. esquelético Corazón	♀ 31	♂ 37	Hepatitis
CREATINA CINASA	Corazón Msc. esquelético	♀ 170	♂ 195	Infarto del miocardio Miopatías
FOSFATASA ÁCIDA	Próstata	♀ 11.4	♂ 12.9	Carcinoma de próstata Enfermedad ósea
FOSFATASA ALCALINA	Hígado Hueso Intestino Placenta	♀ 204	♂ 228	Colestasis Enfermedad ósea
γ- GLUTAMILTRANSPEPTIDASA	Hígado	♀ 32	♂ 50	Colestasis
LACTATO DESHIDROGENASA	Corazón Msc. esquelético	460		Infarto del miocardio Necrosis
LIPASA	Páncreas	28		Pancreatitis aguda
SEUDOCOLIN-ESTERASA	Hígado Páncreas Corazón	12.9		Intoxicación por organofosforados

Los valores varían de un laboratorio a otro, al igual con la edad

ALT (Alanina aminotransferasa), AST (Aspartato aminotransferasa), CK (Creatina cinasa), ACP (Fosfatasa ácida), ALP (Fosfatasa alcalina), LDH (Lactato deshidrogenasa), γ-GT (γ-Glutamiltranspeptidasa), Msc. = Músculo.

*Los valores normales pueden variar de un laboratorio a otro, al igual con la edad y el sexo.

Tabla 2. Principales enzimas séricas y significado clínico.

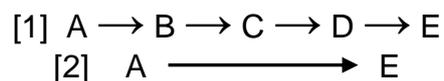
Existen algunas enzimas como la fosfatasa alcalina, cuya concentración elevada se debe a daño en hueso, hígado o intestino. La determinación de su actividad tiene dos aplicaciones clínicas útiles: en la enfermedad obstructiva hepática y en la enfermedad metabólica ósea, asociada a incremento de la actividad osteoblástica. En enfermedades metabólicas óseas, constituye prácticamente la única enzima que tiene utilidad diagnóstica. Se encuentra elevada en la enfermedad de Paget, en el raquitismo, osteomalacia y en el hiperparatiroidismo con implicación ósea. En metástasis óseas sólo se produce elevación de la fosfatasa alcalina en aquellas metástasis que dan lugar a lesiones osteoblásticas. En las metástasis osteolíticas, la fosfatasa alcalina permanece sin cambio.

La fosfatasa ácida se ha utilizado como ayuda para el diagnóstico del carcinoma prostático metastatizado y para la monitorización del tratamiento tanto quirúrgico como estrogénico del cáncer de próstata. Dado que, en la ausencia de metástasis, el nivel sérico de la fosfatasa ácida no aumenta o lo hace discretamente, para el diagnóstico de cáncer de próstata o el linfoma no Hodgkin actualmente se emplean otras enzimas como lactato deshidrogenasa.

6. FUNDAMENTOS DEL METABOLISMO CELULAR

El metabolismo se define como el conjunto de reacciones químicas que ocurren en una célula o en el organismo; estas múltiples reacciones catalizadas por enzimas constituyen las vías metabólicas. El metabolismo tiene como objetivo la generación de energía en forma de ATP para mantener las funciones vitales de las células y del organismo, tales como el trabajo mecánico, el transporte activo de moléculas contra gradientes de concentración y la biosíntesis de moléculas complejas, entre otras.

Las rutas o vías metabólicas son secuencias de reacciones en donde un precursor o sustrato se convierte en un producto final a través de una serie de intermediarios metabólicos. El término metabolismo intermediario se aplica a las actividades combinadas de todas las vías metabólicas que interconvierten sustratos, metabolitos y productos. Por ejemplo, la secuencia consecutiva de reacciones metabólicas se puede escribir de dos formas, la primera [1] en donde se muestran cada una las reacciones que se están llevando a cabo, o bien, [2] en forma que solo se muestra la presencia de un sustrato inicial y el producto final.



Toda la actividad enzimática celular está coordinada y dirigida con precisión y tiene como objetivo el que los sistemas multienzimáticos contribuyan para cumplir cuatro funciones básicas:

1. Obtener energía química a partir de la energía solar en los organismos fotótrofos o de la energía contenida en los nutrientes obtenidos del ambiente en los organismos quimiótrofos.
2. Convertir las moléculas nutrientes en las biomoléculas características de la propia célula, incluidos los precursores macromoleculares.
3. Transformar los precursores monoméricos en polímeros (proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, polisacáridos y otros componentes celulares).
4. Sintetizar y degradar las biomoléculas requeridas para las funciones celulares especializadas.

El metabolismo se puede dividir en dos partes que son el catabolismo y el anabolismo. **El catabolismo**, del griego *kato* (abajo), es la fase degradativa del metabolismo en la que los nutrientes orgánicos consumidos como carbohidratos, lípidos y proteínas se convierten en H_2O , CO_2 y NH_3 . En las rutas catabólicas se libera energía, parte de la cual se conserva en forma de ATP o se emplea para generar equivalente reducidos como el $\text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2 y $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (fig. 11).

En el **anabolismo**, del griego *ana* (arriba), incluye procesos biosintéticos donde los monómeros de los carbohidratos, de las proteínas y de las grasas en el organismo se transforman en macromoléculas propias de cada célula (polisacáridos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos). Las reacciones anabólicas requieren de la energía que proviene, generalmente, de la hidrólisis del ATP y del poder reductor del $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (fig. 11).

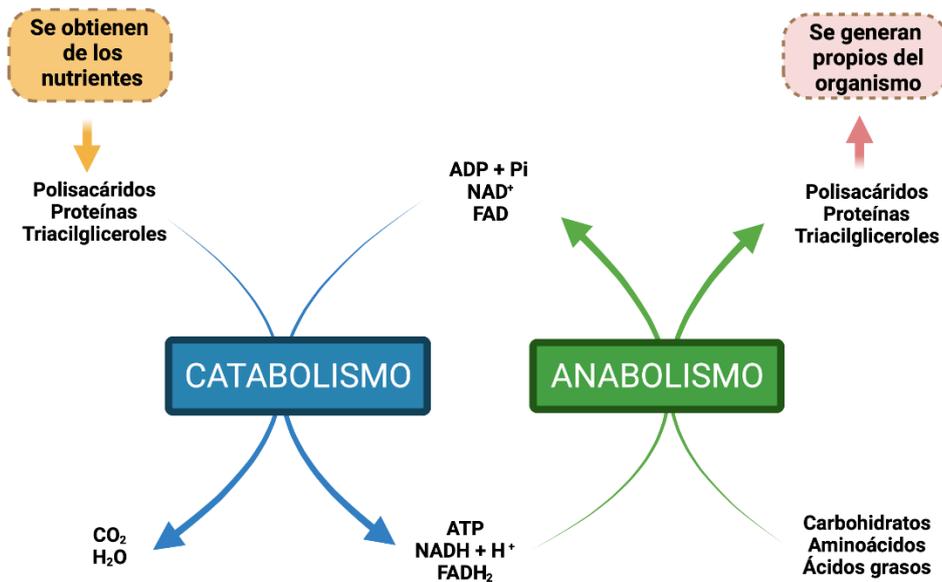


Figura 11. Aspectos bioquímicos del metabolismo: Catabolismo y Anabolismo.

Para un mejor entendimiento, es conveniente resaltar ciertas características distintivas del metabolismo, como son:

1. Las vías metabólicas son irreversibles y exergónicas.
2. Cada vía por lo menos tiene un paso limitante de la velocidad. Generalmente, al principio de cada vía existe una reacción exergónica e irreversible que favorece el flujo de la vía hacia la dirección como está escrita.
3. Las vías metabólicas están estrictamente reguladas, esta regulación puede llevarse a cabo tanto a nivel enzimático como hormonal, permite mantener un estrecho control en cuanto al flujo de intermediarios y los productos finales de una vía metabólica. En toda vía metabólica existe una reacción enzimática que funciona tan lentamente que impide que sus sustratos y productos se equilibren. Dado que la mayoría de las otras enzimas funcionan próximas al equilibrio, esta reacción enzimática es la que determina o limita la velocidad de la vía y, por lo tanto, su regulación. Este mecanismo permite ejercer un control eficaz de una vía porque evita la síntesis excesiva de ciertos metabolitos.

Existen diferentes formas para regular la actividad de la enzima limitante, ya sea por medio de la disponibilidad del sustrato, la inhibición por producto, interacciones alostéricas, por modificaciones covalentes o bien por expresión genética.

En las células eucarióticas, la compartimentalización permite la localización específica de las vías metabólicas y su control. Por ejemplo, la degradación de la glucosa a piruvato se realiza en el citoplasma celular, mientras que el ciclo de Krebs se lleva a cabo en las mitocondrias, aunque existen vías

metabólicas como la gluconeogénesis, que cuentan con un componente mitocondrial y otro citoplasmático.

En la siguiente figura 12 aparece el resumen de las características de estos dos tipos de procesos.



Figura 12. Aspectos generales del anabolismo y catabolismo.

7. CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos o sacáridos son las biomoléculas más abundantes en la naturaleza y son indispensables en los organismos vivos. Químicamente se definen como derivados aldehídicos y cetónicos de alcoholes polivalentes y se representan con la fórmula empírica $(\text{CH}_2\text{O})_n$; al nombrarse, la terminación del mismo será en “osa” como **glucosa**, **fructosa**, **galactosa**, etc.

Se clasifican en monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos según el número de unidades sacáridas que los conforman. De acuerdo con el número de átomos de carbonos en su molécula, los monosacáridos se dividen en triosas (3C), tetrasas (4C), pentosas (5C), hexosas (6C) o heptosas (7C). En función de la posición de su grupo carbonilo, los monosacáridos pueden ser aldosas o cetosas, por ejemplo, la glucosa es una aldohexosa y la fructosa una cetohexosa.

Los oligosacáridos consisten en cadenas cortas de unidades de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos, siendo los más abundantes los disacáridos como la lactosa, sacarosa y maltosa.

Los polisacáridos resultan de la unión de varias moléculas de monosacáridos conformando polímeros con 20 o más unidades de monosacáridos, como el almidón, el glucógeno y la celulosa.

Los carbohidratos son los componentes más abundantes de la dieta humana y aportan aproximadamente el 55% del total de calorías diarias. Entre los alimentos que aportan carbohidratos en la dieta están los cereales (maíz, trigo y arroz), hortalizas (bulbos, raíces, verduras), legumbres (frijol, garbanzo, lenteja), tubérculos (papa, yuca), frutas, leche y productos lácteos, así como en algunos productos procesados como dulces, jaleas, mermeladas y pastas.

En el organismo, los carbohidratos son la primera fuente de energía al aportar 4 kcal/g y al mismo tiempo proporciona sustratos para otras vías metabólicas como la síntesis de glicoproteínas, glicolípidos y los ácidos grasos, entre otros.

7.1 ESTRUCTURA DE LOS CARBOHIDRATOS

Los grupos carbonilo de los carbohidratos pueden reaccionar con alcoholes produciendo hemiacetales o hemicetales cíclicos que los hace más estables. En este caso, la misma molécula del carbohidrato, por la disposición espacial que tiene, permite que uno de sus hidroxilos reaccione con el grupo carbonilo. Es decir, la naturaleza cíclica depende de la posición del grupo hidroxilo que reacciona con el carbonilo. Si el carbohidrato es una aldosa de 5 carbonos, será el C4 el que reaccione con el carbono 1 de la propia molécula tomando la estructura cíclica del furano. De la misma manera, si el carbohidrato es una aldohexosa, el C5 será el que reaccione con el grupo carbonilo tomando la configuración del anillo del pirano. La transferencia de un protón del grupo hidroxilo al oxígeno del carbonilo genera un nuevo carbón asimétrico con la formación de un grupo hidroxilo, el cual puede adoptar dos formas isoméricas,

alfa o beta, que en solución guardan un equilibrio con la forma lineal (forma carbonilo) en lo que se denomina mutarrotación (fig.13).

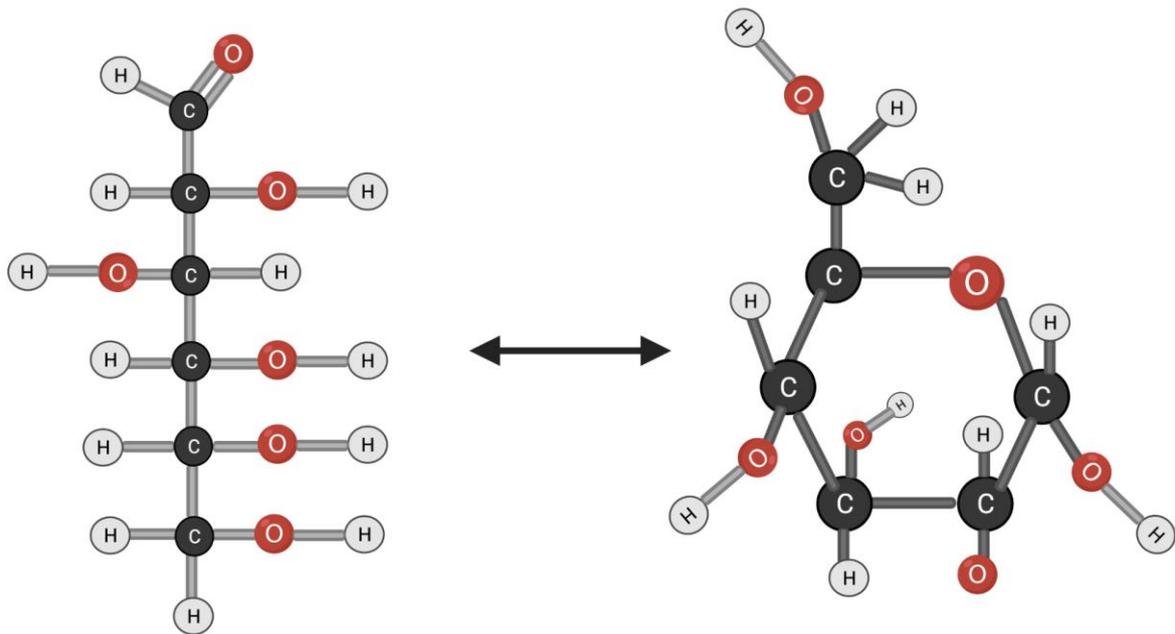


Figura 13. Estructura lineal y cíclica de la glucosa.

7.2 POLISACÁRIDOS

Son polímeros de carbohidratos que se clasifican en homoglucósidos si se unen mediante enlaces glucosídicos exclusivamente con carbohidratos y en heteroglucósidos si forman enlaces con otro tipo de moléculas como proteínas o lípidos. En el grupo de los homoglucósidos se encuentran los disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Los polisacáridos se clasifican en homo y heteropolisacáridos. Los homopolisacáridos a su vez se dividen en los de reserva como el almidón, el glucógeno y la inulina y los estructurales, como la celulosa, la lignina y la quitina. Los heteropolisacáridos se dividen en nitrogenados como los glucosaminoglucanos y no nitrogenados, como las pectinas, el agar y la goma arábica.

Varios de los alimentos de la dieta contienen almidón y glucógeno, ambos polímeros de la glucosa. La estructura del almidón tiene dos componentes, uno lineal no ramificado denominado amilosa con enlaces glucosídicos α -1,4; el otro es la amilopectina, ramificada, con enlaces α -1,4 y α -1,6. La estructura del glucógeno es similar a la del almidón, pero con una mayor cantidad de ramificaciones. La degradación en el aparato digestivo del almidón es de tipo hidrolítico, mientras que la degradación del glucógeno almacenado en el interior de las células es fosforolítico.

7.3 DIGESTIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS

Durante la digestión, la enzima alfa amilasa hidroliza los enlaces α 1-4 entre los residuos glucosilo liberando oligosacáridos de 6 a 7 residuos, mientras que los enlaces α 1-6 son hidrolizados por la isomaltasa que presenta actividad de α 1-6 glucosidasa. El resultado de la acción de las dos enzimas es la liberación de isomaltosa, maltosa y glucosa, pero no solamente consumimos polisacáridos, sino que también se consumen disacáridos como la sacarosa o la lactosa. En esta etapa de la digestión, las disacaridasas (sacarasa, lactasa, maltasa) son responsables de liberar los monosacáridos que posteriormente serán absorbidos en la luz del epitelio intestinal por los transportadores SGLT dependientes de Na^+ y posteriormente por los transportadores GLUT 2 y GLUT 5 hacia el sistema circulatorio (ver tabla 3).

7.4 TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

La glucosa, al igual que otros metabolitos, no puede atravesar libremente la membrana plasmática, de ahí que se requieren transportadores que le permitan ingresar a la célula.

Existen dos grandes familias de transportadores de monosacáridos y, dado que la glucosa es el monosacárido más abundante (más del 90%), la función y características cinéticas habitualmente se refieren a este carbohidrato.

El primer sistema es el de los SGLT (del inglés Sodium-Glucose Linked Transporter), los cuales se encargan de capturar la glucosa de la mucosa del intestino delgado que proviene de la digestión de los alimentos y en los túbulos proximales de las nefronas que recapturan la glucosa filtrada por el riñón.

En todas las células del organismo, incluyendo las intestinales y las de los túbulos renales están presentes los GLUT (del inglés glucose transporters), son transportadores de difusión facilitada que se localizan en las membranas plasmáticas de las células.

El sistema de transporte de la glucosa y de otros monosacáridos al interior de las células funciona con base en un gradiente de concentración, en donde los monosacáridos de la sangre, que están en mayor concentración, pasan a través de los transportadores al interior celular. En ocasiones, la glucosa puede salir de la célula cuando ésta aumenta su concentración en el interior de la célula.

Hay transportadores que se encuentran expuestos todo el tiempo en la membrana plasmática, mientras que otros requieren del estímulo de la insulina para ser translocados a la membrana celular después de haber recibido el estímulo hormonal, o bien, al realizar ejercicio. Los GLUT que requieren de la acción de la insulina para ser transportados a la membrana plasmática se expresan principalmente en el músculo y en el tejido adiposo.

Transportador	Distribuido	Propiedades
GLUT 1	Eritrocitos, barrera hematoencefálica, placenta, retina, riñón y cerebro	Ingreso basal de glucosa. Km 1 a 2 mM
GLUT 2	Hígado, páncreas e intestino delgado	Sensor de glucosa en páncreas Transportador de glucosa, galactosa y fructosa. Km de 15 a 20 mM
GLUT 3	Cerebro, placenta, hígado, riñón y corazón	Ingreso basal de glucosa. Transportador de glucosa y galactosa. Km 1 mM
GLUT 4	Tejido adiposo, corazón y músculo esquelético	Dependiente de insulina. Km de 5 mM
GLUT 5	Yeyuno, espermatozoides, riñón, cerebro	Transportador de fructosa. Km 10 mM
SGLT-1	Intestino delgado, corazón, riñón	Co-transporta glucosa o galactosa con Na ⁺ . Km 0.3 mM
SGLT-2	Túbulo contorneado proximal (riñón)	Co-transporta una glucosa con un Na ⁺ . Km 2 mM

Tabla 3. Características de los transportadores de glucosa y su distribución en diferentes tejidos.

En el caso de los GLUT, los transportadores localizados en los diferentes tejidos del organismo presentan determinadas afinidades por la glucosa (Km), con una distribución tisular que se asocia a las necesidades que tiene la célula con respecto al consumo de glucosa para su metabolismo.

Por ejemplo, la única fuente energética de los eritrocitos es la glucosa, por lo que los GLUT que tiene en la membrana plasmática están presentes todo el tiempo, de otra manera, sus funciones estarían en riesgo si su actividad metabólica dependiera de un estímulo hormonal.

Varios tejidos expresan más de un tipo de GLUT, lo que les permite a las células captar glucosa en diferentes condiciones fisiológicas, no la hace dependiente de un solo tipo de transportador que podría llevar a la muerte celular en caso de que el transportador no estuviera funcionando de manera adecuada (fig. 14).

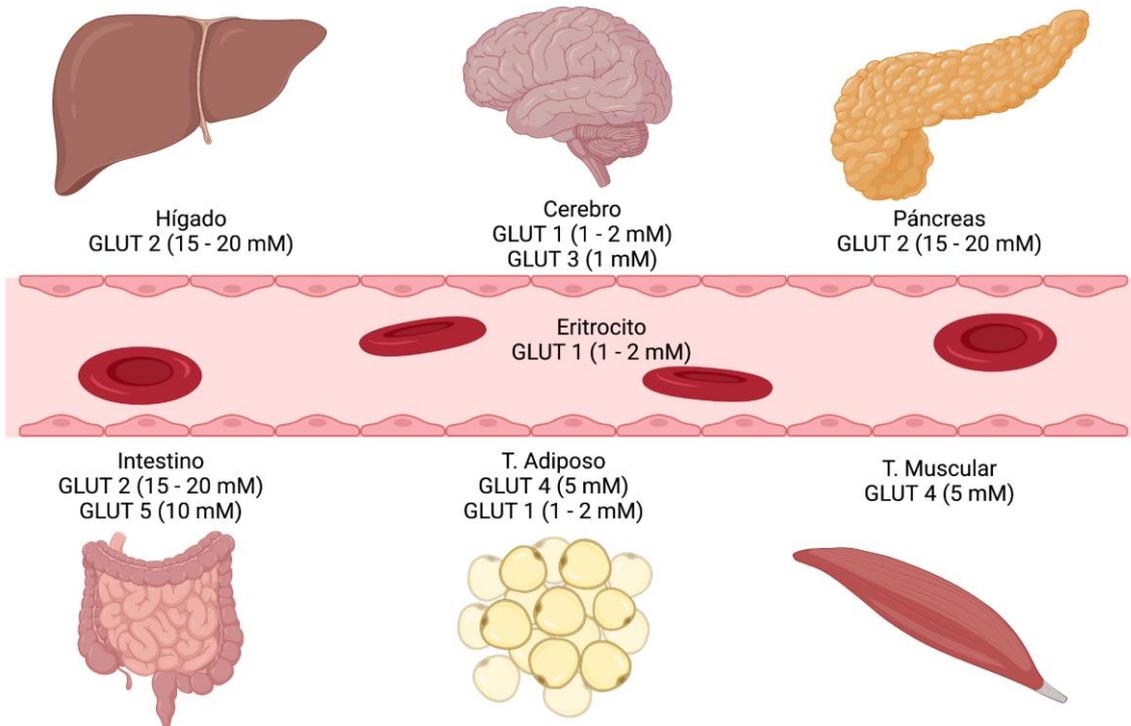


Figura 14. Distribución tisular y propiedades cinéticas de los GLUTs en diferentes tejidos.

Finalmente, una vez que los tejidos han incorporado a la glucosa, ésta puede seguir varias rutas metabólicas en función de las actividades que cada tejido realiza (fig. 15).

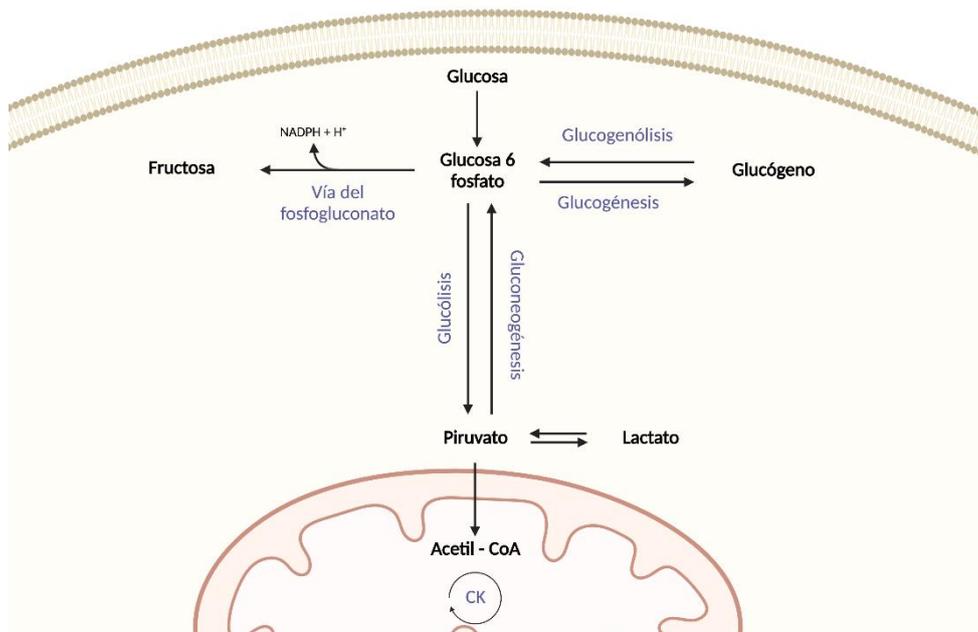


Figura 15. Rutas metabólicas posibles de la glucosa.

8. SEÑALIZACIÓN HORMONAL

Las células del organismo se comunican entre sí a través de mensajeros químicos. La comunicación se realiza y coordina principalmente por el sistema nervioso, el sistema inmune y el sistema endocrino. La interrelación entre ellos es tan estrecha, que pueden considerarse como uno solo: el sistema neuro-inmuno-endocrino.

Según la forma en que los mensajeros son secretados y actúan con sus receptores, existen seis formas en que opera la comunicación celular:

a) endocrina, un mensajero secretado por una glándula viaja por el torrente sanguíneo hasta encontrar su receptor localizado en células diana, es el caso de las hormonas,

b) neurotransmisión, la comunicación se da entre neuronas a través de mensajeros químicos que son secretados al espacio sináptico que separa una célula de la otra,

c) neurosecreción, una célula formada a partir de tejido nervioso secreta su mensajero a la circulación y entonces la neurohormona viaja en el torrente sanguíneo para interactuar con sus receptores en células diana,

d) paracrina, es la que se realiza entre células cercanas y por tanto tiene un carácter netamente local,

e) yuxtacrina, es la que existe entre células adyacentes, donde una célula expresa al mensajero en su membrana y la otra célula expresa el receptor para ese mensajero, y

f) autocrina, en la que una célula se comunica consigo misma.

Las sustancias que participan como **mensajeros** celulares tienen una naturaleza química muy variada; sin embargo, se pueden agrupar en dos clases: 1) los lípidos, entre los que se encuentran los esteroides y las prostaglandinas, que al ser **hidrofóbicos** pueden atravesar la membrana plasmática e interactuar con receptores intracelulares y, 2) los de naturaleza **hidrofílica**, por ejemplo, los péptidos y las aminos, entre los que se cuentan a factores de proliferación y citocinas secretadas por células del sistema inmune que no pueden atravesar la membrana y que tienen que interactuar con receptores localizados en la membrana plasmática.

Los **receptores** son moléculas capaces de reconocer e interactuar de manera específica con su mensajero y de activar la secuencia de eventos intracelulares que conducen a las respuestas de la célula diana. Los receptores se dividen en dos grandes familias: los que se localizan en la **membrana plasmática** y los **intracelulares**.

Como se mencionó, los mensajeros que no entran a la célula son los que interactúan con los receptores que se encuentran en la membrana plasmática. Estos receptores tienen diferentes características, tanto

estructurales como funcionales, lo que ha permitido dividirlos en varios grupos (fig. 16):

1. Los acoplados a proteínas G, como por ejemplo los receptores para adrenalina o receptores adrenérgicos,
2. Con actividad enzimática, como los receptores para factor de crecimiento epidérmico o el receptor para insulina,
3. Los que carecen de actividad enzimática pero que se acoplan a enzimas itinerantes, como los receptores para muchas citocinas del sistema inmune o el receptor para prolactina, y
4. Los receptores canal, ampliamente distribuidos en el sistema nervioso, como por ejemplo el receptor para acetilcolina o receptores colinérgicos.

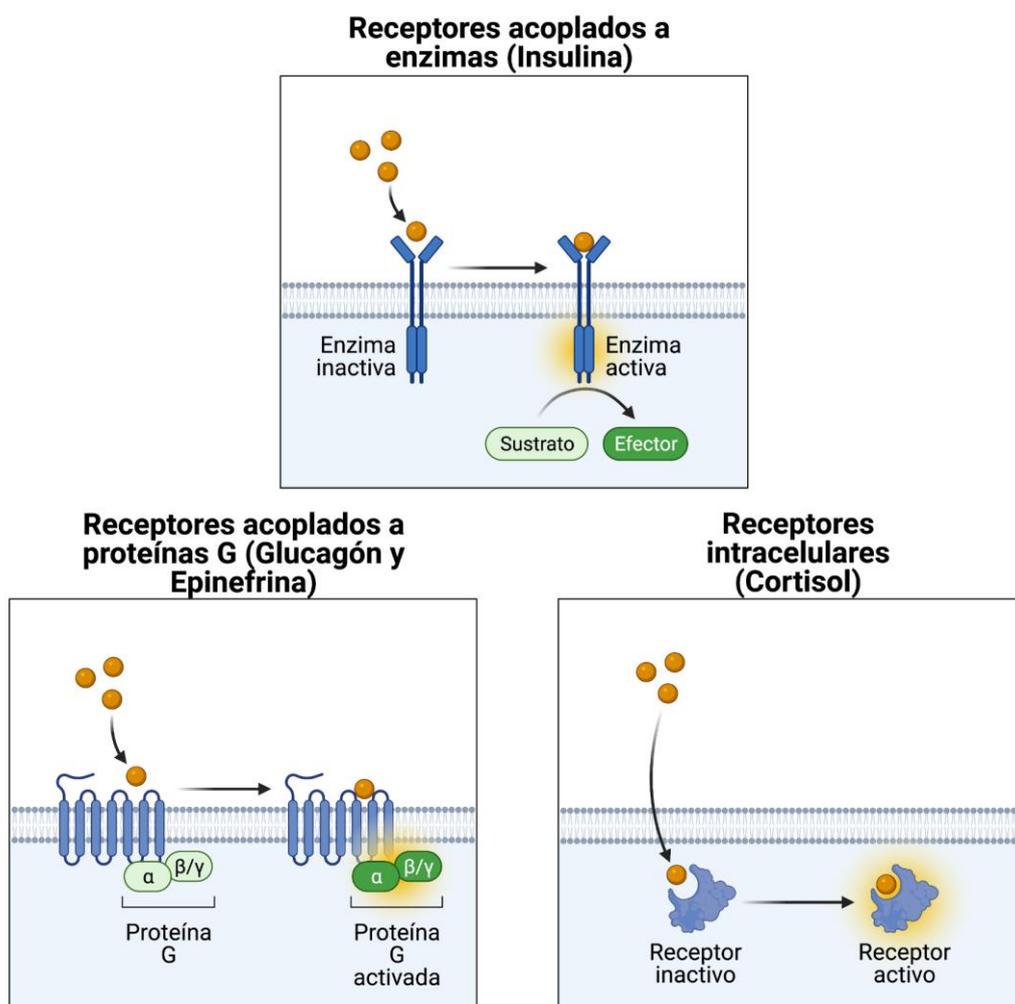


Figura 16. Acción de diferentes sistemas de la acción hormonal.

Existen dos conceptos importantes de la comunicación celular: la afinidad y la actividad. La afinidad es una medida de la facilidad de acoplamiento entre el mensajero y el receptor. La actividad es la capacidad del mensajero para producir el efecto. A un compuesto que es capaz de unirse con el receptor y producir una respuesta en la célula, o sea, un efecto, se le llama **agonista**. Un

antagonista (o antiagonista) es aquella sustancia que, por sí misma, no produce efecto en la célula (no tiene actividad), pero que es capaz de interactuar con el receptor, ya que tiene cierta afinidad por él. Al asociarse con el receptor ocupa el sitio que pudiera ocupar el mensajero natural u otro agonista; esto es, inhibe o antagoniza el acoplamiento mensajero-receptor y así bloquea el efecto.

Con respecto a la actividad, existen agonistas completos, que producen todas las respuestas mediadas por la activación de su receptor; agonistas sesgados, que producen sólo algunas de las respuestas que puede inducir el receptor activado y, agentes considerados antes como antagonistas que tienen la capacidad no sólo de evitar que el receptor se active por los agonistas, sino de disminuir la actividad basal de los receptores. A estos últimos agentes se les ha dado el nombre de agonistas inversos o superantagonistas.

Para que la célula diana desencadene una respuesta al mensajero captado por un receptor en la membrana plasmática, se tienen que generar señales en el interior de ésta. Al proceso total que se da desde la interacción del mensajero con su receptor, provocando un cambio conformacional en el que se generan señales al interior de la célula para producir segundos mensajeros, reconocimiento de éstos y amplificación de la señal inicial captada para dar las respuestas celulares, se le conoce como “transducción de la señal”.

Los receptores acoplados a proteínas G constituyen la superfamilia de receptores más abundantes en el genoma humano. Se caracterizan por tener 7 dominios transmembranales (heptahelicoidales), por lo que también se les conoce como receptores serpentina y transducen la señal al interior de la célula a través de la activación de proteínas G heterotriméricas que tienen actividad de GTPasa. La activación de este tipo de receptores está acoplada vía proteínas G a varios sistemas de transducción, entre los más conocidos está el sistema acoplado a la adenilato ciclasa y el sistema acoplado al recambio de fosfoinosítidos.

La adenilato ciclasa (AC) es el elemento efector en la cascada de señalización que sintetiza al segundo mensajero AMP cíclico (AMPc). Hay hormonas que activan y otras que inhiben a la ciclasa, según a qué proteína G esté acoplada la activación de un receptor: a través de una proteína G que estimula a la AC incrementando los niveles intracelulares de AMPc (llamada G_s por “stimulation”), o a través de una proteína G que inhibe a la AC disminuyendo los niveles de AMPc (llamada G_i por inhibición).

Una característica de las acciones hormonales de este tipo es que las señales se producen en segundos y desaparecen también en forma relativamente rápida. La unión del agonista con su receptor es reversible y transitoria, por lo que el proceso de activación del receptor usualmente es transitorio. Esto hace que cuando se separe el agonista de su receptor, parte del proceso se revierta y cese el efecto. El mismo segundo mensajero, el AMP cíclico, se transforma en AMP (no cíclico) por una enzima llamada

fosfodiesterasa y este AMP lineal no es activo en el sistema y de este modo se suspende la señal intracelular.

La membrana plasmática en su porción lipídica está formada básicamente por fosfolípidos. Uno de estos fosfolípidos es el fosfatidilinositol-4,5 bifosfato (PIP₂). Al acoplarse los mensajeros con receptores de la familia de siete dominios transmembranales, estos últimos activan a algunas proteínas del grupo Gq. Dichas proteínas a través de sus subunidades alfa y beta-gamma, son capaces de amplificar la actividad de la enzima fosfolipasa C, específica para el fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂), a la que también se le llama fosfoinositidasa. Su activación produce dos segundos mensajeros, el inositol trifosfato (IP₃) y el diacilglicerol.

El IP₃ es una molécula hidrofílica que es liberada por la fosfolipasa al citosol donde encuentra receptores localizados en el retículo endoplásmico, importante reservorio de calcio. Estos receptores son receptores canal y al encontrarse con el IP₃ se abren, permitiendo que el calcio salga del retículo y difunda al citosol, en donde es reconocido por proteínas que dependen de calcio para su actividad, dando lugar a la propagación del efecto en el citoplasma. Con la hidrólisis del PIP₂ se generan no sólo el IP₃, sino diacilgliceroles, segundos mensajeros de naturaleza lipídica que permanecen en la membrana y que activan a enzimas de la familia de proteína cinasa C que participan de manera importante en la propagación de la señal inicial captada.

La superfamilia de receptores que tienen un solo pase transmembranal se caracteriza por tener actividad enzimática intrínseca. Entre estos receptores están los que tienen actividad de tirosina cinasa, es decir, que fosforilan a otras proteínas y aún a sí mismos en residuos de tirosina. Esta actividad es fundamental para la propagación intracelular de la señal. Las hormonas que se unen a estos receptores aumentan su actividad enzimática de proteína cinasa causando la autofosforilación del receptor y el reclutamiento de otras proteínas que se unen a la porción intracelular del receptor fosforilado en residuos de fosfotirosina. En el caso de estos receptores, entonces, no se generan segundos mensajeros, sino que el agonista activa directamente a una enzima efectora: el mismo receptor. Dentro de los receptores con actividad de tirosina cinasa se puede mencionar a los receptores de la insulina, del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Estos receptores tienen una porción extracelular con la que fijan al ligando, una zona transmembranal y una citoplásmica.

Los receptores con un solo pase transmembranal más conocidos que tienen actividad intrínseca de serina/treonina cinasa son los utilizados por los factores de crecimiento y transformación beta (TGF B). Estos factores, como su nombre lo indica, participan en la regulación del ciclo celular de una gran variedad de células, controlando su proliferación y diferenciación.

9. METABOLISMO ENERGÉTICO

En el ser humano, la energía que se requiere para sus funciones se obtiene de reacciones oxidativas, en las cuales los electrones de un sustrato donador se transfieren a un aceptor. Bajo condiciones anaeróbicas, un compuesto orgánico sirve como aceptor de electrones; bajo condiciones aeróbicas, el oxígeno es el aceptor final. En este sentido, para generar la energía química, las células usan preferencialmente a la glucosa, ya que su degradación a través de la glucólisis permite la obtención tanto de ATP como de NADH + H⁺ y bajo condiciones de aerobiosis, su degradación completa hasta CO₂ y H₂O produce un alto contenido de ATP.

9.1 GLUCÓLISIS

La glucólisis es la vía metabólica citoplasmática por la que se degrada la glucosa hasta lactato en condiciones anaeróbicas y hasta piruvato en condiciones aeróbicas. La glucólisis se divide en una fase de activación y una de oxidación, también conocida como de ganancia. En la fase de activación se transfieren fosfatos del ATP a la glucosa y su ruptura en dos moléculas de gliceraldehído 3-fosfato, es decir, que por cada mol de glucosa que se degrada en la glucólisis se obtienen dos moles de gliceraldehído 3-fosfato; en la fase oxidativa, el gliceraldehído 3-fosfato se transforma en piruvato con la obtención de cuatro moléculas de ATP por fosforilación a nivel de sustrato (fig. 17).

El piruvato puede seguir diversos destinos metabólicos según las necesidades celulares. En condiciones anaeróbicas, el piruvato se transforma en lactato por acción de la lactato deshidrogenasa en presencia del NADH + H⁺, regenerando el NAD⁺, lo que permite que la glucólisis siga produciendo ATP. Bajo condiciones aerobias, el piruvato ingresa a las mitocondrias y se descarboxila para producir NADH + H⁺ y acetil-CoA, siendo este último el sustrato principal del ciclo de Krebs.

Sólo una pequeña parte de la energía almacenada en la molécula de la glucosa se libera en la glucólisis, 2 ATP netos por cada molécula de glucosa. En estricta anaerobiosis, la glucólisis es la única fuente de energía de la célula.

La regulación de la vía glucolítica se realiza a nivel de tres enzimas:

- La hexocina se regula por su producto, en este caso por un exceso de glucosa fosforilada (G-6-P).
- La fosfofructocinasa I que se encarga de fosforilar a la fructosa 6-fosfato en fructosa 1,6-bisfosfato, es una enzima alostérica cuya actividad se estimula por AMP, ADP y fructosa 2,6-bisfosfato y se inhibe por ATP y citrato.
- La piruvato cinasa genera el piruvato, así como la última fosforilación a nivel de sustrato; esta enzima se estimula por la presencia de fructosa 1,6 bisfosfato y se inhibe por ATP, también puede ser inhibida al ser fosforilada.

La glucocinasa presente en el hígado participa en la regulación de la glucólisis, permaneciendo secuestrada en el núcleo en condiciones en donde la concentración de glucosa en el citoplasma es baja, siendo liberada al citosol cuando aumenta la concentración de este carbohidrato.

La deshidrogenasa de gliceraldehído 3-fosfato también desempeña un papel importante en la regulación de la glucólisis, ya que para llevar a cabo su actividad requiere de NAD^+ , cuya concentración es limitante a nivel celular.

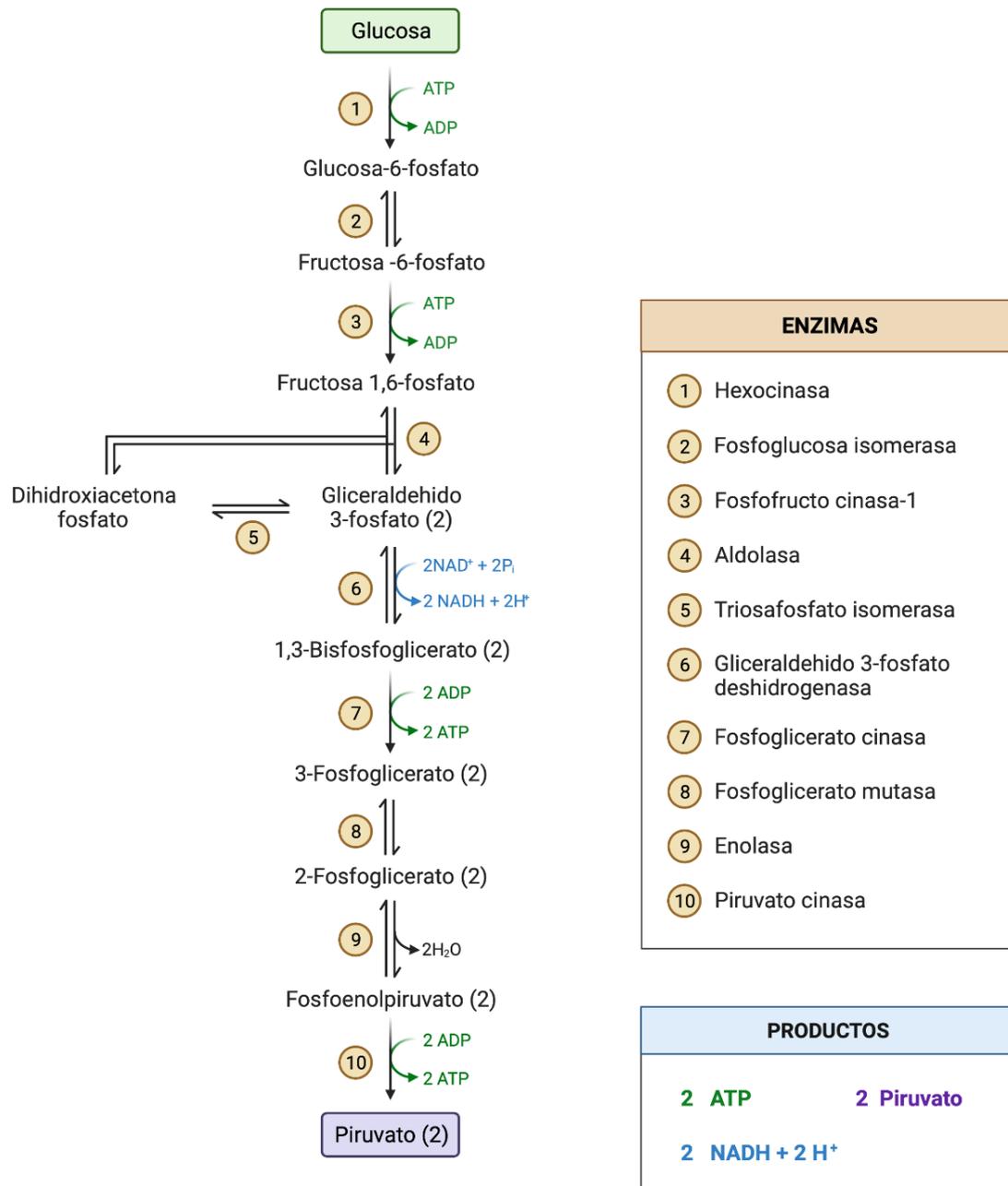


Figura 17. Reacciones de la glucólisis.

9.2 MITOCONDRIAS

Las mitocondrias son organitos cuya estructura está adaptada para convertir la energía de oxidación en compuestos de reserva con un alto contenido energético como el ATP. Las mitocondrias están constituidas por dos membranas, una externa lisa y permeable y una interna con plegamientos irregulares (crestas) y selectivamente permeable. El interior de la mitocondria la forma la matriz. Cada compartimiento tiene un contenido exclusivo de enzimas y moléculas de acuerdo con los procesos que se realizan en ellos. La cadena de transporte de electrones (cadena respiratoria) y la generación de enlaces de alta energía asociada a esta transferencia de electrones tiene lugar en la membrana interna. La mitocondria contiene, además de un DNA, los componentes necesarios para la síntesis de proteínas. Datos de la literatura sugieren que el origen de la mitocondria fue una bacteria que estableció una simbiosis con una protocélula a la que infectó.

9.3 PAPEL DEL PIRUVATO

El piruvato que se produce en la glucólisis es transportado a las mitocondrias para ser oxidado a acetil-CoA y CO₂, proceso conocido como descarboxilación del piruvato. Este proceso oxidativo irreversible lo cataliza la piruvato deshidrogenasa, un complejo de 5 enzimas y cinco diferentes coenzimas o grupos prostéticos: pirofosfato de tiamina (TPP), lipoato, dinucleótido de flavina adenina (FAD), coenzima A (CoA) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD⁺). Se libera CO₂, NADH + H⁺ y acetil-CoA.

La actividad del complejo de la piruvato deshidrogenasa se regula por tres mecanismos:

- Inhibición por producto: el acetil-CoA y la NADH + H⁺ son moduladores alostéricos negativos.
- Por disponibilidad de sustratos: se requieren concentraciones adecuadas de piruvato, CoA y NAD⁺.
- Por modificación covalente: la piruvato deshidrogenasa, primera enzima del complejo, existe en dos formas: una fosforilada (inactiva) y otra desfosforilada (activa). La fosforilación se lleva por una proteína cinasa dependiente de Mg²⁺ y ATP, mientras que la desfosforilación por una fosfatasa, cuya actividad se estimula por altas concentraciones de Ca²⁺. Este último evento ocurre cuando existe una concentración elevada de ADP, el cual es indicador de carencia energética.

Los individuos que tienen deficiencia de tiamina, como ocurre en la enfermedad conocida como beriberi, presentan entre otros síntomas, manifestaciones neurológicas debido a que el cerebro obtiene toda su energía por oxidación aeróbica de la glucosa.

9.4 CICLO DE KREBS

La mayor parte de la síntesis de ATP se produce en las mitocondrias a través de la fosforilación oxidativa (ATP sintasa) acoplada a la cadena respiratoria o cadena de transporte de electrones. En esta última, los hidrógenos extraídos de los metabolitos mediante las reacciones de deshidrogenación como $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2 son cedidos para generar el potencial protón-motriz que sirve de fuerza impulsora para la síntesis del ATP. La mayoría de los equivalentes reducidos se obtienen de una secuencia cíclica de reacciones conocida como ciclo de Krebs, ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbónicos, conformada por una serie de enzimas solubles en la matriz mitocondrial, a excepción de la succinato deshidrogenasa que es parte integral de la membrana interna. En el ciclo de Krebs se oxidan los residuos de acetil-CoA provenientes de la glucólisis, los ácidos grasos o los aminoácidos hasta CO_2 y al mismo tiempo genera el $\text{NADH} + \text{H}^+$. Más del 90% del ATP utilizado por los organismos aerobios se genera como resultado de la oxidación del acetil-CoA en el ciclo de Krebs.

El ciclo de Krebs es una vía de confluencia para el catabolismo celular (fig. 18) que, en una secuencia de ocho reacciones, oxida al residuo acetato del acetil-CoA conforme a la ecuación siguiente:



En el ciclo de Krebs ocurren dos reacciones en las que se libera CO_2 y hay cuatro deshidrogenaciones, de las cuales tres donan sus hidrógenos al NAD^+ y una al FAD.

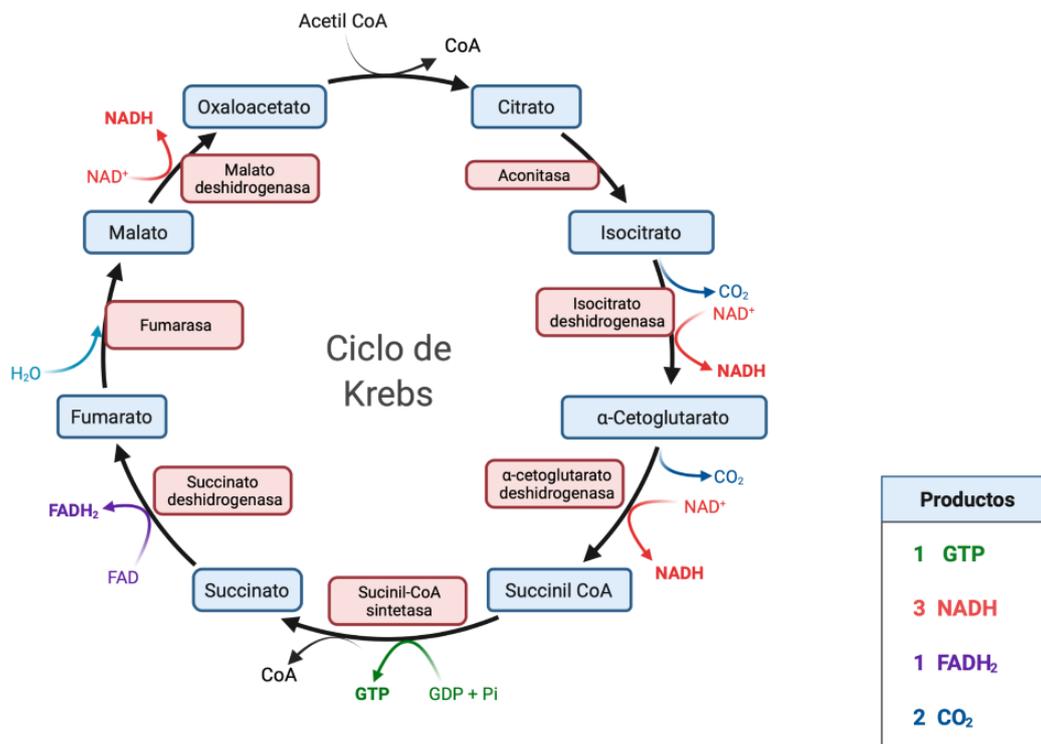


Figura 18. Reacciones del ciclo de Krebs.

La oxidación del acetil-CoA derivada de la glucosa, los ácidos grasos y algunos aminoácidos como alanina, cisteína y triptófano, entre otros (fig. 19), es la función primaria del ciclo de Krebs, el cual lo procesa en una serie de reacciones que se inician y terminan con el oxaloacetato (fig. 18). En cada vuelta del ciclo de Krebs se produce un GTP por fosforilación a nivel del sustrato y se liberan cuatro pares de hidrógeno que alimentan a la cadena transportadora de electrones. Además de su papel central en la oxidación del acetil-CoA, el ciclo de Krebs participa en los siguientes procesos metabólicos:

- a. Gluconeogénesis. Reúne sustratos que se convierten en oxaloacetato, el cual sale de la mitocondria en forma de malato o aspartato y se transforma en el citosol, primero en fosfoenol piruvato y después en glucosa.
- b. Biosíntesis de los ácidos grasos. Aporta la molécula de citrato que, al salir de la mitocondria, se transforma en oxaloacetato y acetil-CoA con gasto de un ATP por la citrato liasa. El acetil-CoA es el alimentador inicial de la biosíntesis de los ácidos grasos y el oxaloacetato se reduce a malato por la enzima málica para producir NADPH + H⁺, coenzima indispensable en la biosíntesis de los ácidos grasos.
- c. Interconversión de aminoácidos. Varios aminoácidos entregan sus esqueletos de carbonos al ciclo de Krebs al transformarse en alguno de los metabolitos clave del ciclo: α-cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato y oxaloacetato; pero también el ciclo puede aportar esqueletos carbonados que dan origen a los aminoácidos correspondientes.
- d. Biosíntesis de purinas y pirimidinas. El ciclo de Krebs alimenta la síntesis de bases púricas y pirimídicas aportando, de manera indirecta, aspartato y glutamina.
- e. Biosíntesis de porfirinas. Para la síntesis de esta molécula, el ciclo de Krebs aporta la succinil-CoA.

9.4.1 REGULACIÓN DEL CICLO DE KREBS

El ciclo de Krebs se encuentra regulado por una serie de moduladores alostéricos generados en el propio ciclo y otras vías metabólicas, entre los que se encuentra el NADH, ATP, citrato, succinil-CoA y oxaloacetato que son moduladores negativos y ADP y Ca²⁺ que son moduladores positivos. Las enzimas citrato sintasa, isocitrato deshidrogenasa y α-cetoglutarato deshidrogenasa son las enzimas que regulan al ciclo.

El ciclo de Krebs funciona en armonía con la cadena respiratoria ya que como se mencionó, aporta la mayoría de los equivalentes reductores que alimentan a la cadena de transporte de electrones. Cuando se estimula la cadena respiratoria se acelera el consumo de NADH + H⁺, entonces el ciclo de Krebs

aumenta su velocidad para seguir abasteciendo a la cadena de equivalentes reductores.

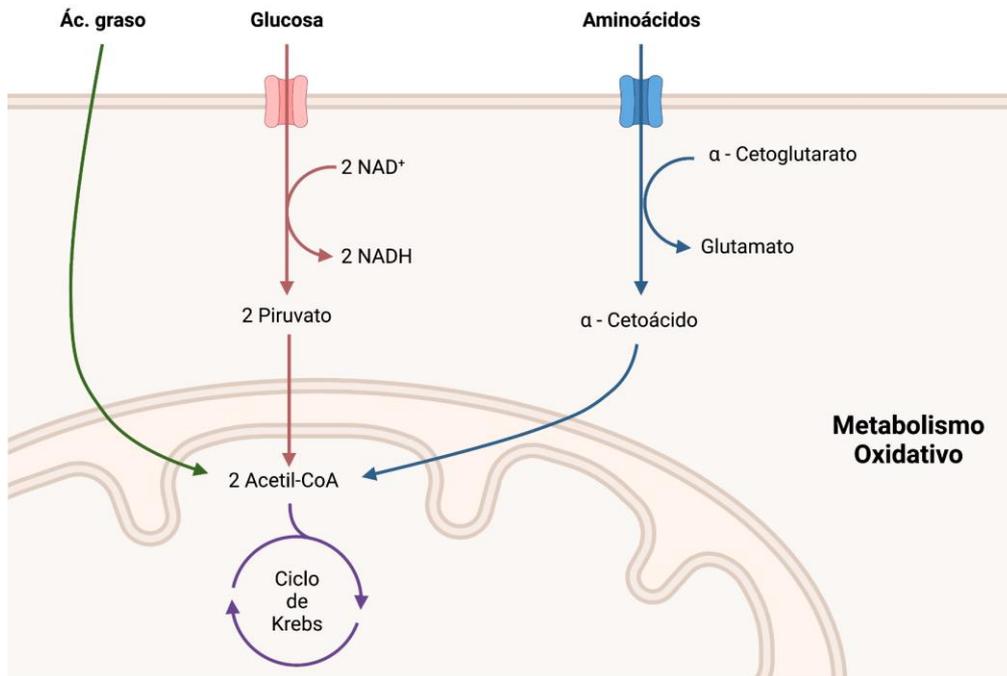


Figura 19. Relación de ciclo de Krebs con el catabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

10. CADENA DE TRANSPORTE DE ELECTRONES

La respiración celular se realiza en las mitocondrias a través de la cadena de transporte de electrones y es una secuencia de reacciones de óxido-reducción mediante la cual los organismos generan un gradiente para sintetizar compuestos como el ATP. La base molecular de este proceso es la oxidación de los compuestos orgánicos hasta CO_2 en el ciclo de Krebs y al oxígeno con la formación de una molécula de agua gracias a la transferencia de los electrones y protones del hidrógeno que provienen de los equivalentes reductores (NAD^+ y FAD).

Las coenzimas o equivalentes reductores que genera el ciclo de Krebs alimentan a nivel de la membrana interna de la mitocondria a la cadena respiratoria que consta de cuatro complejos: el complejo I o NADH deshidrogenasa que cede sus electrones a la coenzima Q; el complejo II o las deshidrogenasas que ceden sus electrones al FAD para formar FADH_2 , como la succinato deshidrogenasa y, a través de él, a la misma coenzima Q; el complejo III o citocromo c reductasa y el complejo IV o citocromo c oxidasa, que transfiere los electrones al oxígeno, que es el aceptor final. Además, entre el complejo III y el IV se encuentra el citocromo c que toma los electrones del complejo III para cederlos al complejo IV (fig. 20).

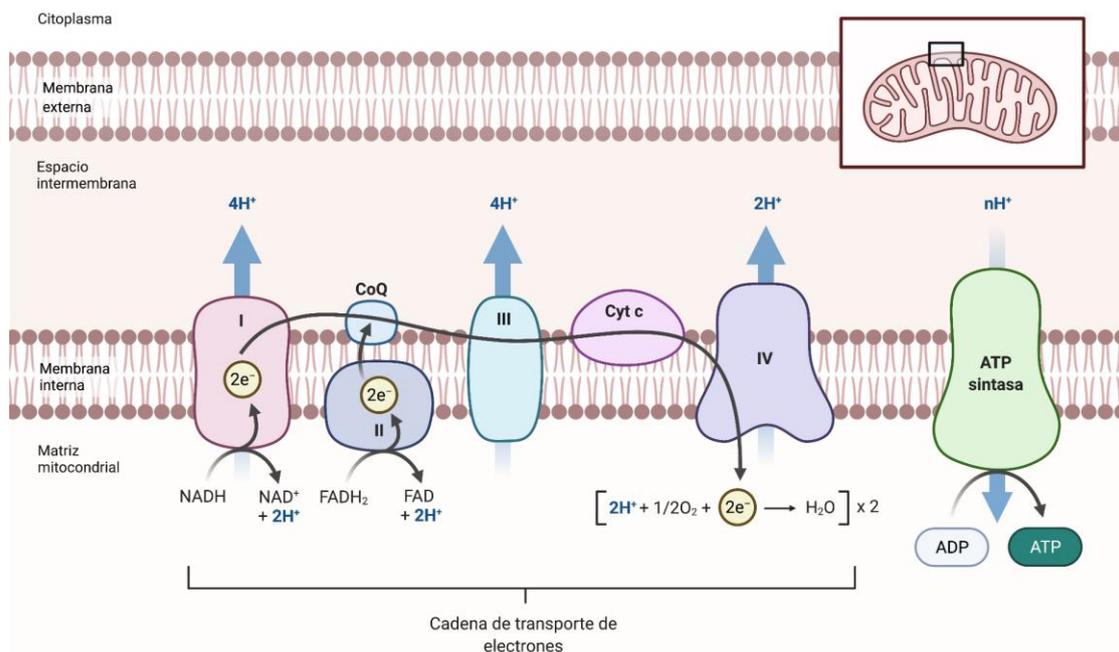


Figura 20. Cadena de transporte de electrones.

Los componentes de la cadena respiratoria están arreglados de acuerdo con potenciales de oxidorreducción de valores negativos como los del $\text{NADH} + \text{H}^+$ a positivos, como el O_2 . La energía liberada por la transferencia de electrones a través de la cadena respiratoria permite el bombeo de protones hacia el espacio intermembranal, lo que genera un potencial electroquímico que se utiliza para sintetizar ATP por medio de la fosforilación oxidativa mediada por la ATP sintasa.

La oxidación de una molécula de $\text{NADH} + \text{H}^+$ da origen a 2.5 moléculas de ATP, mientras que se forman 1.5 moléculas de ATP cuando se oxida FADH_2 (no involucra el bombeo de protones por la NADH deshidrogenasa). El rendimiento de energía de la fosforilación oxidativa es alrededor de 40% del valor teórico de la energía liberada en la reacción del hidrógeno con el oxígeno.

El transporte de los electrones entre los diferentes componentes de la cadena respiratoria puede ser inhibido por diversos compuestos (fig. 21), entre ellos: los barbituratos, la rotenona, la antimicina, el CO, las azidas, el H_2S y el cianuro, los que actúan en distintos sitios de la cadena respiratoria.

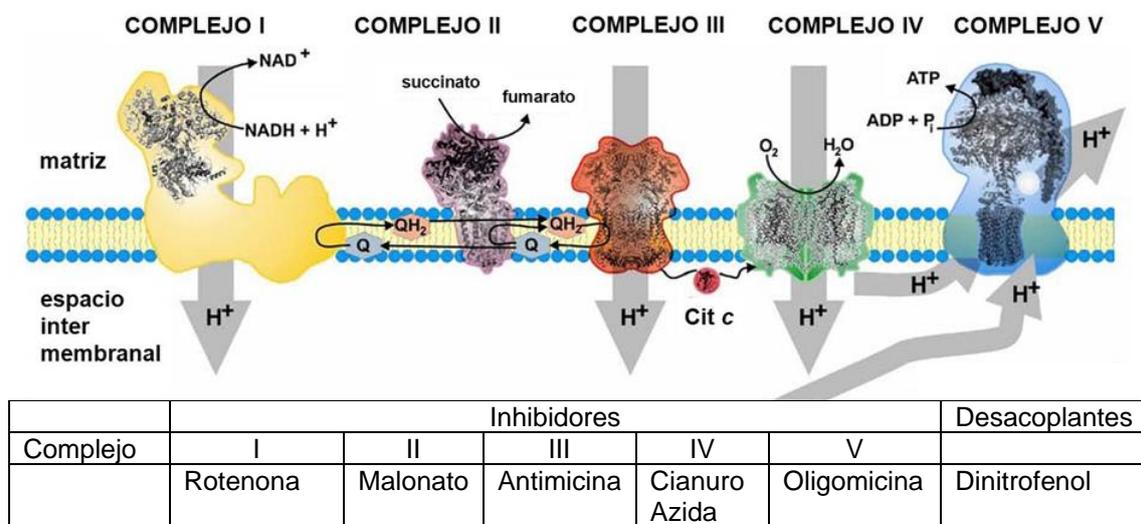


Figura 21. Inhibidores del transporte de electrones.

10.1 DESACOPLANTES

Las reacciones de la cadena respiratoria y la ATP sintasa (complejo V) están acopladas, es decir, las dos funcionan de manera coordinada; si se desacoplan, la energía generada en el potencial electroquímico se pierde como calor y no hay síntesis de ATP. Pueden desacoplarse *in vitro* por el 2,4-dinitrofenol (fig. 22) o por compuestos similares e, *in vivo*, por la termogenina presente en el tejido adiposo pardo, el cual es más abundante en recién nacidos.

La membrana interna de la mitocondria debe estar intacta para generar ATP. Las moléculas de ATP formadas en el interior de la mitocondria son translocadas al exterior en intercambio con moléculas de ADP presentes fuera de la mitocondria por medio de un acarreador altamente específico presente en la membrana mitocondrial: el traslocador de los nucleótidos de adenina.

Si bien la síntesis de ATP mediada por la ATP sintasa mitocondrial es la principal fuente energética, no se debe olvidar que la fosforilación a nivel del sustrato es una alternativa para producir ATP, como se aprecia en la glucólisis con intermediarios metabólicos altamente energéticos, como el fosfoenol piruvato.

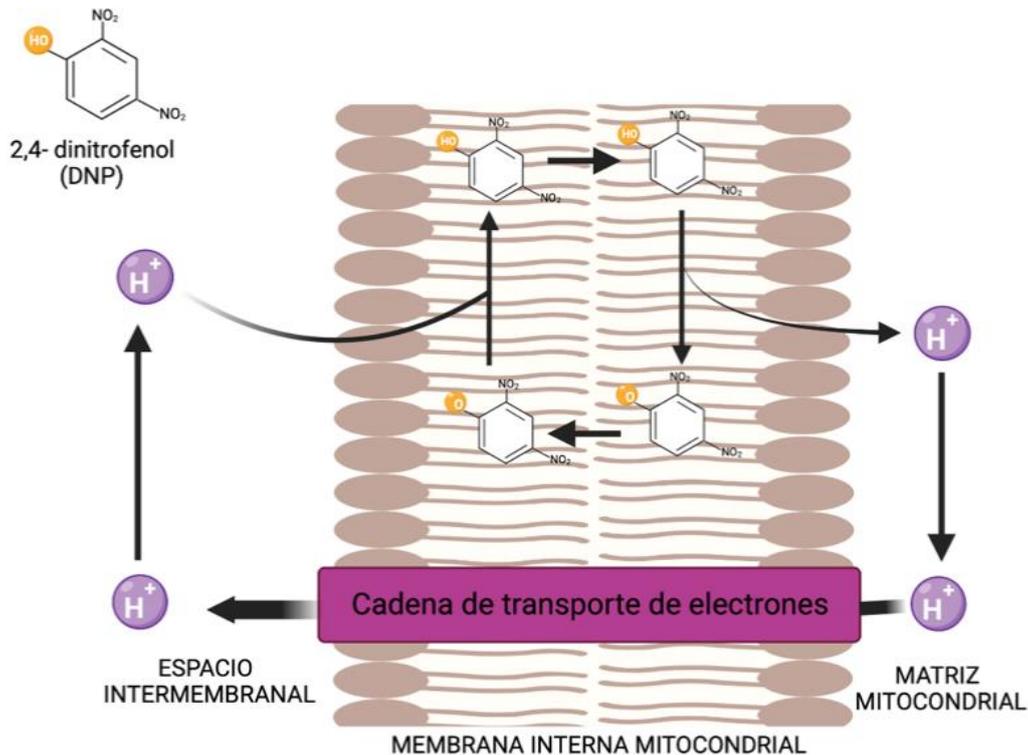


Figura 22. Mecanismo de acción del 2,4-dinitrofenol.

Ciertos metabolitos mitocondriales pueden ser transportados al exterior por transportadores específicos como el de los ácidos dicarboxílicos, aminoácidos y iones, entre otros, lo que permite una comunicación entre compartimientos que se convierte en uno de los factores de control en la función celular.

En condiciones aeróbicas, el $\text{NADH} + \text{H}^+$ que se genera en el citoplasma por la vía de la glucólisis, puede donar sus hidrógenos a la mitocondria mediante el sistema de las lanzaderas del glicerol fosfato y del malato asociadas a la membrana mitocondrial.

10.2 SÍNTESIS DE ATP

La ATP sintasa, también llamada Complejo V, es un complejo proteico responsable de sintetizar la mayor cantidad de ATP que se utiliza en la célula para realizar los procesos vitales, aunque en ciertas condiciones también puede hidrolizar al ATP. Este complejo está formado por dos subunidades: F_1 y F_0 (fig. 23). El complejo F_1 es el dominio catalítico formado por varias subunidades solubles α y β , que forman una especie de cabeza que se localiza en el lado de la matriz mitocondrial.

La subunidad F_0 es el dominio membranal del complejo y está formado por las subunidades a y c , entre ellos se encuentra un "semi canal" o conducto por donde atraviesan los protones del espacio intermembrana a la matriz mitocondrial. Estas dos subunidades están unidas por un tallo central

(subunidades γ y ϵ) y otro periférico; en el caso de los mamíferos, las subunidades que lo conforman son OSCP, b, d y F_6 .

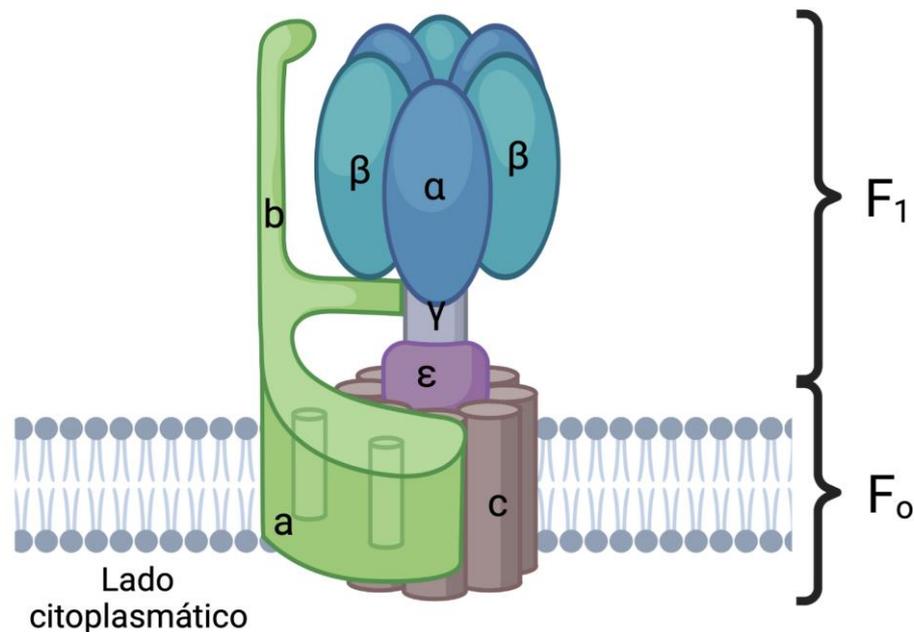


Figura 23. Estructura de la ATP sintasa.

Cuando los protones atraviesan por el semi canal a de la subunidad F_o, provocan un giro del anillo de proteolípidos formados por la subunidad c, lo que hace que gire el tallo central (120°), generando cambios conformacionales en las subunidades que forman a la F₁ y con ello permiten la unión del ADP + P_i, lo que lleva a la formación de ATP.

A la ATP sintasa se le puede representar como un “nano motor” molecular, debido a su mecanismo catalítico, tiene un rotor -tallo central de la enzima y el anillo de proteolípidos- y un estator formado por las subunidades del tallo periférico que al mantenerse estáticas durante la síntesis de ATP mantienen fijas las subunidades catalíticas.

La ATP sintasa puede ser inhibida por oligomicina, que impide el paso de protones a través del semi canal de la F_o; también el antibiótico aurovertina B impide la rotación al unirse a las subunidades β_E y β_{ATP} y la efrapeptina tiene el mismo efecto al unirse a la subunidad β_E .

Es necesario mencionar que la ATP sintasa puede hidrolizar el ATP cuando gira en el sentido inverso al mencionado, generando la liberación de la energía en forma de calor, similar a lo que sucede en presencia de desacoplantes como el dinitrofenol. Sin embargo, la ATP sintasa tiene un regulador natural, la subunidad IF₁, la cual previene la hidrólisis de ATP cuando la presión del gradiente electroquímico disminuye o cesa.

11. ESPECIES REACTIVAS DERIVADAS DEL OXÍGENO

Como parte del metabolismo aeróbico se generan constantemente especies reactivas de oxígeno que se mantienen en equilibrio con agentes y enzimas antioxidantes (fig. 24), pero se ha descrito que, en algunas enfermedades como el Parkinson, aterosclerosis, enfisema pulmonar y cáncer, entre otras, presentan una producción excesiva o anormal de los también llamados radicales libres (fig. 25).

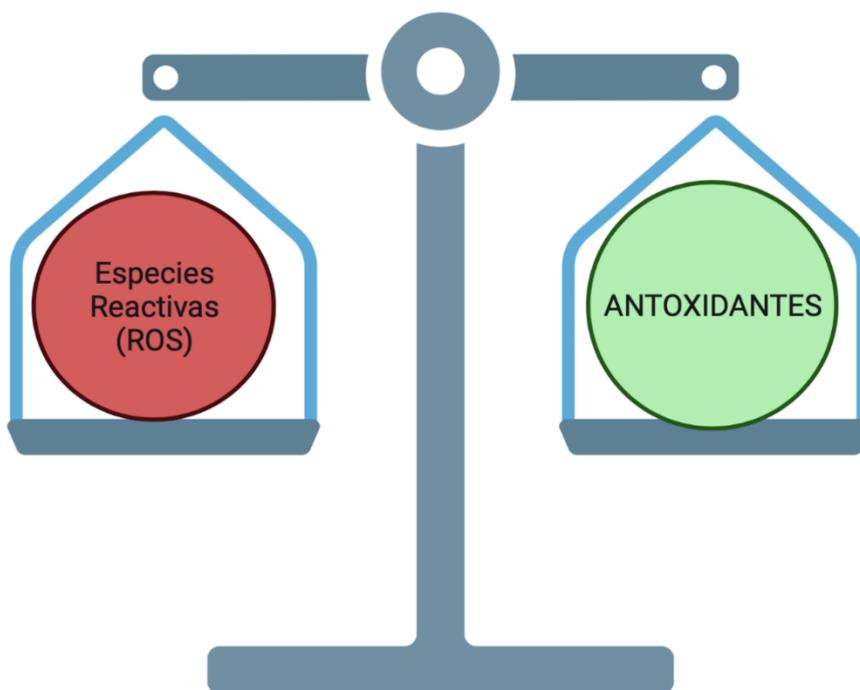


Figura 24. Equilibrio entre especies reactivas y antioxidantes.

Un radical libre es cualquier especie química, molécula o átomo, portadora de uno o más electrones desapareados. Se llama electrón desapareado al electrón que se encuentra solo en un orbital. La presencia de un electrón desapareado hace que los radicales libres sean muy reactivos, pues buscan con avidez completar su par electrónico. No obstante, existen radicales libres relativamente estables, como las moléculas con estructuras resonantes (con múltiples enlaces dobles), que permiten la deslocalización del electrón desapareado. La colocación de un punto (\bullet), generalmente al final de la fórmula química, indica el carácter de radical libre de una molécula.

Los radicales libres son capaces de alterar reversible o irreversiblemente compuestos bioquímicos de todo tipo y pueden modificar en forma importante su estructura y, como consecuencia, alterar la capacidad funcional de las sustancias atacadas (fig. 24). El principal blanco de los radicales libres son las insaturaciones de los lípidos de membrana en los cuales provocan peroxidación. La presencia de lípidos peroxidados en las membranas biológicas disminuye su fluidez, lo que se traduce en alteraciones de la permeabilidad a sustancias o, incluso, su integridad, lo que provoca la lisis celular.

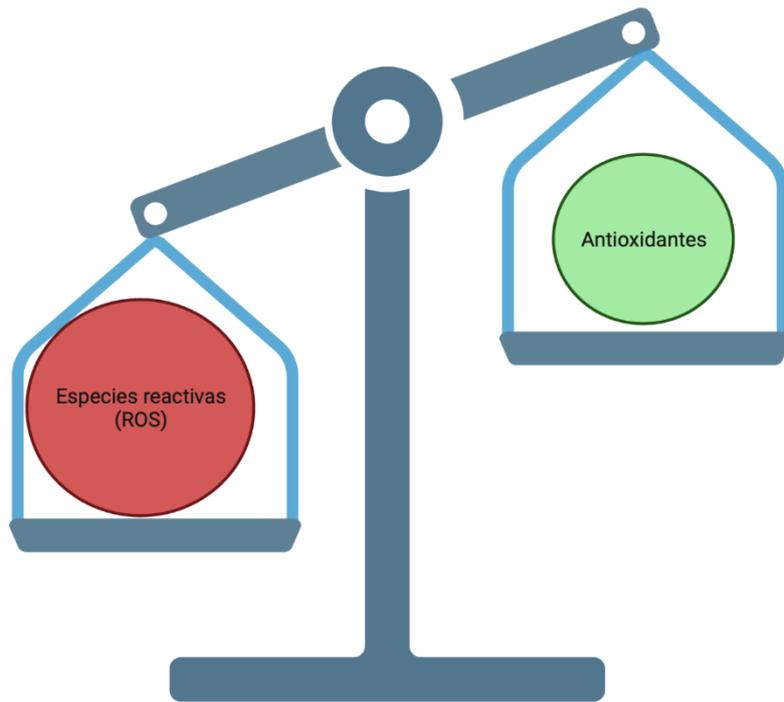


Figura 25. Desequilibrio entre las especies reactivas y antioxidantes.

Los radicales libres también son capaces de inactivar o destruir enzimas y otras proteínas y atacar a los ácidos nucleicos. El daño al DNA puede causar mutaciones y en algunos casos, dar origen a cáncer. La acción sobre los carbohidratos puede alterar su función como receptores (de hormonas o neurotransmisores). Es decir, los radicales libres influyen sobre actividades celulares tanto a nivel de la membrana como en las vías metabólicas y en la expresión genética (fig. 26).

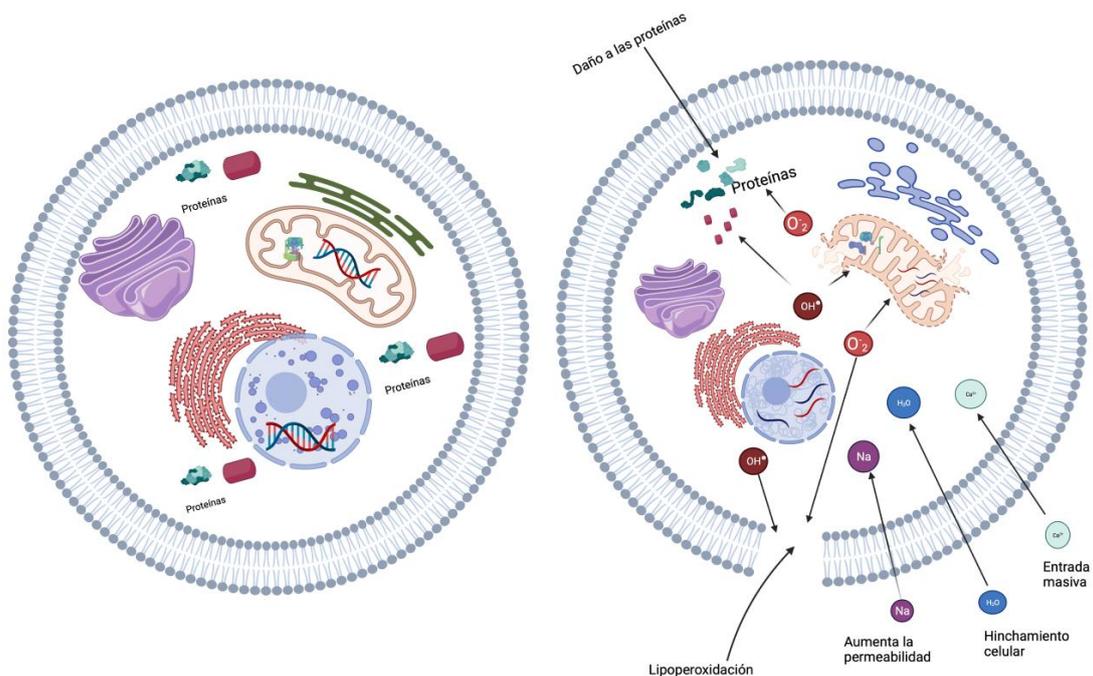


Figura 26. Efectos de los radicales libres en las células.

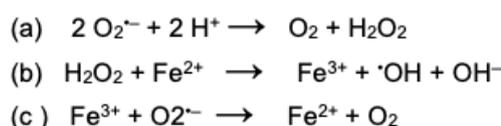
Una de las características más importantes de las reacciones de los radicales libres es que se forman por reacciones en cadena; esto significa que un radical libre puede dar lugar a la formación de otro, de manera que este mecanismo permite que la actividad se propague y que el daño se generalice.

Las especies reactivas del oxígeno son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno, el hidroxilo y el singulete de oxígeno.

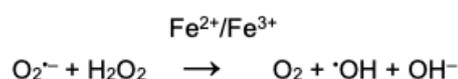
- **Anión superóxido.** La transformación del oxígeno en radical libre puede efectuarse cuando el oxígeno acepta un electrón, por lo que de ser un radical por la falta de un electrón, es un anión, de ahí su carga negativa, $O_2^{\bullet-}$. Probablemente la fuente más importante de producción de radical superóxido sea el estallido respiratorio (aumento súbito del consumo de oxígeno) de los macrófagos y de los leucocitos polimorfonucleares en respuesta a una señal inmunitaria provocada por alguna infección.

- **Peróxido de hidrógeno.** El anión superóxido presenta de manera espontánea, o bajo la acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD), una reacción de dismutación: dos radicales libres reaccionan entre sí, uno de ellos perdiendo electrones y el otro ganándolos. Esta dismutación produce peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que no es realmente un radical libre, ya que todos sus electrones se encuentran apareados, pero puede dar lugar a la formación de especies oxigenadas muy activas, especialmente al radical hidroxilo.

- **Radical hidroxilo.** El $\bullet OH$ es un oxidante extremadamente reactivo que interactúa con casi todas las moléculas a velocidades sólo limitadas por su difusión. El radical hidroxilo es formado por la ruptura de una molécula de agua bajo el efecto de una radiación gamma o en el ciclo de Haber-Weiss:



el ciclo global se expresa:



- La dismutación del radical anión superóxido produce peróxido de hidrógeno.
- El peróxido de hidrógeno se descompone en el radical hidroxilo con intervención del Fe^{2+} (reacción de Fenton).
- La regeneración del Fe^{2+} por medio del radical anión superóxido.

- **Singulete de oxígeno.** Esta especie es representada gráficamente como $^1O_2^*$; se caracteriza por tener un par electrónico antiparalelo en su última órbita; no es realmente un radical, sin embargo, es incluido aquí por ser un derivado muy oxidante e inestable del oxígeno. Se forma principalmente en reacciones en las que los pigmentos biológicos, como el retinal, las flavinas o las porfirinas, son

expuestos a la luz en presencia de oxígeno, así como en radiaciones ionizantes usadas en algunos procesos terapéuticos como radioterapia

Una de las células que por su naturaleza y función generan de manera importante radicales libres son los eritrocitos, esto se debe a que dentro de la hemoglobina cuenta con un centro de hierro que al interactuar con el oxígeno que transporta, puede dar origen a diferentes especies reactivas de oxígeno. Para que la célula no presente daño, el eritrocito cuenta un sistema de defensa muy eficiente que es el sistema de la glutatión peroxidasa y reductasa (fig. 27).

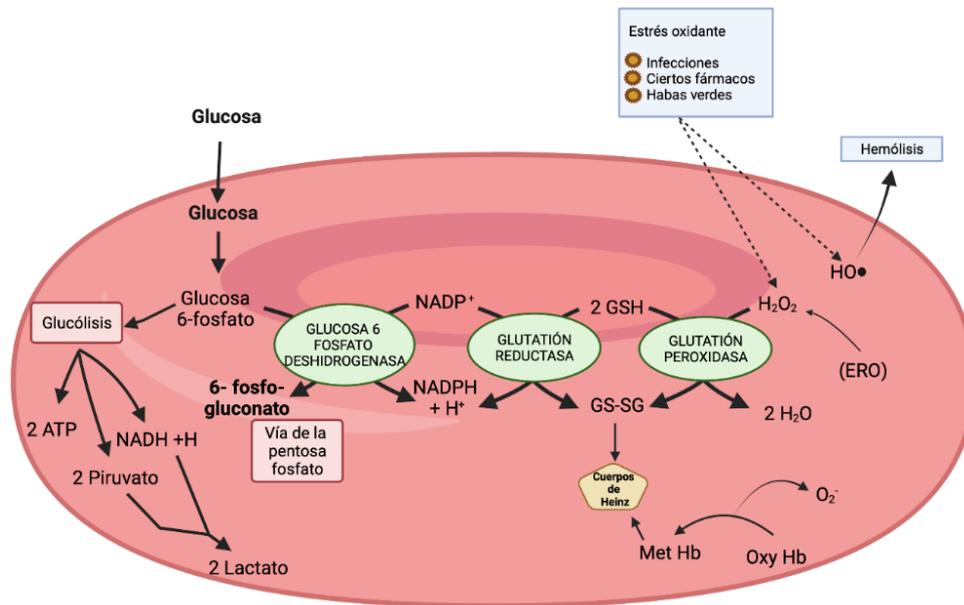
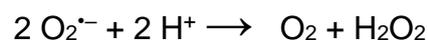


Figura 27. Relación de los radicales libres en los eritrocitos.

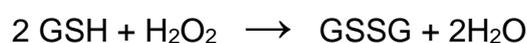
11.1 ANTIOXIDANTES

Para controlar los efectos devastadores de los radicales libres existen mecanismos protectores inherentes a las células. Estos sistemas tienen la función de neutralizar el efecto de los radicales libres o evitar su aparición. El nivel primario de defensa lo constituyen tres enzimas especializadas.

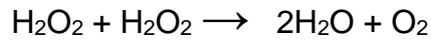
1. **Superóxido dismutasa.** Existe en las mitocondrias (SOD de Mn^{2+}) y en el citosol (SOD de Cu^{2+} y de Zn^{2+}). Cataliza la dismutación del radical anión superóxido para dar oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno:



2. **Glutatión peroxidasa.** Existe principalmente en el citosol y contiene selenio. Cataliza la siguiente reacción:



3. **Catalasa.** Existe principalmente en los peroxisomas y su función es destruir el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) por dismutación:



Otro tipo de protección contra los radicales libres es la que desempeñan algunos compuestos capaces de neutralizar a los radicales o limitar su reactividad, llamados atrapadores. Entre ellas cabe mencionar:

- Vitamina E (tocoferol). Reacciona con los radicales peroxilo y limitan la cadena de reacciones radicalares, es un compuesto liposoluble que se intercala entre las membranas.
- β-caroteno. Reaccionan con el singulete al igual que la vitamina E, son compuestos liposolubles y por eso pueden proteger las membranas.
- Vitamina C. Reacciona directamente con los superóxidos, con el singulete de oxígeno y con el radical hidroxilo; regenera la vitamina E al reaccionar con el radical tocoferilo y lo convierte en radical ascorbilo, también muy estable.

Otro tipo de protección lo constituyen algunos minerales como el selenio, el zinc, el cobre y el manganeso, constituyentes de las enzimas antes mencionadas; proteínas y péptidos como el glutatión, la albúmina, la ceruloplasmina, la ferritina y la transferrina, entre otros y, por último, sustancias quelantes que evitan que el hierro, cobre y otros metales de transición catalicen reacciones de oxidación (fig. 28).

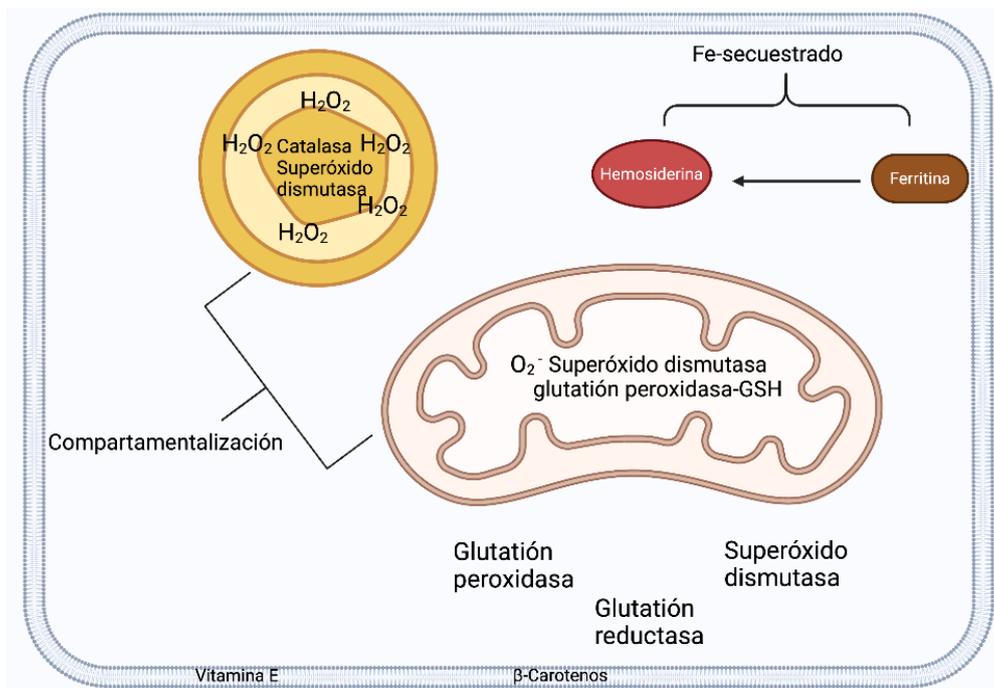


Figura 28. Agentes antioxidantes celulares.

12. GLUCOGÉNESIS Y GLUCOGENÓLISIS

El glucógeno es un polisacárido de reserva localizado en el citoplasma principalmente en el hígado y músculo en forma de gránulos. Es osmóticamente inactivo y su estructura ramificada facilita la liberación rápida de glucosa según la situación energética que requiera la célula. El glucógeno hepático provee al torrente sanguíneo de glucosa para mantener su concentración durante el ayuno; mientras que el glucógeno muscular es una fuente de glucosa 6-fosfato para la glucólisis en respuesta al requerimiento de ATP para la contracción muscular.

La degradación del glucógeno se conoce como glucogenólisis y su síntesis como glucogénesis, ambos procesos suceden en el citosol.

La **glucogenólisis** se inicia por una ruptura fosforolítica del glucógeno por la glucógeno fosforilasa. En presencia de fosfato, se separa una glucosa del glucógeno como glucosa 1-fosfato y ésta, por acción de una fosfoglucomutasa, se transforma en glucosa 6-fosfato, la que puede convertirse en glucosa libre en el hígado mediante la glucosa-6-fosfatasa y exportarse a la sangre. Los residuos ramificados del glucógeno son transferidos por la enzima desramificadora o desramificante (fig. 29).

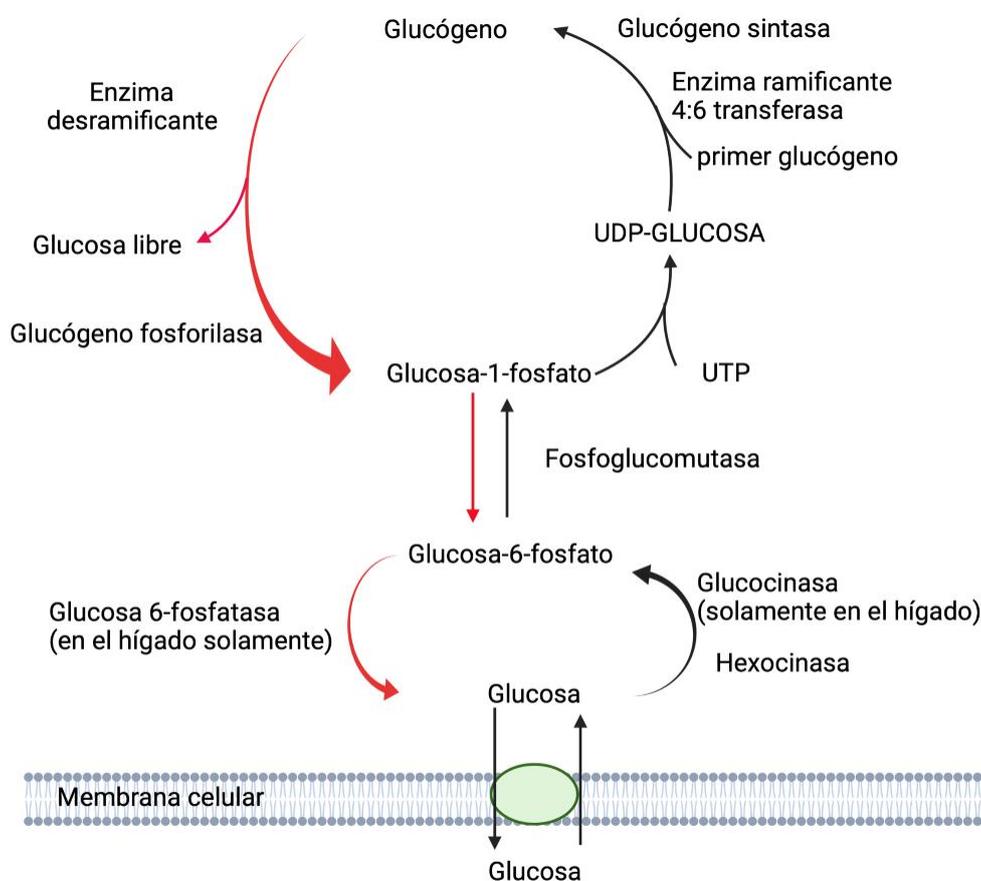


Figura 29. Síntesis y degradación del glucógeno.

La **síntesis de glucógeno** se inicia con la fosforilación de la glucosa por la acción de la hexocinasa o glucocinasa para formar glucosa 6-fosfato, la cual se transforma en glucosa 1-fosfato por la fosfoglucomutasa. Esta molécula reacciona con UTP por acción de la UDP-glucosa pirofosforilasa y origina UDP-glucosa, que es el intermediario que dona la glucosa a la glucógeno sintasa. Esta última transfiere la glucosa a la cadena de glucógeno que se está formando. Las numerosas ramificaciones presentes en el glucógeno son introducidas por la acción de la enzima ramificante. La degradación y la síntesis de glucógeno están reguladas por la glucógeno fosforilasa y la glucógeno sintasa, respectivamente, las cuales a su vez están reguladas de manera recíproca por fosforilación y desfosforilación (fig. 30).

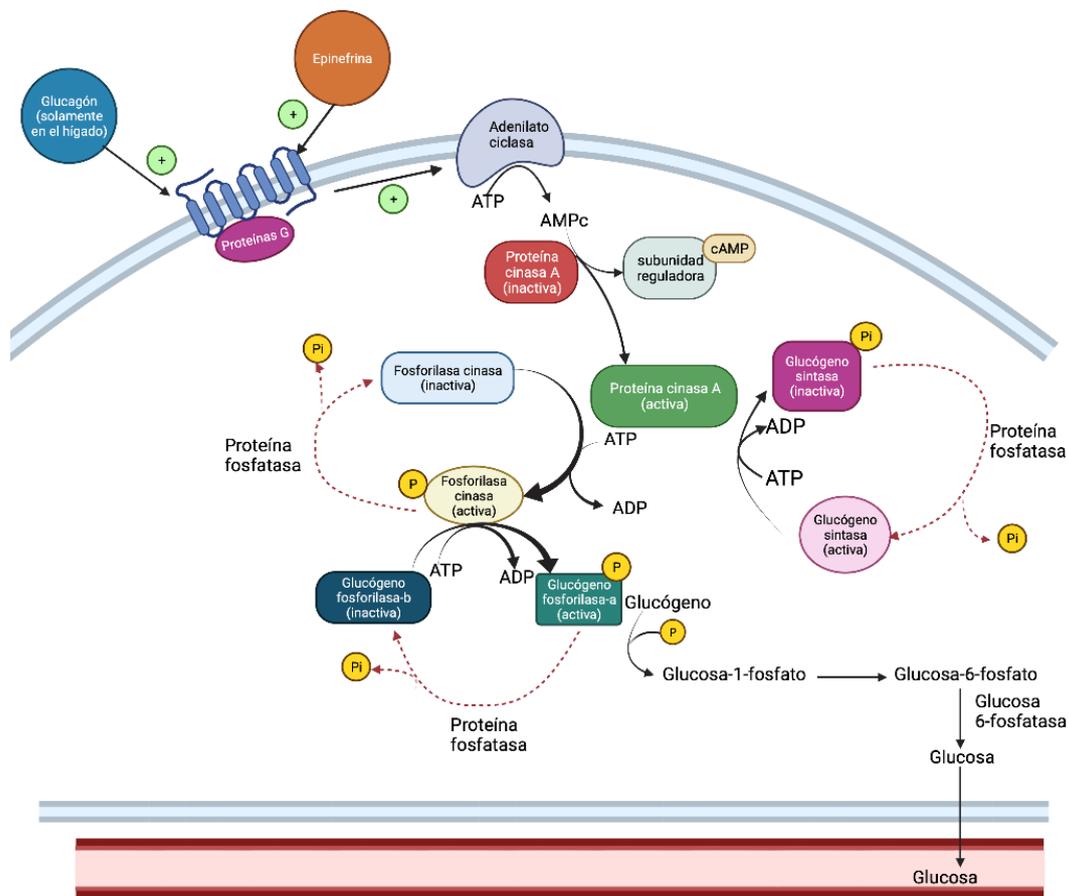


Figura 30. Control hormonal de la degradación del glucógeno.

La concentración intracelular de AMP cíclico (AMPc) aumenta en presencia de las hormonas glucagón y/o epinefrina. El AMPc activa a la proteína cinasa A (PKA), quien a través de una secuencia de reacciones de fosforilación convierte a la glucógeno fosforilasa b inactiva (no fosforilada) en fosforilasa a activa (fosforilada) favoreciendo la glucogenólisis. Al mismo tiempo, la PKA fosforila a la glucógeno sintasa a o I activa (no fosforilada) convirtiéndola en su forma b o D inactiva (fosforilada) y, por tanto, inhibe la síntesis de glucógeno (fig. 30). La insulina activa a la fosfodiesterasa que hidroliza al AMPc, lo que disminuye su concentración produciendo los efectos opuestos; además, dispara

la activación de la glucógeno sintasa, lo que en conjunto resulta en la activación de la glucogénesis y la inhibición de la glucogenólisis.

Existen diferentes tipos de enfermedades relacionadas con el metabolismo del glucógeno que se asocian con la deficiencia de diferentes enzimas (tabla 4), como se observa a continuación:

ENFERMEDAD	DEFECTO ENZIMÁTICO	PRINCIPALES ÓRGANOS AFECTADOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Cori	Deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante)	Hígado y músculo esquelético	Hipoglicemia en ayuno. Hepatomegalia en la infancia
Von Gierke	Carencia de glucosa-6- fosfatasa	Hígado	Hepatomegalia, Hígado graso. Hipoglicemia en ayuno intenso. Enfermedad renal progresiva. Retraso en el crecimiento y pubertad
McArdle	Carencia de glucógeno fosforilasa muscular	Hígado y músculo esquelético	Debilidad transitoria y calambres musculares posterior al ejercicio, Ausencia de elevación del lactato posterior al ejercicio intenso. Puede haber mioglobinuria
Andersen	Deficiencia de amilo $\alpha(1,4)$ a $\alpha(1,6)$ transglucosidasa (enzima ramificante)	Hígado	Hepatoesplenomegalia

Tabla 4. Enfermedades relacionadas con el glucógeno.

13. CICLO DE LAS PENTOSAS

El ciclo de las pentosas fosfato es una vía alterna del metabolismo de la glucosa que se lleva a cabo en el citosol. Presenta dos fases: una oxidativa, irreversible y una no oxidativa, reversible. En la fase oxidativa, se realiza la conversión de glucosa 6-fosfato en ribulosa 5-fosfato con la formación de dos $\text{NADPH} + \text{H}^+$; en la fase no oxidativa, se realiza la interconversión de varios azúcares, produciendo moléculas útiles para otras vías como la ribosa 5-fosfato, la fructosa 6-fosfato y el gliceraldehido 3-fosfato (fig. 31).

El ciclo de las pentosas fosfato es importante en todas las células ya que es la principal forma de obtener el $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (llamado poder reductor, necesario en los procesos de síntesis) y en los mecanismos antioxidantes; así mismo, es la fuente de la ribosa 5-fosfato, la cual es precursora para la biosíntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos. La actividad de cada una de las fases de esta vía se regula de acuerdo con las necesidades de los tejidos y a sus funciones biológicas.

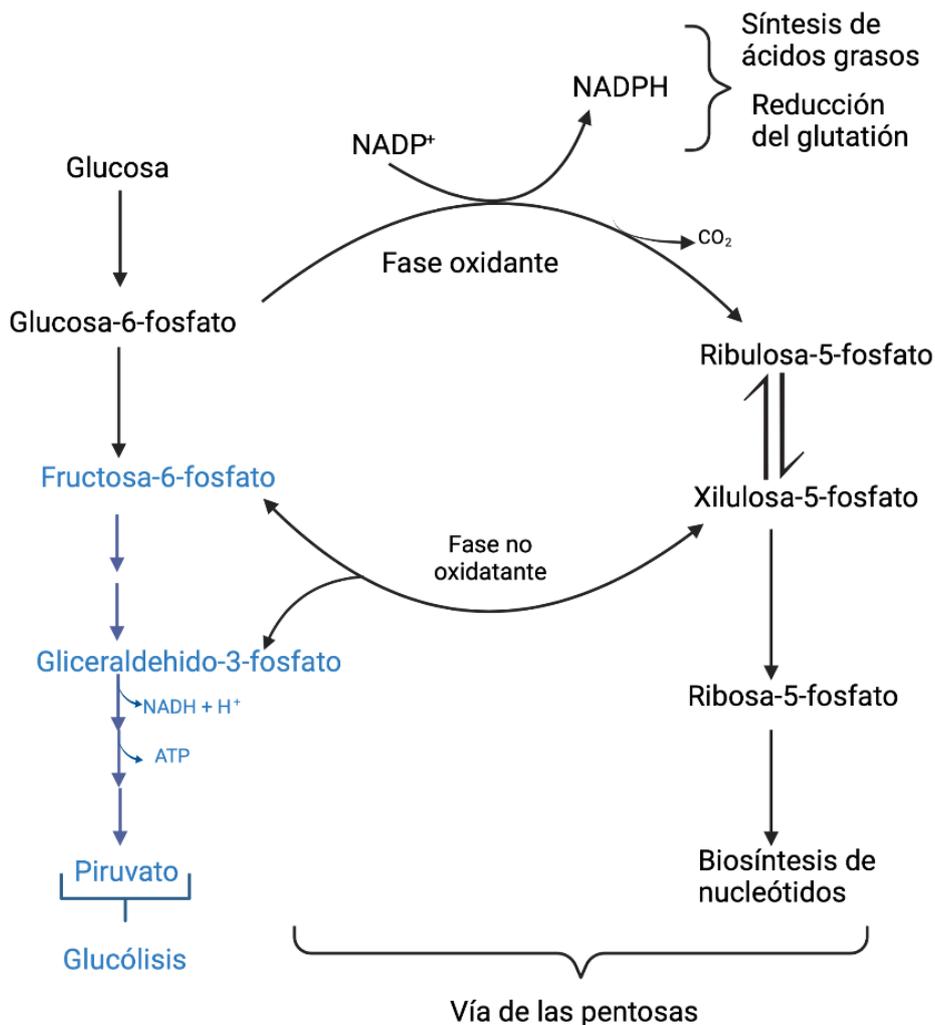


Figura 31. Vía de las pentosas.

14. GLUCONEOGÉNESIS

La gluconeogénesis es el proceso por el cual se sintetiza glucosa a partir de piruvato, que puede provenir de metabolitos como son: lactato, glicerol, los aminoácidos glucogénicos (Ala, Arg, Cys, Asp, Glu, Gly, His, Met, Pro, Ser, Thr, Val) y cualquier otro intermediario que pueda oxidarse hasta oxaloacetato.

En la gluconeogénesis se emplean enzimas comunes con la glucólisis salvo en aquellas reacciones que son exergónicas, lo que las hace irreversibles. Tal es el caso de las catalizadas por la piruvato cinasa (transforma al fosfoenolpiruvato en piruvato), la fosfofructocinasa 1 (paso de fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6-bisfosfato) y la hexocinasa (de glucosa a glucosa 6-fosfato) (fig. 31).

Para sintetizar glucosa a partir de piruvato, se requieren de los siguientes tres pasos:

1. La formación del fosfoenolpiruvato a partir de piruvato, lo cual se logra por la acción de enzimas mitocondriales y citosólicas. El primer paso tiene lugar en las mitocondrias; la enzima piruvato carboxilasa cataliza la carboxilación del piruvato a oxaloacetato. Esta es una enzima dependiente de biotina y ATP. El oxaloacetato es reducido por la enzima malato deshidrogenasa que emplea $\text{NADH} + \text{H}^+$. El malato es transportado por el acarreador de los ácidos dicarboxílicos al citosol, donde bajo la acción de la malato deshidrogenasa citoplasmática es oxidado de nuevo a oxaloacetato transfiriendo los electrones a una molécula de NAD^+ . Finalmente, la fosforilación y descarboxilación del oxaloacetato para dar fosfoenolpiruvato la lleva a cabo la fosfoenolpiruvato carboxicinasas, usando GTP como donador de fosfato. A partir de este sustrato, se usan las mismas enzimas que la glucólisis hasta el siguiente paso limitante.
2. La hidrólisis del fosfato de la fructosa 1,6-bisfosfato para dar fructosa 6-fosfato es catalizada por la fructosa 1,6-bisfosfatasa.
3. La desfosforilación de la glucosa 6-fosfato para dar glucosa la lleva a cabo la glucosa 6-fosfatasa, que solo se encuentra en el hígado.

Se considera que la síntesis de una molécula de glucosa a partir de dos moléculas de piruvato tiene un elevado costo energético, ya que se requiere de la hidrólisis de seis enlaces fosfato de alta energía (4 ATP y 2 GTP).

La gluconeogénesis se lleva a cabo en el hígado y en los riñones, pero no ocurre en el cerebro ni en el músculo esquelético. Debido a que el músculo carece de la glucosa 6-fosfatasa, no contribuye con la glucemia sanguínea. Sin

15. REGULACIÓN DE LA GLUCEMIA

Los niveles de glucosa en sangre se mantienen principalmente por la estricta interacción de hormonas que controlan la producción y la utilización de la glucosa. Las principales hormonas claves para la homeostasis de la glucosa son: la insulina, el glucagón, la epinefrina, el glucocorticoide cortisol y las hormonas tiroideas. La insulina regula la glucosa en el estado postprandial, mientras que las otras durante el estado de ayuno, siendo el glucagón y la epinefrina la línea principal de defensa contra la hipoglucemia.

Después de una dieta rica en carbohidratos, la glucemia aumenta y las células beta de los islotes de Langerhans secretan insulina. Esta hormona genera en la célula diana una respuesta mediante la cual se expone a los transportadores GLUT4 en la membrana plasmática, lo que incrementa el transporte de glucosa al interior del músculo y del tejido adiposo, que son insulino-dependientes y al mismo tiempo activando a la glucólisis para satisfacer los requerimientos de ATP y, posteriormente, a la glucogénesis para el almacenamiento del exceso de glucosa en forma de glucógeno. De esta manera, la glucemia disminuye y los depósitos de glucógeno hepático y muscular aumentan.

Los valores de referencia de la glucemia en ayuno deben encontrarse entre 70 a 100 mg/dL (PROY-NOM-015-SSA2-2016), cuando la concentración de glucosa disminuye, como en el ayuno, las células alfa de los islotes pancreáticos secretan glucagón.

El resultado neto es que en el hígado se detienen las vías de utilización de la glucosa, glucogénesis y glucólisis y se activan las vías productoras de glucosa como la glucogenólisis y posteriormente la gluconeogénesis. Bajo estas condiciones, los niveles de insulina bajan al igual que el consumo de glucosa por los tejidos insulino-dependientes (músculo y tejido adiposo), lo que contribuye a preservar la glucosa en la sangre para ser utilizada por el cerebro y los eritrocitos.

Valores menores a los 65 mg/dL provoca que el cerebro no reciba las cantidades de glucosa suficientes para generar la energía necesaria para realizar adecuadamente sus funciones y, si esta situación se prolonga, pueden sobrevenir el coma y la muerte.

Otra hormona que interviene para aumentar la glucemia en el caso de un ayuno prolongado es el cortisol, que induce el catabolismo de proteínas musculares a fin de proveer de sustratos gluconeogénicos al hígado. También las hormonas tiroideas aumentan la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática. La epinefrina, en respuesta a estímulos de estrés, favorece la glucogenólisis hepática y muscular; en el hígado estimula la liberación de glucosa a la sangre, mientras que en el músculo aumenta la glucólisis para producir el ATP necesario para la contracción muscular.

El aumento de los valores normales de glucosa en sangre presenta algunos efectos fisiológicos que pueden explicarse por las propiedades osmóticas y químicas de la glucosa. Entre estos efectos se encuentran la deshidratación de los tejidos y el envejecimiento de proteínas.

En el primer caso, la salida del agua al torrente circulatorio causa que los tejidos pierdan, además del agua, algunos iones importantes, como el K^+ . En el segundo caso, las concentraciones altas de glucosa sanguínea (superiores a 120 mg/dL) aceleran el envejecimiento proteínico por glicación (glucosilación no enzimática). La glucosa reacciona con los grupos amino expuestos de las proteínas y cambia sus propiedades catalíticas y estructurales. La hemoglobina, la colágena, las proteínas del cristalino y muchas más presentan glicación en proporción a la concentración de glucosa en la circulación.

Este efecto permite comprender el origen de algunas de las complicaciones que aparecen en el caso de los pacientes con diabetes, como la formación de cataratas por la glicación irreversible de las proteínas del cristalino. En el caso de los pacientes con diabetes no tratada se presenta un elevado nivel de hemoglobina glicada (HbA1c), que llega a ser de dos a tres veces mayor que en los individuos sanos.

El nivel de HbA1c refleja la concentración de glucosa en sangre de un período de 8 a 12 semanas previas, por lo que su determinación es útil para comprobar si los pacientes con diabetes han seguido su tratamiento adecuadamente, además se debe llevar a cabo una vigilancia en su dieta, actividad física y tratamiento.

16. METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Las células tienen varias vías para llevar a cabo el metabolismo de los diferentes lípidos que son necesarios tanto para la obtención de energía como para fines estructurales (fig. 33). Los ácidos grasos almacenados en los tejidos son utilizados por la célula para la producción de energía en magnitudes que varían de tejido a tejido, así como del nivel metabólico del organismo. Son los músculos, principalmente el cardíaco y el esquelético, los que más dependen de los ácidos grasos como fuente de energía.

La mayoría de los ácidos grasos que se oxidan en los tejidos provienen de los triacilglicérol del tejido adiposo, desde donde son liberados por la acción de la enzima lipasa sensible a hormonas (LSH) y transportados en la circulación como complejos albúmina-ácidos grasos. Al llegar al hígado y a las células de otros tejidos, el ácido graso es activado en el citosol al unirle una coenzima A (HS-CoA) mediante la acción de la acil-coenzima A sintetasa (tiocinasa) con gasto de ATP, produciendo un acil-coenzima A (acil-CoA) y liberando AMP y PPI. La hidrólisis de una molécula de ATP hasta AMP y PPI, es una reacción irreversible con lo que se activa al ácido graso para su degradación. El PPI es hidrolizado por una pirofosfatasa a 2 Pi, por lo que se considera que se gastan 2 moléculas de ATP por cada ácido graso activado. El proceso de oxidación del acil-CoA se realiza dentro de la mitocondria; sin embargo, su membrana es impermeable al acil-CoA, por lo que se requiere de la carnitina como la molécula responsable de transportar al acil-CoA al interior de la mitocondria.

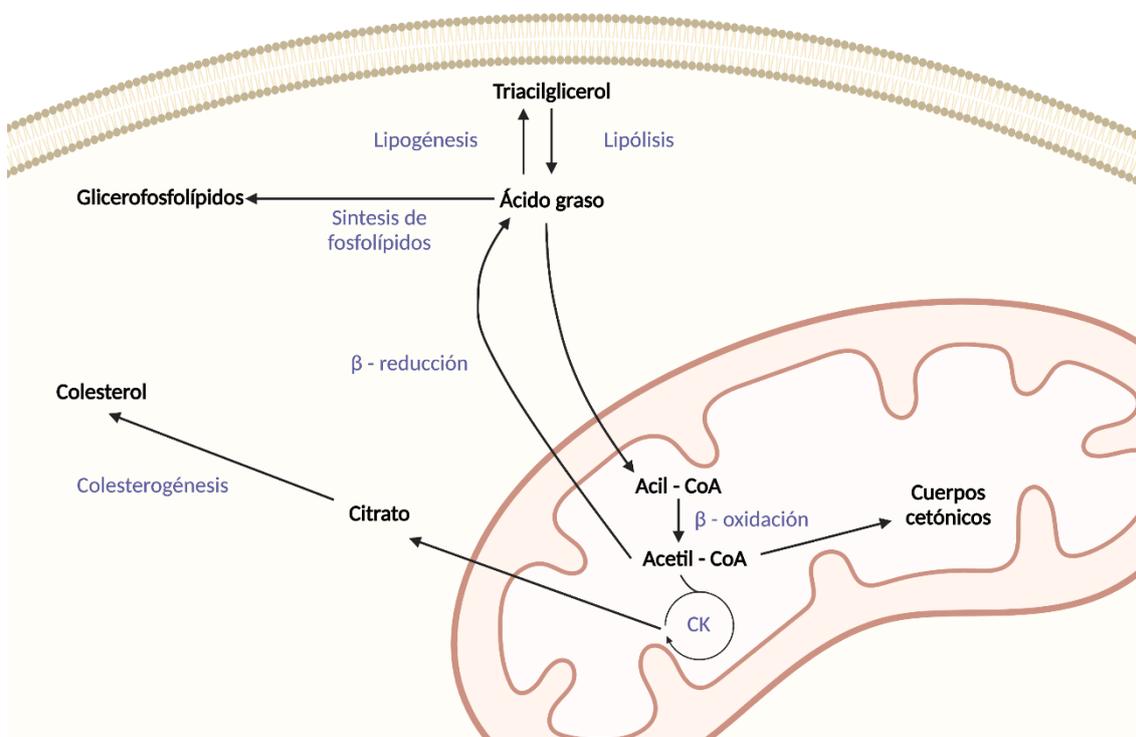


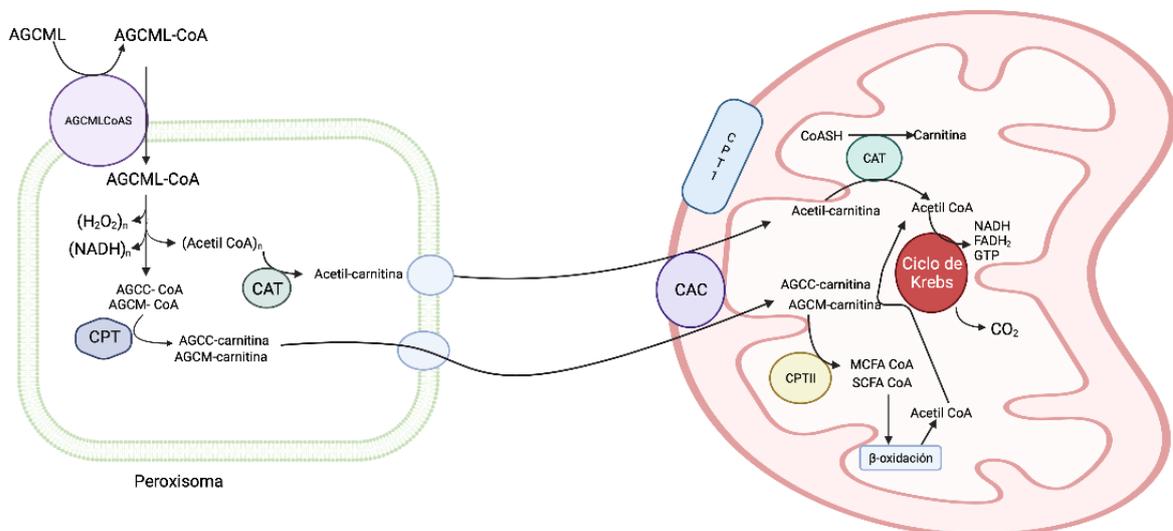
Figura 33. Metabolismo de los lípidos

16.1 BETA-OXIDACIÓN (OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS)

Una vez dentro de la mitocondria, el acil-CoA se degrada en fragmentos de dos carbonos, la acetil-CoA. Se liberarán tantas moléculas de acetil-CoA como átomos de carbono tenga el acil-CoA. Por ejemplo, del palmitil-CoA, de 16 átomos de carbono, se liberarán 8 moléculas de acetil-CoA. Las reacciones enzimáticas son para llevar a cabo la oxidación del carbono beta de la cadena del acilo, además de que, al finalizar, si se trata de un acilo de cadena par, éste quede en forma de acil-CoA con 2 átomos de carbono menos, lo que permitirá llevar a cabo tantos ciclos como sean necesario para transformar ese acilo en acetil-CoA (fig. 34). Las reacciones que participan en la beta-oxidación son realizadas por:

- Una **deshidrogenasa** que requiere de FAD y transforma al grupo acilo en uno enoilo (molécula con un doble enlace entre el carbono alfa y beta);
- Una **hidratasa** que elimina la doble ligadura y deja un hidroxilo en el carbono beta. Esta molécula se llama β -hidroxiacil-CoA;
- Otra **deshidrogenasa** específica, cuya coenzima es el NAD^+ , transforma el grupo hidroxilo de la posición beta en un grupo ceto;
- Una **tiolasa** que requiere de una HSCoA para unirla al carbono que tiene la nueva función cetona y romper el enlace entre el carbono beta y alfa para producir una molécula de acetil-CoA.

El FADH_2 y el $\text{NADH} + \text{H}^+$ obtenido en cada ciclo de la oxidación generan 4 ATP en la cadena respiratoria y las moléculas de acetil-CoA entran al ciclo de Krebs para ser oxidadas con la ganancia de 10 ATP netos por cada una. Por ejemplo, un palmitato (16 C) genera 108 ATP al oxidarse hasta CO_2 y H_2O . Si se considera el gasto de 2 ATPs en la fase de activación, la ganancia neta es de 106 ATP.



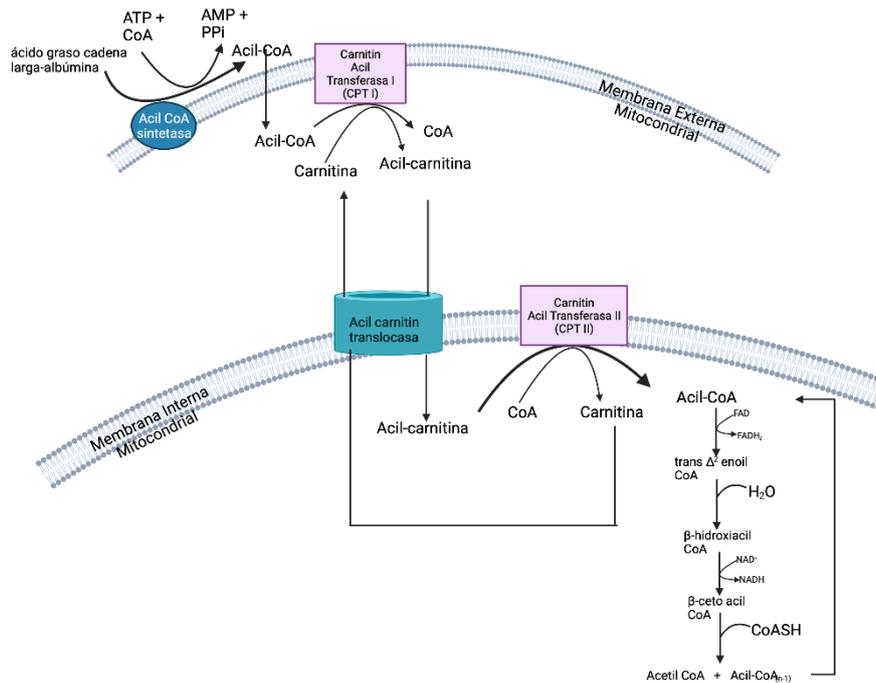


Figura 34. Beta-oxidación.

La hidrólisis de los triacilglicérols (TAG) en el tejido adiposo, llamada también lipólisis, es estimulada a nivel de la diacilglicérol lipasa (también llamada lipasa sensible a hormonas, LSH) en una acción mediada por numerosas hormonas a través de AMPc, entre las cuales se cuentan: la epinefrina, el glucagón, los glucocorticoides, la tiroxina y el ACTH; mientras que es inhibida por la insulina y por el incremento de la concentración de ácidos grasos libres. La hidrólisis se inicia por la acción de la triacilglicérol lipasa de tejido adiposo (ATGL, por sus siglas en inglés) y se completa por la acción de la LSH y la monoacilglicérol lipasa (MAGL) que en conjunto liberan un glicérol y tres ácidos grasos.

Cuando los niveles de glucosa bajan, se estimula la gluconeogénesis a partir del oxaloacetato y se incrementa de manera importante la vía de oxidación de los ácidos grasos, lo que provoca el aumento concomitante de los niveles de acetil-CoA que conlleva a la obtención de la energía para llevar a cabo la gluconeogénesis. En el hígado, el exceso en la degradación de los ácidos grasos genera la acumulación de acetil-CoA, el cual se transforma en un grupo de moléculas conocidas genéricamente como cuerpos cetónicos.

16.2 SÍNTESIS Y UTILIZACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

La vía de síntesis de los cuerpos cetónicos (cetogénesis) se inicia con la condensación de dos moléculas de acetil-CoA; al producto de la reacción, acetoacetil-CoA, se le une una tercera molécula de acetil-CoA para formar el β -hidroxi- β -metil glutaril-CoA. Esta molécula, al romperse por una liasa (HMGCoA liasa), produce una acetil-CoA y el ácido acetoacético o acetoacetato. Este

producto se reduce con $\text{NADH} + \text{H}^+$ y forma el β -hidroxibutirato; el acetoacetato, por una descarboxilación no enzimática, produce la acetona (fig. 35).

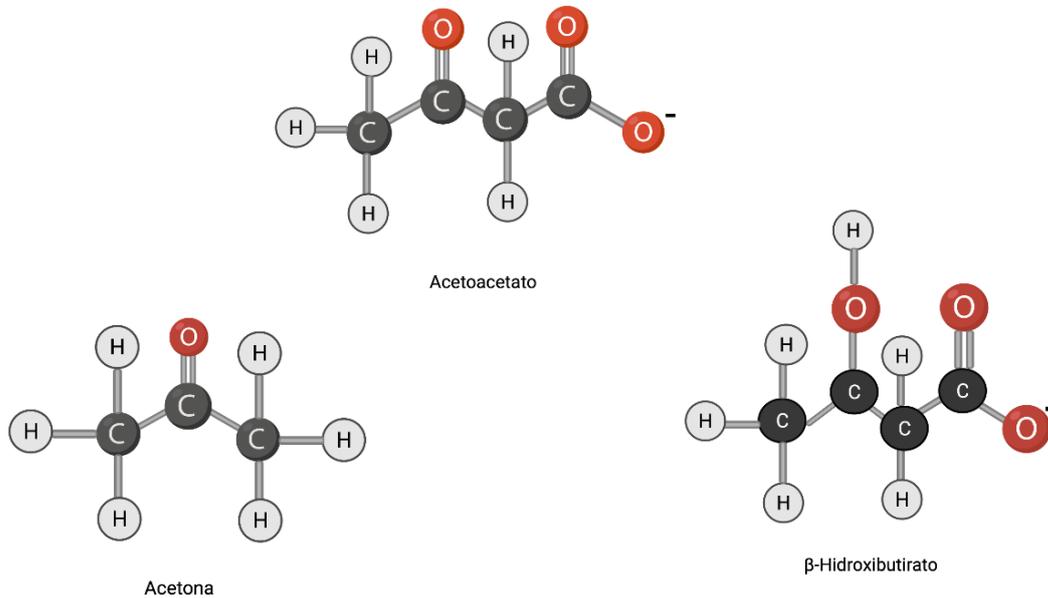


Figura 35. Cuerpos cetónicos.

El acetoacetato liberado a la circulación es utilizado por otros tejidos, como los músculos y el cerebro, donde, por acción de la succinil-CoA transferasa y succinil-CoA, se transforma en acetoacetyl-CoA, molécula que por una tiólisis en presencia de otra HS-CoA forma dos acetyl-CoA; la enzima responsable es una tiolasa. Las dos acetyl-CoA resultantes son oxidadas a nivel mitocondrial para la obtención de energía en los tejidos mencionados.

Al incremento en la concentración de acetoacetato y β -hidroxibutirato en la sangre se le llama cetonemia. Puede deberse a una deficiencia en el metabolismo de los carbohidratos con el consiguiente aumento de la oxidación de los ácidos grasos y la desviación de la acetyl-CoA a la síntesis de cuerpos cetónicos, como es el caso de los pacientes con diabetes no controlada, el ayuno prolongado y la dieta deficiente en carbohidratos.

16.3 BETA-REDUCCIÓN

Cuando el requerimiento de energía en la célula ha sido satisfecho y existen suficientes sustratos oxidables, procede su almacenamiento bajo la forma de triacilglicérols a nivel hepático, constituyendo así la reserva de energía a largo plazo más importante de las células y del organismo. El primer paso de este proceso es la biosíntesis de los ácidos grasos, la cual se realiza en el citoplasma celular a partir de la acetyl-CoA, el ATP y el NADPH proveniente del ciclo de las pentosas, así como de la enzima málica (fig. 36).

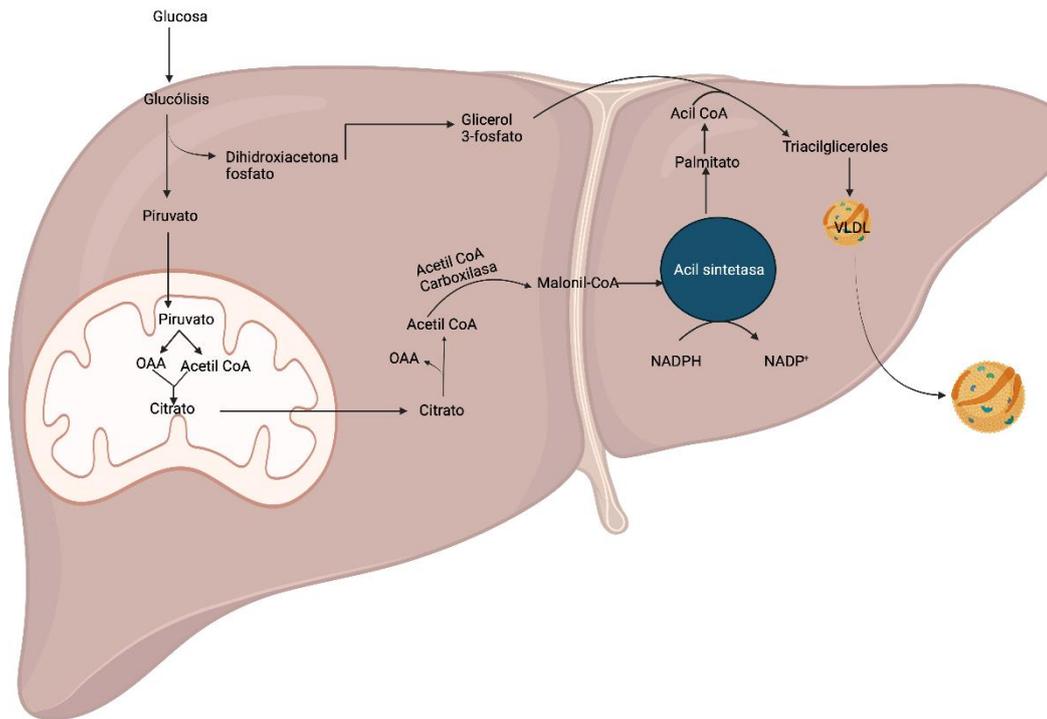


Figura 36. Beta-reducción.

La biosíntesis de los ácidos grasos se inicia con la salida de la acetil-CoA desde la mitocondria en forma de citrato y su transformación en malonil-CoA mediante una carboxilación por la acetil-CoA carboxilasa; esta enzima es dependiente de biotina y utiliza ATP y CO_2 . Tanto la acetil-CoA como la malonil-CoA se unen a un complejo multienzimático (en procariontes) o a una proteína multifuncional (en eucariontes) llamado sintasa de los ácidos grasos. La sintasa de procariontes está formada por un conjunto de enzimas dispuestas alrededor de la proteína transportadora de acilos (PTA). En cambio, en eucariontes como el humano, la sintasa está formada por una proteína multifuncional que contiene los dominios equivalentes a las enzimas de los procariontes cuya organización y actividad es similar.

La síntesis de los ácidos grasos se inicia cuando se transfiere un grupo acetilo al grupo sulfhidrilo que se encuentra presente en la subunidad que contiene la pantoteína y después este grupo debe ser transferido al grupo sulfhidrilo de la cisteína mediante este proceso se activa a la proteína transportadora de acilos e inicia la síntesis de proteínas.

En pasos sucesivos ocurre la condensación del acetilo y el malonilo con desprendimiento de CO_2 y el resto del acetoacetilo es llevado por el brazo central de la PTA a los sitios activos de las enzimas o dominios de la sintasa para transformarlo, sucesivamente, en hidroxiacilo, enoilo y acilo saturado, mediante el gasto de dos $\text{NADPH} + \text{H}^+$. El ciclo se repite al incorporar dos carbonos del malonil-CoA en cada vuelta, hasta que se completa el ácido palmítico, un ácido graso saturado de 16 C.

El citrato desempeña un papel importante en la síntesis de los ácidos grasos ya que al salir de la mitocondria al citoplasma se convierte en acetil-CoA y oxaloacetato por la enzima ATP-citrato liasa. Este proceso alimenta con carbonos a la síntesis de los ácidos grasos y aporta NADPH + H⁺ por la acción de la enzima málica. Por otra parte, el citrato es un modulador positivo de la acetil-CoA carboxilasa (también llamada malonil-CoA sintetasa), que es la principal enzima reguladora de la síntesis de los ácidos grasos.

Una vez que se han sintetizado a nivel hepático los ácidos grasos, estos deben ser distribuidos a los demás tejidos para la **lipogénesis** o síntesis de los triacilgliceroles: dos ácidos grasos activados como acil-CoA reaccionan con una molécula del glicerol fosfato para formar el ácido fosfatídico. Esta última molécula es precursora de los triacilgliceroles y de los glicerofosfolípidos. Para sintetizar los primeros se hidroliza el fosfato, con producción del diacilglicerol, el cual recibe enseguida otra molécula de acil-CoA, con la cual se completa el triacilglicerol. La mayoría de las enzimas participantes en este proceso son aciltransferasas y acil-CoA sintetisas (también llamadas tiocinasas).

En el organismo humano, la insulina estimula el proceso de la lipogénesis al favorecer la entrada de la glucosa a los adipocitos, el ciclo de las pentosas, la descarboxilación del piruvato, el ciclo de Krebs, la biosíntesis de los ácidos grasos y la acumulación de los triacilgliceroles.

16.4 GLICEROFOSFOLÍPIDOS

La síntesis de los glicerofosfolípidos es similar en los pasos iniciales a la síntesis de los TAG: el glicerol 3-fosfato se esterifica con dos acil-CoA para formar ácido fosfatídico. Este compuesto es el precursor de todos los glicerofosfolípidos. Existen dos estrategias para la obtención de los fosfolípidos que contienen glicerol, según la naturaleza de la cabeza polar.

En la formación de fosfatidilinositoles y de cardiolipina, el ácido fosfatídico reacciona con CTP para formar CDP-diacilglicerol, el cual reacciona con la cabeza polar (inositol o fosfatidilglicerol) para formar el glicerofosfolípido correspondiente.

El fosfatidilinositol puede ser fosforilado para formar la familia de los fosfoinosítidos, entre ellos el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato. Estos compuestos son hidrolizados por la fosfolipasa C en respuesta al estímulo de algunas hormonas y producen dos segundos mensajeros muy potentes: inositol-trifosfato (IP3) y el diacilglicerol, los cuales causan movilización de Ca²⁺ del retículo endoplásmico y proveen de ácido araquidónico para la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.

En la síntesis de fosfadiletanolamina y de fosfatidilcolina, el ácido fosfatídico pierde su fosfato y el diacilglicerol resultante reacciona con CDP-colina o CDP-etanolamina.

La fosfatidiletanolamina también puede obtenerse por descarboxilación de fosfatidilserina y la fosfatidilcolina por metilación de fosfatidiletanolamina, utilizando S-adenosil metionina como donador de metilos. La fosfatidilserina se obtiene por recambio de la cabeza polar de la fosfatidiletanolamina por una serina.

Las fosfatidilcolinas proporcionan ácidos grasos para la síntesis de los ésteres de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) por la reacción con la enzima lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT), mientras que la dipalmitoilfosfatidilcolina es el principal componente del surfactante pulmonar.

Los glicerofosfolípidos son hidrolizados por diversos tipos de fosfolipasas que se clasifican según su sitio de acción: la fosfolipasa A1 libera los ácidos grasos de la posición de sn-1 del glicerol; la fosfolipasa A2 los libera de la posición sn-2. La fosfolipasa C libera la cabeza polar fosforilada que se encuentra en la posición sn-3 del glicerol, mientras que, la fosfolipasa D libera la cabeza polar.

16.5 ESFINGOLÍPIDOS

Los esfingolípidos contienen una molécula de esfingosina (nombre común que se usa para describir a la esfinganina, forma saturada o esfingenina, forma insaturada) en lugar del glicerol. Sus precursores son serina y palmitoil-CoA. Los ácidos grasos activados (acil-CoA) reaccionan con el grupo amino de la esfingosina para formar las ceramidas, quienes son las precursoras de esfingomielinas, cerebrósidos y gangliósidos (fig. 37).

Las esfingomielinas se obtienen de la reacción de la ceramida con la fosfatidilcolina, liberando como producto al diacilglicerol.

Los cerebrósidos se obtienen por la unión directa de galactosa o glucosa a la ceramida. El donador del azúcar es UDP-galactosa o UDP-glucosa.

Los gangliósidos se forman por la adición secuencial y ordenada de residuos de azúcar a la ceramida. Los donadores son UDP-azúcares o el CMP-NeuAc (ácido N-acetilneuramínico o ácido siálico).

Los esfingolípidos son degradados por enzimas lisosomales (hexosaminidasas, α -galactosidasa, la sialidasa o la esfingomielinasa) hasta dar ceramidas y los azúcares correspondientes. Existen una serie de defectos genéticos en los que faltan estas enzimas, lo que conduce a una acumulación de esfingolípidos que causan graves consecuencias a la salud (tabla 5), como se aprecia a continuación:

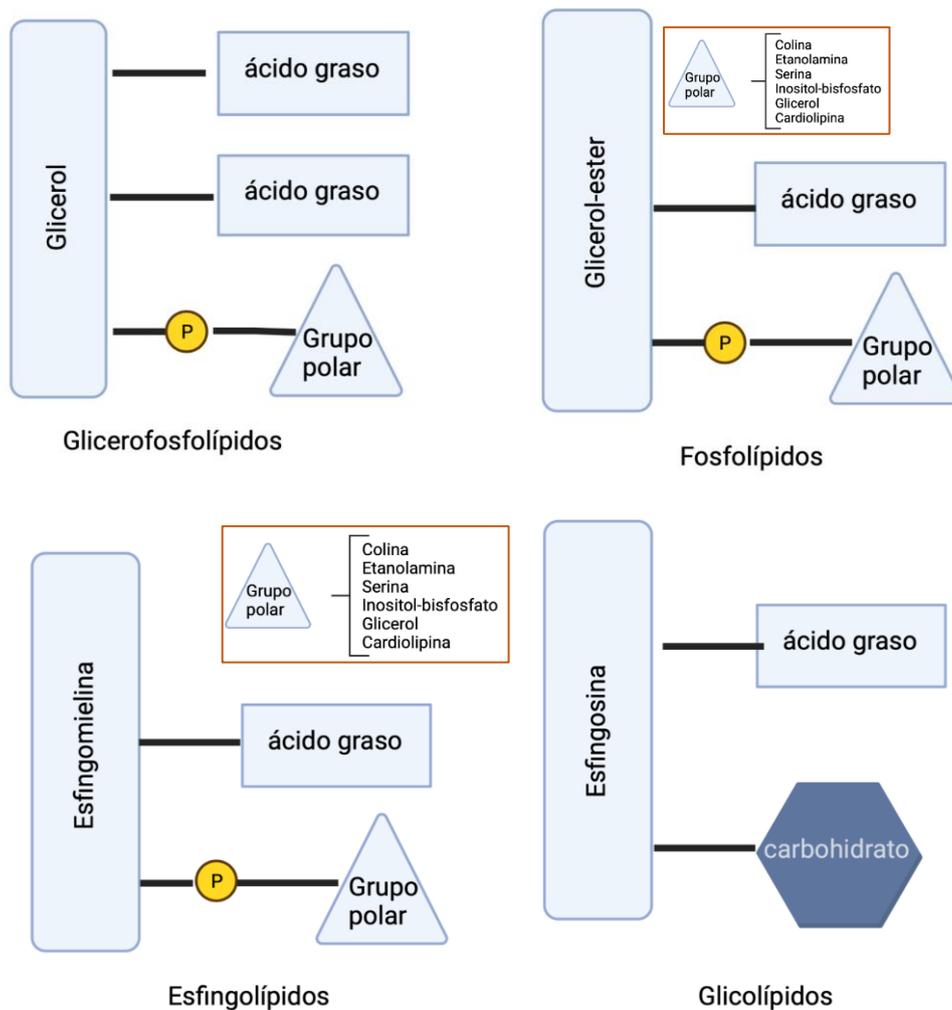


Figura 37. Componentes de la estructura de los esfingolípidos.

PATOLOGÍA (enfermedad)	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	DATOS PRINCIPALES	
Gaucher	Glucosidasa -A	Acumulación de la glucosilceramida proveniente de la degradación de membranas, se da en los lisosomas de los macrófagos.	Visceromegalias, trastornos hemtaológicos y alteraciones óseas estructurales.
Nieman-Pick (Ao B)	Esfingomielinasa	Se acumula esfingomielina, colesterol y otros lípidos en diversos órganos	Visceromegalia y afectación neuronal
Fabry-Anderson	Alfa-galactosidasa-A	Se acumulan glucoesfingolípidos	Angioqueratomas, dismorfismo facial, falla renal, cardiomiopatías, accidente cerebro vascular, trastornos neurológicos.
Tay Sachs	Hexosaminidasa A (HEXA)	Almacenamiento de gangliósidos (GM2)	Daño neurológico irreversible y muerte en edades tempranas
Leucodistrofia	Arisulfatasa	Se acumula 3-O sulfogalactocilceramida en el sistema nervioso central y periférico	Trastornos motores y cognitivos progresivos

Tabla 5. Enfermedades relaciones con el metabolismo de lípidos.

17. METABOLISMO DEL COLESTEROL

El colesterol es una molécula importante por su interés clínico y el gran número de compuestos que a partir de él se sintetizan, como las hormonas esteroides, las sales biliares y, a partir de intermediarios en su síntesis, la vitamina D.

La síntesis del colesterol (**colesterogénesis**) es una vía citoplásmica que se inicia a partir de la unión de tres moléculas de acetil-CoA, las que forman el β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA, precursor del mevalonato.

La enzima que produce este último compuesto en la colesterogénesis es la β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA reductasa dependiente de NADPH. Después de tres fosforilaciones para activar la molécula, el mevalonato se descarboxila para formar el isopentenil pirofosfato, unidad isoprenoide de todos los terpenos.

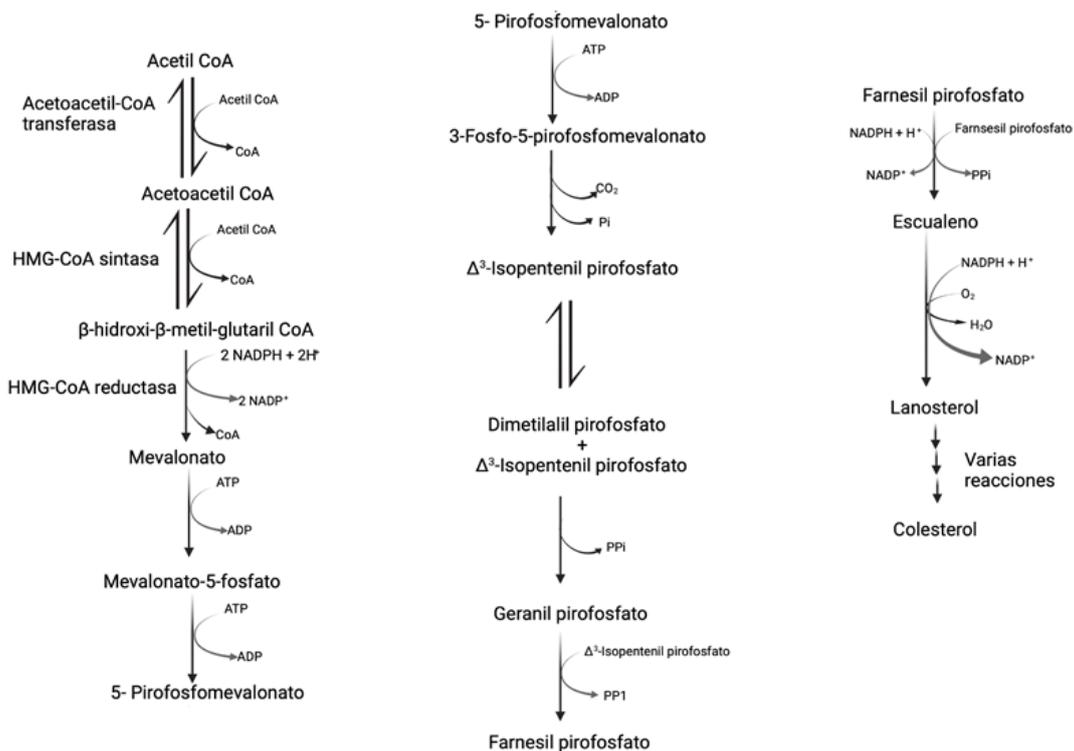


Figura 38. Colesterogénesis.

El isopentenil pirofosfato se une con uno de sus isómeros para formar el geranil pirofosfato, de 10 átomos de carbono que, por combinación con otra molécula de isopentenil pirofosfato, forma el farnesil pirofosfato de 15 carbonos. Dos moléculas de farnesil pirofosfato se unen por un enlace especial (cabeza-cabeza) para formar el escualeno de 30 carbonos.

El escualeno se cicliza y por cambios sucesivos de oxidación, descarboxilación y reacomodo de electrones y grupos químicos, forma el lanosterol, el zimosterol y finalmente el colesterol (fig. 38). La vía de la colesterogénesis se regula principalmente a nivel de la enzima β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA reductasa, por el colesterol endógeno o el que se obtiene a partir de la dieta.

El colesterol puede seguir diversos caminos (fig. 39):

- Migra a la membrana, donde regula su fluidez.
- Se transforma químicamente para producir ácidos biliares por oxidación de su cadena lateral.
- Pierde una cadena de seis átomos de carbono para producir la pregnenolona, el precursor de las hormonas esteroideas, sean progestágenos (como la progesterona), mineralcorticoides (como la aldosterona), glucocorticoides (como el cortisol), andrógenos (testosterona) y estrógenos (estrona y estradiol).
- El 7-dehidrocolesterol también es precursor de la vitamina D, que se obtiene por la ruptura del anillo B.

El colesterol se excreta principalmente como sales biliares, aunque una parte puede eliminarse en las heces como coprostanol, producto de la degradación bacteriana del colesterol en el intestino grueso.

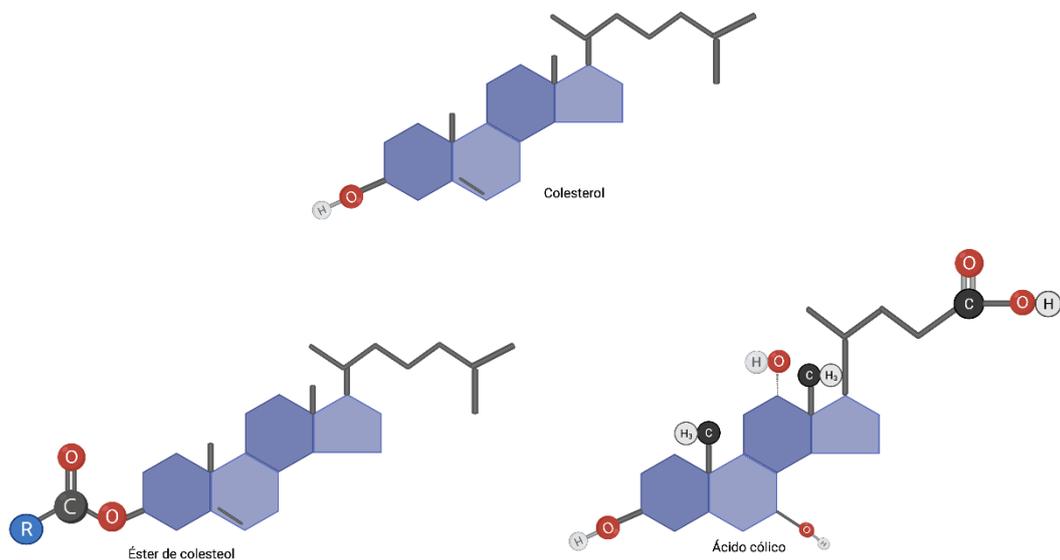


Figura 39. Derivados del colesterol.

17.1 LIPOPROTEÍNAS

Los lípidos son compuestos prácticamente insolubles en agua que se transportan en el torrente sanguíneo mediante las lipoproteínas (tabla 6).

LIPOPROTEÍNA	ORIGEN	CONTENIDO	APOPROTEÍNAS
Quilomicrón (QM)	Sintetizadas y secretadas por los enterocitos	Triacilgliceroles 80-95%	B48, A IV, E, CII, CIII
VLDL	Sintetizadas y secretadas por los hepatocitos	Triacilgliceroles 50-55% Colesterol esterificado 8 -10% Colesterol libre 8 - 10%	B100, E, CI, CII, CII
IDL	Proviene del catabolismo de VLDL	Triacilgliceroles 25-30% Colesterol esterificado 32 - 35% Colesterol libre 8 - 10%	B 100, E
LDL	Proviene del catabolismo de VLDL	Triacilgliceroles 10 - 15% Colesterol esterificado 37 - 48 % Colesterol libre 8 - 10%	B100
HDL	Sintetizadas y secretadas por los hepatocitos	Triacilgliceroles 5-15% Colesterol esterificado 20 - 30% Colesterol libre 5 - 10%	AI, AII, E, CI, CII, CII

Tomado del libro. Lípidos, Liproteínas y Aterogénesis. Carvajal, Carvajal Carlos. EDNASS-CCSS 2019.

Tabla 6. Características de las lipoproteínas (Modificado de Carvajal C. Lípido, lipoproteína y aterogénesis. Ed. Nal. de Salud y Seguridad Social, 2019).

Las lipoproteínas son partículas globulares de alto peso molecular con un núcleo formado por lípidos hidrofóbicos –TAG y ésteres de colesterol–, los cuales aportan la mayor parte de la masa de la partícula, y por una sola capa superficial de moléculas de fosfolípidos, colesterol y proteínas o polipéptidos que rodean al núcleo y estabilizan la partícula para que permanezca en solución dentro del plasma.

La fracción proteica de las lipoproteínas se conoce como apolipoproteína o apoproteína, de las que se han aislado y caracterizado seis clases principales: A, B, C, D, E y (a). Algunas de estas son integrales y no pueden ser removidas, en tanto que otras pueden ser transferidas a otras lipoproteínas.

Las principales lipoproteínas que circulan en el plasma humano se clasifican con base en su densidad en: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD o –según la sigla inglesa– VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LBD o LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (LAD o HDL). Estas no solamente contienen los lípidos que transportan, sino que también presentan las siguientes apoproteínas: apo-I, apo-II, apo A, apo-IV, apo B-48, apoC-I, apoC-II, apo C-III, apo-E. La densidad de las lipoproteínas refleja la relación existente entre la cantidad de lípidos y de proteínas (ver tabla 6).

Los quilomicrones transportan los lípidos de la dieta desde el enterocito al tejido adiposo, la glándula mamaria, el músculo y el hígado. Los lípidos endógenos, principalmente los triacilgliceroles y el colesterol se transportan desde el hígado a los tejidos mediante las lipoproteínas VLDL. Las apoproteínas características de las VLDL son la apo B-100, apo-C y apo-E, de las cuales las dos últimas son compartidas con los quilomicrones. Tanto los quilomicrones como las VLDL son llevados hasta los capilares de los tejidos antes mencionados en donde su apo-CII activa a la lipoproteína lipasa, quien hidroliza la mayor parte de los triacilgliceroles de estas lipoproteínas hasta glicerol y ácidos grasos, los que son incorporados por los tejidos para ser oxidados o almacenados en el tejido adiposo.

Los restos de VLDL, que han perdido la mayor parte de sus triacilgliceroles y algunas apoproteínas y fosfolípidos, se convierten en LDL. Las LDL contienen únicamente apo B-100 y transportan colesterol a los tejidos.

Las lipoproteínas más pequeñas son las HDL, éstas se forman en el hígado e intestino y continúan su metabolismo en los tejidos periféricos, son ricas en fosfolípidos, colesterol y proteínas; dentro de sus funciones se cuenta el intercambio de apoproteínas AI, CII y E con las demás lipoproteínas y el transporte del colesterol extrahepático al hígado (transporte inverso del colesterol).

El colesterol es transportado en la sangre por tres diferentes lipoproteínas: las LDL (60 a 75%), las HDL (15 a 35%) y las VLDL (10%). Las LDL y las HDL tienen una función combinada en la conservación del equilibrio del colesterol; las LDL llevan el colesterol hacia las células que lo adquieren a través de la endocitosis mediada por receptor y regulan la síntesis de novo del colesterol; las HDL lo eliminan de las células, es decir, captan el eflujo de colesterol de la célula a través del transportador ABCA1, mismo que se esterifica por la enzima lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) y lo llevan al hígado para su metabolismo o excreción.

Además de las clases ya mencionadas de lipoproteínas existe la lipoproteína (a) [Lp(a)], la cual tiene una composición lipídica muy similar a la LDL, contiene apoB-100 y una glucoproteína llamada apo(a). La apo(a) es polimórfica (de longitud y secuencia) y presenta una homología con el plasminógeno. Esta homología es importante porque la Lp(a) se asocia con el bloqueo de la activación del plasminógeno y la consiguiente lisis de los coágulos de fibrina, así como con la estimulación de la proliferación de células musculares lisas, procesos que pueden estar en el origen de lesiones ateroscleróticas. Además, la apo(a) dificulta el catabolismo mediado por el receptor de LDL al que se fija e interfiere, de esta manera con el metabolismo y transporte del colesterol. La concentración de Lp(a) en sujetos sanos es de ~5 mg/dL; las cifras >30 mg/dL constituyen otro valor de predicción de un alto riesgo de aterosclerosis y trombosis.

La regulación del metabolismo lipídico se ejerce en respuesta a las diferentes necesidades energéticas y los estados de la dieta de un organismo (ayuno-alimentación). La síntesis y la degradación de los TAG y del colesterol son procesos que afectan a todo el organismo, con sus órganos y tejidos formando una red interdependiente conectada por la corriente sanguínea. La sangre transporta los TAG mediante los quilomicrones y las VLDL, los ácidos grasos en forma de complejos con albúmina y el colesterol asociado a VLDL, LDL y HDL. Las células pancreáticas perciben los estados de la dieta del organismo y responden liberando hormonas (insulina o glucagón) que regulan la velocidad de las rutas opuestas del metabolismo de lípidos y controlan si se han de degradar o sintetizar los ácidos grasos, los TAG, los fosfolípidos o el colesterol.

La regulación metabólica se puede ejercer a corto plazo (disponibilidad de sustratos, interacciones alostéricas y modificaciones covalentes) o a largo plazo (control de la síntesis y degradación de las enzimas). Otro nivel de regulación se relaciona con el transporte de los lípidos de un tejido a otro.

Los lípidos más abundantes del organismo son los TAG almacenados en el tejido adiposo, los cuales se hidrolizan por la acción de LSH que responde a la regulación por la presencia del glucagón, la epinefrina y los glucocorticoides, obteniendo glicerol y ácidos grasos que son liberados a la circulación. Estos últimos se asocian a la albúmina y se transportan al hígado, corazón y músculo para ser oxidados hasta CO_2 y H_2O , con la producción consecuente de ATP. Las condiciones fisiológicas y metabólicas que determinan la movilización de grasas del tejido adiposo pueden ser alteradas por situaciones de estrés (dolor, fiebre, infecciones, miedo, hemorragia, hipoglucemia) en las que se estimula la adenohipófisis que secreta ACTH, induciendo la secreción de glucocorticoides. La ACTH y los glucocorticoides aceleran la hidrólisis de los TAG.

El apetito se regula por la presencia de compuestos orexigénicos. La síntesis de estos compuestos se ve afectada por la presencia de una proteína pequeña que se libera por las células adiposas: la leptina. La ausencia de esta proteína o de su receptor en las células del hipotálamo implicadas en la regulación del apetito se asocia con la aparición de obesidad en ratones.

Así mismo, existen otras alteraciones de los lípidos asociadas al metabolismo de las lipoproteínas. Estas alteraciones se conocen en general como dislipoproteinemias, en las que hay modificaciones de los niveles de colesterol y/o TAG en sangre.

En las hipercolesterolemias familiares los receptores celulares para la apo-B100 de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son deficientes. Por lo tanto, las LDL no pueden ser captadas por las células y degradadas por las enzimas lisosomales. El consecuente incremento de LDL en sangre se asocia con xantomas (depósitos de lípidos, frecuentemente encontrados bajo la piel) y enfermedades de arterias coronarias. En las hipertriacilglicerolemias se

encuentran bajos niveles de lipoproteína lipasa (LPL) o apo CII (el activador de LPL) y TAG aumentados. Estas deficiencias se asocian con xantomas característicos e intolerancia a comidas ricas en grasas. El tratamiento involucra dietas bajas en carbohidratos, ácidos grasos saturados, colesterol y el uso de agentes hipolipemiantes como las resinas secuestradoras de ácidos biliares, la niacina, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y de la absorción intestinal de colesterol.

En condiciones de estrés metabólico, la capacidad para secretar VLDL no es suficiente para la síntesis aumentada de TAG. Esto ocasiona que el depósito de AG y TAG en el tejido hepático se vuelva excesivo, estableciéndose una condición tóxica llamada hígado graso. Sin embargo, el hígado graso ocurre especialmente en condiciones tóxicas graves, cuando la síntesis de las apolipoproteínas requeridas para la formación de VLDL es inferior a la disponibilidad de ácidos grasos, ocasionando su acumulación. Esta situación se observa frecuentemente en las personas que ingieren constantemente grandes cantidades de etanol y una dieta hipoproteica. La oxidación del etanol proporciona la energía necesaria para mantener las funciones celulares, pero también favorece la síntesis de ácidos grasos debido a un aumento en la disponibilidad de $\text{NADH} + \text{H}^+$ y al aumento en la actividad de la fosfatidato fosfohidrolasa.

18. OBESIDAD

La concentración de los TAG almacenados en los adipocitos depende de la velocidad de su recambio (síntesis e hidrólisis). Cuando el almacenamiento de energía en forma de TAG en el tejido adiposo es excesivo, se establece una condición llamada obesidad, la cual correlaciona con un promedio de vida menor y con un aumento en problemas de salud, principalmente de tipo cardiovascular y metabólico. Varios factores conducen a ella, pero la causa básica es una ingesta de carbohidratos por encima de los requerimientos energéticos estándar.

La obesidad, sobre todo el patrón masculino de depósito centrípeto o visceral de la grasa favorece una dislipidemia aterogénica que se caracteriza por el aumento de los TAG plasmáticos, la disminución de HDL y la resistencia a la insulina. La aterosclerosis involucra la formación de placas ricas en lípidos en la íntima de las arterias. Las placas empiezan como estrías grasas conteniendo células espumosas, las cuales son inicialmente macrófagos con lípidos que fueron fagocitados, particularmente ésteres de colesterol. Estas lesiones primarias desarrollan placas fibrosas que pueden ocluir la arteria y causar un infarto cerebral o al miocardio.

La formación de estas placas está frecuentemente asociada con anomalías en el metabolismo de lipoproteínas plasmáticas principalmente con las LDL. En contraste, las HDL tienen un efecto protector. Como parte de la estrategia general para limitar la aterosclerosis hay que controlar la hipertensión, si fuera necesario con farmacoterapia. La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus no controlados fallecen a consecuencia de aterosclerosis o sus complicaciones. El control riguroso de la glucemia en estos pacientes disminuye las complicaciones microvasculares de la diabetes, por lo que se recomienda prestar atención al control de la glucemia.

La leptina mencionada antes, es una hormona de naturaleza proteica constituida por 167 aminoácidos que circula en el plasma sanguíneo y regula el peso corporal y los depósitos de grasa, a través de sus efectos en el metabolismo y el apetito. En general, induce una disminución en el apetito (anorexigénica) y un incremento en el gasto energético (tabla 7).

La leptina se produce y libera por el tejido adiposo blanco fundamentalmente como una señal de saciedad, aunque se ha visto también que se produce en tejido adiposo marrón, en la placenta y en algunos tejidos fetales, como el corazón, hueso y cartílago.

La síntesis y la secreción de leptina están directamente relacionadas con la cantidad de grasa corporal y el tamaño del adipocito. Aunque factores como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la actividad física, el tabaquismo, la hipertensión, el colesterol en HDL, la concentración plasmática en ayuno de triacilglicérols, de glucosa y de insulina también afectan la secreción de leptina.

Así, por ejemplo, la concentración de la hormona es hasta cuatro veces mayor en mujeres que en hombres. El tabaquismo puede traer cambios en el peso corporal, al modificar la sensibilidad de los receptores del hipotálamo a la leptina y en consecuencia modular la síntesis de la hormona, reduciendo el peso corporal.

Incremento en el NPY (disminución de leptina)	Incremento en la leptina (disminución en el NPY)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Se presenta hiperfagia ➤ Aumento en la secreción de insulina ➤ Mayor respuesta a ésta en el tejido adiposo ➤ Aumento de peso 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Se presenta hipofagia ➤ Incremento en el gasto energético ➤ Pérdida de peso

Tabla 7. Funciones de la Leptina.

El hipotálamo es el sitio de mayor acción de la leptina. La acción más importante de la leptina en este órgano es la disminución en la producción del neuropéptido Y (NPY). Las implicaciones de estos cambios se muestran en la tabla 7.

En general se puede decir que la concentración de la leptina aumenta después de la ingesta de alimento y disminuye durante el ayuno y la diabetes. La insulina y los glucocorticoides aumentan la síntesis de esta hormona, mientras que las catecolaminas, los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga la inhiben.

19. METABOLISMO DE LOS COMPUESTOS NITROGENADOS

Los compuestos nitrogenados son las moléculas que en su estructura química contienen, al menos, un enlace carbono–nitrógeno. Se pueden clasificar en proteínicos y no proteínicos. En el caso de los primeros, las proteínas que aporta la dieta son la principal fuente de aminoácidos para los seres humanos. Una vez dentro del organismo, las proteínas se digieren en el sistema digestivo a aminoácidos que se absorben en el intestino y son transportados a las células a través de la sangre.

Otra fuente de aminoácidos son las proteínas celulares defectuosas o innecesarias que se degradan. A diferencia de los carbohidratos y las grasas, los aminoácidos no se almacenan por lo que es necesario metabolizarlos bioquímicamente. En el caso de los compuestos nitrogenados no proteínicos se encuentran las purinas, pirimidinas, porfirinas, aminas biogénicas y algunas hormonas, entre otros compuestos.

Al analizar el metabolismo de los compuestos nitrogenados, es importante mencionar que los aminoácidos son el sustrato más importante para se lleve a cabo la formación de los otros compuestos en los organismos superiores. Todos los aminoácidos de los sistemas vivos mantienen una proporción constante mediante un equilibrio entre la entrada y la salida de éstos. Desde la poza, los aminoácidos son transportados hacia sus diferentes destinos metabólicos, entre los que se encuentran:

1. Su entrada a la gluconeogénesis para sintetizar glucosa.
2. La síntesis de compuestos nitrogenados no proteicos.
3. Participar en el proceso de síntesis de nuevas proteínas.
4. Su degradación oxidativa para la producción de energía.

1. *Gluconeogénesis*

Una porción considerable de la síntesis diaria de glucosa que se realiza en el hígado se hace a partir de los aminoácidos de la dieta o del recambio proteico. Con la excepción de la leucina y la lisina, los aminoácidos tienen la capacidad de aportar todo o parte de su esqueleto carbonado para que se incorpore a la síntesis de la glucosa, por lo que reciben el nombre de aminoácidos glucogénicos y esto se logra, en un primer paso, mediante la pérdida del grupo amino por transaminación, lo cual deja libre la cadena carbonada bajo la forma de un cetoácido.

Los cetoácidos resultantes (α -cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato, oxaloacetato y piruvato) confluyen hacia la formación del oxaloacetato citoplásmico que ingresa al eje central del metabolismo y se transforman en fosfoenol piruvato; esta molécula a su vez alimenta la gluconeogénesis. Dado que el fosfoenol piruvato solo cuenta con tres carbonos en su estructura, es

necesario que dos moléculas de este último sigan la vía de la gluconeogénesis para su transformación en glucosa.

2. *Compuestos nitrogenados*

Los aminoácidos participan en la síntesis de numerosos compuestos nitrogenados no proteicos, por ejemplo: algunos oligopéptidos como el glutatión y carnosina; bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos (ATP, GTP, CTP, UTP y TTP); hormonas derivadas de aminoácidos como la epinefrina, tiroxina y serotonina; hormonas peptídicas como el glucagón o la insulina, hormonas glicopeptídicas como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la oxitocina; neurotransmisores como la dopamina y el aminobutirato gamma (GABA); neuropéptidos entre los que se encuentran las endorfinas y los factores liberadores; porfirinas como el grupo hemo; pigmentos como la melanina, aminas como la histamina y varios compuestos más.

3. *Síntesis de proteínas*

Los aminoácidos se encuentran en una proporción dentro del organismo, gracias a la cual las células pueden formar proteínas nuevas a través de la traducción de RNA mensajero en los ribosomas. La mayoría de las proteínas que se sintetizan en el cuerpo tiene una función estructural.

Es importante recalcar que algunos de los aminoácidos que forman parte de estas estructuras no pueden ser sintetizados por el ser humano por lo que deben proporcionarse en la dieta y son denominados aminoácidos esenciales; ellos son: ARGinina, LISina, METionina, HISTidina, TREonina, VALina, FENilalanina, LEUcina, IsoLEucina y TRIptofano (ALM-HTV-FLIT).

Los defectos en el metabolismo de los aminoácidos están asociados con estados patológicos, siendo el más conocido la fenilcetonuria. Dicha enfermedad se debe a la ausencia o deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa y en casos raros a su cofactor tetrahidrobiopterina.

4. *Oxidación de aminoácidos*

Los aminoácidos son oxidados constantemente en los animales, separando la cadena de carbonos del nitrógeno. Para la oxidación de su esqueleto carbonado los aminoácidos pierden primero al grupo amino, lo cual se hace mediante la transaminación acoplada a la desaminación oxidativa (transdesaminación), proceso reversible en el cual un aminoácido transamina primero con el alfa-cetoglutarato y le transfiere su grupo amino para formar glutamato y éste es desaminado enseguida por la glutamato deshidrogenasa con producción de NADH + H⁺ y liberación de amonio.

El metabolismo del esqueleto de carbono se aparta entonces de la ruta seguida por el grupo amino ya que, para el primer caso, los carbonos pueden

ser oxidados en el ciclo de Krebs, o bien, incorporarse a la gluconeogénesis en el hígado para la síntesis de glucosa (fig. 40); en tanto que el ion amonio será transportado hasta el hígado en donde se incorporará a la vía metabólica del ciclo de la urea.

La oxidación del esqueleto carbonado de los aminoácidos procede mediante su agrupación en “familias” o grupos de aminoácidos que, al transformarse en el metabolismo, confluyen hacia alguno de los intermediarios de la glucólisis, la descarboxilación del piruvato o del ciclo de Krebs.

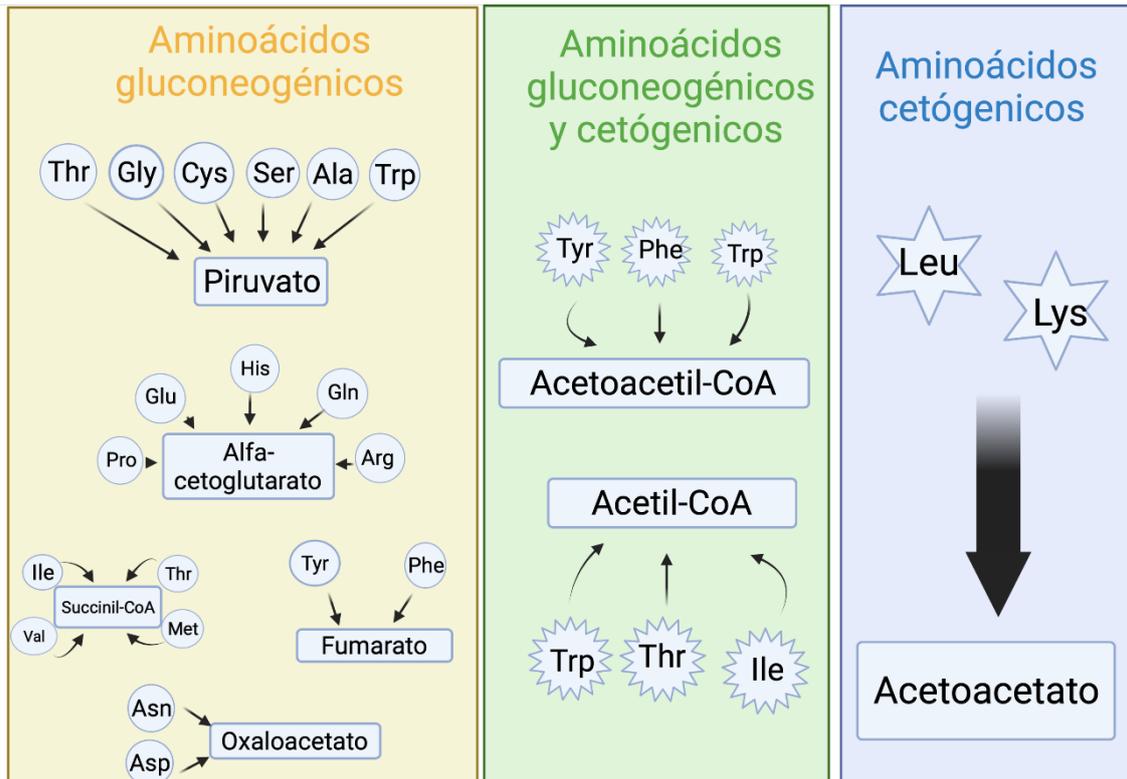


Figura 40. Destino del catabolismo de los aminoácidos.

La mayoría del nitrógeno se excreta en la orina y las heces. El nitrógeno excretado tiene que ser repuesto para mantener un balance nitrogenado que, en los adultos normales, se encuentra en equilibrio (la cantidad de nitrógeno ingerido por día se equilibra con la cantidad excretada); en los niños, las embarazadas, las personas en proceso de realimentación después de la inanición y los convalecientes debe ser positivo (la cantidad de nitrógeno ingerido por día es mayor que la cantidad excretada) y en los ancianos, los enfermos, las personas con dietas deficientes de aminoácidos esenciales, pacientes con inanición y personas con desnutrición, el balance nitrogenado suele ser negativo (la cantidad de nitrógeno ingerido por días es menor que la cantidad excretada).

En la siguiente figura se muestra el contenido de proteína de una persona sana que conforma el total del organismo, así como la cantidad de proteína que se degrada y se sintetiza cada 24 h junto con la cantidad de aminoácidos que se degradan diariamente y que tienen que ser suplementados en la dieta.

Otro dato interesante es que los aminoácidos que se usan diario para la síntesis de creatina, nucleótidos y hemo, entre otros, es de aproximadamente 5 g, mientras que los aminoácidos que se mantienen en circulación en la sangre son 1 g.

En su conjunto, esta información muestra la importancia que tiene el metabolismo de los aminoácidos en la homeostasis corporal y al mismo tiempo la necesidad de tener una dieta balanceada que aporte los requerimientos diarios de las proteínas (fig. 41).

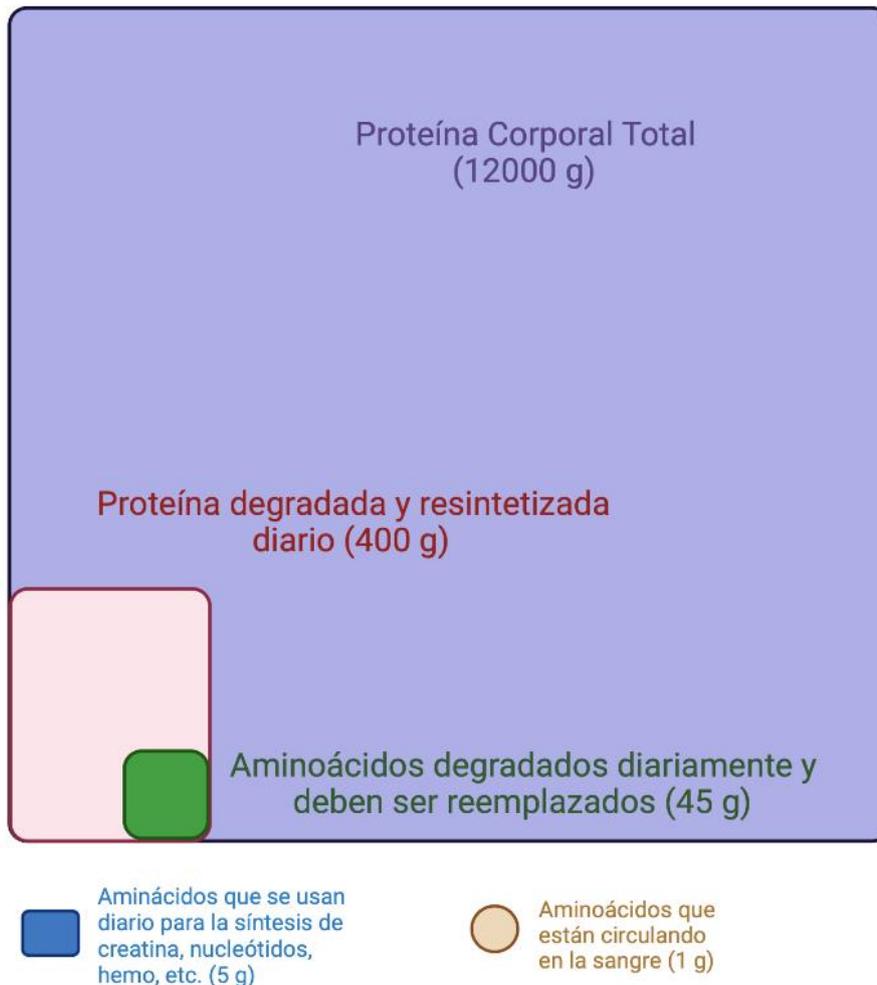


Figura 41. Distribución de proteínas y aminoácidos en un adulto sano (tomado de Netter's Essential Biochemistry, Ronner P, ed).

19.1 CICLO DE LA UREA

El mecanismo de la transdesaminación permite el acopio de los grupos amino de los diferentes aminoácidos en la molécula del glutamato, la cual, al ser desaminada oxidativamente por la deshidrogenasa del glutamato, libera el ion amonio. Dado que este compuesto es tóxico para el sistema nervioso central, se elimina mediante la síntesis de urea, la cual se lleva a cabo en el hígado por un

proceso metabólico denominado el ciclo de la urea, la primera parte del cual se realiza en la mitocondria y el resto en el citoplasma de la célula.

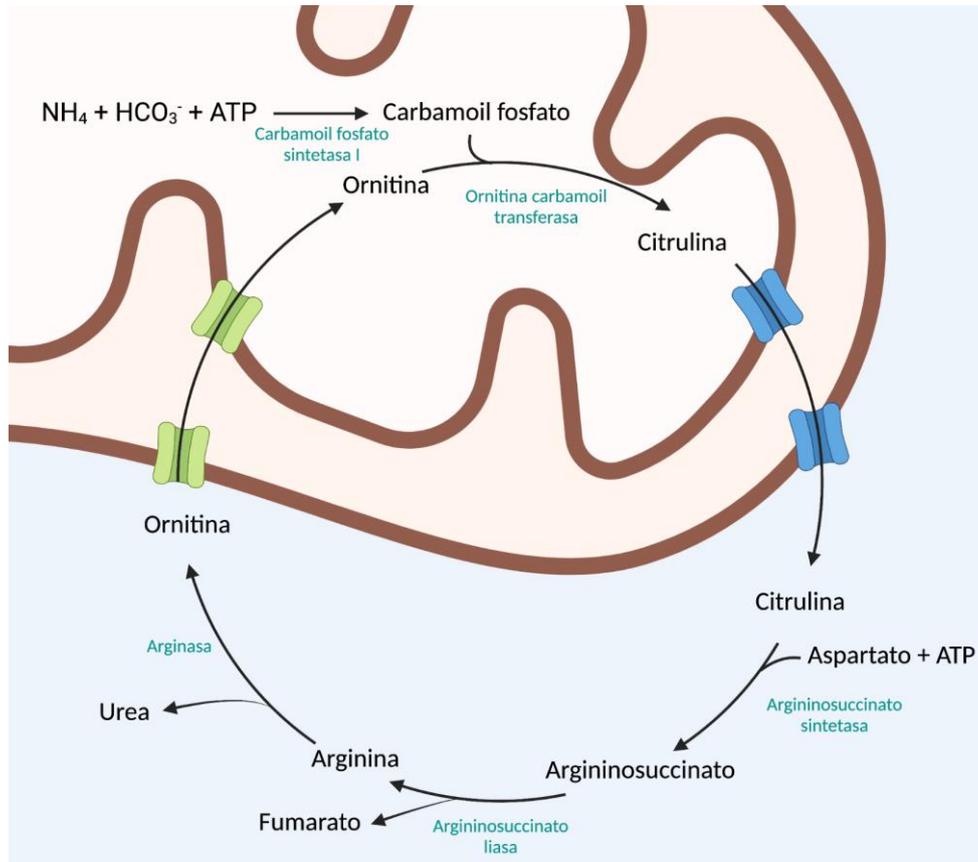


Figura 42. Ciclo de la urea.

El ciclo de la urea (fig. 42) permite mantener una baja concentración de amonio libre. El ciclo inicia con la síntesis del carbamoil fosfato a partir del amonio y el CO_2 con un gasto de 2 enlaces de alta energía del ATP. El carbamoil fosfato entrega el grupo carbamino a la molécula de ornitina, la cual actúa como portadora de grupos en las cuatro reacciones del ciclo:

1. Transferencia del carbamino a la ornitina para formar citrulina: ornitina transcarbamoilasa.
2. Condensación de la citrulina con el aspartato. Se forma el argininosuccinato con gasto de 2 ATP: argininosuccinato sintetasa.
3. Ruptura del argininosuccinato. Se desprende fumarato y se produce arginina: argininosuccinato liasa.
4. Hidrólisis de la arginina para regenerar a la ornitina y liberar urea: arginasa.
5. La ornitina vuelve a entrar en la matriz mitocondrial y la urea es transportada al riñón y excretada en la orina.

En resumen, la molécula de urea transporta dos nitrógenos que provienen de dos fuentes, del amoniaco libre y del grupo amonio del aspartato, por lo que para formar una molécula de urea se requiere de un ion amonio, un CO₂ y un aspartato. Se produce una molécula de fumarato y una de urea, con gasto de cuatro enlaces de alta energía provenientes del ATP y finalmente el ciclo de la urea se inicia y finaliza con ornitina.

Las deficiencias de al menos tres de las enzimas del ciclo de la urea se han asociado con las siguientes enfermedades:

- Retraso mental y muerte, debido a la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, que ocasiona un incremento en sangre de amoniaco, aminoácidos y ácido orótico.
- Citrulinemia, debido a la deficiencia de argininosuccinato sintetasa y liasa, ocasiona incapacidad de condensar la citrulina con aspartato y la consecuente acumulación de citrulina en sangre y en orina.
- Anomalías en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central, debido a la deficiencia de arginasa lo que ocasiona acumulación y excreción de arginina.

20. METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIDOS

Los nucleótidos están formados por ribosa o desoxirribosa, una base nitrogenada que puede ser una purina o una pirimidina y una, dos o tres moléculas de ácido fosfórico. Dependiendo del número de grupos de fosfato presentes, los nucleótidos pueden ser mono, di, o trifosforilados.

Ácido fosfórico—Ribosa—Base nitrogenada

Los nucleósidos se diferencian de los nucleótidos en que no tienen ácido fosfórico.

Ribosa — Base nitrogenada

Las purinas están formadas por dos anillos heterocíclicos (formados por diferentes tipos de átomos), uno de seis y otro de cinco miembros, ejemplo de éstas son la adenina y la guanina. Las pirimidinas están formadas por un anillo heterocíclico de seis miembros y las más importantes son: uracilo, timina y citosina.

Los nucleótidos y nucleósidos púricos tienen funciones variadas en los seres vivos como ser sustratos acarreadores de energía, participar como segundos mensajeros, neurotransmisores o formar parte de las coenzimas, entre otros.

Los nucleótidos pirimídicos intervienen como acarreadores en la biosíntesis de polisacáridos y de fosfolípidos. Los nucleótidos púricos y pirimídicos forman parte de los ácidos nucleicos (RNA) y desoxirribonucleicos (DNA).

La síntesis de purinas se lleva a cabo en el citoplasma celular y comprende las siguientes tres fases (fig. 43):

1. *Activación*, en la que la ribosa 5-fosfato adquiere dos moléculas de fosfato que se asocian al carbono 1 de la molécula; esta reacción se lleva a cabo por la fosforribosil pirofosfato sintetasa, la cual es una de las enzimas reguladoras de la síntesis de purinas y de pirimidinas.
2. *Formación de los anillos heterocíclicos*, en donde varias enzimas intervienen añadiendo los diferentes átomos que componen al anillo purínico hasta formar inosina monofosfato. La primera reacción, catalizada por la enzima fosforribosilglicinamida sintetasa, es reguladora de la síntesis de purinas y su velocidad depende de las concentraciones de sus sustratos.
3. A partir de la inosina monofosfato se *sintetizan la guanosina monofosfato y la adenosina monofosfato* por medio de dos vías metabólicas que se

regulan mutuamente. Las altas concentraciones de GTP estimulan la síntesis de AMP y las altas concentraciones de ATP estimulan la síntesis de GMP.

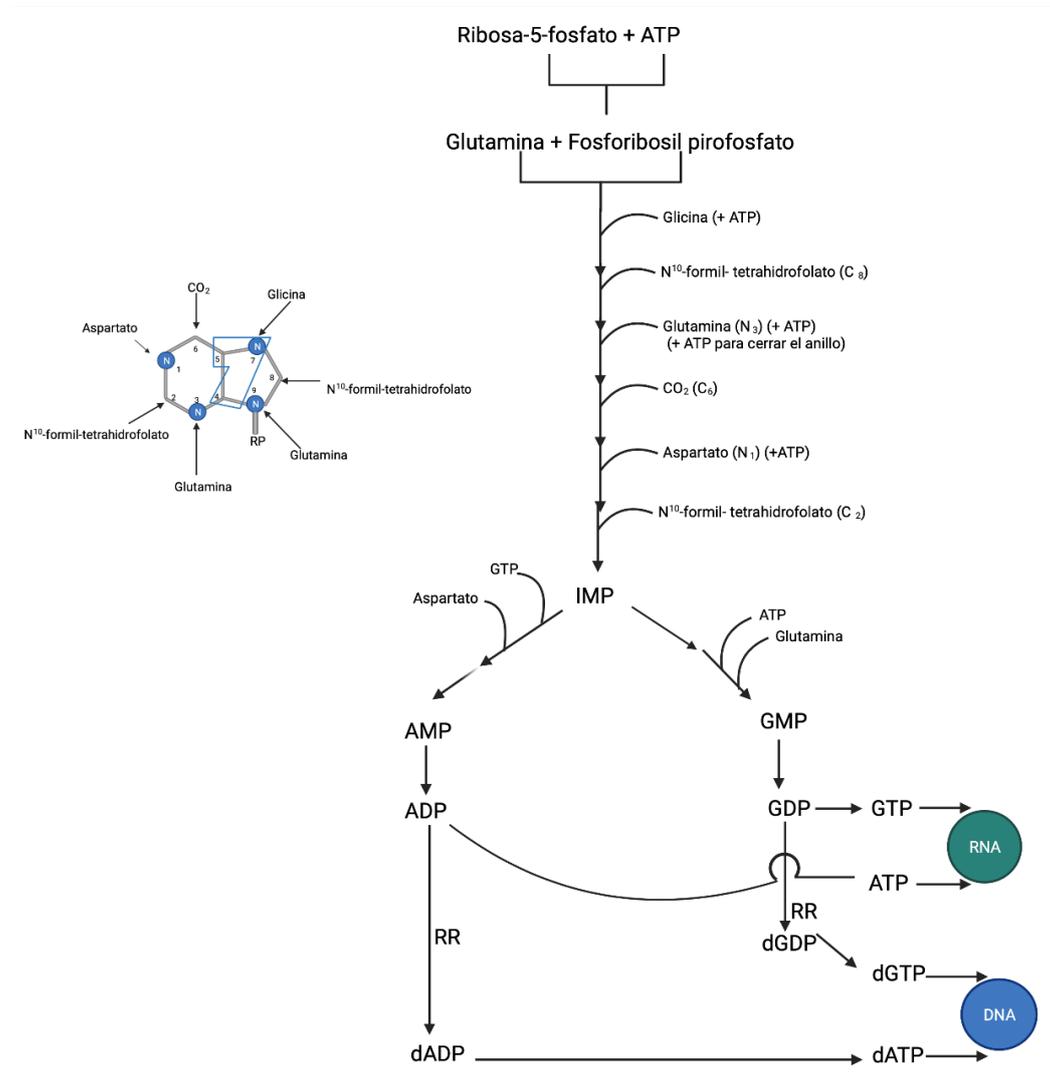


Figura 43. Síntesis de purinas.

La síntesis de pirimidinas también se lleva a cabo en el citoplasma y se inicia con la síntesis de carbamoilfosfato a partir de glutamina, CO₂ y ATP en una reacción catalizada por la enzima carbamoilfosfato sintetasa citoplasmática que es una reacción parecida a la que ocurre en la mitocondria para la biosíntesis de la urea; posteriormente, se adiciona ácido aspártico para producir ácido orótico al cual se une una molécula de fosforribosilpirofosfato y se descarboxila para dar la uridina monofosfato. A partir de ésta se sintetizan desoxiuridina difosfato, requerida para la síntesis de la desoxitimidina monofosfato (fig. 44).

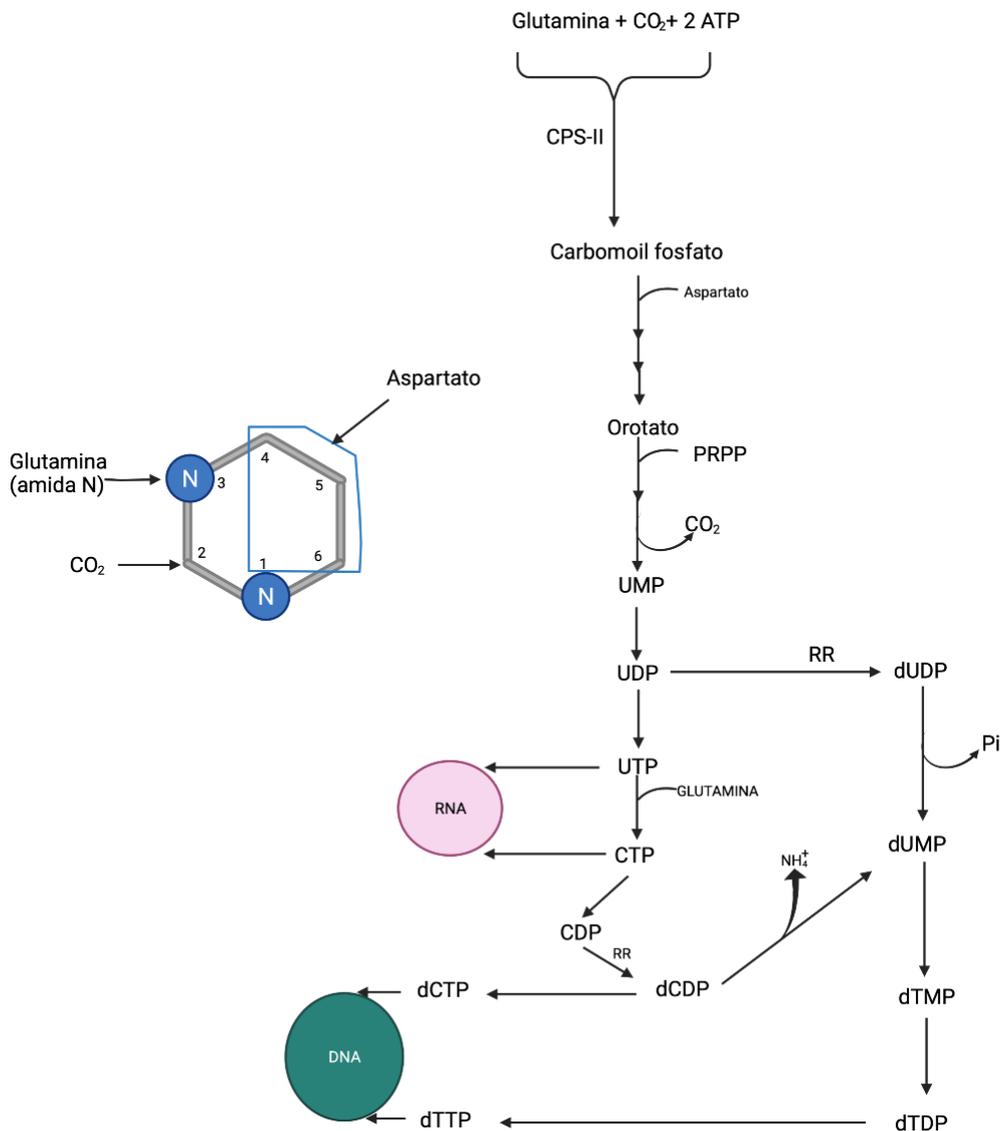


Figura 44. Síntesis de pirimidinas.

Las purinas se catabolizan por dos caminos metabólicos:

1. En la vía del ahorro de las purinas, la adenina, la hipoxantina o la guanina son reaprovechadas y, por medio de la enzima fosforribosiltransferasa correspondiente, se vuelve a formar el AMP, IMP o GMP.
2. En una secuencia de reacciones cuyo producto final es el ácido úrico, que es la forma en la que se excretan las bases púricas.

El catabolismo de las pirimidinas se lleva a cabo por una serie de reacciones cuyos productos finales son la malonil-CoA y la metilmalonil-CoA; estos dos productos se catabolizan hasta CO₂ y agua.

En cambio, el exceso en el catabolismo de purinas genera una sobreproducción de ácido úrico que tiende a acumularse en las articulaciones

distales, lo que produce la enfermedad de la gota. Esto se debe a que el ácido úrico es insoluble en ambientes con un pH menor a 6.0, lo que hace que no se pueda eliminar por la orina. Este síndrome se produce cuando las concentraciones de purinas son altas, ya sea por aporte elevado o por exceso en el catabolismo de las mismas. El alopurinol se usa en el tratamiento de la enfermedad de la gota porque es un análogo de la hipoxantina y actúa como inhibidor competitivo de la enzima xantina oxidasa y de la producción de ácido úrico (fig. 45).

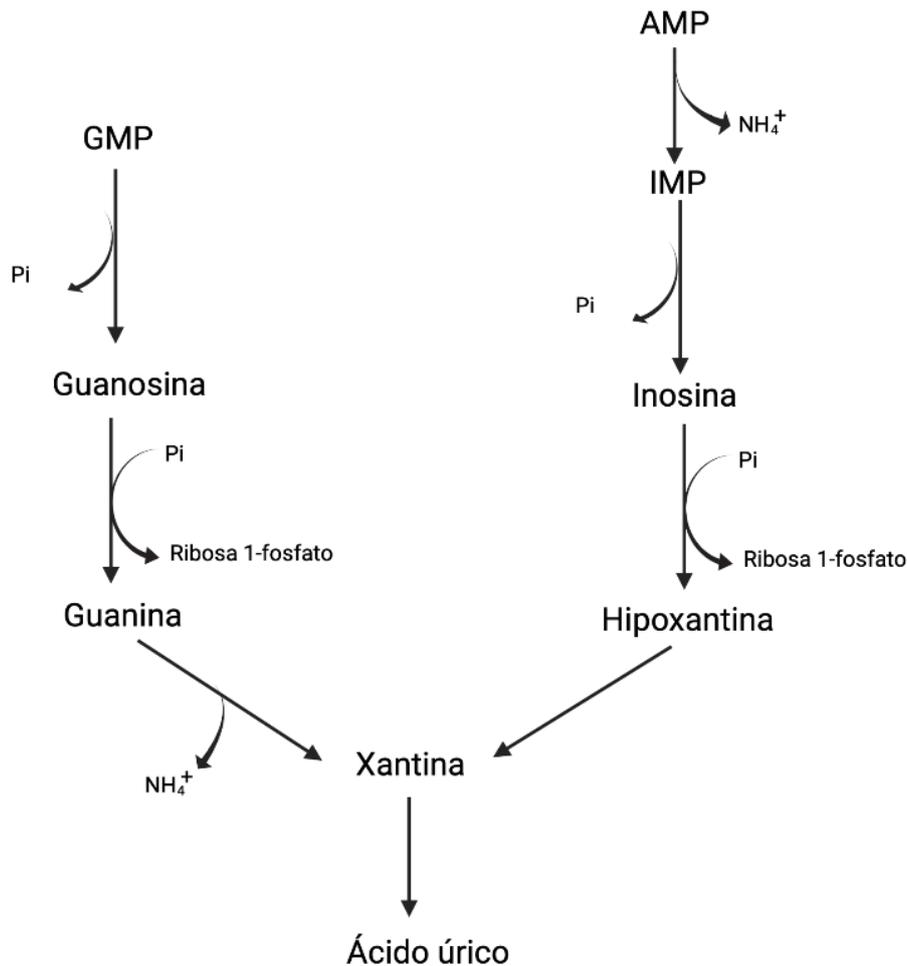


Figura 45. Degradación de bases púricas.

Los análogos de los nucleótidos se han utilizado como inhibidores de algunas enzimas; por ejemplo, la azaserina y la acivicina, análogos de la glutamina, se usan como inhibidores de la enzima glutamina amino transferasa que interviene en la síntesis de purinas. El metotrexato y el 5-fluorouracilo se usan como inhibidores de la síntesis de dTMP. La aplicación de estos inhibidores en pacientes con procesos neoplásicos da como resultado la disminución de la síntesis del DNA y del crecimiento celular.

21. REGULACIÓN E INTEGRACIÓN METABÓLICA

Las células y los organismos son sistemas en un estado estacionario. Las funciones de los organismos vivos como un todo o como sus partes están reguladas con el objetivo de asegurar un máximo de supervivencia a través de la generación de energía en forma de ATP, principalmente.

Dado que los sistemas vivos reaccionan en un espacio y tiempo determinado, la regulación de sus funciones está en relación del espacio y el tiempo.

La regulación espacial se expresa a través del grado de organización de las estructuras; el mantenimiento de la estabilidad estructural de las proteínas, en la asociación de las enzimas que cooperan en los complejos multienzimáticos, su localización en compartimentos definidos (mitocondria, retículo endoplásmico) y por la especialización de células y tejidos mediante procesos de diferenciación.

El tiempo está involucrado en la regulación principalmente en términos de modificación de las velocidades de reacción (metabólica, de transporte y otras). En la práctica, se utilizan ambas dimensiones simultáneamente.

En bioquímica, una de las principales señales para regular los procesos metabólicos es la concentración de moléculas. Los mecanismos regulatorios son efectivos a diferentes niveles de organización, pero sus bases son siempre moleculares. Las funciones de un organismo pueden regularse a través de reacciones que se realizan en las células a nivel enzimático (regulación metabólica) y a nivel de todo el organismo (control hormonal, nervioso y genético). En una célula, los procesos metabólicos están controlados principalmente por regulación de la actividad de las enzimas individuales.

Las enzimas pueden regularse de varias maneras:

1. Los cambios en la concentración de un metabolito que tiene la capacidad de modular la actividad de alguna enzima en sitios celulares específicos, o bien, a través de acarreadores que permiten la comunicación entre los diferentes compartimentos intracelulares separados por membranas, por ejemplo, la relación entre el citoplasma y las mitocondrias.
2. Cambiando la concentración de los moduladores que pueden ser activadores o inhibidores en las enzimas alostéricas. Entre éstos están los nucleótidos de adenina, el par NAD/NADH + H⁺, NADP/NADPH + H⁺, el acetyl-CoA/CoA, el citrato y el Ca²⁺, entre otros. Al interactuar estos moduladores con el sitio alostérico de la enzima, pueden aumentar o disminuir la actividad enzimática con base en los cambios cooperativos de

la conformación de las subunidades que componen a la enzima. La cantidad de la enzima alostérica no cambia durante el proceso.

3. Por inducción o represión de la síntesis de las enzimas moduladoras modificando la concentración de la enzima y, por tanto, su actividad total en el sistema cambia. La cantidad de enzima por célula depende de la presencia de una proteína represora que es codificada por un gen regulador y que, en su forma activa, se une a una región del DNA (operador) e impide la unión de la RNA polimerasa al promotor. De esta manera, inhibe la síntesis de algunas enzimas (represión). Algunos compuestos de bajo peso molecular (inductores) pueden interactuar con el represor y cambiarlo a una forma inactiva que no puede inhibir la síntesis de una enzima dada, favoreciendo la inducción de su síntesis. Fundamentalmente, no se abren nuevas vías metabólicas, simplemente se liberan o se bloquean las ya existentes, principalmente por el principio de retroalimentación, en el que la regulación se ejerce sobre la actividad de la enzima en una forma prácticamente instantánea y reversible.

Los sistemas multienzimáticos son aquellos en los cuales las enzimas individuales están organizadas de tal manera que el producto de una reacción sirva como sustrato de la siguiente enzima, es lo que actualmente se puede considerar como los metabolitos. Aquí, la regulación por retroalimentación juega un papel importante, ya que el producto de una secuencia de reacciones controla la actividad de una de las enzimas precedentes, generalmente la primera de la secuencia, aunque se puede presentar en la actividad de enzimas intermedias.

El control por retroalimentación generalmente es negativo, es decir, un aumento en la concentración del producto inhibe a la enzima regulatoria (inhibición por producto). En los sistemas multienzimáticos, una de las reacciones parece ser la reacción limitante de la velocidad, es decir, procede a su velocidad máxima posible. Otra manera de regular los procesos es a través de isoenzimas.

21.1 REGULACIÓN HORMONAL

La regulación al nivel de un organismo requiere la existencia de células y estructuras diferenciadas especiales con una función de control (glándulas endocrinas, células nerviosas). Se sabe que estas células producen ciertos compuestos que pueden ser considerados como portadores de información (hormonas), señales que se transportan de una parte del organismo a otra.

La regulación del metabolismo celular se lleva a cabo principalmente por las hormonas, moléculas de diversa naturaleza química que interactúan con algunas células del organismo (tejido diana), a través de receptores específicos, lo que les permite modular su función. Es frecuente que las hormonas se

transporten de la célula que las origina hasta el tejido diana en asociación con una proteína específica.

Se ha demostrado que el proceso básico de la regulación hormonal es la unión de la hormona a su receptor, el cual puede encontrarse en la superficie celular o en el citoplasma. En el primer caso, la hormona no penetra en la célula, sino que se une a su receptor a nivel de la membrana plasmática.

Existen varios mecanismos, uno de ellos es activar a la adenilato ciclasa, la enzima responsable de catalizar la transformación de ATP en AMP cíclico (AMPc). A este proceso se le denomina la transducción de la señal, ya que el primer mensajero que es la hormona transmite un mensaje que debe ser reproducido al interior de la célula.

El AMPc se denomina "segundo mensajero" porque desencadena una serie de reacciones en cascada de una variedad de proteínas que modulan reacciones intracelulares específicas; por ejemplo, la activación de la proteína cinasa A (PKA), generando que el mensaje de la hormona tenga el efecto metabólico deseado. En el ejemplo, la PKA produce cambios en la actividad de algunas enzimas clave en el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos al fosforilar a dichas enzimas.

Otras hormonas, al interactuar con su receptor membranal activan a la fosfolipasa C, produciendo en este caso a los segundos mensajeros inositol trifosfato y diacilglicerol, los cuales regulan la concentración de Ca^{2+} citoplásmico que es una señal de regulación metabólica. Una tercera molécula que actúa como segundo mensajero intracelular es el GMP cíclico (GMPc).

Otro mecanismo de modulación del metabolismo es la interacción de la hormona con su receptor membranal, provocando los cambios conformacionales que le permiten su activación a través de la autofosforilación. Una vez ocurrido este evento, el receptor activo fosforila a otras proteínas específicas.

El proceso secuencial de fosforilación de proteínas se convierte en la manera en la que la señal se transmite a las moléculas implicadas en la regulación de algunas vías. La hormona insulina actúa mediante este mecanismo.

Un último mecanismo de regulación del metabolismo son las hormonas esteroides. Éstas cruzan la membrana celular y reaccionan con sus receptores en el citoplasma. El complejo receptor-hormona esteroide viaja al núcleo donde se une a sitios específicos del DNA, estimulando la producción del RNAm de enzimas específicas que intervienen en la regulación de los procesos metabólicos.

En la figura 46 se muestra las interrelaciones entre órganos y las principales moléculas.

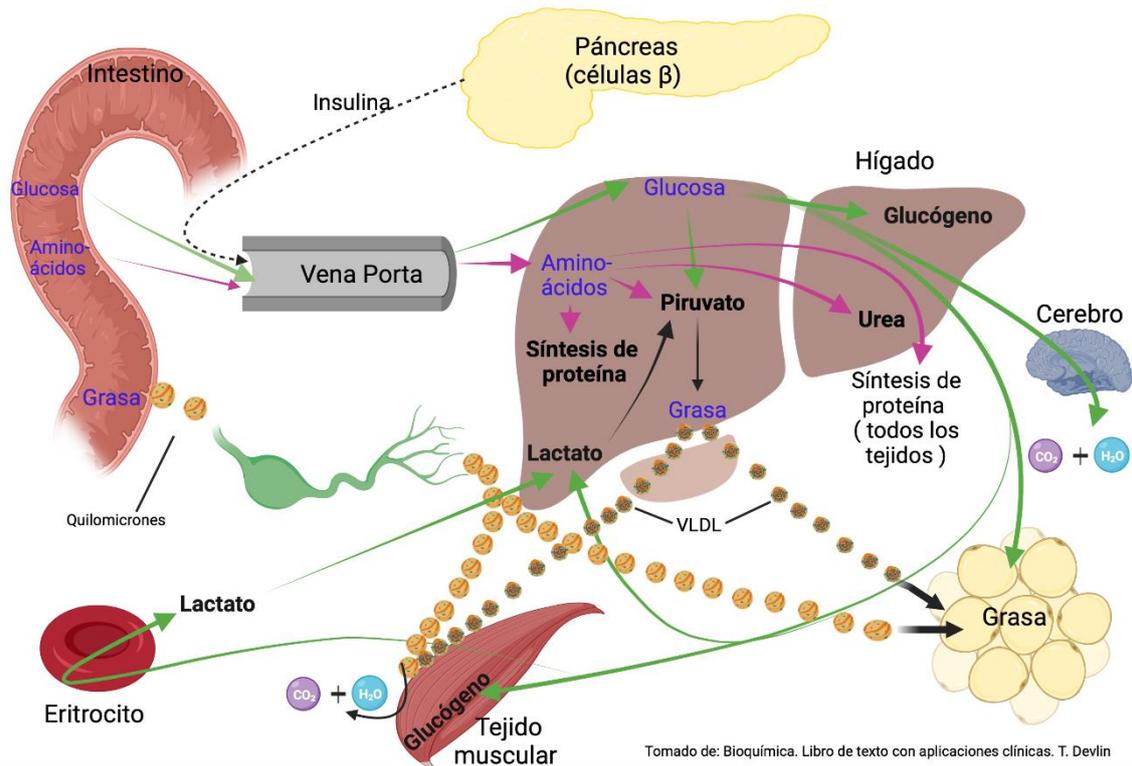


Figura 46. Integración del metabolismo.

21.2 GASTO ENERGÉTICO

Un aspecto importante es la distribución de la energía en función de los nutrientes que se consumen en la dieta. En la figura 47 se observa cómo es esta distribución. Se aprecia que la actividad física tiene un porcentaje importante, al igual que el gasto de energía basal.

Adquiere importancia el almacenaje que se genera en el tejido adiposo, en donde parte de la energía de los nutrientes se mantiene como reserva como grasa.

21.3 CONSUMO DE OXÍGENO

Para la obtención de energía, la presencia del oxígeno es indispensable y como se muestra en la figura 48, básicamente la mayoría del oxígeno que se consume en el ser humano se realiza en las mitocondrias. De éste, la síntesis de ATP utiliza más del 80-90%, lo que muestra la gran capacidad de las mitocondrias para generar la moneda energética que se emplea en los diferentes mecanismos que le permiten al ser humano mantener sus funciones vitales, como se aprecia en la figura 46, en donde está la síntesis de proteínas o la ATPasa de Na^+/K^+ , entre otros procesos metabólicos que requieren del ATP.

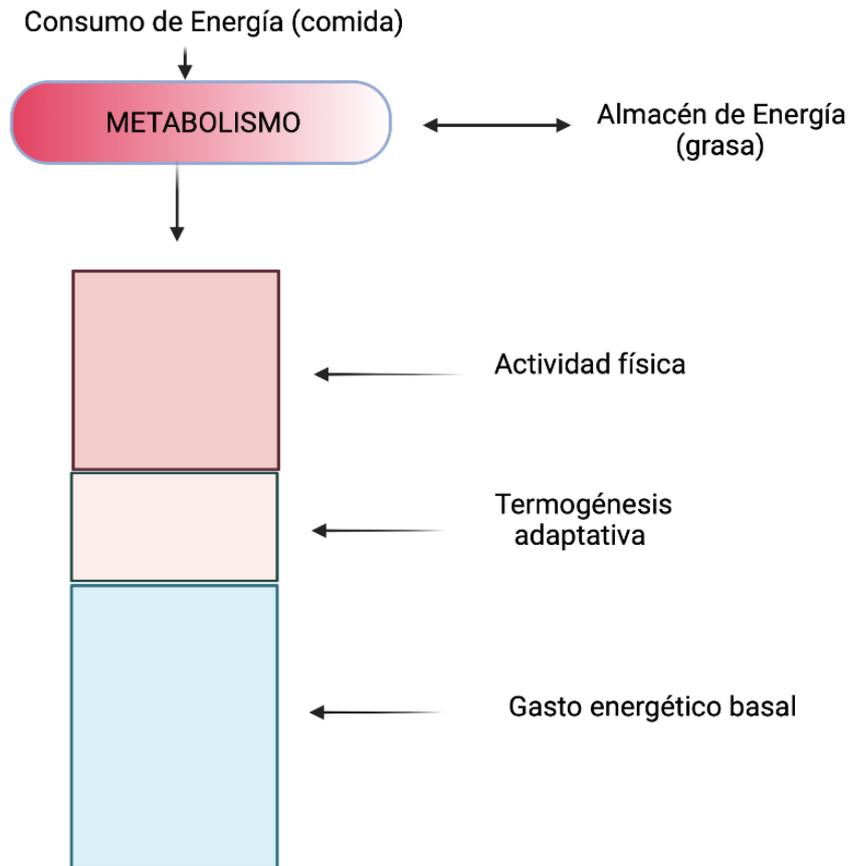


Figura 47. Consumo de energía en el organismo.

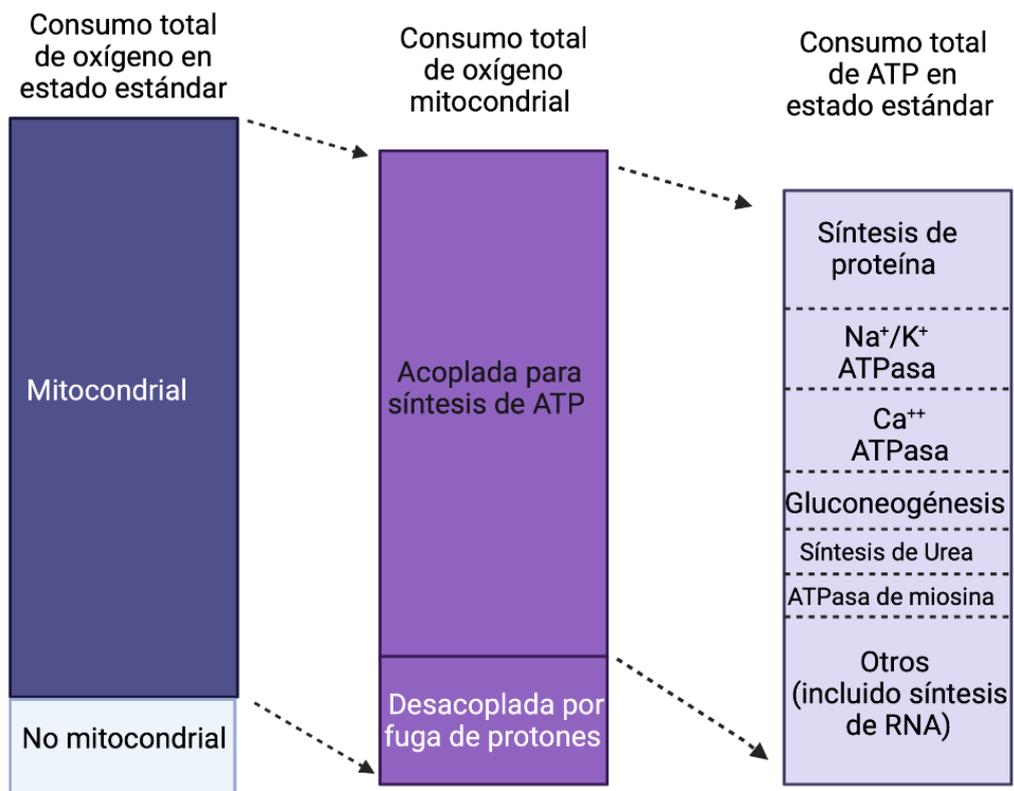


Figura 48. Distribución del consumo de oxígeno en el organismo.

22. ORGANIZACIÓN DEL GENOMA

La información genética está estructurada y organizada de forma ordenada, esta información dicta las características que le permitirán al individuo poderse desarrollar en un ambiente determinado y se expresa en las células mediante mecanismos finamente regulados.

Los seres humanos contienen secuencias genómicas únicas lo que hace que no seamos individuos idénticos. El genoma humano se constituye de 3.2×10^9 nucleótidos, los cuales se encuentran organizados en 23 pares de cromosomas; el estudio del genoma puede llevarse a cabo a partir de los elementos estructurales en donde se encuentran las regiones codificantes para las proteínas y las regiones no codificantes que sirven de elementos regulatorios de la expresión. De otra manera también se puede estudiar a partir de sus elementos funcionales que participan en las interacciones, regulación y función biológica.

Lo primero que se debe saber antes de entender los procesos de regulación e interacción de los diversos elementos regulatorios dentro del genoma es que la información genética se encuentra almacenada en la secuencia de los nucleótidos que conforman tanto al DNA y RNA. Los nucleótidos se encuentran formados por una base nitrogenada, un azúcar y un grupo fosfato. Las bases nitrogenadas son purinas, como adenina (A) o guanina (G), o bien una pirimidina como citosina (C) o timina (T), en el caso del RNA este contiene uracilo (U) en lugar de timina. El azúcar puede ser desoxirribosa para el DNA o ribosa para el RNA, y se encuentra unida al carbono 1 (C1') de la base nitrogenada por un enlace glucosídico. Por último, el grupo fosfato se une al carbono 5 (C5') de la base mediante un enlace fosfodiéster.

22.1 DNA

Las moléculas del DNA están conformadas como una estructura bicatenaria en la que las cadenas se van formando mediante la unión del grupo 5'-fosfato de la **desoxirribosa** con el grupo 3'-OH del siguiente nucleótido mediante un enlace fosfodiéster, lo que le da a la cadena de DNA una dirección 5'-3'.

La doble hebra de DNA se conecta entre sí a través de puentes de hidrógeno que se forman entre bases yuxtapuestas A-T (dos puentes de hidrógeno) y C-G (tres puentes de hidrógeno) manteniéndose perpendiculares al eje longitudinal de la molécula del DNA. Las bases son hidrofóbicas y están colocadas en forma empaquetada y prácticamente no entran en contacto con el agua, ya que se dirigen hacia el centro de la molécula. El agua interacciona con la parte hidrofílica de la molécula, formada por residuos de azúcar y grupos fosfato cargados negativamente que se localizan en el exterior. Dependiendo del

contenido de agua del medio, las moléculas de DNA pueden existir en tres formas: A, B y Z. Las diferentes formas difieren en el número de nucleótidos por vuelta y en sus características estructurales (fig. 49). La conformación B del DNA es la predominante *in vivo*.

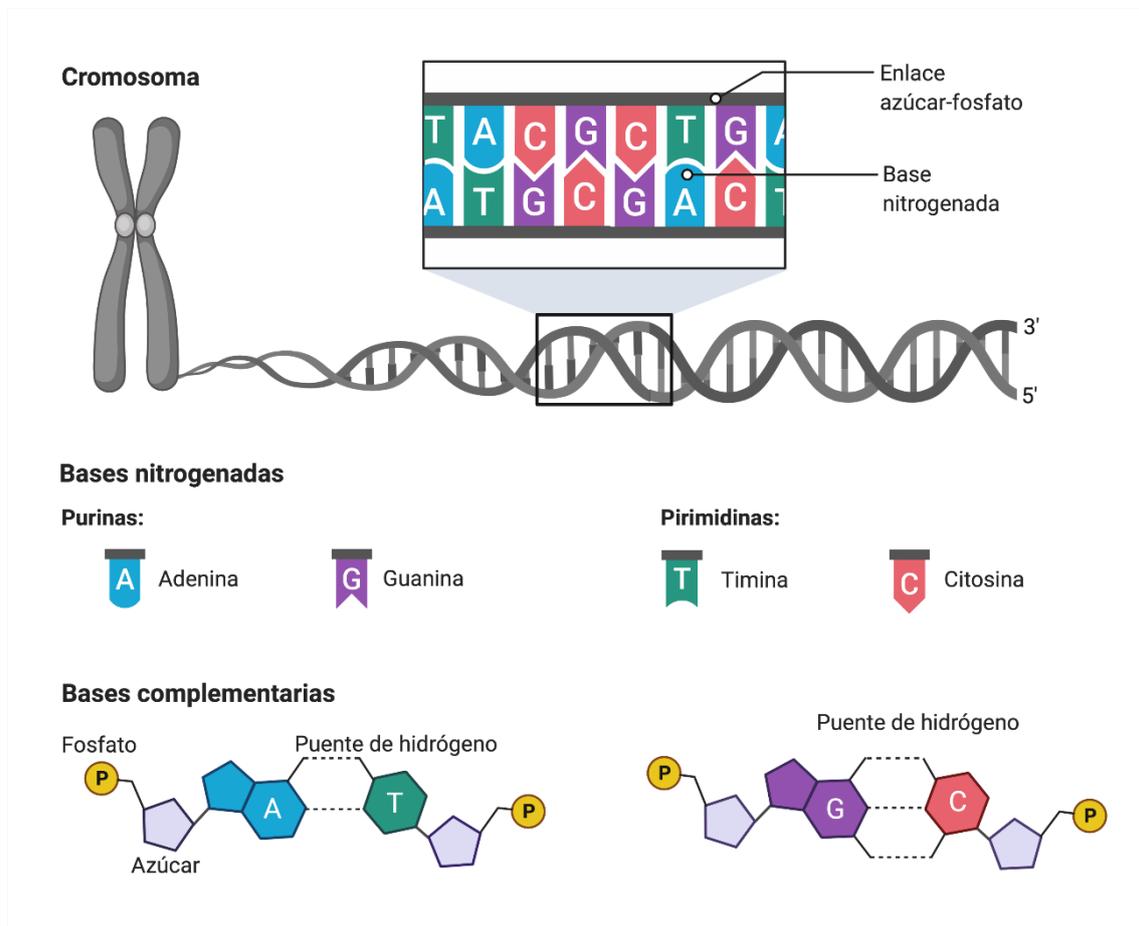


Figura 49. Estructura del DNA.

El DNA no solamente existe en su forma lineal, sino que existen en forma circular, el cual posee las mismas características descritas anteriormente, este DNA circular se puede observar en las mitocondrias y en las bacterias.

La información genética almacenada en el DNA es el conjunto de datos que determinan la estructura y propiedades funcionales en las células, esta información está almacenada y depositada en el núcleo de las células eucariontes en estructuras llamadas cromosomas. En el caso de los procariontes, existe un único cromosoma que se encuentra disperso en la región nucleoide del citosol.

El núcleo es un organelo separado del citoplasma por la membrana nuclear que, de hecho, es una doble membrana que presenta poros con un diámetro de 30 a 100 nm, a través de los cuales las macromoléculas pueden movilizarse entre el citoplasma y el núcleo. Los poros nucleares están formados

por una serie de proteínas membranales que permiten el tránsito de moléculas hacia el nucleoplasma y muchas otras son exportadas del interior del núcleo al citosol; existen así, diferentes tipos de transportes para movilizar diversos componentes a través de la membrana nuclear.

Cuando se analiza el contenido del DNA que se expresa como preRNAm, RNAr, RNAt y otros tipos de RNA, se observa que éste constituye sólo 30% del DNA total, mientras que el DNA codificante solo representa el 1.5% y el restante 68.5% contiene pseudogenes, DNA espaciador y DNA repetitivo. Todo esto, en su conjunto, conforma el genoma. Del DNA contenido en una célula, el DNA repetitivo constituye 15% y está compuesto de secuencias de longitud variable que pueden estar repetidas diez, mil o más veces. Las secuencias repetidas pueden agruparse, como el caso del DNA satélite, asociado al centrómero del cromosoma o presentarse disperso, como la secuencia ALU, de la cual existen $\pm 500\ 000$ copias dispersas en todos los cromosomas y que está posiblemente relacionada con los orígenes de la duplicación.

Aunque la mayoría de DNA se encuentra en el núcleo se debe tener en cuenta que el DNA mitocondrial representa el 0.1% del DNA celular total y cuenta con 13 genes que codifican para proteínas de gran importancia para la bioenergética celular; este DNA es de origen materno y constituye la llamada "herencia de Eva".

El DNA es una larga doble cadena compuesta de nucleótidos de un grosor de 2 nm, con la cual interactúan una gran variedad de proteínas que difieren en abundancia, tamaño y composición de aminoácidos. Algunas de ellas presentan dominios que son comunes como los dedos de zinc y los zippers o cremalleras de leucina. Estas proteínas son responsables de la selectividad e inhibición transitoria en la transcripción del RNA a través de su unión a ciertos segmentos de DNA implicados en su regulación o a través de la modificación de la organización del DNA.

Las histonas que son una estructura proteica octamérica, su función consiste en organizar los filamentos de DNA en estructuras compactas que permitan su empaquetamiento en el núcleo; esto se lleva a cabo a través de las interacciones electrostáticas de las histonas con las cargas negativas de los grupos fosfato del DNA. Son proteínas de peso molecular entre 10 y 21 kDa con un alto contenido de aminoácidos básicos como arginina y lisina, los cuales pueden representar de 25 a 30 % de todos los aminoácidos que componen a la proteína; pueden clasificarse en cinco diferentes grupos según su tamaño y su composición.

La estructura formada por el enrollamiento del DNA sobre el conjunto de histonas se conoce como **nucleosoma**, este sistema le permite tener múltiples grados de compactación. El primer grado de compactación es la formación de una fibra de 11 nm, el nucleosoma forma así una unidad, esto se logra cuando el DNA se enrolla sobre un complejo octamérico de histonas dando casi dos

vueltas sobre el octámero; este sistema se repite a lo largo de la cadena DNA y los espacios que quedan entre cada nucleosoma es ocupado por la histona H1, la cual permite que se genere un segundo grado de compactación formando la **hebra de 30 nm**. Posteriormente, la hebra comenzará a enrollarse sobre si misma logrando distintos grados de compactación, 300, 700 y 1400 nm; este último grado de compactación conforma el **cromosoma** metafásico y es el máximo grado de compactación que puede presentar el DNA. Este superenrollamiento se debe a que la célula ha entrado al proceso de división celular para lo cual tuvo que haber duplicado su material genético previamente.

La finalidad de compactar al DNA es tener la información perfectamente ordenada y lograr una correcta segregación de las cromátidas en el momento de la división celular, lo que garantiza que la información genética se distribuya en 50% para la célula madre y 50% para la hija.

22.2 RNA

El RNA es una cadena de nucleótidos monocatenario, conformado por las bases nitrogenadas adenina, guanina, citocina y uracilo (A, G, C, U) y como azúcar la **ribosa**, el grupo OH presente en el carbono 2' de la ribosa permite que esta estructura sea susceptible a degradación por RNAsas, por lo que el RNA es una estructura más lábil en comparación con el DNA o proteínas.

Aunque se conocen varios tipos de RNA, aquí se mencionarán 3: los mensajeros (RNAm), ribosomales (RNAr) y los de transferencia (RNAt) (tabla 8). Los RNAm se sintetizan a partir de una hebra molde de DNA que contiene la información genética; esta copia se genera en formato de RNA mediante un proceso llamado transcripción.

Organismo	Bacteria	Levadura, citoplasma	Humano, citoplasma	Humano, mitocondria
Peso	2.3 MDa	3.3 MDa	4.3 MDa	2.7 MDa
Componentes de la subunidad pequeña	16S RNAr 21 proteínas	18S RNAr 33 proteínas	18S RNAr 33 proteínas	12S RNAr ≥33 proteínas
Componentes de la subunidad grande	23S RNAr 5S RNAr 33 proteínas	25S RNAr 5.8S RNAr 5S RNAr 46 proteínas	28S RNAr 5.8S RNAr 5S RNAr 47 proteínas	16S proteínas ≥52 proteínas
Composición total	3 RNAr 54 proteínas	3 RNAr 79 proteínas	4 RNAr 80 proteínas	2 RNAr ≥ 85 proteínas

Tabla 8. Características de los ribosomas (tomado de: A. Filipovska, O. Rackham / FEBS Letters 587 (2013) 1189–1197)

Los RNAr, al ser sintetizados, forman parte de la estructura de los ribosomas con diferentes tamaños (16S, 5S y 23S, en el caso de procariontes; 18S, 5S, 5.8S y 28S, en el caso de eucariontes). Estas estructuras son de suma importancia para los ribosomas para que puedan llevar su actividad al sintetizar a las proteínas (tabla 8).

Los RNAt son estructuras que anclan y transportan los aminoácidos que son requeridos en la síntesis de las proteínas. Todas las estructuras de RNA descritas interactúan en el proceso de traducción, en el cual un RNAm recién sintetizado sale del núcleo y es ensamblado a la estructura ribosomal.

El ribosoma posee dos subunidades, una mayor y otra menor, las cuales poseen sitios catalíticos que permiten leer el RNAm y comenzar la síntesis de la cadena polipeptídica mediante la incorporación de los aminoácidos, que son acarreados por los RNAt y, mediante la actividad de la ribozima peptidil transferasa contenida en el RNAr, se va formando el enlace peptídico. De esta forma comienza la elongación de la cadena polipeptídica en el proceso conocido como traducción.

23. EL FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

El Dogma Central de la Biología Molecular dicta que el flujo de la información genética parte de la molécula de DNA, la cual transcribe a una molécula de RNA y se traduce en una proteína (DNA-RNA-Proteína), este flujo de la información sucede en la mayoría de los organismos; sin embargo, un grupo de virus conocidos como retrovirus hacen la excepción a la regla al poseer una enzima conocida como transcriptasa reversa, permitiendo que los virus que poseen RNA como material genético basal puedan retrotranscribir a un DNA complementario (cDNA) y posteriormente continuar con el flujo de la información (fig. 50) y otros virus que poseen RNA como material genético pueden replicarlo en otra molécula de RNA.

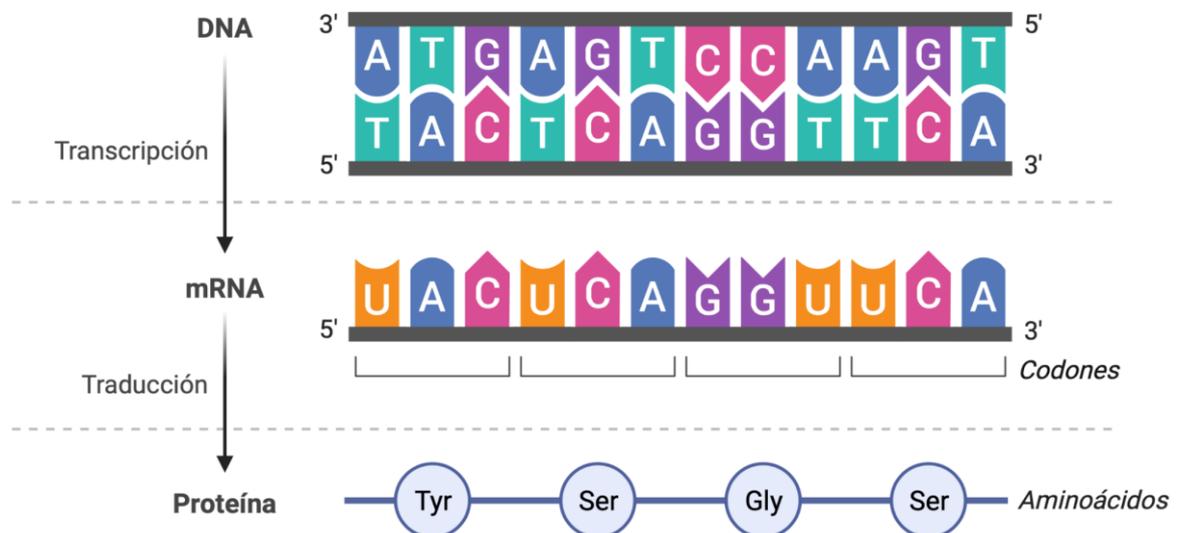


Figura 50. Flujo de la información genética.

23.1 DUPLICACIÓN O SÍNTESIS DE DNA

La molécula de DNA se sintetiza a partir de la incorporación de desoxirribonucleótidos en secuencia complementaria utilizando al DNA como molde; una diversidad de enzimas colabora para realizar la síntesis de la cadena naciente del DNA, un proceso llamado **replicación o duplicación del DNA** finamente regulado. Cuando la célula recibe estímulos mitogénicos comienza una carrera por sintetizar los elementos requeridos para duplicar el material genético, crear organelos y dividir a la célula que será copia idéntica a la madre.

La primera etapa del proceso de replicación la célula se dispone a duplicar su material genético, para ello se generan sitios específicos que dan inicio a la replicación, generándose las burbujas u horquillas de replicación (en células

eucariontes existen múltiples burbujas de replicación a lo largo del genoma, mientras que en procariontes solo existe uno).

Estos sitios localizados en el DNA permiten la incorporación de enzimas que ayudan a la apertura de la doble hélice, como son las helicasas, las cuales corren a través de la doble hebra abriéndola y permitiendo la incorporación de más moléculas. Para evitar la renaturalización de la hebra (unión de las bases complementarias) una serie de proteínas llamadas proteínas de unión a DNA (SSB, Single-Strand Binding) se unen a la cadena recién abierta, permitiendo que exista el espacio necesario para que la maquinaria de replicación ingrese y comience el proceso replicativo de forma secuencial y ordenada.

La segunda etapa es la elongación, en donde la célula dispone de los elementos necesarios para elongar la cadena de DNA. Dado que las DNA polimerasas no pueden iniciar la síntesis del DNA a menos que posea un extremo 3'OH terminal al que puedan añadir el desoxirribonucleótido entrante, se hace necesaria la actividad de una RNA polimerasa (primasa) que genere el extremo 3'OH terminal. Tomando como molde una de las hebras, la primasa cataliza la formación de un pequeño segmento de RNA (5-20 ribonucleótidos) que sirve como "cebador" para la síntesis de la nueva cadena de DNA por la DNA polimerasa III (fig. 51).

Replicación del DNA Resumen del proceso en eucariontes

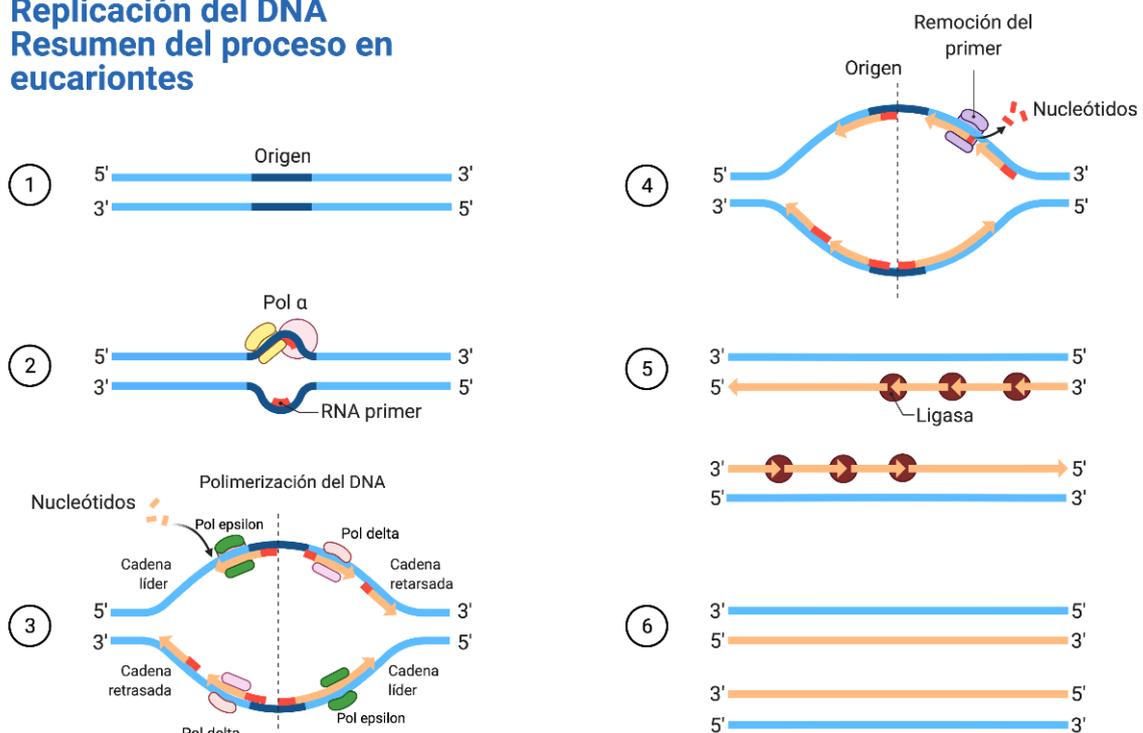


Figura 51. Duplicación del DNA.

Además de la función de sustitución de los "cebadores" del RNA por la DNA polimerasa I en procariontes, la enzima puede reparar los errores cometidos en la replicación del DNA. Las cadenas formadas de novo son

antiparalelas a la cadena que les sirve de molde. Después de la sustitución del "cebador" del RNA a cargo de la DNA polimerasa I, los segmentos de la cadena formada de DNA son unidos por la DNA ligasa. Una de las características de la duplicación del DNA es que es semiconservativa, cada hebra doble recién sintetizada conserva una de las cadenas originales a partir de la cual se obtuvo la información que permitió la síntesis de la otra hebra (tabla 9).

A consecuencia de la bidireccionalidad de la actividad de la DNA polimerasa III en procariontes se descubrió que hay una diferencia en la velocidad de síntesis entre las dos cadenas del DNA, encontrándose que hay una cadena líder y una retrasada. Esto permitió determinar que la duplicación de la cadena retrasada se realiza en forma discontinua, apareciendo una serie de secciones pequeñas de DNA (entre 100 y 1000 pares de bases) conocidas como fragmentos de Okazaki y que son posteriormente unidas por la DNA ligasa para formar la hebra completa (fig. 51).

COMPONENTE	FUNCIÓN
Proteína de iniciación	Se une al origen y separa las cadenas de DNA para iniciar la replicación
DNA helicasa	Desenrolla el DNA en la horquilla de replicación
Proteínas de unión a cadena sencilla	Se une al DNA de cadena sencilla y evita la renaturalización
DNA girasa	Se mueve por la horquilla de replicación, corta y vuelve a unir el DNA de doble hélice para liberar el bucle que se produce como resultado del desenrollamiento en la horquilla de replicación
DNA primasa	Sintetiza primers cortos de RNA para proporcionar un grupo 3'-OH para la unión de los nucleótidos de DNA
DNA polimerasa III	Alarga una nueva cadena de nucleótidos a partir del grupo 3'-OH proporcionado por el primer
DNA polimerasa I	Elimina los primers de RNA y los sustituye por moléculas de DNA
DNA ligasa	Une fragmentos de Okazaki por medio del sellado de los huecos en la estructura de azúcar-fosfato del DNA recién sintetizado

Tabla 9. Características de proteínas que participan en la duplicación del DNA de procariontes.

Durante la duplicación puede ocurrir espontáneamente un número pequeño de errores en el orden o tipo de las bases nitrogenadas. La probabilidad de uno de estos errores puede incrementar bajo la influencia de diferentes agentes mutágenos (químicos o físicos). Estos cambios en la secuencia de bases nitrogenadas en el DNA se conocen con el nombre de **mutaciones**.

- Existen varios tipos de mutaciones: las que cambian una base por otra, **sustitución o puntuales** y pueden ser de una base púrica por otra base púrica o de una pirimidina por otra pirimidina; lo que se conoce como **transición**. Si el cambio es de una purina por una pirimidina, o viceversa, la mutación se conoce como **transversión**.

Existe otro tipo de mutaciones en las que hay un **cambio de marco de lectura** para la traducción. Hay dos tipos de mutaciones de este tipo: la **inserción**, en la que la entrada de uno o más nucleótidos modifica el marco en que se leerá el mensaje por los ribosomas, y la supresión (**delección**), en la que la pérdida de uno o más nucleótidos provoca el mismo efecto.

Con el fin de evitar mutaciones letales, la célula tiene mecanismos para reparar el DNA dañado. En ese sentido la actividad exonucleasa 3'-5' de las DNA polimerasas, la de los productos de algunos genes, como los uvr ABC, los de la fotoliasa y la de la uracilo-DNA glucosidasa desempeñan un papel importante.

23.2 TRANSCRIPCIÓN

Las moléculas de RNA se sintetizan en el núcleo mediante la transcripción de la información genética codificada en la secuencia de las bases del DNA por la acción de una RNA polimerasa dependiente de DNA. La RNA polimerasa dependiente del DNA en procariontes es una enzima que está compuesta de 5 subunidades que forman parte del núcleo: α_2 , β , β' , ω y una proteína ácida designada como rho (σ) así como la proteína σ que se une transitoriamente al núcleo, todas se requiere para la identificación y unión al promotor, es decir, el sitio donde debe iniciarse la transcripción. Esta enzima utiliza un molde de DNA para sintetizar una cadena de RNA, la cual crece en la dirección 5'-3' hasta llegar a una señal de terminación en el DNA, lo que provoca la entrada de la proteína rho la cual separa la RNA polimerasa de la cadena molde del DNA.

En el caso de los organismos eucariontes, las RNA polimerasas son diferentes, aunque el proceso es básicamente el mismo. Una de las diferencias en la transcripción entre procariontes y eucariontes es que los RNAm de los procariontes suelen ser policistrónicos, es decir, llevan la información para más de una cadena polipeptídica, mientras que los de eucariontes son monocistrónicos.

Los productos de la transcripción en eucariontes presentan, a su vez, una serie de modificaciones postranscripcionales. Los RNAm adquieren en su extremo 5' terminal un "casquete", es decir, un nucleótido poco común con un enlace especial (7 metilguanosina unida por un enlace 5'-5' trifosfato) que lo protege de la acción de las nucleasas. Asimismo, adquieren una cola de poli A en el extremo 3' terminal y pierden algunas secuencias que no llevan información para ninguna cadena polipeptídica (intrones). El producto de este proceso de edición es el que será leído en los ribosomas durante la traducción o síntesis de proteínas (fig. 52).

Modificaciones Comunes en RNAm de Eucariontes

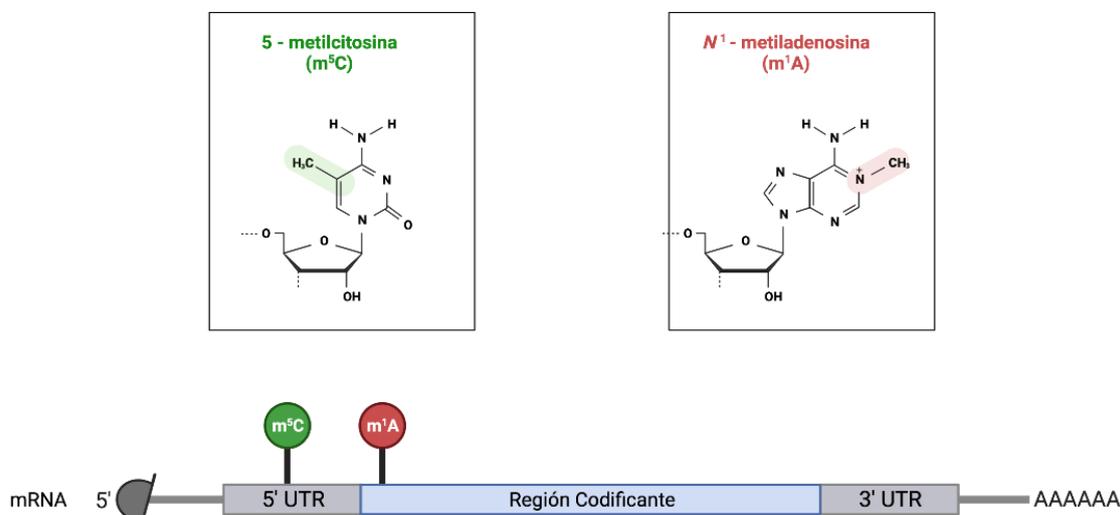


Figura 52. Modificaciones comunes en el RNAm de eucariontes.

23.3 TRADUCCIÓN

Para que se lleve a cabo el proceso de la traducción se requiere de los ribosomas, los RNAt y la enzima aminoacil RNAt sintetasa. Los ribosomas son estructuras conformadas por los RNAr que se sintetiza principalmente en el nucléolo, se asocian a las proteínas ribosomales y las nucleoproteínas formadas son transportadas al citoplasma donde llevan a cabo su función. Los RNAt también son editados, es decir, se modifican hasta adquirir la estructura funcional. Pierden secuencias o algunas de sus bases presentan modificaciones (por ejemplo, se reducen para producir dihidrouridina, se metilan para producir ribotimina, etcétera) lo que les confiere resistencia a las nucleasas. La enzima aminoacil RNAt sintetasa realiza la esterificación del aminoácido correspondiente con el RNAt para que sea transferido durante la síntesis de proteínas. La síntesis de proteínas requiere de grandes cantidades de energía y se regula rigurosamente.

El lenguaje codificado en nucleótidos de los ácidos nucleicos es traducido a un lenguaje de aminoácidos mediante una serie de RNAs de transferencia (RNAt) cargados cada uno con un aminoácido determinado, el que es especificado por el asa del anticodón, según un código de lectura: el código genético (fig. 53).

Este código presenta cuatro características:

1. Está basado en tripletes, es decir, una secuencia de 3 nucleótidos determina un aminoácido.

2. No se sobrepone y no tiene espacios, es decir, que la información se almacena en tripletes de bases seguidas.
3. Es universal. Es el mismo para todos los organismos.
4. Es degenerado. Esto significa que más de un triplete puede codificar para un aminoácido. Sin embargo, los primeros dos nucleótidos de un triplete son generalmente los mismos para un aminoácido determinado.

Segunda base en el codón

		U	C	A	G	
Primera base en el codón	U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U
		UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C
		UUA } Leu	UCA } Ser	UAA } Paro	UGA } Paro	A
		UUG } Leu	UCG } Ser	UAG } Paro	UGG } Trp	G
	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G
	A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U
		AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C
		AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A
		AUG } Met (inicio)	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G
	G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U
		GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C
		GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A
		GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G
					Tercera base en el codón	

Figura 53. Código genético.

El proceso de la síntesis de proteínas puede dividirse en diferentes etapas (fig. 54):

- a. La **activación** de los aminoácidos, es decir, la formación de los aminoacil-RNAt por sintetetas específicas.
- b. La **iniciación** es la primera fase del proceso en procariontes; en ella se requiere la presencia de tres proteínas conocidas como factores de iniciación necesarios para disociar los ribosomas en sus subunidades y para acarrear el aminoacil-RNAt inicial (generalmente metionil-RNAt o su análogo formilado). Además, se necesita la asociación del RNA mensajero con la señal de inicio de la traducción (el triplete AUG) a la subunidad pequeña del ribosoma y del aminoacil-RNAt inicial al sitio peptidilo (P) del ribosoma. Todo este complejo de proteínas, de RNAs y de la subunidad pequeña del ribosoma constituye el complejo de

iniciación, al que se une la subunidad grande para formar el ribosoma activo.

- c. El **alargamiento** de la cadena polipeptídica en procariontes se realiza a partir de este momento por la llegada del siguiente aminoacil-RNAt al sitio aminoacilo (A) del ribosoma con la ayuda de un factor de alargamiento asociado a GTP, que lo coloca en el sitio adecuado con gasto de un enlace de alta energía. Enseguida se forma el enlace peptídico por la acción de la peptidil transferasa que se encuentra asociada a la subunidad grande del ribosoma y el movimiento del ribosoma sobre la molécula de RNAm para colocar al nuevo peptidil-RNAt en el sitio P y dejar libre el sitio A del ribosoma y continuar el alargamiento de la cadena. El movimiento del ribosoma se realiza por la acción de otro factor de alargamiento (factor G) con hidrólisis de una nueva molécula de GTP.
- d. La **terminación** se realiza cuando los factores de terminación (factores R) encuentran una tripleta sin sentido (UAA, UGA, UAG), lo que provoca la activación de la peptidil transferasa que hidroliza el enlace peptidil-RNAt y libera a la cadena polipeptídica. El RNAt y el RNAm se liberan al igual que el ribosoma, que ahora puede volver a disociarse para iniciar un nuevo ciclo de traducción. El polipéptido liberado adquiere sus estructuras secundaria y terciaria correspondientes.

Esta descripción de la síntesis de proteínas corresponde a proteínas que permanecerán intracelularmente. En el caso de los organismos eucarióticos, las proteínas que serán excretadas o que forman parte de la membrana plasmática, del retículo endoplásmico, del aparato de Golgi o de los lisosomas, se forman en ribosomas firmemente unidos al retículo endoplásmico. Conforme el polipéptido se va sintetizando, entra en cisternas endoplásmicas y es transportado al aparato de Golgi donde se concentra y se modifica, por ejemplo, con adición de azúcares. Más tarde estas proteínas son englobadas en vesículas que viajan a la superficie celular y se fusionan con la membrana para verter su contenido al espacio extracelular. Las proteínas cuyo destino son los organelos intracelulares se sintetizan en el retículo endoplásmico y se transportan a su destino mediante una señal interna que es reconocida en dicho organelo.

Las modificaciones postraduccionales de las proteínas pueden incluir desde el plegamiento de los polipéptidos con la ayuda de proteínas como las chaperonas y chaperoninas, cambios en el extremo amino-terminal y en aminoácidos específicos, procesamiento proteolítico, formación de puentes disulfuro y otras como la unión de carbohidratos, metales, grupos prostéticos, etcétera.

Una de las modificaciones más comunes en el extremo amino terminal que se da en las células eucarióticas es el de remover los residuos de metionina, con las que se inicia la síntesis de esta; en las células bacterianas se remueve la

formilación presente en la metionina y, en algunos casos, ésta también es recortada. Además de este tipo de modificaciones que ocurren en la secuencia del extremo amino terminal de una proteína, los aminoácidos presentes en la proteína también se pueden modificar; por ejemplo, los aminoácidos serina, treonina y tirosina pueden unir grupos fosfatos a sus cadenas laterales, es decir, son susceptibles de ser fosforilados en sus cadenas laterales.

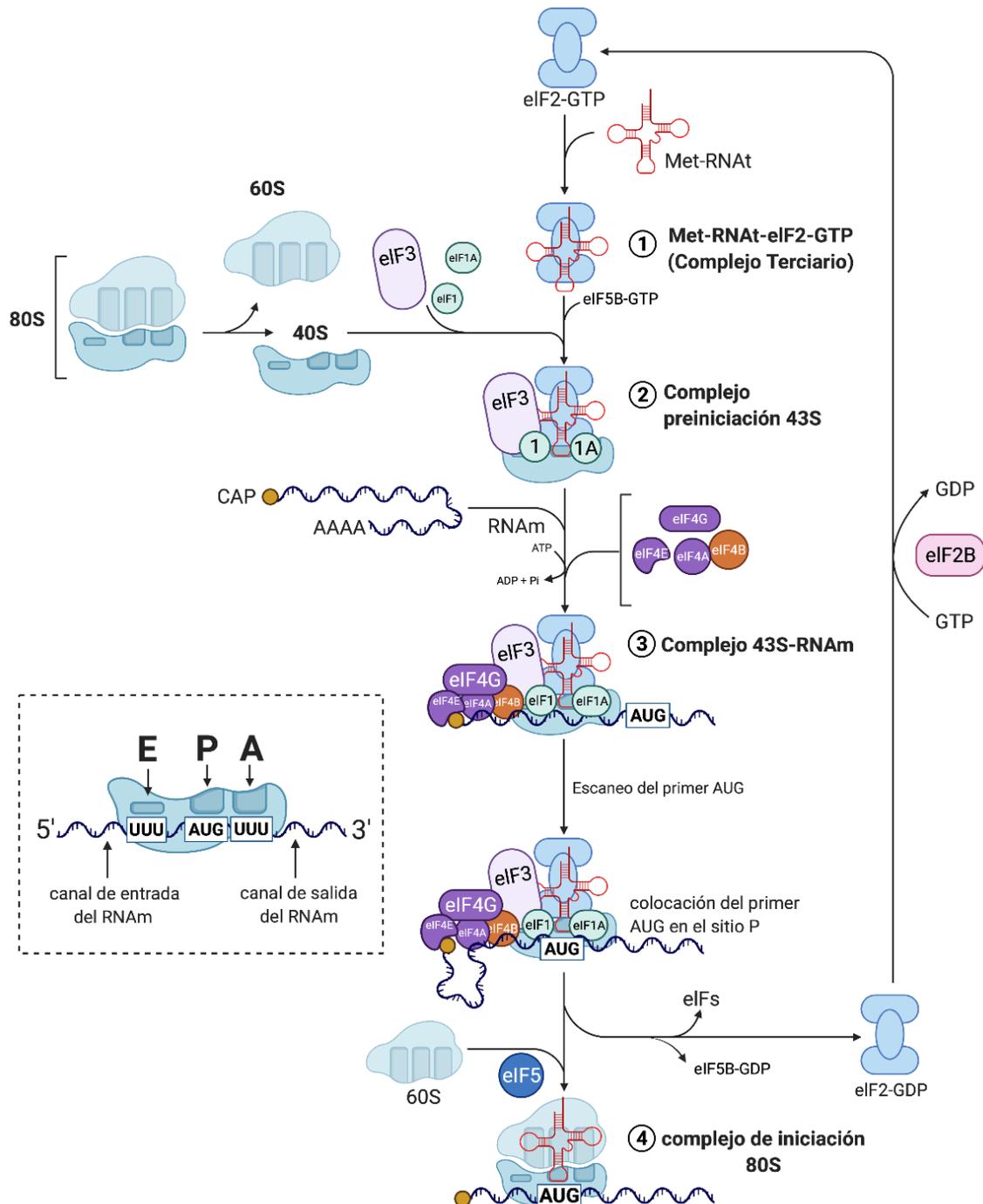


Figura 54. Iniciación de la síntesis de proteínas en eucariontes.

Este tipo de transformaciones se usan por la célula para comunicar cambios en el medio ambiente que tienen como respuesta modificaciones en la regulación de vías metabólicas. Algunos aminoácidos, como la lisina, pueden metilarse, otros como la cisteína, añadir grupos isoprenílicos u otros lípidos a su cadena lateral, lo cual facilita la unión de la proteína con la membrana. Los residuos de cisteína pueden formar de manera específica puentes disulfuro. Finalmente, algunas de las proteínas son sintetizadas de tal forma que requieren que se les realice un corte de tipo proteolítico para que adquieran su forma activa, como es el caso de los zimógenos y las prohormonas. El corte de la preproteína hacia su forma biológicamente activa se realiza por una proteasa específica y se encuentra regulado por los diferentes eventos celulares.

Todas las células contienen gran cantidad de proteasas con diferente especificidad. Estas las podemos dividir en tres grupos generales:

1. Algunas proteasas cortan a la proteína en sitios específicos dando origen a proteínas maduras que son de menor tamaño que su proteína precursora. Estas proteasas participan en diferentes procesos que incluyen el corte de la secuencia señal de una proteína de exportación y el procesamiento de proteínas citosólicas para dar origen a sus formas maduras.
2. La internalización de proteínas de membrana (algunos receptores) en respuesta a la unión del ligando genera como primer evento la unión de clatrina alrededor de la membrana; ésta se invagina al citoplasma y forma vesículas rodeadas de clatrina. El destino de estas vesículas son los endosomas tempranos, tardíos y finalmente el lisosoma que es el responsable de la degradación de macromoléculas por medio de enzimas hidrolíticas.
3. Finalmente, la vida media de las proteínas varía entre algunos segundos, días y excepcionalmente toda la vida (cristalino).

La degradación proteica es un mecanismo finamente regulado, las proteínas que serán degradadas deberán ser marcadas con ubiquitina para ser reconocidas por el proteasoma, el cual es un complejo de alto peso molecular. Los sustratos de este sistema son principalmente proteínas que están alteradas en su plegamiento, por lo que el proteasoma actúa como un sistema de control de calidad. También está involucrado en la degradación de proteínas como un mecanismo de regulación; por ejemplo, en el caso de las ciclinas para que se complete el ciclo celular.

Son tres los componentes del sistema de ubiquitinación el cual se une covalentemente a la proteína blanco:

- a) E1 enzima activadora de la ubiquitina, dependiente de ATP
- b) E2 enzima que conjuga a la ubiquitina con la proteína blanco
- c) E3 ligasa de ubiquitina, selecciona a la proteína blanco

- d) El complejo multiproteico del proteasoma (20S) degrada rápidamente a las proteínas unidas a la ubiquitina. Este complejo está formado por 14 subunidades apiladas una sobre otra y son las responsables de la actividad proteolítica. Para que la proteína sea degradada necesita ser poliubiquitinada.

23.4 NIVELES DE REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

Las bacterias son capaces de controlar la expresión de las enzimas necesarias para utilizar nutrientes del medio o bien, aquellas enzimas requeridas para la síntesis de biomoléculas que intervienen en su funcionamiento y proliferación. Estos cambios de expresión ocurren con gran rapidez y precisión y fueron el primer ejemplo claro de la manera en que se regula la expresión génica. Cuando una enzima se expresa en respuesta a una necesidad bacteriana se habla de un proceso de inducción génica, mientras que, cuando su expresión se apaga, se habla de represión génica.

Los cambios en la expresión de un gen están controlados por la interacción de su región reguladora con diversas proteínas nucleares que favorecen o interfieren con la unión de la RNA polimerasa al sitio de iniciación de la transcripción. El ejemplo más sencillo de esta regulación es la manera como se controla la expresión de un conjunto de genes, llamado **operón de lactosa**, cuya expresión depende de la presencia de lactosa en el medio; normalmente, la expresión de este operón se encuentra reprimida. El gen regulador codifica para una proteína que se une con gran afinidad a la región del DNA que controla la expresión del operón y que previene que la RNA polimerasa pueda iniciar la transcripción. Por su función, a esta proteína se le denomina el represor del operón de lactosa.

La presencia de lactosa, en ausencia de otros nutrientes, favorece que una pequeña porción de dicha lactosa sea transformada enzimáticamente a un metabolito que puede unirse al represor con gran afinidad; el resultado de esta unión es una inactivación alostérica del represor. A este metabolito de la lactosa se le denomina inductor del operón ya que, al disminuir la cantidad de represor funcional, se favorece de manera indirecta la iniciación de la transcripción de los otros genes del operón.

Un nivel más de control queda de manifiesto cuando las bacterias reprimen la expresión del operón de lactosa, cuando en el medio aparecen otros nutrientes como la glucosa. A este efecto represor de la glucosa se le conoce como represión catabólica y ocurre gracias a que la presencia de glucosa reduce los niveles intracelulares de AMP cíclico (AMPc). Normalmente, el AMPc se une a una proteína denominada proteína receptora de AMPc (CRP, también denominada CAP por sus siglas en inglés) y forma un complejo que se une a la región reguladora de los operones y favorece su transcripción. Por tanto, cuando

la glucosa reduce los niveles de AMPc, la proteína CRP pierde su afinidad por la región reguladora del operón y se interrumpe la expresión.

Una forma alternativa de regular la expresión génica es acoplar la transcripción a la traducción, lo cual favorece la terminación temprana de la transcripción. Este proceso se conoce como atenuación y el **operón de triptofano** constituye un buen ejemplo. Cuando hay triptófano en el medio se favorece la terminación de la transcripción y el operón nunca logra expresarse; sin embargo, cuando el triptófano se agota, la transcripción continúa y se expresan las enzimas necesarias para su síntesis. La expresión de otros operones necesarios para la síntesis de aminoácidos, como histidina, fenilalanina, leucina, treonina e isoleucina, es controlada por atenuación.

Mientras que las bacterias pueden expresar la mayoría de sus genes, en las células animales esto no siempre es cierto. Por ejemplo, todas las células del cuerpo humano poseen la misma información genética codificada aproximadamente en 20 000 genes distintos; sin embargo, no hay ningún tipo celular que exprese todos de manera simultánea. De hecho, cualquier célula expresa sólo un número reducido de estos, la gran mayoría de los cuales codifica para proteínas necesarias para las funciones generales de cualquier tipo celular. La expresión de los genes es lo que hace similares a los distintos tipos celulares; un ejemplo claro es aquellos que codifican para las enzimas glucolíticas, proteínas que se expresan de manera constitutiva como resultado de que las regiones reguladoras responden a factores de transcripción presentes en todas las células. Los transcritos primarios son editados inmediatamente para dar origen al RNA mensajero maduro que es traducido por ribosomas libres para sintetizar un péptido que, al adquirir su conformación nativa, posee actividad enzimática. Así como la expresión de los genes constitutivos confiere similitudes a los distintos tipos celulares, la expresión de aquellos que son tejido específico es la que le da a cada tipo celular sus características.

Los hepatocitos, por ejemplo, expresan albúmina, pero no miosina, como lo hacen las células musculares, ni tampoco expresan las enzimas que permiten la síntesis de neurotransmisores como lo hacen las neuronas. La expresión de los genes tejido-específico está controlada por regiones reguladoras, las cuales requieren de factores de transcripción especiales que aparecen en dos etapas:

- En la primera, la expresión de estos factores ocurre en respuesta a estímulos hormonales o de factores de crecimiento durante la diferenciación celular.
- En la segunda, la presencia de estos factores de transcripción se hace independiente del estímulo hormonal y de factores de crecimiento o diferenciación y se convierte en proteínas que se expresan de manera permanente en la célula diferenciada.

Muchas de las hormonas que activan este proceso requieren de receptores de membrana y sistemas de transducción que llevan la señal al

núcleo a través del citoplasma. Otros, como las hormonas esteroides, se unen a receptores nucleares que sirven como factores de transcripción.

En algunas ocasiones, la regulación implica un cambio de la secuencia del DNA, como se describe a continuación. En el humano, como en todos los organismos diploides, la mayoría de los genes está presente en dos copias, una de origen paterno y una de origen materno. Algunas veces, el origen paterno o materno del gen determina que este gen pueda ser transcrito o no, fenómeno al que se le denomina “impronta genética”.

El resultado de esta inactivación es que la expresión del gen se reduce a la mitad, ya que sólo una de las dos copias es activa, como es el caso de los genes localizados en el cromosoma X. En contraposición, existen genes que pueden estar presentes en un mayor número de copias como resultado de una amplificación; tal es el caso de los genes que codifican para los RNA ribosomales, de los cuales las células requieren muchas copias. En genes que codifican para los anticuerpos en células B y los receptores de las células T ocurre un arreglo de las secuencias primarias del DNA, lo que es responsable de la gran diversidad de antígenos naturales y artificiales que pueden ser reconocidos por el sistema inmune. Este proceso es controlado por los distintos factores que regulan la maduración de las células B y las células T.

Además de la capacidad de transcribir o no ciertos genes con mayor o menor eficiencia, existen otros niveles en los que se puede regular la función del producto final por medio de la modulación, tanto en cantidad como en calidad. El primer nivel de regulación se refiere al control de la vida media de los RNAm determinada por la existencia de secuencias en los extremos no codificantes que regulan su velocidad de degradación.

Durante el proceso de maduración de los mensajeros, en el cual se eliminan intrones, también pueden eliminarse uno o varios exones y dar lugar a una mayor diversidad de proteínas; a este proceso se le denomina edición alternativa. Una vez que el mensajero ha madurado, existen varios mecanismos que pueden aumentar o disminuir la eficiencia con la que los ribosomas traducen la información a un péptido. En muchas ocasiones la proteína tiene un destino final diferente al citoplasma, el cual puede ser mitocondrial, lisosomal, de membrana celular o una proteína de secreción; esta información se encuentra codificada en el extremo amino terminal del péptido naciente y puede constituir un punto más de control.

El último punto de regulación consiste en aumentar o disminuir la velocidad de degradación de las proteínas por el sistema de la ubiquitina; este mecanismo nuevamente contribuye a controlar la cantidad del producto génico. A pesar de la diversidad de los niveles de regulación de la expresión génica, los mecanismos más comunes son los que modulan la eficiencia de la transcripción y los que modulan la actividad biológica por modificaciones postraduccionales, entre los que destacan la fosforilación y la desfosforilación.

Se han mencionado los rasgos más sobresalientes de la manera en que las células regulan la expresión génica, pero aún es poco lo que se sabe con respecto a cómo se integran e interaccionan. Por ejemplo, aún resulta difícil explicar cómo distintos factores de crecimiento, con diferentes receptores de membrana y sistemas de transducción, estimulan a los mismos factores de transcripción, pero conducen a respuestas celulares diversas. El gran número de niveles a los cuales se puede regular la expresión génica y las múltiples combinaciones y secuencias en las que pueden presentarse sugiere una gran complejidad. El resultado final de esta complejidad determina al tipo de genes que participan y la secuencia en la que se expresan para dar origen a los diferentes tipos celulares.

24. VIRUS ONCOGENES Y TRANSFORMACIÓN

Los virus son partículas subcelulares constituidas por ácidos nucleicos en forma de DNA o de RNA de cadena doble o sencilla, proteínas y, en ocasiones, membranas lipídicas (fig. 55). Su genoma compacto está constituido por un reducido número de genes que codifican para proteínas estructurales de la cápside, enzimas de duplicación, así como enzimas y secuencias de DNA que permiten la inserción del genoma viral al genoma de la célula huésped, entre otros.

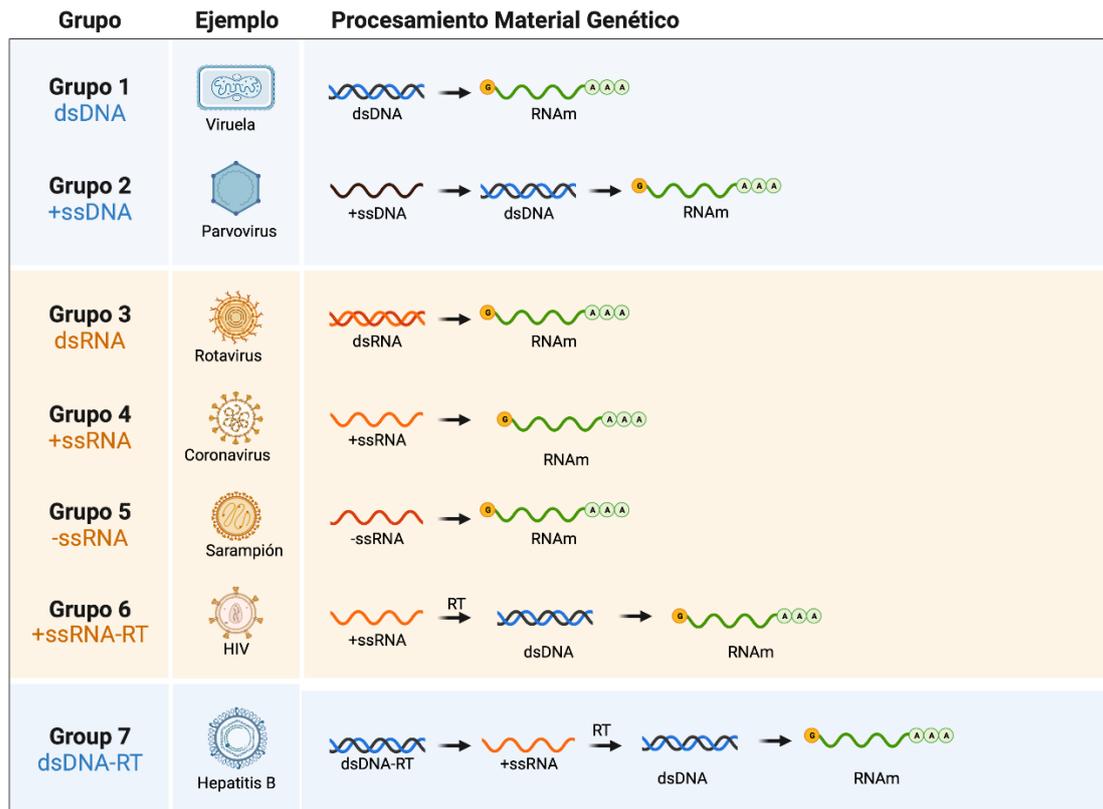


Figura 55. Clasificación de los virus.

Los virus son incapaces de multiplicarse de manera autónoma, pero pueden hacerlo cuando se encuentran en el interior de una célula. En la mayoría de los casos, la infección viral conduce a la multiplicación viral a expensas de la célula infectada. El daño ocasionado al destruir las células es responsable de una gran variedad de enfermedades de menor gravedad, como la influenza o enfermedades más serias, como la viruela, e incluso enfermedades mortales, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o el caso del SARS-CoV-2 causante del COVID-19. En algunos casos la infección viral se asocia a una mayor frecuencia en el desarrollo de tumores y cáncer, como es el caso del virus del papiloma (VPH) en el cáncer cervicouterino. Es interesante notar que un tipo de virus sólo puede infectar a un restringido tipo de células y a ninguna otra, por ejemplo, el virus del herpes infecta las células de los nervios periféricos. A este fenómeno de especificidad de infección se le denomina tropismo y se

debe a que el virus y su célula blanco interactúan por la unión de una proteína de la envoltura viral con un antígeno presente en la membrana celular.

Las enfermedades por virus son difíciles de tratar debido a que, fuera del momento en que las partículas virales viajan hasta sus células blanco y penetran en su interior, no pueden ser neutralizadas por anticuerpos. El problema del reconocimiento de antígenos virales por anticuerpos se dificulta si uno considera que en poco tiempo emerge un gran número de partículas virales de una célula infectada y que el tiempo en que se logran títulos protectores de anticuerpos es relativamente largo.

A estas dificultades se suma una característica genética de los virus que les permite tolerar cambios de secuencias o incluso eliminar o adquirir nuevos genes a lo largo de su multiplicación, lo que les confiere una gran diversidad genética, esta hipervariabilidad los convierte en el patógeno perfecto. Los cambios en secuencias antigénicas son particularmente nocivos ya que se pierde el reconocimiento montado por la respuesta inmune, haciendo inservible a los anticuerpos.

La velocidad con la que estos cambios se propagan a toda la población viral es sorprendentemente rápida y previenen el uso eficaz de vacunas contra varias enfermedades virales. Además de los anticuerpos, el organismo produce factores proteicos solubles llamados interferones que aceleran la muerte de la célula infectada e interrumpen la expresión de proteínas virales.

En su mayoría, los virus son capaces de activar la maquinaria de síntesis del DNA de la célula infectada, evento ligado al ciclo celular y al control mismo de la proliferación; al interferir con este aspecto de la vida celular los virus aseguran su multiplicación. No es sorprendente entonces que en ocasiones los virus hayan incorporado a su reducido genoma versiones de genes celulares que controlan la proliferación celular. Un ejemplo de este tipo de genes es **ras**, que codifica para una proteína G monomérica que transduce la señal proliferativa de diversos factores de crecimiento.

La versión celular de ras (c-ras) posee homólogos virales (v-ras), la mayoría de los cuales presenta alteraciones que dan lugar a una proteína permanentemente activa y que no está sujeta a la regulación celular. Así, mientras que c-ras sólo entra en función cuando los receptores o factores de crecimiento son activados, v-ras constantemente obliga a la célula a proliferar. Cuando los virus, en lugar de lisar a una célula (vía lítica), integran su genoma al material genético de ésta (vía lisogénica), los genes virales pueden expresarse de manera constitutiva; si esto ocurre con genes como v-ras, se favorece una proliferación celular descontrolada y se dice que la célula ha sido transformada. Hay proteínas virales que pueden interferir con la proliferación celular, como el antígeno grande T del adenovirus o las proteínas E7 del virus del papiloma.

No sólo la integración viral puede dar origen a la expresión de genes que promueven la proliferación celular, también la aparición de mutaciones espontáneas puede dar origen a versiones de c-ras que al igual que v-ras estimulan continuamente la proliferación. A estas versiones mutadas se les denomina oncogenes, ya que están asociadas al desarrollo de neoplasias, tumores y diversos tipos de cáncer. A los genes celulares que al ser mutados pueden dar origen a oncogenes se les denomina **protooncogenes**; a éstos pertenece una larga lista de receptores y proteínas de transducción de diferentes factores de crecimiento y proteínas que controlan el ciclo celular. Mientras que los protooncogenes son todos parte de las señales que activan la proliferación, también existen genes cuyos productos sirven para frenarla. A estos frenos de la proliferación se les denomina genes supresores de tumores. Si un gen supresor de tumores se muta y pierde su función, el resultado puede compararse con la pérdida de un freno de la proliferación celular. Cuando esto ocurre también puede presentarse un crecimiento descontrolado, ahora como resultado de la falta de un mecanismo de freno.

Las células transformadas poseen mutaciones, tanto en protooncogenes como en genes supresores de tumores, lo que da como resultado una señal permanente de proliferación, por un lado, y la falta de mecanismos de freno, por el otro. Esta combinación hace que estas células presenten una duplicación descontrolada y mucho más veloz que las células normales, lo que, en parte, es responsable del crecimiento desmesurado de las masas tumorales.

25. TÉCNICAS EN BIOLOGÍA MOLECULAR

Las técnicas modernas de biología molecular han permitido un gran control sobre la caracterización y manipulación del material genético tanto de DNA como de los distintos tipos de RNA. Debido a su especificidad y gran capacidad de detección, estas técnicas han tenido importancia en la medicina. Inicialmente, la biología molecular se aplicó al diagnóstico de entidades patológicas y para determinar la presencia de agentes infecciosos como microorganismos y virus.

La biología molecular recibió un gran impulso con el descubrimiento de entidades circulares de DNA llamadas plásmidos que, además de poseer genes que confieren resistencia a los antimicrobianos, pueden contener y expresar muchos otros genes; hoy en día se manipulan con extrema facilidad esas moléculas incorporando y expresando genes en sistemas heterólogos mediante los procesos de transformación bacteriana.

Dos herramientas cruciales de la biología molecular son la posibilidad de cortar el DNA con enzimas de restricción (endonucleasas que sólo cortan secuencias específicas) y el uso de ligasas, que generan un enlace covalente entre los extremos obtenidos por la acción de las enzimas de restricción. Estos dos principios básicos permiten remover o insertar cualquier porción de DNA contenida entre dos sitios de restricción y se dice que se ha clonado esta secuencia de DNA. La clonación hace posible introducir en un plásmido, no sólo secuencias de DNA de otros plásmidos, sino también de cualquier origen: viral, bacteriano, animal o vegetal. La reciente aplicación de transcriptasas reversas de origen viral, enzimas que sintetizan DNA complementario mediante RNA como molde, y de polimerasas termostables que permiten “amplificar” un segmento de DNA, ha simplificado aún más el uso de técnicas de biología molecular.

El tener secuencias de DNA o DNA complementario al RNA mensajero ha resultado de gran utilidad para el estudio de genes y del RNA mensajeros. Los fragmentos de DNA obtenidos de la clonación en plásmidos o técnicas que incorporan la reverso-transcripción como la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para la amplificación del DNA ha transformado el campo del diagnóstico molecular, así como la investigación médica.

La gran especificidad y la elevada capacidad de detección de la hibridación de sondas con su secuencia complementaria permite el análisis de DNA para detectar la presencia y número de copias de un gen (técnica denominada Southern blot); también se aplica en la identificación y la cuantificación de RNA mensajeros (técnica a la que se le denomina Northern blot). La generación y uso de anticuerpos policlonales y monoclonales ha permitido el desarrollo de técnicas como el Western blot, hibridación in situ, técnicas inmunohistoquímicas, entre otras.

Se mencionó que la transformación consiste en introducir el DNA a una bacteria y expresarlo; cuando esto ocurre en una célula eucariótica: levadura, célula animal o vegetal, el proceso se denomina transfección. Una aplicación particularmente útil de la biología molecular se ha derivado del uso de vectores de expresión en bacterias y células animales. La expresión de proteínas exógenas por bacterias y levaduras ha permitido obtener cantidades suficientes para estudios bioquímicos, estructurales e, incluso, ha sido la principal fuente para la cristalización. La transfección y la expresión de proteínas exógenas en células de mamíferos y en células vegetales ha permitido identificar versiones de genes que contienen alteraciones en sus secuencias que dan como resultado proteínas con una función alterada. Con esta aproximación se han identificado mutaciones responsables de enfermedades como el cáncer y la diabetes. Una aplicación sorprendente ha sido la de identificar la función de genes recién descubiertos que al ser insertados en vectores de expresión no sólo han permitido obtener proteínas puras en cantidades suficientes para su caracterización bioquímica, sino también han dado la oportunidad de conocer su función, al expresarlas en un ambiente celular normal.

Técnicas moleculares como la secuenciación masiva ha permitido descifrar el genoma de numerosas especies y en la clínica permite realizar comparaciones que se asocian a distintas patologías.

Sin duda la era de la informática ha colaborado enormemente en el desarrollo de software, simuladores con algoritmos que permiten hoy día diseñar nuevas moléculas y estudiar sus posibles interacciones en distintos escenarios, reduciendo los tiempos, así como los gastos de investigación en laboratorio; esto también ha permitido una reducción dramática en el uso de animales de laboratorio. Hoy día existen más desarrollos tecnológicos importantes para el estudio en las ciencias médicas, un ejemplo son los microarreglos y la más reciente tecnología CRISPR (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas), una herramienta de edición genética que está transformando la medicina. Gracias al estudio de los mecanismos de defensa bacterianos se descubrió la interacción entre CRISPR y proteínas Cas para evadir ataques virales principalmente. Es así como la investigación básica provee de herramientas y desarrollo tecnológico generando múltiples opciones a la medicina traslacional (proceso a partir de la ciencia básica dirigido a la investigación clínica para establecer una política de salud pública), la cual puede ser aplicada en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de enfermedades. En la actualidad se estudia con gran interés la posibilidad de una terapéutica génica que pueda corregir alteraciones fisiopatológicas derivadas de la pérdida de la función parcial o total de un gen; esto abre una nueva era en las aplicaciones de la biología molecular en la medicina.