

BIOQUÍMICA CLÍNICA

La bioquímica que los estudiantes de medicina deben conocer

Gonzalo Rodríguez Ríos

Marisol Peñarrieta García

Damián Ajila Barreiro

Katiuska Moreno Peñarrieta

Gonzalo Rodríguez Peñarrieta

Samanta Rodríguez Peñarrieta

Vanesa Rodríguez Cardona



BIOQUÍMICA CLÍNICA
“LA BIOQUÍMICA QUE LOS
ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN
CONOCER”

Bioquímica Clínica

“La bioquímica que los estudiantes de medicina deben conocer”

Dr. Gonzalo Rodríguez Ríos

Dra. Marisol Peñarrieta García. Damián Ajila Barreiro

Dra. Katuska Moreno Peñarrieta

Dr. Gonzalo Rodríguez Peñarrieta

Lic. Samanta Rodríguez Peñarrieta

Ing. Vanesa Rodríguez Cardona





UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABÍ

Ciudadela universitaria vía circunvalación (Manta)

www.uleam.edu.ec

BIOQUÍMICA CLÍNICA

“LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

© Gonzalo Rodríguez Ríos, Uleam

Co autores

© Marisol Peñarrieta García

© Damián Ajila Barreiro

© Katuska Moreno Peñarrieta

© Gonzalo Rodríguez Peñarrieta

© Samanta Rodríguez Peñarrieta

© Vanesa Rodríguez Cardona

ISBN: 978-9942-827-28-9

Edición: Segunda. Mayo 2020. Publicación digital e impresa

EDITORIAL UNIVERSITARIA

Dr. Fidel Chiriboga Mendoza. PhD

Director de la Editorial Universitaria

Mg. Alexis Cuzme Espinales

Editor General

Mg. José Márquez Rodríguez

Gestor de Diseño Editorial

Lic. Rossana Cedeño García

Gestora de Redacción y trámites documentales del editorial con los autores.

Lic. Anyela Rivas Cevallos

Secretaria General de la Editorial

Una producción de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, registrada en la Cámara Ecuatoriana del Libro.

Sitio Web: www.munayi.uleam.edu.ec

Correo institucional: editorial@uleam.edu.ec

Facebook @EditorialUniversitario

Twitter @EdicionesUleam

Teléfonos: 2 623 026 Ext. 255

Toda la información relacionada al contenido del texto es responsabilidad de los autores.

Resumen.

La célula, es la unidad estructural y funcional del cuerpo humano; contiene una membrana citoplasmática, conformada por doble capa fosfolipídica, altamente compleja y muy especializada que permite mantener equilibrado su composición química interna separada del medio extracelular a través de un sistema de transporte de micromoléculas (pasivo y activo) y de macromoléculas (endocitosis y exocitosis); el citoplasma con sus organelos, cada uno de ellos, cumpliendo funciones específicas junto con sus respectivas enzimas; y el núcleo con sus cromosomas (conjunto de genes) conformando el genoma nuclear, manteniendo la integridad de los genes, controlando las actividades celulares y regulando la expresión genética. Cada célula contiene cuali y cuantitativamente sus enzimas, que se clasifican según la reacción que catalizan; de las cuales, las oxidoreductasas son las más abundantes. Existen muchas rutas metabólicas que nuestras enzimas siguen y realizan diariamente, con la finalidad de obtener un producto que la célula necesita, agrupando a estas diferentes rutas, en rutas o vías catabólicas y anabólicas. En la dieta (catabolismo) diaria ingerimos glúcidos, lípidos y proteínas, los cuales, por acción de las enzimas bucal, gástricas y sobre todo intestinal, son convertidos principalmente en monosacáridos, ácidos grasos y aminoácidos; luego, son absorbidos por transporte pasivo, activo o mixto, pasando al enterocito, luego a la sangre; de allí, a las

distintas células del organismo; así, los glúcidos se oxidan en el citoplasma (glucólisis) formando piruvato, en la mitocondria formará Acetil-CoA (Krebs), la misma que en la cadena de transporte de electrones, forma ATP, agua metabólica y CO₂. Cuando el organismo no necesita energía, la glucosa sigue otra ruta para sintetizar glucógeno y almacenarse (glucogenogénesis); una pequeña parte de la glucosa se metaboliza por otra vía (pentosas) con la finalidad de formar pentosas (para la síntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos) y NADPH (fuente de H, para la síntesis de varias sustancias como ácidos grasos, colesterol etc.). Una alteración en el metabolismo de los glúcidos, pueden producir entre otras cosas intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, con activación de la vía del sorbitol, causante de las complicaciones al largo plazo en los diabéticos mal controlados. En caso de ayunos prologados o inanición; el organismo, activará por acción hormonal la glucogenólisis hepática, para obtener glucosa y mantener glicemia, posteriormente se activará la gluconeogénesis, con la formación de glucosa (como fuente de energía) a partir del lactato (vía anaerobia), piruvato, intermediarios del Krebs (ácidos), de los aminoácidos desaminados (alanina), del glicerol (triglicéridos). Los lípidos en el enterocito son empaquetados en una lipoproteína llamada quilomicrón llevando postprandialmente las grasas de la dieta al hígado; en ayunas, el hígado a través de las

lipoproteínas respectivas, llevan las grasas como los triglicéridos y sobre todo, el colesterol a las células periféricas (LDL), quienes las utilizan para sintetizar membranas, hormonas suprarrenales y sexuales, vitaminas, ácidos biliares etc.; las diferentes lipoproteínas en sangre, son atacadas por diferentes enzimas, produciendo entre otras cosas ácidos grasos libres en la circulación; de esta manera, estos lípidos saponificables son beta oxidados en la mitocondria, con la producción de acetilcoenzima-A y moléculas con poder reductor (NADH y FADH) que producirán en la cadena de transporte de electrones ATP, agua metabólica y CO₂. En caso de ayunos prolongados o inanición, al activarse la gluconeogénesis, se activa la lipólisis con la producción en exceso de Acetil-CoA; la misma, que, en el hígado, se convertirán en cuerpos cetónicos; estos, serán vertidos a

circulación, desde donde serán utilizados por las células periféricas como fuente de energía. Los aminoácidos una vez absorbidos son descompuestos en grupo amino y residuo desaminado, cada uno de estos elementos se metabolizará por vías diferentes; así el grupo amino puede eliminarse como tal por la orina, formar sustancias nitrogenadas de desecho como la urea; formar sustancias nitrogenadas de interés fisiológico como porfirinas, hem, pigmentos, o formar ácido glutámico y glutamina. El grupo desaminado, puede ser reaminado y formar aminoácidos, ser oxidado y entrar al Krebs y formar intermediarios del Krebs y/o Acetil-CoA, (para formar cuerpos cetónicos, colesterol, ácidos grasos, glucosa etc.) o producir ATP, agua metabólica y CO₂. De igual manera, en el anabolismo; a partir de la Acetil-CoA o intermediarios del Krebs etc., el organismo sintetiza glúcidos, lípidos y aminoácidos.

A Dios, a nuestros colegas médicos docentes, a nuestros queridos alumnos y a ustedes sabios amigos lectores.

Agradecimiento:

*A Dios por darme claridad y fortaleza para escribir
A mi esposa e hijos por su colaboración, apoyo y comprensión.*

El Autor.

ÍNDICE

CAPÍTULO I

Bioquímica: definiciones. La célula, membranas biológicas y citoplasmática. 13

CAPÍTULO 2

Citoplasma: organelos intracelulares y sistema de transporte de membrana. 27

CAPÍTULO 3

Enzimología: clasificación, reacciones redox e importancia médica 45

CAPÍTULO 4

Metabolismo intermedio y energía celular. 71

CAPÍTULO 5

Química y digestión de los glúcidos 85

CAPÍTULO 6

Glucólisis 105

CAPÍTULO 7

Metabolismo de otras hexosas: fructosa, galactosa y manosa. 119

CAPÍTULO 8

Vía o ruta metabólica del sorbitol o del polirol. 131

CAPÍTULO 9

Vía o ciclo de la pentosa fosfato 137

CAPÍTULO 10

Ciclo de krebs, ciclo del ácido cítrico o de los ácidos tricarbóxico 151

CAPÍTULO 11

Cadena respiratoria o cadena de transporte de electrones y fosforilación oxidativa. 161

CAPÍTULO 12

Gluconeogénesis: rutas de biosíntesis de la glucosa. 175

CAPÍTULO 13

Glucógeno: glucogenogénesis y glucogenólisis. 195

CAPÍTULO 14

Química de los lípidos: clasificación, ácidos grasos. Metabolismo de los lípidos: digestión y absorción	207
--	-----

CAPÍTULO 15.

Lipoproteínas: tipos, sistemas enzimáticos, proteínas de transferencia y apo proteínas	233
---	-----

CAPÍTULO 16

Lipoproteínas:.....	249
Transporte y metabolismo de las grasas exógenas, endógenas y transporte en reversa del colesterol	249

CAPÍTULO 17

Catabolismo de los ácidos grasos (beta-oxidación) y cuerpos cetónicos.. ..	265
--	-----

CAPÍTULO 18

Biosíntesis de los lípidos saponificables: Ácidos grasos y triglicéridos	285
--	-----

CAPITULO 19

Biosíntesis de lípidos complejos saponificables: Fosfolípidos: fosfogliceroles, esfingolipidos, glucolípidos.	301
Lípidos no saponificables: terpenos, vitaminas a-d-e-k, hormonas suprarrenales y sexuales	301

CAPÍTULO 20

Biosíntesis de lípidos no saponificables: colesterol y ácidos biliares.. ..	321
---	-----

CAPÍTULO 21

Ácidos grasos no saponificables: eicosanoides: prostaglandinas y leucotrienos	343
---	-----

BIBLIOGRAFÍA.....	361
--------------------------	------------

Glosario.....	365
----------------------	------------

Datos de autor	367
-----------------------------	------------

Introducción

En esta primera edición de bioquímica clínica “la bioquímica que los estudiantes de medicina deben conocer”, se pretende poner a disposición de los actuales y futuros estudiantes de medicina, información actualizada sobre esta asignatura médica y, sobre todo, al estudiante de la ULEAM, debido a que esta obra está constituida con temas que están incluido en el silabo y plan analítico de la asignatura, siguiendo un orden lógico funcional y académico (silabo).

El organismo humano, es internamente un sistema metabólico integral, que se relaciona permanentemente con su entorno, tratando y manteniendo el equilibrio interno necesario (por muchos años) para funcionar normalmente; para ello, por una parte, ingerimos alimentos, agua y O_2 ; elementos necesarios para que nuestras células produzcan energía, que la utilizamos para realizar nuestras actividades diarias; por otra parte, exhalamos CO_2 , eliminamos agua y sustancias de desechos con las heces y por la orina; de tal manera, que una dieta equilibrada, ayuda a que nuestras células funcionen bien, manteniendo ese equilibrio, para no llegar a extremos como es la obesidad y la desnutrición.

La bioquímica médica, estudia todas las reacciones intracelulares e intercelulares que se realizan a cada momento, todos los días en nuestras células, en nuestro organismo; explica cómo estas reacciones pueden ser alteradas por diversos factores (bacterias,

virus, trauma etc.) produciendo enfermedad; por lo tanto, explica el funcionamiento normal de nuestro organismo, las alteraciones o fallas genéticas de enzimas, proteínas o receptores que causan diversas enfermedades, la influencia de una buena dieta y el estilo de vida en el funcionamiento normal de nuestras células; permite además, entender la manera de actuar de los fármacos y restaurar el normal funcionamiento celular.

En esta obra, la bioquímica la expresamos en su componente catabólico a través de un almuerzo por ejemplo (estofado o seco de pollo); allí, encontramos a los grupos de nutrientes principales como son los glúcidos, lípidos y proteínas; y precisamente, bioquímica es conocer como cada uno de estas macromoléculas se van desintegrando o catabolizando en el tubo digestivo y llegar a la mínima expresión (monosacáridos [glúcidos], ácido grasos [lípidos], aminoácidos [proteínas]), absorberse por la mucosa intestinal, pasar a la sangre y llegar al interior de todas las células, metabolizarse y producir energía, CO_2 y agua. Además, el organismo también sintetiza (anabolismo) a partir de moléculas simples, moléculas complejas que necesita, aun en estado de ayuno prolongado.

En pocas palabras la bioquímica se encarga del estudio de la química de la vida.

Estamos atento y abiertos a recibir recomendaciones que nos permita mejorar y enriquecer esta obra.

CAPÍTULO 1

Bioquímica: definiciones. La célula, membranas biológicas y citoplasmática.

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

BIOQUÍMICA
TEMA 1 → **BIOQUÍMICA: DEFINICIONES. LA CÉLULA, MEMBRANAS BIOLÓGICAS Y CITOPLASMÁTICA**



Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo, el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Definir claramente a la bioquímica.
- Cuáles son los factores que alteran las reacciones bioquímicas.
- Cuál es la composición química de cuerpo humano adulto.
- Composición química elemental del cuerpo humano adulto.
- Cuáles son los elementos químicos primarios, secundarios y oligoelementos.
- Que es la osmolaridad.
- Diferencia entre membranas biológicas y citoplasmáticas.
- Que son las membranas biológicas y como están constituidas.
- Composición química de las membranas biológicas.
- Función de las membranas biológicas.

Introducción y aplicación clínica. - La bioquímica médica se interesa por los aspectos bioquímicos de importancia para la medicina; explicando el funcionamiento del organismo como un sistema bioquímico, demostrando los trastornos y alteraciones que las células experimentan en las enfermedades, señalando el camino para su tratamiento, fundamentando el entendimiento de los nuevos fármacos, como los utilizados en la diabetes, hipertensión arterial, depresión, cardiopatías, dislipidemias; además, ayuda también a conocer como la dieta y estilo de vida influye en nuestro rendimiento etc. (Baynes, J., Dominiczak Marek. 2011, P. 1)

La bioquímica estudia la base molecular de la vida. En los procesos que ocurren en los seres vivos, interaccionan un gran número de macromoléculas con compuestos de menor tamaño, dando por resultado una serie de reacciones que producen la energía que necesita la célula para vivir, la síntesis de todos los componentes de los organismos vivos y la reproducción celular. El método científico para el estudio de la vida ha llevado a una comprensión de la bioquímica básica que es común a todos los organismos vivos. La bioquímica es una ciencia, rama de la química y biología que se encarga del estudio de los elementos químicos de los seres vivos; es decir, de los glúcidos (hidratos de carbono), lípidos, proteínas, ácidos nucleicos etc., elementos que están compuestos principalmente de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno etc. De allí, que la bioquímica se encargue del estudio de las sustancias presente en los organismos vivos

y de las reacciones químicas que en ella se producen.

“El prefijo bio- procede de BIOS, término griego que significa “vida”. Su objetivo principal es el conocimiento de la estructura y comportamiento de las moléculas biológicas, que son compuestos de carbono que forman las diversas partes de la célula y llevan a cabo las reacciones químicas que le permiten crecer, alimentarse, reproducirse, usar y almacenar energía. (Ralph, B, p. 710.)

Los nutrientes se clasifican en cinco grupos principales: proteínas, glúcidos, grasas, vitaminas y minerales. Estos grupos comprenden un total aproximado de entre 45 y 50 sustancias que los científicos consideran esenciales para mantener la salud y un crecimiento normal. Aparte del agua y el oxígeno, incluyen también unos ocho aminoácidos constituyentes de las proteínas, cuatro vitaminas liposolubles y diez hidrosolubles, unos diez minerales y tres electrolitos. Aunque los hidratos de carbono son una fuente de energía, no se consideran esenciales, ya que para este fin se pueden transformar proteínas. (“Enciclopedia Autodidacta Quillet, p.560).

La Bioquímica es la Ciencia que estudia los constituyentes químicos de los seres vivos, sus funciones y transformaciones; es decir, estudia las bases moleculares de la vida. Gran parte de las enfermedades son consecuencia de alteraciones moleculares y se requieren sólidos fundamentos bioquímicos para entender su fisiopatología para llegar al diagnóstico y para desarrollar una terapéutica adecuada. Todo ello ha contribuido al papel fundamental que cumple

y representa la bioquímica en medicina.

Por lo tanto, el objetivo general es proporcionar al alumno de medicina una formación adecuada en los aspectos básicos bioquímicos, en cuanto a conocer como está estructurada bioquímicamente la célula, saber cómo se producen sus reacciones y de esta manera, reconocer cuando existen alteraciones y por lo tanto enfermedades.

Es la ciencia que estudia la química de la vida, etimológicamente proviene de dos vocablos: BIOS= vida y QUÍMICA= reacción.

En sí, podemos decir que bioquímica es la “Ciencia que se ocupa del estudio de los componentes químicos de las células vivas y sus reacciones; por lo tanto, la bioquímica abarca grandes áreas de la biología molecular, biología celular y la genética molecular (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 1)

Para comprender la bioquímica se

requiere de lo siguiente:

- Conocer cuáles son los componentes químicos que se encuentran presentes en nuestro entorno.
- Determinar y conocer cómo actúan estos elementos químicos en nuestros cuerpos.
- Establecer relaciones y diferencias entre componentes químicos y bioquímicos para así, poder tener un conocimiento más claro y específico de las relaciones y alteraciones de diversos medicamentos en nuestro organismo.
- Conocer las diferentes reacciones tanto bioquímicas como elementales.
- Comprender los procesos que ocurren en nuestro organismo para conocer falencias y alteraciones.

Existen ciertos factores que pueden alterar las reacciones bioquímicas o el buen funcionamiento de las células, entre los que se mencionan:

- Agentes Físicos: Traumatismo, Choque Eléctrico.
- Agentes Químicos: Toxinas, medicinas.
- Agentes Biológicos: Virus, Bacterias, Hongos, parásitos.
- Carencias de Oxígeno: Anemia, Bloqueo de la cadena respiratoria.
- Causas Genéticas: Anomalías Congénitas.
- Causas Inmunológicas: Enfermedades Auto Inmunes.
- Trastornos Nutricionales: Carencia de yodo, exceso de grasa. (Menoscal, A. 2012, p. 1)

Homeostasis del agua y electrolitos. -

Los alimentos de origen vegetal o animal son células o productos de células provenientes de distintas especies biológicas. En los alimentos existen cantidades variables de los compuestos que forman los seres vivos; agua, carbohidratos, lípidos, proteínas y, además, sustancias que intervienen en menor proporción como las vitaminas y minerales.

Así, tenemos que dentro de la composición química normal de un adulto con un peso promedio de 70kg tenemos: Agua 40kg (61%); proteínas 11kg (17%); grasa 9 kg

(14%); minerales 4kg (6%); carbohidratos 1kg (1.5%). A su vez cada uno de estos componentes están constituidos por: Carbono (50%); oxígeno (20%); hidrógeno (10%); nitrógeno (9%); calcio (4%); fósforo (2.5%); potasio (1%); azufre (0.8%); sodio (0.4%); cloro (0.4%); magnesio (0.1%);

hierro (0.01%); etc., que constituyen la composición química elemental del cuerpo humano. Por lo tanto, los principales elementos del cuerpo humano por su abundancia y función son el Carbono, Oxígeno, hidrógeno y Nitrógeno (Radulolavic, R. 2018).

Composición química normal	Composición química elemental
Agua 40kg (61%)	Carbono (50%)
Proteínas 11kg (17%)	Oxígeno (20%)
Grasas 9 kg (14%)	Hidrógeno (10%)
Minerales 4kg (6%)	Nitrógeno (9%)
Carbohidratos 1kg (1.5%)	Calcio (4%); fósforo (2.5%); potasio (1%); azufre (0.8%); sodio (0.4%); cloro (0.4%); magnesio (0.1%); hierro (0.01%);

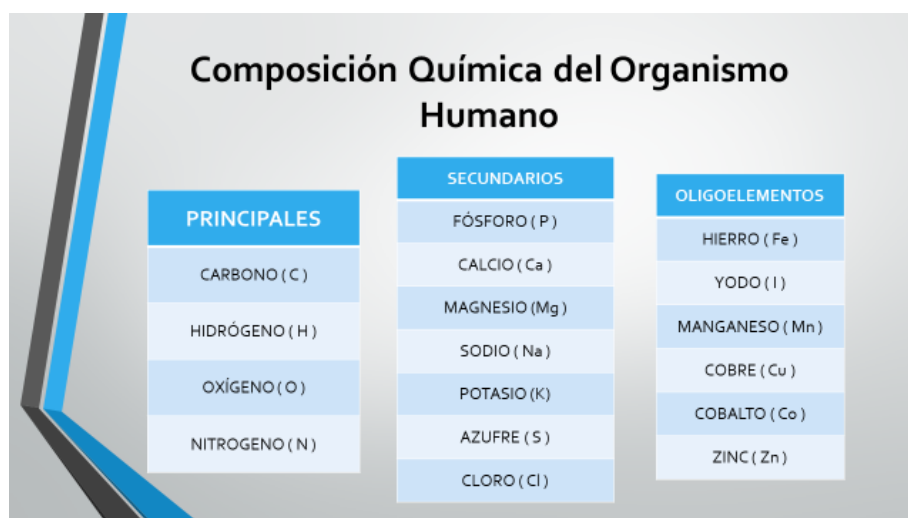
Por tal razón, los bioelementos o elementos químicos de la materia viva se clasifican por su abundancia en:

a) primarios. - que son los que conforman más del 91-92% aproximadamente y son aquellos indispensables para la formación de biomoléculas orgánicas (C, H, O, N,).

b) secundarios. – corresponde al 8 % del total (P, Na, K, Ca, MG, Cl).

c) oligoelementos. - en proporción inferior al 0.1%, (Fe, Cu, Co, Mn, Zn, etc., que son

indispensable para el correcto funcionamiento del organismo, cumpliendo funciones muy importantes; por lo cual, no deben faltar ya que pueden causar graves consecuencia para el organismo; como por ej. Cuando el potasio disminuye a menos de un tercio de su valor normal una persona puede quedar paralizada a causa de la incapacidad de los nervios para trasportar las señales nerviosas.



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019.

Cuando la concentración de calcio desciende a menos de la mitad del valor normal, es probable que la persona experimente una contracción tetánica de los músculos del todo el cuerpo. Cuando hay una alteración del fósforo se va a encontrar una alteración en los ácidos nucleicos. Cuando hay una alteración del yodo se va a encontrar alterada la producción de hormonas tiroideas en la glándula tiroidea. Cuando hay una alteración del hierro se va a encontrar una alteración en la producción de la hemoglobina etc.

Las biomoléculas orgánicas son aquellas que están formada por C, H, O, N, P, S., tienen masa molecular alta y generalmente son polímeros formados por la repetición de moléculas sencillas llamadas monómeros o unidades estructurales; así, tenemos que los ácidos nucleicos son polímeros de nucleótidos, las proteínas son polímeros de aminoácidos, los polisacáridos son polímeros de monosacáridos y los lípidos son polímeros de ácidos grasos. Por tal razón, estos 6 elementos forman las moléculas básicas de los seres vivos como son los aminoácidos, monosacáridos, ácidos grasos y las purinas y pirimidinas; además, de ser parte también de las vitaminas (Radulolavic, R. 2018).

El agua es un elemento fundamental para la supervivencia y corresponde

aproximadamente el 60-61% del peso corporal de un adulto, su deficiencia (deshidratación) como su exceso (edema) puede producir alteración o mal funcionamiento celular. Aproximadamente dos terceras partes del líquido total del cuerpo se encuentra en el líquido intracelular (LIC), es decir 40-41% del peso total y proporciona un ambiente especializado para que la célula produzca, almacene y utilice energía, se repare así misma, se replique y desempeñe funciones especiales (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 406). El resto 20 % corresponde al líquido extracelular (LEC) que incluye al líquido linfático (15%) el plasma (3% del peso corporal) y a los líquidos transcelulares (líquido gastrointestinal, orina y LCR) que corresponde al 2% del peso corporal total. El LEC es un sistema de suministro, lleva a la célula nutrientes (glucosa, ácidos grasos, aminoácidos), O₂, diversos iones, oligoelementos, moléculas reguladoras (hormonas) que coordinan las funciones de las células que están ampliamente separadas; el LEC elimina del ambiente celular inmediato CO₂, productos de desechos y materiales tóxicos o destoxificados (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, pp. 406-407).

60-61% del agua corporal	
LIC 40-41%	INTRACELULAR
LEC 20%	15% LIQUIDO LINFATICO
	3% PLASMA
	2% LIQUIOS GASTROINTESTINA, ORINA Y LCR

Todos estos líquidos de los diferentes compartimientos intercambian constantemente sus elementos gracias a la membrana celular y a la pared de los vasos sanguíneos. Así, la pared de los capilares sanguíneos separa el plasma del líquido intersticial de su entorno, la membrana plasmática separa el líquido intracelular del extracelular.

La osmolaridad. - es aquella que depende de la concentración de agua; de allí, que todas las moléculas disueltas en el agua constituyen la presión osmótica que es de 290 mmol/kg H₂O (mili mol por kg de agua), tanto del LIC. Como del LEC.

Por lo tanto, un cambio en la concentración de iones en cualquiera de los compartimientos origina un movimiento de agua, la misma que siempre difunde desde la osmolaridad más baja hasta la más elevada, hasta igualar las presiones osmóticas.

Así, tenemos que el sodio es el ion más abundante del LEC; por lo tanto, el de mayor osmolaridad, sin olvidar que la glucosa normalmente se encuentra en cantidades bajas que no permite influenciar en la osmolaridad; no así, cuando está alta como en el caso de los diabéticos (Radulovic, R. 2018).

Las proteínas sobre todo la albúmina

ejerce presión osmótica en el plasma llamada presión oncótica reteniendo agua, la misma que está en equilibrio con la presión hidrostática que es la fuerza que permite la salida del agua de los capilares; de tal manera, que en el extremo arterial de los capilares la presión hidrostática prevalece sobre la oncótica, por lo que el agua y sus componentes son filtrados hacia el compartimiento extravascular; todo lo contrario ocurre en el extremo venoso del capilar, por lo que el líquido es arrastrado hacia la luz del vaso; de esta manera, cuando disminuye la presión oncótica del plasma (hipoalbuminemia) se producirá edema (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, pp. 310-311).

Las propiedades eléctricas del organismo dependen de ciertos elementos que se mantienen cargados eléctricamente en los líquidos corporales; así, tenemos: cationes (Na, K, Ca, Mg); aniones (Cl, P, C, Sulfato); estos iones mantienen el medio eléctricamente neutro, regulan la presión osmótica, el equilibrio hídrico y ácido básico, resaltando que el K, Mg, P, proteínas son mayores en el LIC, en cambio el Na, Cl, Ca, bicarbonato, glucosa su concentración es mayor en el LEC.

ELEMENTO	LIC	LEC
Potasio	141 mEq/L	5 mEq/L
Fosfato	70 mEq/L	4 mEq/L
Magnesio	40 mEq/L	1.5 mEq/L
Sodio	10 mEq/L	140 mEq/L
Bicarbonato	10 mEq/L	28 mEq/L
Calcio	0.01 mEq/L	5 mEq/L
Cloro	4 mEq/L	105 mEq/L
proteínas	16 gr./dl	2gr./dl

Las definiciones de ácido y base propuesta por Lowry y Bronsted son las más útiles cuando se consideran sistemas biológicos. Un ácido es un dador de protones y una base es un aceptor de protones. Así el ácido clorhídrico (HCL) y el ácido sulfúrico (H₂SO₄) son ácidos fuertes porque disocian totalmente, liberando H⁺. El ion OH⁻, es una base. La adición de una base o un ácido al agua repercute en un nuevo equilibrio de OH⁻ + H⁺ formando agua (H₂O). Cuando se combina un ácido fuerte y el OH⁻, o el H⁺ del ácido y el OH⁻ interaccionan casi por completo y se neutralizan recíprocamente casi totalmente (Devlin, T. 2004, p. 9).

Membranas Biológicas y transporte.

- La célula es la unidad estructural y funcional de todo ser vivo. La bioquímica permite estudiar la composición química o molecular de nuestras células, las reacciones que en ellas ocurren y la compleja regulación de dichas reacciones.

“La mayor parte de las reacciones químicas del organismo ocurren en el interior de nuestras células y gracias a las moléculas que ella posee, tanto: **Complejas**: DNA, RNA, polisacáridos, enzimas, lípidos, etc. Como **Simples**: son todas aquellas derivadas de las anteriores Ej. AA. monosacáridos”. (Menoscal A.2012, p. 5).

“La formación de membranas biológicas se basa en las propiedades de los lípidos; de tal manera, que todas las membranas celulares comparten una misma organización estructural, bicapa de fosfolípidos con proteínas asociados, las mismas que son responsables de muchas funciones especializadas de la membrana celular

(Cooper, G. 2007, p.80).

Pese a las muchas diferencias de aspecto y función, todas las células están envueltas en una membrana llamada Membrana plasmática que encierra una sustancia rica en agua llamada citoplasma. En el interior de las células tienen lugar numerosas reacciones químicas que le permiten crecer, producir energía y eliminar residuos. El conjunto de estas reacciones se llaman metabolismo (Término que proviene de una palabra griega que significa cambio). Todas las células contienen información hereditaria codificada en moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN); Esta información dirige la actividad de las células y asegura la reproducción y el paso de los caracteres a la descendencia. Estas y otras similitudes (entre ellas muchas moléculas idénticas o casi idénticas) demuestran que hay una relación evolutiva entre las células actuales y las primeras que aparecieron sobre la tierra.

La química de los organismos vivientes es muy compleja más que la de cualquier sistema químico conocido. Está dominada y coordinada por polímeros de gran tamaño, moléculas formadas por encadenamientos de subunidades químicas; las propiedades únicas de estos compuestos permiten a las células y organismos a crecer y a reproducirse. Los tipos principales de macromoléculas son las proteínas, formadas por cadenas lineales de aminoácidos; los ácidos nucleídos, ADN y ARN, formados por las bases nucleótidos y polisacáridos formados por subunidades de azúcar. Las células procarióticas y eucarióticas tienen

diferencias en cuanto a su tamaño y organización interna; las procarióticas comprenden bacterias y cianobacterias (antes llamadas algas verde-azuladas), son células pequeñas, entre 1 y 5 μm de diámetro (micrón = milésima parte de un milímetro) y de estructura sencilla; el material genético está concentrado en una región, pero no hay ninguna membrana que separe esta región del resto de la célula. Las células eucarióticas, que forman todos los demás organismos vivos, incluidos protozoos, plantas, hongos y animales, son muchos mayores, (entre 10 - 50 μm De longitud) y tienen el material genético envuelto por una membrana llamado núcleo. De hecho, el término eucariótico deriva del griego “núcleo verdadero”, mientras que procariótico significa “antes del núcleo”.

De allí, que las células eucarióticas (humanos) tengan las siguientes características:

La célula es una estructura básica y fundamental, ya sea funcional o estructural.

Requiere de macromoléculas para su funcionamiento; entre estas, tenemos los ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, HC.

Las macromoléculas están conformadas por moléculas y esta a su vez por átomos (CH O N P S).

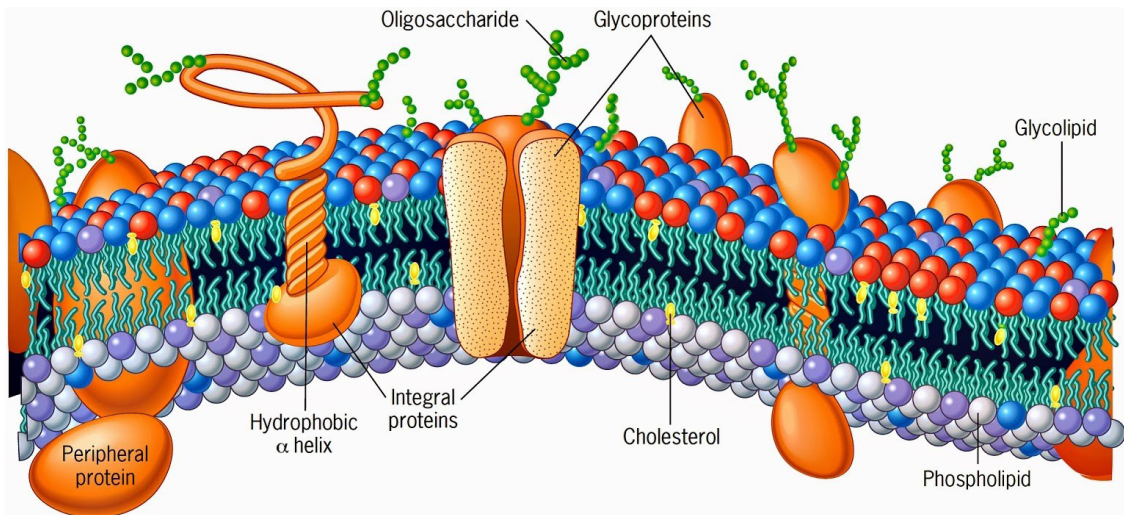
Los átomos a su vez están en forma de iones (calcio, sodio, potasio, cloro)

Las células forman tejidos y estos a su vez forman órganos que conforman los sistemas digestivos, circulatorios, respiratorios, reproductor, nervioso, entre otros.

Las membranas biológicas (MB). - son barrera fisiológica, que deben siempre estar anatómica y funcionalmente normal, para que la célula pueda cumplir correctamente su papel. Son estructuras complejas formadas por lípidos, glúcidos y proteínas, tienen 2 caras (interna, externa) y comprenden a todas las membranas que: recubren a los organelos intracelulares, a las células, al núcleo etc. Constituyendo una verdadera “capa lipídica biomolecular” (Paniagua, R., Nisial, M., Sesma, P., Álvarez, M., Fraile, b., Anadón, R., y Sáez, F. 2007, p. 39).

La membrana celular o citoplasmática es un mediador sofisticado y dinámico entre el citoplasma y su entorno, tiene un grosor de 7.5 a 10 nm (nanómetro= millonésima parte del milímetro) y está formado por:

- 55% Proteínas (funcional principalmente)
- 25% Fosfolípidos (estructural)
- 13% Colesterol (estructural)
- 4% Otros lípidos
- 3% Hidratos de Carbono (estructural y funcional), porcentajes que varían de acuerdo con el tipo de célula y organelos.



https://sites.google.com/site/celulaeucariotaanimal/_/rsrc/1481642771078/proceso---recursos/2-membrana-celular/permeabilidad%20de%20la%20membrana%20plasm%C3%A1tica.jpg

Se dispone en dos capas de lípidos en el cual flotan las proteínas. Sus elementos están en constante proceso de renovación y adaptación. Posee numerosos receptores que le permiten recoger información externa. Las diversas membranas biológicas difieren en su estructura como en sus funciones, pero tienen una serie de características comunes:

1. Son estructuras laminares: de solo 2 moléculas de grosor (60-100 angstrom) que forman espacios cerrados entre compartimientos distintos.

2. Las MB constan principalmente de lípidos, proteínas e iones que regulan la permeabilidad de la membrana, oligosacáridos ubicados en la cara externa y agua.

3. Los lípidos son moléculas pequeñas que tienen una parte hidrofílica y otra hidrofóbica, que en medios acuosos forman bicapas lipídicas que constituyen obstáculos al flujo de las moléculas polares.

4. Ciertas proteínas específicas son mediadoras de funciones características de las MB: las proteínas se las utilizan como

bombas, conductos, receptores transductores de energía y enzimas.

5. Las membranas constituyen asociaciones no covalentes: las moléculas proteicas y lipídicas integrantes se mantienen juntas por efectos de muchas interacciones no covalentes de carácter cooperativo.

6. Las MB son asimétricas: la cara interna y externa son diferentes.

7. Son estructuras fluidas: las moléculas de lípidos difunden rápidamente en el plano de la membrana como también lo hacen las proteínas, a menos que estén ancladas por interacciones específicas. Por el contrario, estos lípidos no se traslocan de un lado a otro de la membrana.

8. La mayoría de las membranas están polarizadas eléctricamente con carga negativa en el interior (-60 milivoltios) por lo tanto, el potencial de membrana desempeña un papel clave en el transporte, en la conversión de energía y en la excitabilidad (Striyer, L., Berg, Jeremy, y Tymoczko, J. 2008).

9. Es altamente especializada, porque

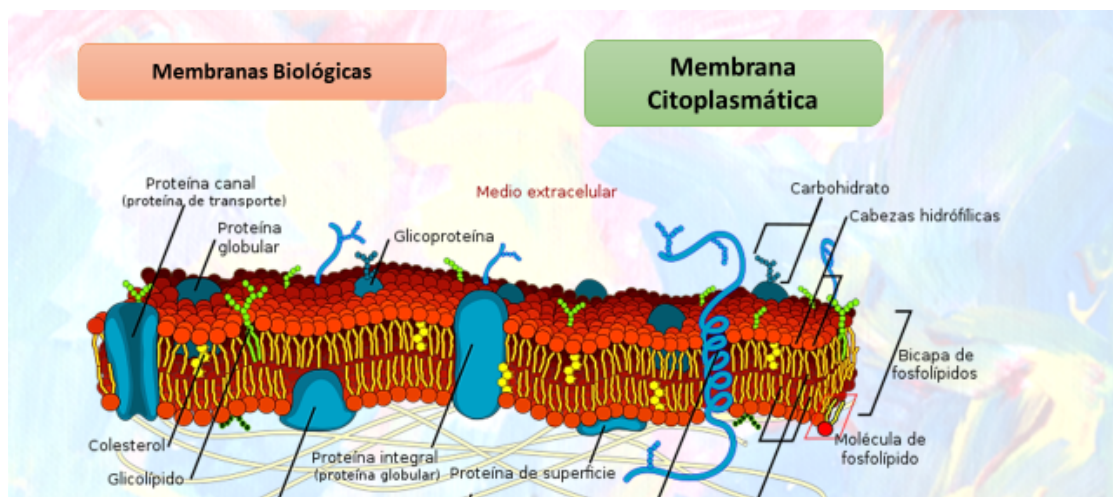
permite el paso de ciertas sustancias en forma selectiva; y es muy compleja, por estar formada por dos componentes principales: bicapa fosfolipídica y proteínas que se encuentran acopladas a la membrana en diferentes formas.

Así, las funciones de la MB son:

- Funciona como barrera semipermeable.
- Produce delimitación y aislamiento de las células y organelos. - permite una protección física y química contra el ambiente.
- Ayuda a la compartimentalización subcelular.
- Transporte controlado de sustancias. - para determinar el medio interno y la homeostasis por medio del transporte selectivo de sustancias a través de poros, canales y transportadores.
- Captación de señales extracelulares y

su ulterior conducción al núcleo celular; así, como la emisión de señales.

- Permite el reconocimiento celular.
- Proveer sitios de anclaje para los filamentos del citoesqueleto o los componentes de la matriz extracelular, lo que permite el mantenimiento de la forma celular.
- Sirve de sitio estable para la catálisis enzimática. - en la membrana existen enzimas importantes que dan lugar a reacciones relacionadas con la biosíntesis de lípidos, el metabolismo de xenobióticos no polares, la fosforilación oxidativa, fotosíntesis etc.
- Provee puertas que permiten el pasaje a través de la membrana.
- Regula la función entre membrana por medio de uniones.
- Permite direccionar la motilidad de la membrana (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 208).

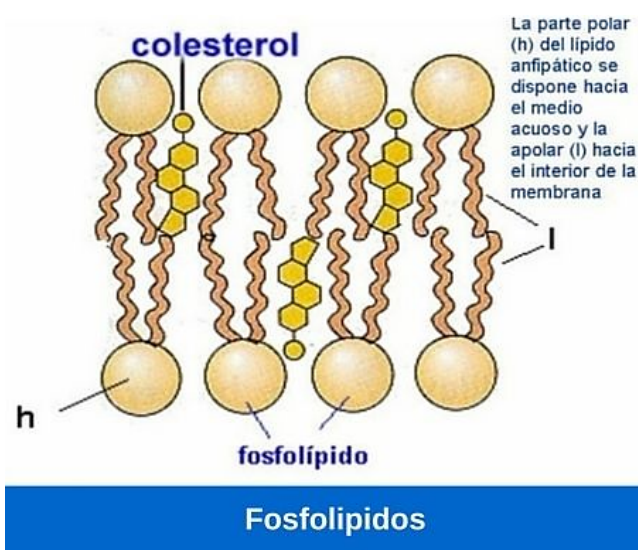


<https://lh3.googleusercontent.com/proxy/t2C7Mz2Fd3cbAPSnaMBai8xrGF9UbpLB5EzXlEhKQE9dOfbrLCx4oosb-T0RShOGkMGBObjEs97nHJovRR6pyEGDuLgRVOlqDJFjP0GWkUEZDrlzcUo>

Composición química de la membrana celular. – “todas las membranas biológicas están constituidas según un modelo único de una doble capa continua de lípidos anfipáticos, en las que están incorporadas las proteínas; además, poseen hidratos de carbono unido a los lípidos o a las proteínas en su cara externa” (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 208). Los componentes químicos más importantes de la membrana celular

son: Lípidos, Proteínas, Calcio (que regula la permeabilidad de la membrana), Oligosacáridos y Agua.

Lípidos: Entre los principales lípidos tenemos: Fosfolípidos, Colesterol y Glucolípidos. Formando una doble capa con sus grupos no polares hidrofóbicos en el centro y los polares hidrofílicos en el exterior en contacto con el medio acuoso; los principales lípidos son:



https://2.bp.blogspot.com/-tup2VQS3FIM/UkB71oSyrII/AAAAAAAAAF0/jArBnPsRMbw/s1600/09_Diapositiva.jpg

Fosfolípidos. -son moléculas fuertemente anfipáticas con un grupo polar hidrofílico en su cabeza y una cola apolar hidrofóbica (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 208); son las moléculas más numerosas de la MC, se presume que por cada 50 lípidos hay una proteína, sin embargo las proteínas por su mayor tamaño representa más o menos el 50-60 % de la masa de MC. Son los componentes lipídicos principales de la membrana. Están formados por: 2 moles de ácidos grasos (16-20 carbonos), 1 mol de Glicerol y 1 mol de ácido fosfórico. Los principales son: Fosfatidilcolina (lecitina); fosfatidilserina; fosfatidiletanolamina

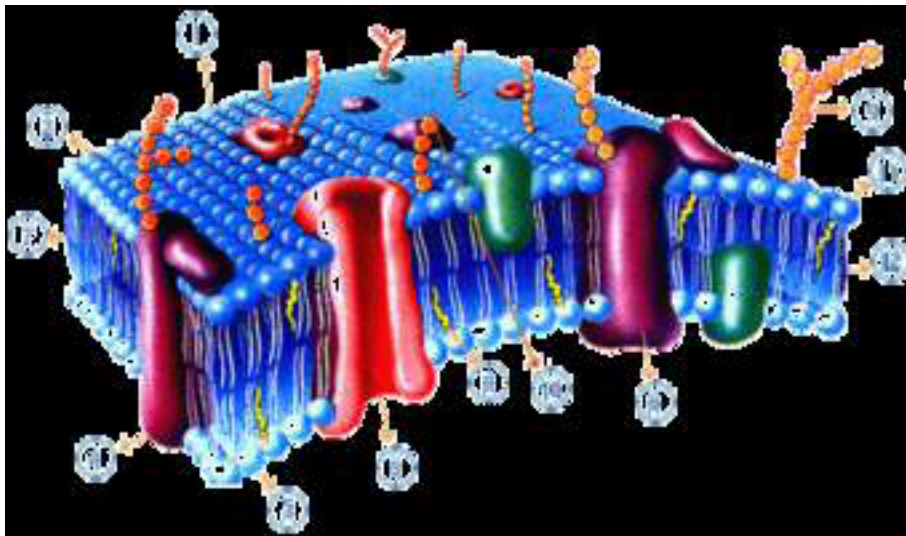
(cefalina), fosfatidilinositol, el fosfatidilglicerol (cardiolipina) y la esfingomielina, la misma que deriva de la esfingosina que al unirse a los ácidos grasos forman ceramida; la esfingomielina cuando se une a los hidratos de carbonos forma glucolípidos complejos (cerebrósidos y gangliósidos). Estos lípidos están distribuidos asimétricamente en la membrana celular; así, en la cara externa existe mayor cantidad de Fosfatidilcolina y esfingomielina; por el contrario, en la cara interna hay más fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina; el fosfatidilinositol se encuentra solo en la cara interna y los glucolípidos solo en la cara

externa (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 208).

Considerando que la membrana tiene alta permeabilidad para las moléculas hidrofóbicas y bajas para las hidrofílicas, los fosfolípidos de la membrana son lípidos anfipáticos; es decir, poseen una parte hidrofóbica no polar y una parte hidrofílica o polar. Esta disposición de la bicapa fosfolipídica mas la presencia de proteínas hace que la bicapa sea **HIDROFILICA** en sus dos superficies, tanto en la citoplasmáticas como en la extracelular gracias a sus grupos polares; además es **HIDROFOBICA** o no polar en su interior, gracias a sus grupos no polares que limita el paso de los lípidos hidrosolubles (acetato, propionato, butirato, CC etc.), los

cuales no pueden disolverse con facilidad en este medio, mientras que las moléculas liposolubles se difunden más fácilmente a través de la membrana citoplasmática. Es decir, que la membrana tiene una alta permeabilidad a las moléculas hidrofóbicas y baja para las moléculas hidrofílicas. (Cooper, G. 2007, pp. 79-84).

Colesterol: se ubica en la capa externa de la membrana celular. Interviene en la estabilidad de la membrana celular, haciendo que ella se vuelva más rígida o flácida de acuerdo con la cantidad de colesterol que posee (Paniagua, R., Nisial, M., Sesma, P., Álvarez, M., Fraile, b., Anadón, R., y Sáez, F. 2007, pp. 42-45).



<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcTCZw8IVntPJ4a-36L3IfF0etkW0mI7FxLReRm-VYMAVcO-nNZdE&usqp=CAU>

Proteínas: el modelo actual de la estructura de la membrana propuesto por Jonathan Singer y Garth Nicholson en 1972, define a la membrana como un mosaico fluido, en el cual las proteínas están insertadas en la doble capa lipídica; así, mientras los fosfolípidos definen la

organización estructural básica de las membranas, las proteínas de membranas desempeñan las funciones específicas de las diferentes membranas celulares. Estas proteínas son anfipáticas y de acuerdo con su ubicación pueden ser: **proteínas Intrínsecas**, Integrales o transmembrana,

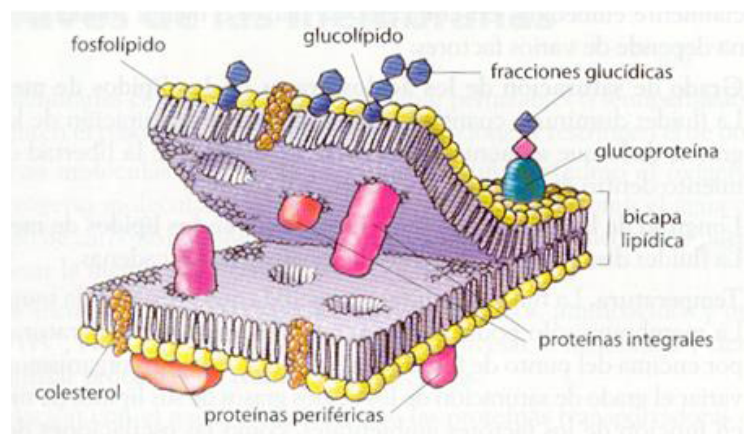
llamadas también Carrier o proteínas transportadoras; atraviesan por completo la doble capa lipídica; por lo tanto, encargadas de la selección de sustancias por transporte activo y pasivo (difusión facilitada). También tenemos a las **proteínas extrínsecas o periféricas** ubicadas por fuera de la bicapa de fosfolípidos (se encuentran solo en la cara externa de la membrana).

Glúcidos. Están en las membranas unidas a las proteínas (glucoproteínas) o a los lípidos (glucolípidos). Por lo general son oligosacáridos ubicados en el lado externo de la membrana; de esta manera, la célula queda recubierta de una capa de HC llamada glucocáliz que representan el 2-10 % del peso de la membrana plasmática y que prácticamente se convierte en la tarjeta de presentación de las células, cuyas funciones son:

- Propiedades inmunitarias, participan

en los procesos de coagulación de la sangre y reacción inflamatoria; los glúcidos unidos a las proteínas del glucocáliz de los glóbulos rojos representan los antígenos propios de los grupos sanguíneos del sistema ABO.

- Protege la superficie de las células de posibles lesiones.
- Confiere viscosidad a la superficie celular, permitiendo el deslizamiento de las células en movimiento como los glóbulos blancos.
- Interviene en el reconocimiento celular etc.
- De protección, recepción, acumulación de minerales, interviene en la formación del citoesqueleto y del tejido conectivo (Sánchez, D., y Trejo, N. 2006, pp. 52-53).



https://www.biologiasur.org/images/stories/la_celula/clip_image263.jpg

La importancia biológica principal de los glúcidos es que actúan como reserva de energía o pueden conferir estructura tanto a nivel molecular (formación de nucleótidos) como a nivel celular, dan soporte a la membrana y el reconocimiento celular,

colaboran con la identificación de las señales químicas de la célula. Los principales glúcidos son los Glucolípidos: formados por ácidos grasos y azúcar entre estos tenemos: cerebrósidos y gangliósidos que interviene en la especificidad celular y tisular,

permitiendo el reconocimiento mutuo entre las células (Paniagua, R., Nisial, M., Sesma, P., Álvarez, M., Fraile, b., Anadón, R., y Sáez, F. 2007, pp. 47-48).

Resumen. – La bioquímica es o constituye la química de la vida (bio= vida; química), que estudia los constituyente bioquímicos de todos los seres vivos, por lo tanto, estudia las reacciones y todos los procesos que se realizan en las células; reacciones que pueden estar afectadas por agentes físicos (temperatura, radiación); químicos (como los medicamentos); biológicos (como las bacterias, hongos, parásitos y virus); estados de hipoxemia, enfermedades hereditarias (hipertensión arterial, diabetes mellitus); enfermedades de tipo inmunológica como las Conectivopatías (LES, artritis reumatoide, miopatías etc.) neoplasias etc. Esta asignatura tiene su importancia en medicina, gracias a sus logros; así, nos ha permitido conocer la composición química de las células, las funciones y estructura de cada organelo intracelular, conocer claramente como ocurren sus reacciones y cómo actúan las diferentes enzimas y hormonas, conocer cómo se produce y se conserva la energía (ATP); conocer la composición química normal y elemental del cuerpo humano, donde el 93% aproximadamente corresponde al carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno etc. Las membranas biológicas, llamadas así porque son afín a todos los organelos y células del cuerpo humano, formadas principalmente por lípidos, proteínas y glúcidos; además, ofrecen a las células y organelos individualidad y aislamiento del entorno, debido a que su composición química es diferente al medio que lo rodea; son estructuras muy complejas y altamente especializadas, lo cual permite mantener ese equilibrio y funcionamiento normal en todas las células.

Entre sus funciones o propiedades tenemos: ser protectora, intercambiar información con su entorno, regular la composición iónica intracelular, generar y recibe impulsos electroquímicos, participar en el transporte de micromoléculas y macromoléculas etc. En cambio, la membrana celular, está considerada como un mosaico fluido, conformado por una bicapa fosfolipídica con proteínas acopladas en la membrana celular. El citoplasma, citosol o sustancia fundamental, es aquella parte de la célula situado entre la membrana y el núcleo, constituido por lípidos, glúcidos oligoelementos y agua; aquí se puede diferenciar al ectoplasma y al endoplasma lugar donde se encuentran la mayoría de los organelos intracelulares como los ribosomas, aparato de Golgi, retículo endoplásmico, lisosomas, mitocondrias etc.

CAPÍTULO 2

Citoplasma: organelos intracelulares y sistema de transporte de membrana.

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 2**



**CITOPLASMA: ORGANELOS
INTRACELULARES Y SISTEMA DE
TRANSPORTE DE MEMBRANA.**



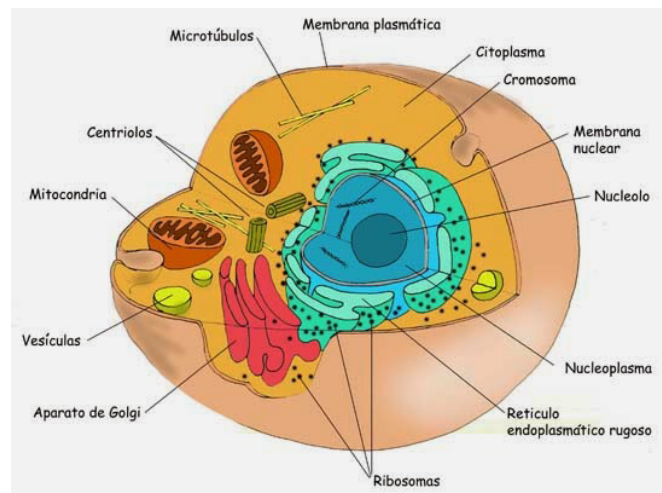
Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo, el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es el citoplasma: citosol, endoplasma y ectoplasma.
- Función del citoplasma.
- Cuáles son los organelos intracelulares: nómbralos.
- Que son el retículo endoplásmico y ribosomas: explique.
- Que es el aparato de Golgi y lisosomas: explique.
- Que son las mitocondrias y el núcleo: explique.
- En que consiste el sistema de transporte de macromoléculas: explique.
- En que consiste la endocitosis y exocitosis.
- En que consiste el sistema de transporte de micromoléculas: explique.
- En que consiste el transporte activo y pasivo.

Introducción y aplicación clínica. – “la mayoría de las células son invisibles al ojo humano; el citoplasma es aquella que le da forma a la célula y está conformada por el citosol, citoesqueleto y organelos, está limitada por la membrana y rodea al núcleo” (Sánchez, D., y Trejo, N. (2006, p. 49). por lo

tanto, es la parte de la célula que se encuentra entre la membrana y el núcleo, está formada por un líquido viscoso y de apariencia homogénea. Su función es albergar los orgánulos celulares y contribuir al movimiento de estos.



https://4.bp.blogspot.com/nrVWx6PbpKk/VNwDq_79kLI/AAAAAAAAAhA/T2JRldsIOg0/s1600/celula%2B_animal_letre-ros.jpg

El citoplasma comprende al citosol, que es una solución acuosa concentrada que engloba numerosas estructuras especializadas y orgánulos. El citosol es la sede de muchos de los procesos metabólicos que se dan en las células (glucólisis, ciclo de las pentosas, gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos etc.) y su composición puede ser proteica y lipoproteína. En una célula eucariota, puede ocupar entre un 50% a un 80% del volumen de la célula. Está compuesto aproximadamente de un 70% de agua, mientras que el resto de sus componentes son macromoléculas principalmente que forman una disolución coloidal. Al ser un líquido acuoso, el citosol carece de forma o estructura estables, si bien, transitoriamente puede adquirir dos tipos de formas, una

forma con consistencia de gel otra de consistencia fluida. Los cambios en la forma del citosol se deben a las necesidades temporales de la célula con respecto al metabolismo y juega un importante papel en la locomoción celular.

En el citosol pueden identificarse dos regiones bien diferenciadas que son:

Ectoplasma o región periférica de la célula, carece de gránulos y es de mayor densidad.

Endoplasma es menos denso y se encuentra más próximo al núcleo, en esta zona se encuentran estructuras u organelos citoplasmáticos.

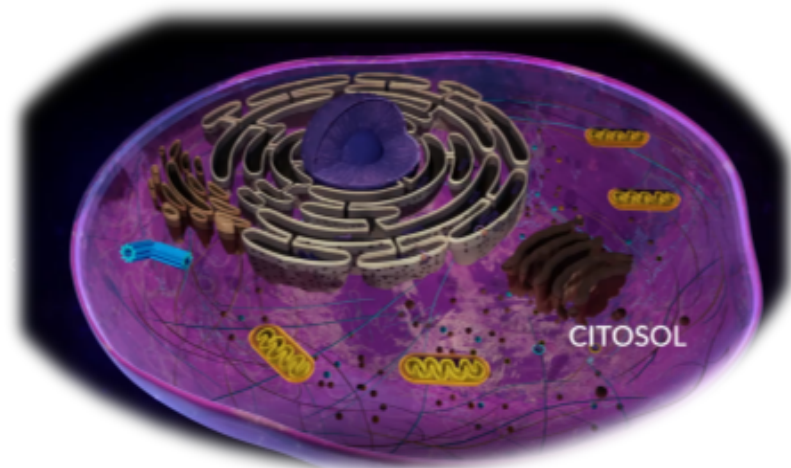
Químicamente está formado por la sustancia fundamental sin estructura aparente, pero que en realidad si posee una

organización molecular particular. En ella se encuentra los siguientes elementos: proteínas, lípidos, glúcidos, oligoelementos y agua.

Las proteínas pueden ser de acuerdo con su forma: globulares y fibrosas; de acuerdo al papel que desempeña: estructurales y

funcionales (la ferritina del enterocito que se encarga de almacenar el hierro alimentario que se absorbe. La actina y la miosina que intervienen en la contracción muscular).

Las grasas más abundantes son los fosfolípidos y los triglicéridos.



https://media4.picsearch.com/is?hOPj31cT7SIR9DpkcT4rhxXS_VcdWjCARrjmP2Eh-8A&height=223

Los glúcidos existen sobre todo los mono y disacáridos, en menor proporción almidones y glucógeno (hepatocito y miocito). Existen células que poseen una mayor cantidad de glúcidos en su citoplasma como: hígado, músculo estriado, cartílago, mucosas etc.

Los oligoelementos encargados de participar en las reacciones químicas intracelulares como el sodio, potasio, cloro, fosfato, bicarbonato. Además, la composición química del líquido intracelular es rica en potasio, magnesio, fosfato y proteínas a diferencia del líquido extracelular que es rico en sodio, cloro, bicarbonato y glucosa (Menoscal A. 2012, pp. 22-23).

La forma de la célula es mantenida por proteínas fibrosas que se encuentran en el

citosol y que en conjunto conforman el citoesqueleto.

El citoesqueleto está formado por **filamentos y túbulos** de diversos tamaños (microtúbulos) que tienen un rol primordial en la división celular.

1.5 Organelos intracelulares. - Son pequeños órganos celulares que poseen organización estructural propia y ordinariamente compleja; en ellos se llevan a cabo actividades bioquímicas específicas importantes que en conjunto producen las características de la vida asociadas con la célula. Entre los más importantes tenemos los siguientes:

Retículo endoplásmico. -Está constituido por un conjunto de membranas que

conforman una red de tubos, canales y vesículas que ocupan todo el citoplasma. Se distinguen dos tipos: retículo endoplásmico rugoso o granular y el liso. Químicamente está compuesto el rugoso por proteínas, el liso por lípidos y glúcidos, los gránulos que lo forman son de ácido ribonucleico (ARN). Ambos tipos se pueden encontrar en el mismo tipo de célula. En su membrana existen enzimas para la síntesis de colesterol y Ac. Grasos. En su interior hay enzimas para el glucólisis anaeróbico. Su función es la de síntesis y almacenamiento, circulación, transporte y sostén mecánico de la célula.

El retículo endoplásmico liso (REL) representa una proporción menor que el rugoso, cuya composición es similar al de la

membrana celular, contiene enzimas para cumplir con su función; siendo el principal sitio de síntesis de lípidos. Además, los fosfolípidos que previene el colapso pulmonar se producen en el REL de las células alveolares o neumocitos II.

El Retículo Endoplásmico Rugoso (RER). -Tiene forma de cisterna o saco aplanado, túbulos y vesículas, su membrana en la parte externa está cubierta de gránulos llamados ribosomas y polisomas. Juega papel importante en la biosíntesis de proteína; así, su membrana es el sitio de producción de todas las proteínas transmembrana, las misma que se secretan por el RE, aparato de Golgi, lisosomas, endosoma, vesículas etc. (Sánchez, D., y Trejo, N. 2006). pp. 61-64).



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f6/Nucleus_ER_golgi.svg/350px-Nucleus_ER_golgi.svg.png
1. Núcleo; 2. Poro nuclear; 3. Retículo endoplásmico rugoso (RER); 4. Retículo endoplásmico liso (REL); 5. Ribosoma en el RE; 6. Proteínas transportadas; 7. Vesículas de transporte; 8. Aparato de Golgi; 9. Cara cis del aparato de Golgi; 10. Cara trans del aparato de Golgi; 11. Cisterna del aparato de Golgi.

Ribosoma. –son organelos que sintetizan proteínas y no están recubiertos por membrana al igual que los centriolos (división celular), cilios y flagelos (movimiento celular). Se la conoce como

corpúsculo de palade o gránulos sintetizadores de proteínas. Son pequeños organelos esféricos que se encuentran unidos al retículo endoplásmico y de manera libre en el citoplasma o en acúmulo y se lo llama

poli ribosomas, estos son ribosomas unidos por una cadena de RNA mensajero.

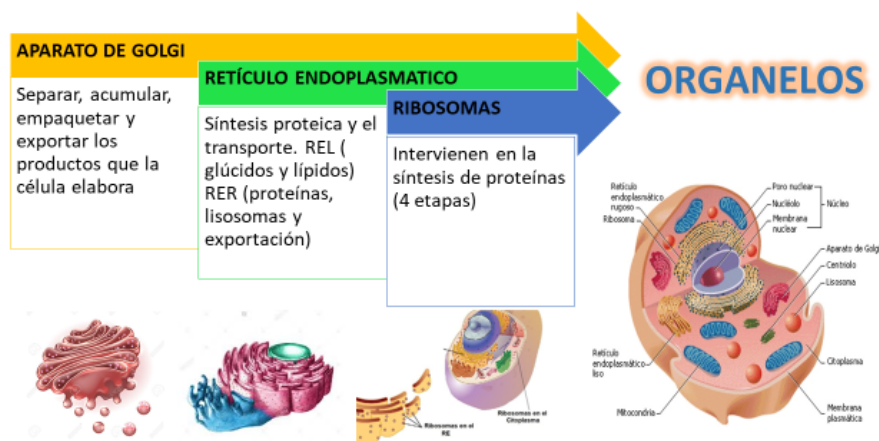
Los ribosomas libres sintetizan proteínas que las células usan para sus necesidades.

Los ribosomas unidos, sintetizan proteínas que serán secretadas por las células y usadas en otras partes del cuerpo. Químicamente está constituido por dos tercios de ácidos ribonucleico (ARN). Su función es la de recepción de aminoácidos, formación del enlace peptídico, síntesis polipeptídica, síntesis proteica (Sánchez, D., y Trejo, N. 2006, pp. 71-72).

Aparato de Golgi. – recubierto por una membrana similar a la membrana celular. Es un conjunto de túbulos y vesículas formadas por grupos de sacos aplanados. Sirve para producir las membranas celulares principalmente la del retículo endoplásmico, químicamente posee lípidos, proteínas y carbohidratos. Su principal función es separar, acumular, empaquetar y eliminar los productos elaborados por la célula, por eso se la conoce como aparato de segregación. Acumulan y concentran sustancias tales como polisacáridos y proteínas (Sánchez, D.,

y Trejo, N. 2006, pp. 77-78).

Lisosoma. - Son estructuras en forma de vesículas delimitadas por membranas que se forman a partir de ácidos grasos y tienen enzimas en su interior; si los lisosomas se rompen se destruye la célula misma, porque las enzimas atacan a sus componentes celulares produciéndose una autólisis. Químicamente contienen enzimas que catalizan el rompimiento de grandes moléculas de grasa, proteínas y ácido nucleico en moléculas más pequeñas, papel que cumplen gracias a numerosas enzimas como: ribonucleasa que hidroliza o ataca el RNA, fosfatasa que hidroliza a los fosfato y moléculas orgánicas, desoxirribonucleasa que ataca al DNA, catepsinas que ataca a las proteínas, lipasa y fosfolipasa que hidroliza a los lípidos y fosfolípidos, glucosidasa que participa en la hidrólisis de los hidratos de carbonos. Estas enzimas tienen como función, digerir los cuerpos extraños que penetran en la célula; de allí, que la autofagia consiste en la eliminación de elementos celulares que se han alterado o dañado en la célula (Sánchez, D., y Trejo, N. 2006, pp. 80-81).



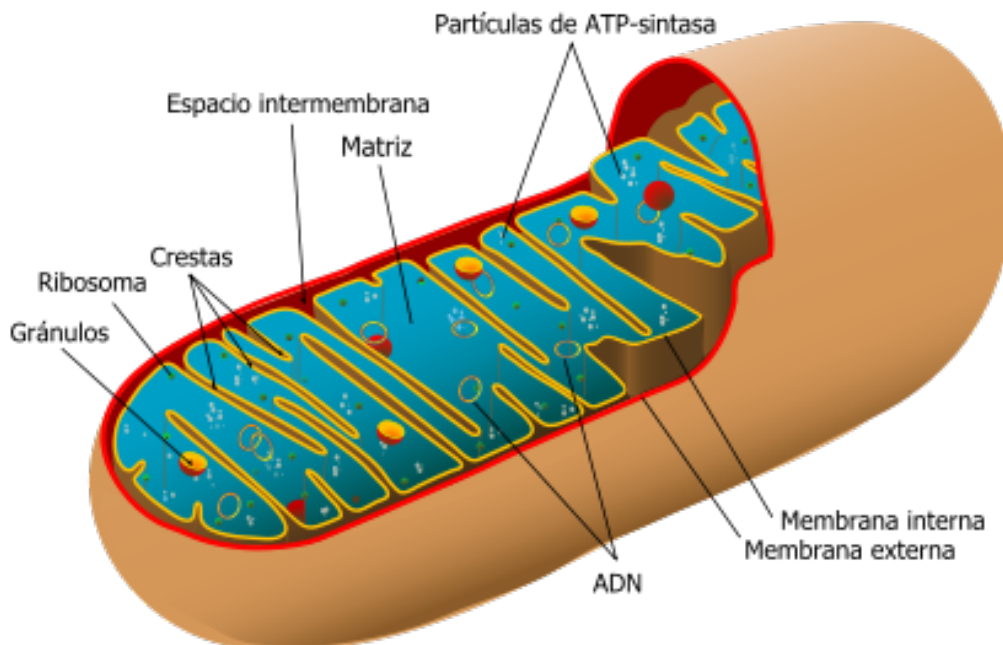
Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019.

Mitocondrias. –son organelo que existen en gran cantidad en las células (excepto en los glóbulos rojos maduros), por lo general existen unas 2000-50000 mitocondrias por célula y juntas ocupan el 25 % aproximadamente del volumen celular (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 206). Se la conoce como Condriomas, son organelos más importantes en la bioquímica, de forma variable: filamentos, bastoncillos o esferas; crecen y se multiplican, son auto reproducibles, autónomas, de vida media variable y con información genética propia, su número es constante en el mismo tipo de célula, consumen el 95 % del oxígeno del cuerpo y producen el 90 % aproximadamente de la energía que utiliza el cuerpo humano. Está formada por dos membranas y una matriz:

Una Membrana Externa lisa y continua

que sirve para englobar el organelo, de alto contenido graso en donde están ubicadas enzimas que participan en el proceso final metabólico de glúcidos, prótidos y lípidos; en donde se produce energía que será captada por el sistema ADP/ATP, por eso las mitocondrias se ubican cerca de las estructuras celulares que necesitan energía.

Una Membrana Interna: se invagina para formar numerosos pliegues denominados crestas mitocondriales, esta se dobla y se extiende en el interior. Es rugosa y posee las enzimas encargadas del transporte de electrones y de la fosforilación oxidativa, es la principal función mitocondrial. Aquí también encontramos a la enzima deshidrogenasa succínica. El espacio intermembranal contiene a las enzimas: carnitina acil transferasa y la adenilatocinasa.



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/3e/Animal_mitochondrion_diagram_es.svg/415px-Animal_mitochondrion_diagram_es.svg.png

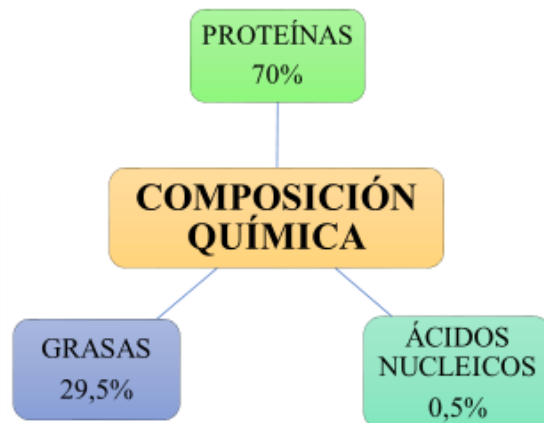
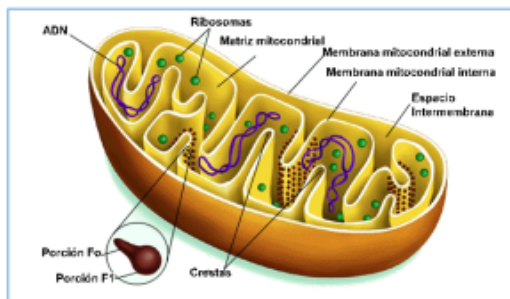
La Matriz Mitocondrial: formada por material homogéneo, denso que contiene enzimas que intervienen en las etapas iniciales de la respiración celular, encargada de la B- oxidación de los Ac. Grasos, del ciclo del ácido cítrico, del ciclo de la urea y de la biosíntesis del grupo HEM. Aquí también se encuentra el DNA y ribosomas para la síntesis de proteínas (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 206). Químicamente están constituida por proteínas 70%, grasas 29,5% y ácido nucleico 0,5%. Además de lípidos, nucleótidos, agua,

iones de Ca^{++} , Na^+ , K^+ , Mg^+ .

Dentro de sus funciones está la de intervenir en el proceso de respiración celular y oxidación de sustancias alimenticias para lograr la energía. Aquí se queman alimentos mediante una reacción química que libera y almacena energía en forma de ATP. También se la conoce como centrales de fuerza o energéticas de la célula, porque lleva a cabo reacciones de oxidación que producen la energía (Cpech. 2014, pp. 47-48).

MITOCONDRIA

Es la fuente de poder químico de las células, se encarga de producir el 90% de la energía corporal.



<https://www.ffis.es/volviendoalobasico/Imagen6.2.jpg>

El núcleo celular. – es una de las características de las células eucarióticas, representa más o menos el 10 % del volumen total de la célula, puede ser central o periférico, esférico u ovoides. Está constituido por tres elementos como son:

1. La envoltura nuclear o carioteca. - es una doble capa porótica que permite la comunicación con el citosol, la parte externa de esta membrana se continua con la

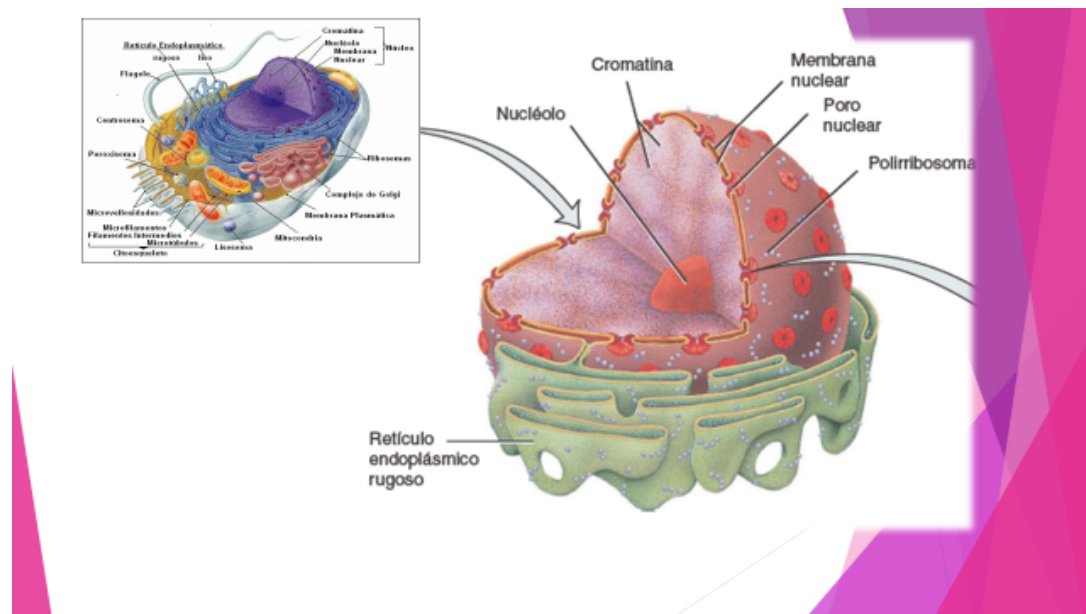
membrana del retículo endoplásmico, su función es separar aislar el material genético del contenido citoplasmático y regular el paso de sustancias a través de ella.

2. Cromatina: constituida por ADN y proteínas básicas (histonas). – el ADN es el principal componente genético de las células y el que lleva la información codificada de una célula a otra y de un organismo a otro. Este ADN no se halla libre; sino, formando

un complejo llamado cromatina.

3. Matriz nuclear: constituida por

proteínas no histónicas y ribonucleoproteínas (Cpech. 2014, pp. 54-59).



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6f/Diagram_human_cell_nucleus_es.svg/300px-Diagram_human_cell_nucleus_es.svg.png

1.6 Sistema de transporte transmembrana. – “las membranas celulares se comportan como membranas semipermeables; es decir, el agua se mueve con mayor facilidad que la mayoría de los solutos y se desplaza hacia donde están más concentrados” (Paniagua, R., Nisial, M., Sesma, P., Álvarez, M., Fraile, b., Anadón, R., y Sáez, F. 2007, p. 52).

El sistema de transporte es un proceso por medio del cual, la célula expulsa de su interior los desechos del metabolismo, también sustancias que sintetiza como hormonas; además, es la forma en que adquiere nutrientes del medio externo gracias a la capacidad de la membrana celular de permitir el paso o salida de manera selectiva de algunas sustancias.

La membrana presenta una permeabilidad selectiva, ya que permite el paso de pequeñas

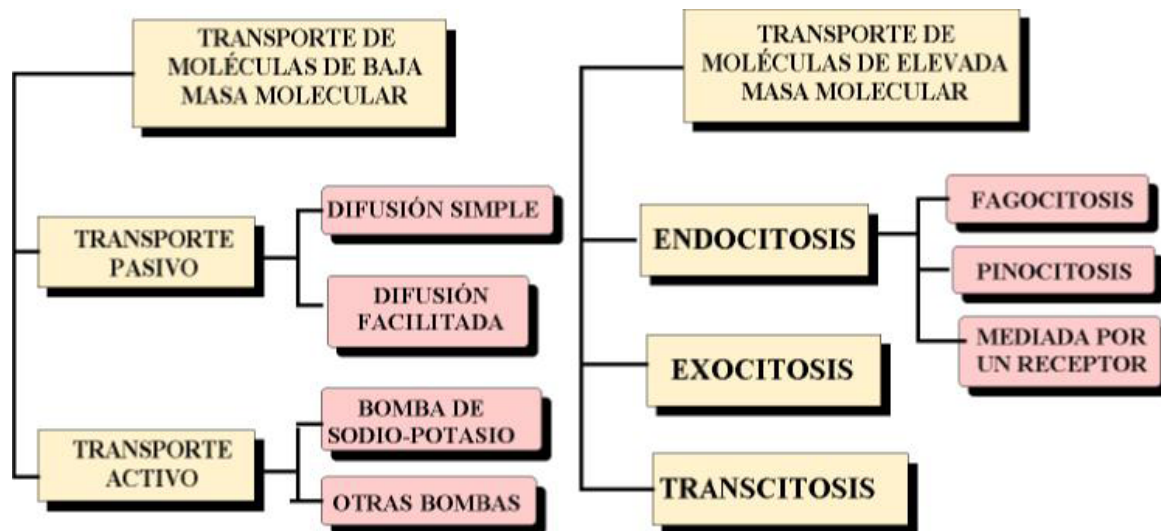
moléculas siempre que sean lipófilas, pero regula el paso de moléculas no lipófilas.

Los principales factores que incluyen en el paso de sustancias a través de la membrana celular son: volumen de la molécula, tamaño de los poros, solubilidad, gradiente de concentración, carga eléctrica, coeficiente de permeabilidad de la sustancia. De esta manera, existen sustancias que pasan rápidamente por la membrana celular y otras como a la glucosa, aminoácidos (aa), ácidos grasos, vitaminas que lo hacen lentamente. Pero debido que son fundamentales para la vida, el organismo o mejor dicho la membrana celular desarrolló un sistema transporte que permite que dichos nutrientes pasen más rápidamente, los mismos que se incluyen en dos categorías:

Transporte de moléculas de bajo peso molecular. - que incluye al transporte pasivo

(ósmosis o simple difusión y difusión facilitada) y el transporte activo (bomba de sodio y potasio y otras).

Transporte de moléculas de alto peso



<https://docplayer.es/docs-images/70/62112812/images/1-1.jpg>

Transporte de moléculas de bajo peso molecular. – aquí, tenemos:

El transporte pasivo. - Es un proceso de difusión de sustancias a través de la membrana y se produce siempre a favor del gradiente; es decir, de donde hay más hacia el medio donde hay menos. “Se lo realiza mediante canales o mediante transportadores” (Paniagua, R., Nisial, M., Sesma, P., Álvarez, M., Fraile, b., Anadón, R., y Sáez, F. 2007, p. 53). Este transporte puede darse por:

Difusión simple. - significa que la molécula puede pasar directamente a través de la membrana. La difusión es siempre a favor de un gradiente de concentración a través de la bicapa lipídica o a través de canales proteicos. Esto limita la máxima concentración posible en el interior de la célula o en el exterior si se trata de un producto de desecho. Así pasa el agua, el O₂,

molecular. – que incluye a los siguientes procesos: endocitosis (fagocitosis, pinocitosis y mediada por un receptor), exocitosis y transcitosis.

N, NH₃, pequeñas moléculas sin carga como el glicerol y la urea, etc. La efectividad de la difusión está limitada por la velocidad de difusión de la molécula, no es específica ni selectiva, es bidireccional y tiene relación directa con la temperatura. Por lo tanto, si bien la difusión es un mecanismo de transporte suficientemente efectivo para algunas moléculas (por ejemplo, el agua), la célula debe utilizar otro mecanismo de transporte para sus necesidades. (Laguna, J. 2002, pp. 313-315). Así, por difusión simple a través de la bicapa lipídica entran moléculas lipídicas como las hormonas esteroideas, anestésicos como el éter y fármacos liposolubles, sustancias apolares como el oxígeno y el nitrógeno atmosférico. Algunas moléculas polares de muy pequeño tamaño, como el agua, el CO₂, el etanol y la glicerina también atraviesan la membrana por difusión simple; la difusión del agua recibe el nombre

de ósmosis. Por difusión simple pero a través de canales de proteínas entran iones como el Na^+ , K^+ , Ca^+ , Cl^- . Las proteínas de canal son proteínas con un orificio o canal interno cuya apertura está regulada por ejemplo, por ligando, como ocurre con neurotransmisores u hormonas que se unen a una determinada región del receptor de la proteína de canal, que sufre una transformación estructural que induce la apertura del canal.

Difusión facilitada: La difusión facilitada utiliza canales (formados por proteínas de membrana) para permitir que moléculas cargadas (que de otra manera no podrían atravesar la membrana) difundan libremente hacia afuera y adentro de la célula. Estos canales son usados sobre todo por iones pequeños tales como K^+ , Na^+ , Cl^- . La velocidad del transporte facilitado está limitada por el número de canales disponibles, mientras que la velocidad de difusión depende solo del gradiente de concentración.

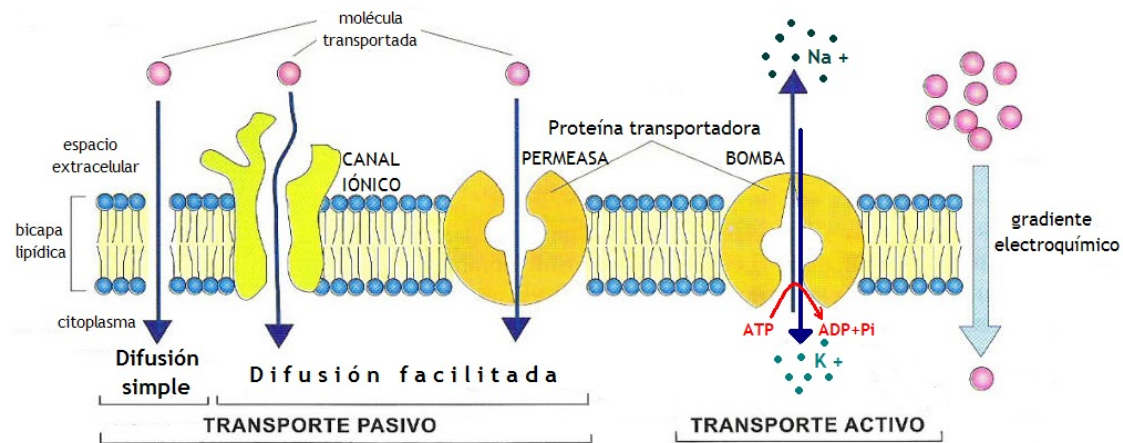
Pero es más rápido que la difusión simple, es a favor de un gradiente de concentración, usan acarreadores o transportadores, tienen alto grado de especificidad debido a la composición química del acarreador por ej. En el intestino delgado, la glucosa y galactosa son rápidamente transportadas, mientras que la manosa no.

La difusión facilitada, puede ser bloqueada por sustancia químicamente similares a los acarreadores por competencia, la DF, no requiere energía. (Laguna, J. 2002, pp. 319-320).

Permite el transporte de pequeñas moléculas polares, como los aminoácidos,

monosacáridos, etc., que al no poder atravesar la bicapa lipídica, requieren que proteínas transmembranas faciliten su paso. Estas proteínas reciben el nombre de proteínas transportadoras o permeasas que al unirse a la molécula a transportar, sufren un cambio en su estructura que arrastra a dicha molécula hacia el interior de la célula.

El transporte activo. - El transporte activo requiere un gasto de energía para transportar la molécula de un lado al otro de la membrana, es el único que puede transportar moléculas contra un gradiente de concentración, al igual que la difusión facilitada el transporte activo está limitado por el número de proteínas transportadoras presentes. Son de interés dos grandes categorías de transporte activo primario y secundario. El transporte activo primario usa energía (generalmente obtenida por hidrólisis de ATP) a nivel de la misma proteína de membrana, produciendo un cambio conformacional que resulta en el transporte de una molécula a través de la proteína. Por ejemplos, transporte activo la bomba de Na/K y la bomba de Ca . La bomba de Na^+/K^+ Requiere una proteína transmembrana que bombea Na^+ hacia el exterior de la membrana y K^+ hacia el interior. Esta proteína actúa contra el gradiente gracias a su actividad como ATP-asa, ya que rompe el ATP para obtener la energía necesaria para el transporte. El transporte activo secundario utiliza la energía para establecer un gradiente a través de la membrana celular, luego utiliza ese gradiente para transportar una molécula de interés contra su gradiente de concentración.



<https://media4.picsearch.com/is?fABKiphLYQdIxdwA7gFIYhXZTE4h3TO8Ni6NHzb9zvs&height=127>

Un ejemplo de ese mecanismo es el siguiente: *Escherichia coli* establece un gradiente de protones (H^+) entre ambos lados de la membrana utilizando energía para bombear protones hacia afuera de la célula. Luego estos protones se acoplan a la lactosa (un azúcar que sirve de nutriente al microorganismo) a nivel de la lactosa-permeasa (otra proteína de transmembrana), la lactosa permeasa usa la energía del protón moviéndose a favor de su gradiente de concentración para transportar la lactosa dentro de la célula. Este transporte acoplado en la misma dirección a través de la membrana celular se denomina cotransporte ("symport"). *Escherichia coli* utiliza este tipo de mecanismo para transportar otros azúcares tales como ribosa y arabinosa, como también numerosos aminoácidos. (Laguna, J. 2002, pp. 320-321).

Por este mecanismo, se bombea $3 Na^+$ hacia el exterior y $2 K^+$ hacia el interior. De hecho, todas las células animales gastan más del 30% del ATP que producen (y las células nerviosas más del 70%) para bombear estos iones.

Murray, R., y et al. Expresan que la ATPasa

es un ejemplo muy importante de transporte activo primario, mientras que los sistemas dependientes de sodio son ejemplos de transporte secundario que depende del gradiente producido por otro sistema. Así, la inhibición de la bomba Na, K ATPasa en las células también bloquea la captación (dependiente de sodio) de sustancias como la glucosa (p. 415).

Además, Koolman, J., y Rohm, K. 2012, señalan en relación con transporte activo primario, "que la enzima transportadora une en primer lugar su carga a una cara de la membrana y que, por medio de una fosforilación dependiente del ATP, se produce un cambio de conformación que libera esa carga del otro lado de la membrana; también es posible un transporte no espontáneo mediante el acoplamiento con otro proceso libre de transporte llamado transporte activo secundario" (p. 210).

Diferencias y semejanzas entre difusión facilitada y transporte activo:

Semejanzas: los dos usan proteínas transportadoras y tienen especificidad por: iones, azúcares, aminoácidos, tienen un sitio

de unión específico para el soluto. El transportador es saturable de modo que un índice de transporte máximo (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 415).

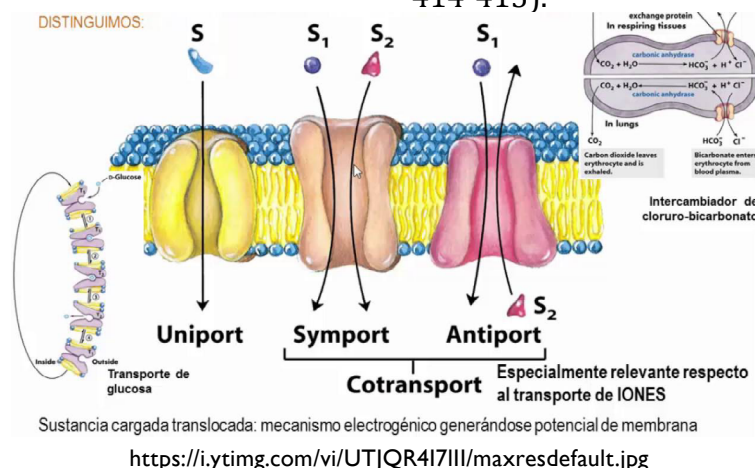
Diferencias: la difusión facilitada es bidireccional a favor de un gradiente de concentración y no requiere energía. En cambio, el transporte activo es unidireccional en contra de un gradiente de concentración y requiere de energía (Laguna, J. 2002, pp. 320-322).

Clasificación de los sistemas de transportes según la dirección y el número de moléculas que transportan. - Se los clasifica en:

Uniportador: que permite el transporte de una molécula y en una sola dirección.

Simportador: permite el transporte de dos moléculas ambas en la misma dirección.

Antiportador: permite el paso de dos moléculas, una en una dirección y la otra en sentido contrario (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, pp. 414-415).



Modelo de sistema de transporte. - entre estas tenemos:

Traslocasas: (permeasas, acarreadores, porteros) son proteínas de transporte integrales que llevan a uno y otro lado de la membrana diferentes sustancias sin que estas cambien su naturaleza química durante la traslocación.

Canales glicoproteicos: son proteínas que se abren para permitir el paso de ciertas sustancias. La actividad de estos canales es regulada por estímulos intra o extracelulares como otros iones o por neurotransmisores que tienen la capacidad de abrir temporalmente las compuertas de estos

canales. De acuerdo al estímulo que se encarga de abrir o cerrar la compuerta del canal, pueden ser de dos tipos:

Canales de compuertas con ligandos: donde una molécula específica se une a un receptor, lo que permite que el canal se abra; y **canales de compuerta de voltaje;** que se abren o cierran ante un cambio en el potencial de la membrana celular.

El canal, puede permitir el paso de una sola sustancia (específico) o puede dejar pasar a varias sustancias (inespecífico) esto depende del tamaño, configuración y carga eléctrica del canal y de la sustancia (Alberts, B., y et al. 1996, pp. 541-587).

Fármacos inhiben los transportadores en el músculo. - entre ellos tenemos: El verapamilo, diltiazem y nifedipino, que inhiben los canales de calcio dependiendo del voltaje, estos fármacos se utilizan como antihipertensivo para inhibir el aumento de la concentración citoplasmática de calcio y de esta manera disminuir la fuerza de contracción muscular. En cambio, los glucósidos como la digoxina aumentan la fuerza de contracción del músculo cardiaco y se usa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, actúan inhibiendo la Na/K ATPasa que genera el gradiente de concentración de sodio, empleado para impulsar la salida de Ca⁺ por el antiportador Na/Ca. Los venenos de serpientes inhiben los canales de sodio dependiendo del voltaje. Igualmente ocurre con la lidocaína (anestésico) que se lo utiliza como anestésica local y anti arrítmico. La inhibición de los canales de sodio reprime la transmisión de la señal de despolarización (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 95).

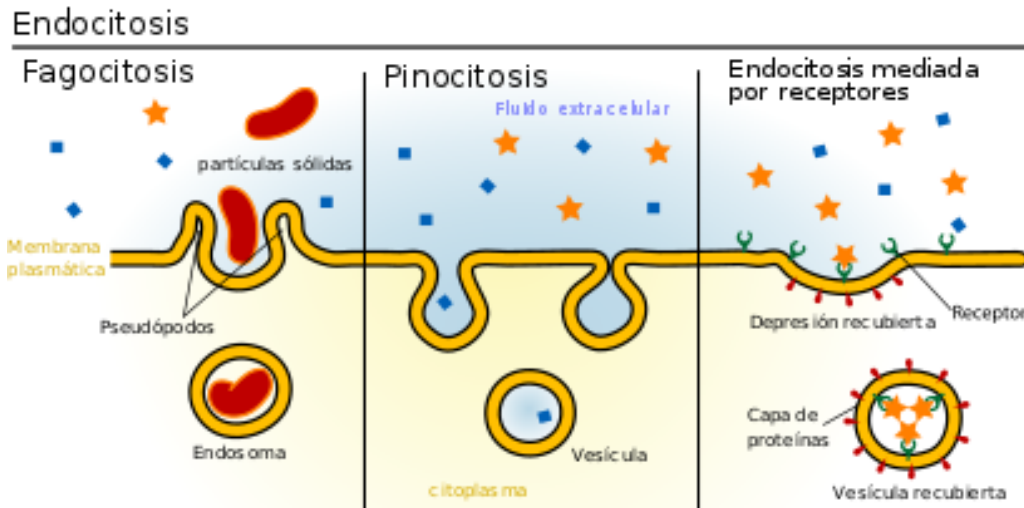
Transporte de moléculas de elevada masa molecular o transporte grueso. -Algunas sustancias más grandes como polisacáridos, proteínas etc., cruzan las membranas plasmáticas mediante varios tipos de transporte grueso. Para el transporte de este tipo de moléculas existen tres mecanismos principales: endocitosis,

exocitosis y transcitosis. En cualquiera de ellos es fundamental el papel que desempeñan las llamadas vesículas revestidas. Estas vesículas se encuentran rodeadas de filamentos proteicos llamados clatrina.

Endocitosis. - Es el proceso por el que la célula capta partículas del medio externo mediante una invaginación de la membrana en la que se engloba la partícula a ingerir. Se produce la estrangulación de la invaginación originándose una vesícula que encierra el material ingerido. Según la naturaleza de las partículas englobadas, se distinguen diversos tipos de endocitosis: (Cooper, G. 2007, p. 510).

Pinocitosis. - En este proceso la sustancia a transportar es una gotita o vesícula de líquido extracelular y moléculas disueltas en ellas como por ejemplo proteínas. No se forman pseudópodos, sino que la membrana se repliega creando una vesícula pinocítica. Una vez que el contenido de la vesícula ha sido procesado, la membrana de la vesícula vuelve a la superficie de la célula.

De esta forma, hay un tráfico constante de membranas entre la superficie de la célula y su interior. Implica la ingestión de líquidos y partículas en disolución por pequeñas vesículas revestidas de clatrina. (Laguna, J. 2002, p. 315).



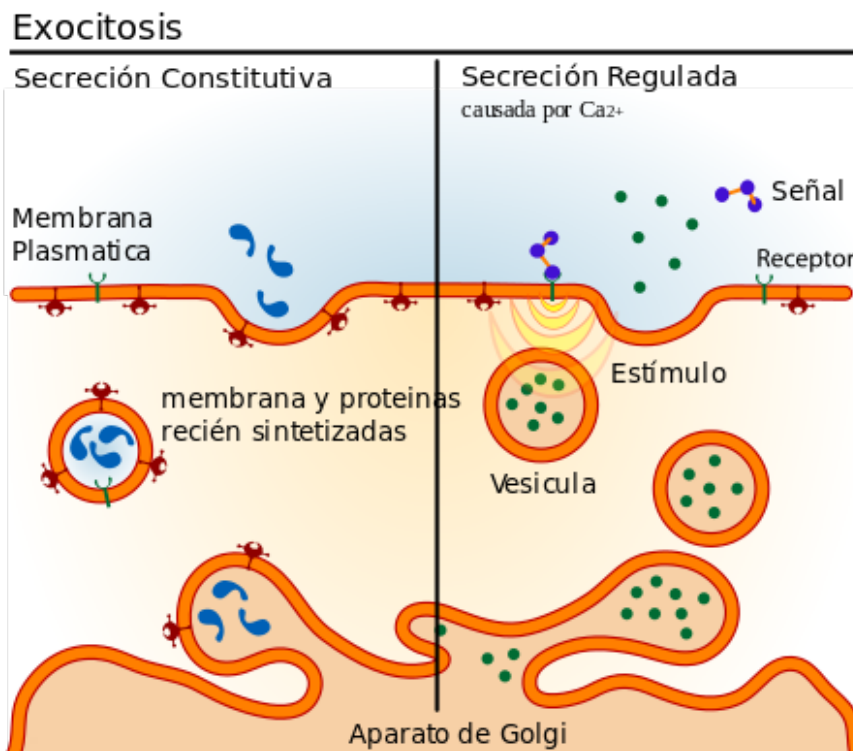
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/39/Tipos_de_endocitosis.svg/300px-Tipos_de_endocitosis.svg.png

Fagocitosis. - Se forman grandes vesículas revestidas o fagosomas que ingieren microorganismos, restos celulares o células que han muerto por apoptosis, bacterias, virus y cuerpos extraños. En este proceso la célula crea unas proyecciones de la membrana y el citosol llamadas pseudópodos que rodean la partícula sólida. Una vez rodeada, los pseudópodos se fusionan formando una vesícula alrededor de la partícula llamada vesícula fagocítica o fagosoma. El material sólido dentro de la vesícula es seguidamente digerido por enzimas liberadas por los lisosomas. Los glóbulos blancos constituyen el ejemplo más notable de células que fagocitan bacterias y otras sustancias extrañas como mecanismo de defensa (Laguna, J. 2002, p. 315).

Endocitosis mediada por un receptor. - Es un mecanismo por el que sólo entra la sustancia para la cual existe el correspondiente receptor en la membrana. Este es un proceso similar a la pinocitosis, con la salvedad que la invaginación de la

membrana sólo tiene lugar cuando una determinada molécula llamada ligando, se une al receptor existente en la membrana. Una vez formada la vesícula endocítica, esta se une a otras vesículas para formar una estructura mayor llamada endosoma. Dentro del endosoma se produce la separación del ligando y del receptor. Los receptores son separados y devueltos a la membrana, mientras que el ligando se fusiona con un lisosoma siendo digerido. (Cooper, G. 2007, p. 511).

Exocitosis. - Es el mecanismo por el cual las macromoléculas contenidas en vesículas citoplasmáticas son transportadas desde el interior celular hasta la membrana plasmática para ser vertidas al medio extracelular. Esto requiere que la membrana de la vesícula y la membrana plasmática se fusionen para que pueda ser vertido el contenido de la vesícula al medio. Mediante este mecanismo las células son capaces de eliminar sustancias sintetizadas por la célula o sustancias de desecho.



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/16/Exocytosis_types.svg/300px-Exocytosis_types.svg.png

En toda célula existe un equilibrio entre la exocitosis y la endocitosis, para mantener la membrana plasmática y que quede asegurado el mantenimiento del volumen celular.

Transcitosis. - Es el conjunto de fenómenos que permiten a una sustancia atravesar todo el citoplasma celular desde un polo al otro de la célula. Implica el doble proceso endocitosis-exocitosis. Es propio de células endoteliales que constituyen los capilares sanguíneos, transportándose así, las sustancias desde el medio sanguíneo hasta los tejidos que rodean los capilares.

Caso clínico: Cistinosis. - Un niño de 18 meses de edad, se presenta en la consulta con poliuria, retraso en el crecimiento y un episodio de deshidratación grave. La prueba de la tira reactiva de la orina muestra glucosuria y proteinuria. El resto de las

determinaciones bioquímicas revelan aminoaciduria y fosfaturia generalizadas.

Comentario.- se trata de una presentación clásica de una cistinosis infantil causada por la acumulación de cistina en los lisosomas debido a un defecto de la cistinosina (proteína de transporte lisosomal), la cistina es poco soluble y se forman precipitados cristalinos en las células de todo el organismo; en la sobre carga de cistina, las células renales presentan agotamiento de ATP y causa desequilibrios de electrolitos y pérdida de metabolitos, a pesar del tratamiento el paciente presenta insuficiencia renal en la adolescencia (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 89).

Difusión en la fase lipídica. - Como ya se mencionó anteriormente la membrana celular es una especie de mosaico con zonas hidrofílicas y lipofílicas, lo cual permite que

por una sencilla difusión en esas zonas ciertas sustancias la atraviesen. Pero hay casos en que la membrana celular se ve obligada a un cambio (fluidez) estructural o configuración, que permite que cierto tipo de fosfolípido “dominen” o se acumulen en determinadas zonas de la membrana; esto permitirá, un mayor contacto con la sustancia que se quiere transportar y así podrán ser trasladadas con mayor rapidez hacia el citoplasma.

Caso clínico: Enfermedad de Hatnup.

- A su regreso de unas vacaciones, un niño de 3 años de edad presenta lesiones cutáneas pelagroides en la cara, cuello, antebrazos y zonas dorsales de las manos y piernas. Su piel esta escamosa, rugosa e hiperpigmentada. El niño llega al médico con cefalea y debilidad. el análisis de orina muestra una intensa hiperaminoaciduria de aminoácidos neutros monoamino-monocarboxilicos (alanina, serina, treonina, asparagina, glutamina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, histidina, y citrulina).

Comentario. - estos aminoácidos comparten un transportador común que se expresa solo en el borde luminal de las células epiteliales de los túbulos renales y en el epitelio intestinal. La dermatitis pelagroides y las manifestaciones neurológicas son similares a las observadas en la deficiencia nutricional de niacina. La enfermedad se trata con nicotinamida (vit. B3 también llamada niacina o ácido nicotínico) oral y aplicación local de protectores solares (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 89).

Permeasas y Transportadores. - Algunas

sustancias (glúcidos) logran pasar la membrana celular valiéndose de ciertos transportadores llamados permeasas, que son proteínas intrínsecas o extrínsecas que llevan a las moléculas de una cara a otra de la membrana.

Para esto las permeasas necesitan de energía que le permite el enfrentamiento de la sustancia con el citoplasma y la liberación hacia él.

Ionóforos. - Son aquellas moléculas que tienen la capacidad de ligar iones y hacerlos atravesar la capa fosfolipídica de la membrana celular, existen dos modelos de este tipo de transporte: el de canal y el de naveta. Los antibióticos peptídicos actúan como ionóforos y aumentan la permeabilidad de las membranas a iones específicos, los efectos bactericidas de los ionóforos se atribuyen a trastornos de los sistemas de transporte de iones de la membrana bactericida permitiendo el movimiento neto de iones solo a favor de su gradiente de concentración (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 88).

Velocidad de Transporte de las Sustancias. - la velocidad de penetración de una molécula a través de la membrana celular (permeabilidad) varía ampliamente entre las diferentes moléculas. Así, una molécula atraviesa más rápidamente cuando menor es su tamaño y mayor su solubilidad en lípidos en comparación con la solubilidad del agua; de tal manera, que la membrana celular deja pasar con facilidad moléculas pequeñas no polares como el O₂, N₂, benceno; y moléculas pequeñas polares sin carga eléctrica como el H₂O, urea, glicerol, CO₂.

Por lo tanto, será más impermeable a los iones, aa, HC, AG (Paniagua, R., Nisial, M., Sesma, P., Álvarez, M., Fraile, b., Anadón, R., y Sáez, F. 2007, p. 52). Gracias a los sistemas de transporte anteriormente citados, por las características bioquímicas de la membrana celular y de la sustancia que se quiere transportar; es que, ellas la atraviesan a diferente velocidad así:

- Muy Rápido: los gases como el CO₂ y el O₂.
- Rápido: el Agua.
- Lenta: Glucosa, Ácidos Grasos, vitaminas.
- Muy Lentamente: Ácidos, Bases y Electrolitos.

Es obvio entender que la función celular normal requiere de la exigencia de una membrana normal; si existen alteraciones específicas de la membrana celular que impida el flujo normal de moléculas determinadas, se producirán enfermedades. Por ejemplo; la carencia en la membrana celular del transportador específico de yoduros, producirá el bocio congénito. La endocitosis anormal de la lipoproteína LDL, conducirá hipercolesterolemia. Existen ciertos medicamentos digitálicos utilizados en la insuficiencia cardiaca porque aumenta la fuerza de la contracción del corazón. Dichos digitálicos actúan inhibiendo a la ATPasa del sodio y potasio y al bloquearse la bomba de sodio impiden que el Na sea expulsado de la célula provocando un aumento en la concentración intracelular de

Na, como este Ion no puede intercambiarse con el potasio extracelular como normalmente ocurre, se intercambia con el Calcio extracelular por un proceso antiportador, produciendo aumento de calcio intracelular en el miocito cardiaco, provocando un aumento de la fuerza de la concentración del corazón.

Caso clínico: Enfermedad de Menkes y Wilson. - La primera se caracteriza por un pelo anormal e hipo pigmentado, facies característica, degeneración cerebral, defectos vasculares y del tejido conjuntivo y muerte hacia los 3 años de edad. Aquí hay un defecto en una P-ATPasa transportadora de cobre que se expresa en todos los tejidos excepto en el hígado, el cobre entra en las células intestinales, pero no es transportado más allá, lo que causa la aparición de una deficiencia grave, un tratamiento eficaz es la administración de cobre-histidina subcutáneamente. El gen en la enfermedad de Wilson también codifica una P-ATPasa transportadora de cobre y es idéntica en un 60% a la de Menkes, se expresa en el hígado, riñón, placenta. Se caracteriza por la falta de incorporación del cobre en la ceruloplasmina hepática y la no eliminación del cobre desde el hígado hacia la bilis, lo que causa su acumulación tóxica en hígado, riñón, cerebro y córnea, en la edad adulta presentan cirrosis hepática, lesiones neurológicas progresivas, se los trata con quelantes como penicilamina y/o también con zinc oral (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 92).

Resumen. – La mayoría de las propiedades de permeabilidad de la membrana están determinadas por las proteínas de transporte, que son proteínas de membranas integrales. El transporte mediado por proteína es un proceso saturable con una elevada especificidad de sustrato. La difusión facilitada está catalizada por unos transportadores que permiten el movimiento de iones y moléculas a favor de su gradiente de concentración ; en cambio el transporte en contra de un gradiente o activo requiere energía .el transporte activo primario está catalizado por unas ATPasa que utilizan la energía producida por hidrólisis del ATP, el transporte activo secundario utiliza gradientes electroquímicos de Na y H, o bien el potencial de membrana producido por los procesos de transporte activo primario. Los uniportadores, simportadores y anti portadores son ejemplo de transporte activo secundario. Numerosos sustratos como iones, nutrientes, pequeñas moléculas orgánicas que incluyen fármacos, péptidos y las proteínas son transportadas por diversos transportadores. Todos estos transportadores son indispensables para la homeostasis.

La expresión de grupos de transportadores únicos es importante para funciones celulares específicas, como las contracciones musculares y la absorción de iones por parte de las células epiteliales intestinales, la resorción de los nutrientes de las células renales y la secreción de ácido por parte de las células parietales gástrica.

CAPÍTULO 3

Enzimología: clasificación, reacciones redox e importancia médica

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”



Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que son las enzimas; cuales sus características.
- Describir las características de las reacciones enzimáticas desde el punto de vista de la energía libre, el equilibrio y la cinética.
- Explicar la estructura y la composición de las enzimas, coenzimas, cofactores, grupo prostéticos y los estados que afectan a las reacciones enzimáticas.
- Que son las lisozimas e isoenzima.
- Describir la cinética enzimática.
- Describir los elementos de la estructura enzimática sobre su especificidad de sustrato y su actividad catalítica.
- Como se clasifican las enzimas.
- Conocer y diferenciar los principales tipos de inhibición enzimática.
- Cuál es la utilización terapéutica de los inhibidores enzimáticos y la utilidad diagnóstica de los análisis clínicos enzimáticos.
- Que son las reacciones Redox, oxidación y reducción e importancia bioquímica.

Introducción y aplicación clínica. -

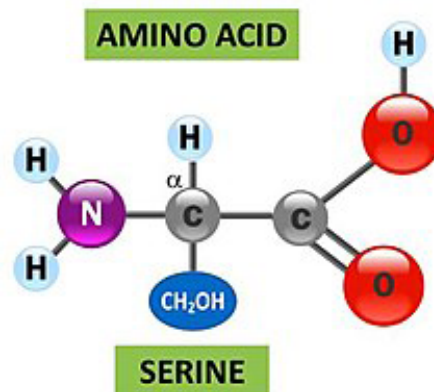
Todas las funciones que realizan los seres vivos, tienen su fundamento en un número extraordinario de reacciones bioquímicas, que se agrupan de manera funcional y dan lugar a los procesos biológicos encargados de mantener, desarrollar y perpetuar a cada individuo (Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, p. 255).

“Una sustancia que acelera una reacción química y que no es un reactivo se llama **catalizador**. Los catalizadores de las reacciones bioquímicas que suceden en los organismos vivos se conocen como **enzimas**. Estas generalmente son proteínas, aunque algunas moléculas de ácido ribonucleico (ARN) también actúan como enzimas” (Khanacademy. (2017). Las enzimas son polímeros biológicos que catalizan las reacciones químicas que hacen posible la vida tal como la conocemos, la presencia y almacenamiento de un conjunto completo y equilibrado de enzimas son esenciales para la desintegración de nutrientes a fin de que proporcionen energía, la misma que sirve para la construcción químicos de proteínas, DNA, membranas, células, tejidos y para impulsar la motilidad celular, funciones neurales y la contracción muscular (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 51).

Las reacciones que se producen en nuestro organismo se realizarían lentamente si no fuera por la existencia de las Enzimas, que se encargan de acelerar su velocidad en 10.000 - 100.000 veces más; de tal manera, que casi todas las funciones biológicas se realizan gracias a reacciones químicas catalizadas por catalizadores biológicos llamadas enzimas (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 59). Las enzimas solo pueden acelerar reacciones bajo condiciones fisiológicas (37 grados centígrados y pH normal).

“Los biocatalizadores son sustancias biológicas encargadas de acelerar las reacciones y casi todos los biocatalizadores son enzimas; es decir, proteínas con efecto catalítico; así mismo existen ácidos ribonucleicos con capacidad catalítica llamados ribozimas (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p72). Un catalizador incrementa la velocidad de la reacción, pero sin cambiar el mismo durante el proceso (Devlin, T. 2004, p. 414).

A las enzimas se las define como catalizadores orgánicos de naturaleza proteica, que permiten a las células acelerar o graduar sus reacciones. Constituyen el más grande y especializado grupo de proteínas, tienen en su carbono alfa, un grupo amino y otro carboxilo.



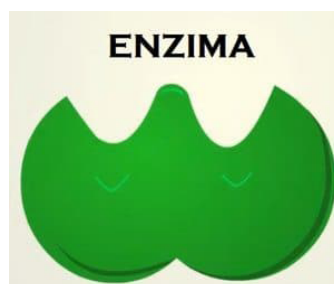
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/7b/Aminoacidos-biologia.jpg/220px-Aminoacidos-biologia.jpg>

NH₂-C-COOH

Son anfóteros; es decir, pueden actuar como ácido o como base; además vale recordar que también existen catalizadores no enzimáticos como los ácidos nucleicos y catalizadores no proteicos o inorgánicos como H, OH, iones metálicos etc. (Menoscal, A. 2012, p. 40). La regulación de las reacciones enzimáticas permite al metabolismo adaptarse rápidamente a los cambios; aunque casi todas las enzimas son proteína, algunas moléculas de ácido ribonucleico (ribozimas) presentan también actividad catalítica y según el análisis del

genoma humano, se estima que aproximadamente una cuarta parte de los genes humanos codifican enzimas que catalizan reacciones enzimáticas (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 59).

Además de servir como catalizadores para todos los procesos metabólicos, su impresionante capacidad catalítica, especificidad para sustratos y estereo especificidad permiten a las enzimas desempeñar funciones claves en otros procesos relacionado con la salud y bienestar de los seres humano.



<https://mundoasistencial.com/mundoasistencial/wp-content/uploads/2017/03/enzima.jpg>

La estereo especificidad absoluta de enzimas es valiosa para uso como catalizadores solubles o inmovilizados para reacciones específicas en la síntesis de un fármaco o antibiótico. Las enzimas tienen

importancia en la producción de productos alimenticios para los humanos; así, la proteasa quimosina (renina) se la usa en la producción de queso, mientras que la lactasa es empleada para eliminar lactosa de la leche

y beneficiar a quienes sufren intolerancia a la lactosa por deficiencia de esta enzima hidrolítica (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 51).


Características de las enzimas: Las enzimas tienen características muy importantes que le permiten realizar sus actividades; así, tenemos:

- Las enzimas son catalizadores orgánicos que no son afectados por la reacción que catalizan.
- Las enzimas catalizan la formación o rotura de enlaces covalentes
- Su elevada especificidad es su mayor característica.
- Actúan en baja concentración; de tal manera que no necesitan altas cantidad de ellas para realizar la acción de manera eficiente.
- No sufren modificaciones durante la reacción; su composición y forma no son transformadas en ninguna parte de la reacción, se recuperan intactas.
- No afectan el equilibrio de la reacción, pero si su velocidad, debido a que su trabajo es catalizar la reacción.
- Son sumamente específicas; tienen un trabajo específico y solo son usadas para ello, su actividad está regulada y actúan en el mismo lugar donde se segregan.
- Son moléculas estrictamente proteicas; son proteínas globulares que regulan la mayor parte de las reacciones metabólicas de los seres vivos;
- Las enzimas sufren desnaturalización, son termolábiles, anfóteras, no dializan y sufren saturación.
- Actúan a una determinada temperatura y pH.
- Pueden actuar a nivel intracelular o extracelular dependiendo de la reacción.
- Son solubles en agua y tienen gran solubilidad en los líquidos corporales.
- Pueden ser activadas o inactivadas de modo irreversible por otras enzimas.
- La mayoría de las enzimas necesitan una coenzima, las cuales van a funcionar como reactivos en la transferencia de grupos. Muchas coenzimas se derivan de vitaminas B y del monofosfato de adenosina (AMP).
- Las enzimas pueden encontrarse en organelos específicos (Arias, Z. 2011).

ENZIMAS

Características:

- Naturaleza proteica
- Poseen acción específica con respecto al sustrato y catalizan determinada reacción.
- Algunas necesitan para poder actuar otro elemento no proteico llamado "cofactor".
- Actúan a un determinado pH (7.40) y temperatura (37°C)
- Son termolábiles y anfóteras



https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcRTe0TqvdBgdQQsiPqeWvXDJQE7MHaSDsYW5D-y9PML0T_GeCrum&usqp=CAU

Energía de activación: Esta la podemos definir como la cantidad mínima de energía necesaria para que se inicie una reacción química que termina convirtiendo una sustancia en un producto. Las energías de activación son barreras energéticas para las reacciones químicas, estas barreras son cruciales para la propia vida. Sin tales barreras energéticas las macromoléculas complejas revertirían espontáneamente a formas moleculares muchos más sencillas. No podrían existir ni las estructuras complejas y altamente ordenadas ni los procesos metabólicos que tienen lugar en cada célula. Las enzimas son moléculas que están para disminuir la energía de activación de las reacciones necesarias para la supervivencia celular. En las células vivas un incremento del calor aceleraría igualmente todas las reacciones metabólicas, pero muy pronto las proteínas se desnaturalizarían, perderían su funcionalidad y aparecerían otros efectos destructivos.

Formación de un complejo enzima-sustrato: Las enzimas controlan las reacciones bioquímicas ofreciendo un entorno tridimensional a los reactivos sobre los que actúan. Todas las enzimas poseen un sitio denominado sitio activo, donde tiene lugar su acción catalítica. El concepto de sitio activo de una enzima corresponde a una depresión o hendidura relativamente pequeña que posee la geometría y distribución de cargas (positivas y negativas) para unirse específicamente y en forma complementaria a un determinado sustrato, (este sitio activo es el lugar donde a través del reconocimiento molecular ocurren las reacciones de ruptura y formación de enlaces) formándose así, un complejo enzima-sustrato en el que las moléculas de las sustancias reactantes (sustratos) quedan muy próximas entre sí, condición indispensable para que se lleve a cabo la reacción química de ellas. Por último, cabe señalar que, al separarse los productos de

la enzima, esta última queda libre e intacta para catalizar la biosíntesis de nuevos productos iguales a los anteriores (Franco, L. (2017, pp. 407-408).

Partes de una enzima. - Los sistemas enzimáticos en general están formados por la enzima propiamente dicha (Apoenzima), el sustrato o los sustratos, un grupo no proteico o cofactor (o coenzimas) y sustancias activadoras. La estructura formada por la Apoenzima y la coenzima se denomina holoenzima. En las enzimas podemos distinguir dos partes:

Muchas enzimas contienen pequeñas moléculas no proteicas e iones metálicos que participan de manera directa en la unión de sustrato o catálisis denominados cofactores, grupo protéticos y coenzimas (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 52).

Apoenzima que es la parte proteínica de la enzima (es catalíticamente inactiva) y el cofactor que es la parte no proteica; la combinación de la apoenzima y el cofactor forman la holoenzima. No todas las enzimas necesitan de cofactores o grupos prostéticos para actuar, pero en cambio los cofactores requieren de la apoenzima para poder actuar;

“Pero cuando la enzima está formada exclusivamente de proteína se llama lisozima que se encuentra en moco nasal, esputo, secreciones lacrimales, secreciones gástricas etc.”, (Menoscal, A. 2012, p.42).

Cuando las enzimas tienen un cofactor (moléculas pequeñas orgánicas e inorgánicas) se las puede clasificar en:

Enzimas que poseen un ion metabólico (Zn, Mn, Ca), enzimas que poseen una

molécula orgánica compleja llamada Coenzima (NAD, FAD) y enzimas que poseen un ion metálico + una molécula orgánica llamada (Grupo Prostético).

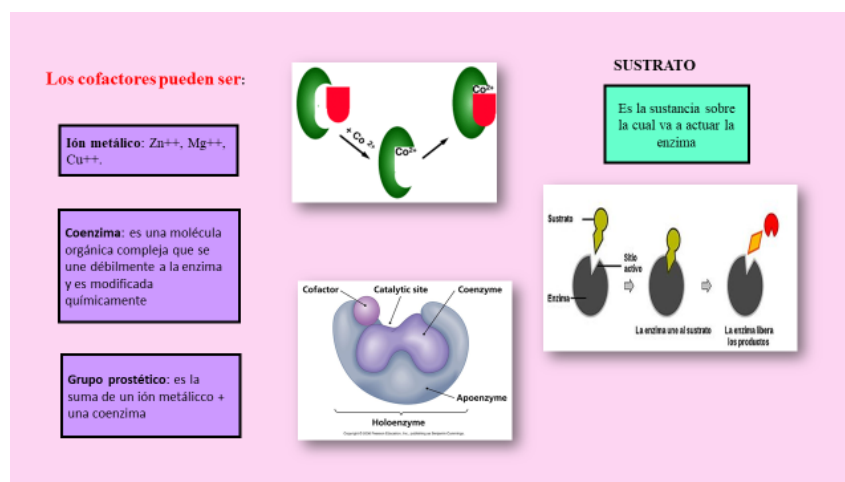
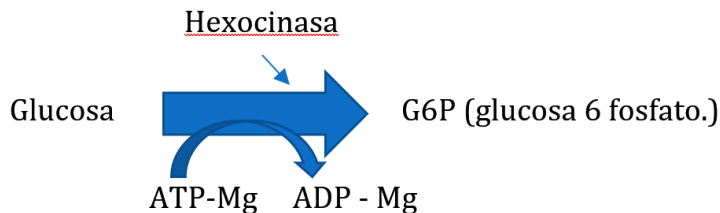
Los grupos prostéticos constituidos por un ion metálico + una molécula orgánica compleja, están estrechamente integrados en la estructura de la enzima; así tenemos: el fosfato de piridoxal (vit. B6), la Flavinmononucleótido o vit. B2 (FMN), Flavinadenineucleótido o vit. B2 (FAD), pirofosfato de tiamina (vit B1), biotina (vit. B7) y otros iones metálicos de Co, Cu, Mg, Mn y Zn.

Los cofactores desempeñan funciones similares al de los grupos protéticos, pero se unen de manera transitoria y disociable a la enzima o a un sustrato como el ATP; de tal manera, que, para que ocurra catálisis debe existir cofactores en el medio que rodea a la enzima; los cofactores más comunes también son iones metálicos (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 52).

Estos cofactores pueden ser: Compuestos inorgánicos, como los iones metálicos y los complejos ferrosulfurosos; los iones metálicos favorecen la actividad catalítica general de la enzima; de tal manera, que, si no están presentes la enzima no actúa. Estos iones metálicos se denominan **activadores**. Ejemplos: Fe^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , K^+ , Na^+ y Zn^{2+} ; o compuestos orgánicos como la flavina y el grupo hemo; los cofactores orgánicos pueden ser grupos prostéticos (ion metálico más coenzima) que se unen a la enzima, que son liberados del sitio activo de la enzima durante la reacción y las coenzimas que incluyen

compuestos como el NADH, NADPH y el ATP. Estas moléculas transfieren grupos funcionales entre enzimas, un ejemplo de una enzima que contiene un cofactor es la

anhidrasa carbónica, en la cual el zinc (cofactor) se mantiene unido al sitio activo (Devlin, T. 2004, p. 54).



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Las coenzimas. – “son pequeñas moléculas orgánicas que transportan grupos químicos de una enzima a otra, sirven como transbordadores o agentes de transferencia de grupos reciclables que transportan mucho sustrato desde su punto de generación hasta el punto de utilización” (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 52).

Algunos de estos compuestos como la riboflavina (B2), tiamina (B1), el ácido fólico, son vitaminas que no pueden ser sintetizados en cantidad suficiente por el cuerpo humano y deben ser incorporados en la dieta. Debido a que las coenzimas sufren una modificación química como consecuencia de la actividad

enzimática, es útil considerar a las coenzimas como una clase especial de sustratos o como segundos sustratos que son comunes a muchas enzimas diferentes. Por ejemplo, se conocen alrededor de 700 enzimas que utilizan la coenzima NADH. Las coenzimas suelen estar continuamente regenerándose y sus concentraciones suelen mantenerse a unos niveles fijos en el interior de la célula: por ejemplo, el NADPH es regenerado a través de la ruta de las pentosas fosfato y la Adenosil metionina por medio de la metionina adenosiltransferasa. Esta regeneración continua significa que incluso pequeñas cantidades de coenzimas son utilizadas intensivamente. Por tal razón,

podemos ver que muchas coenzimas, grupos prostéticos y cofactores son derivados de la vitamina del complejo B. Finalmente podemos resumir que los tipos de cofactores son:

- Iones: manejan las cargas de los sitios activos. Ej.: Mg es cofactor de las enzimas que transfieren grupos fosfato.

El centro o sitio Activo: es aquella zona o región de la enzima que se une al sustrato; por lo tanto, comparten ciertas características físicas y funcionales con el sustrato. De esta manera, el centro activo presenta las siguientes características:

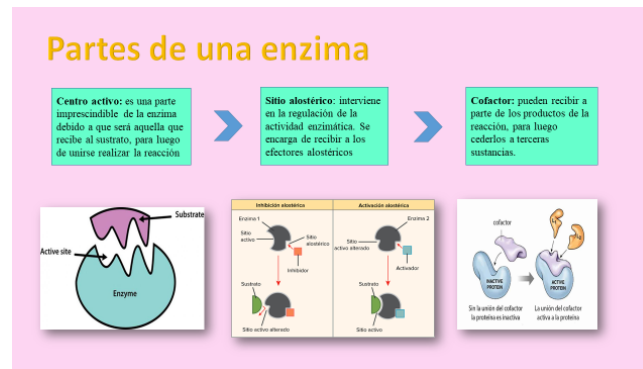
1. Responde a una porción relativamente pequeña del volumen total de la enzima.
2. Es una entidad tridimensional.
3. Los sustratos se unen a las enzimas por numerosas fuerzas débiles.
4. Presentan forma de surco o hendidura
5. La especificidad depende de la disposición exactamente definida de los átomos del centro activo.

También debemos recordar que existen las enzimas alostéricas, que son aquellos

- Coenzimas: produce interacciones débiles y colaboran con los procesos anexos a las funciones catalíticas en sí. Ej.: NAD, NADH y ATP.
- Grupos prostéticos: Son sustancias que se unen en forma covalente con la enzima siendo imposible separarlas.
- Holoenzima = Apoenzima + Grupo prostético.

enzimas que presentan centros alostérico, activadores e inhibidores además del habitual centro activo. A este centro alostérico se fija un ligando que modifica la actividad de la enzima. Un ligando es cualquier molécula unida a una macromolécula. Los ligandos que se unen a los centros alostéricos se conocen como efectores o moduladores alostéricos. Generalmente son moléculas pequeñas, pero también pueden ser moléculas grandes e incluso proteínas.

Sustrato. - Es aquel elemento sobre la cual va a actuar la enzima; de tal manera, que debe tener ciertas características físicas y funcionales para poder acoplarse al centro activo de la enzima; el sustrato es específico para cada enzima en particular; por lo tanto, cuando es atacado por la enzima se producirá una reacción que da lugar al producto (Hari, J. 2015, pp. 40-41).



Complejo enzima-sustrato: Las enzimas controlan las reacciones bioquímicas ofreciendo un entorno tridimensional a los reactivos sobre los que actúan. Toda enzima posee un sitio denominado sitio activo, donde tiene lugar su acción catalítica. El concepto de sitio activo de una enzima corresponde a una depresión o hendidura relativamente pequeña que posee la geometría y distribución de cargas (positivas y negativas) para unirse específicamente y en forma complementaria a un determinado sustrato, (este sitio activo, es el lugar donde a través del reconocimiento molecular ocurren las reacciones de ruptura y formación de enlaces) formándose así, un complejo enzima-sustrato en el que las moléculas de las sustancias reactantes (sustratos) quedan muy próximas entre sí, condición indispensable para que se lleve a cabo la reacción química de ellas. Por último, cabe señalar que, al separarse los productos de la enzima, esta última queda libre e intacta para catalizar la biosíntesis de nuevos productos iguales a los anteriores (Franco, L. (2017, pp. 407-408). Al respecto existen dos modelos que explican este tipo de unión:

El primero descrito por FISCHER quien

compara esta unión con lo que se produce entre una llave y su cerradura. Supone que la estructura del sustrato y la del centro activo son complementarias, este modelo es válido en muchos casos, pero no es funcional.

El segundo descrito por KOSHLAND quien compara a la forma como una mano encaja en un guante. Considera que esta unión es mucho más dinámica, pues el sustrato produce un cambio en la forma de la enzima. La unión enzima – sustrato debe ser lo suficientemente débil para permitir que una vez realizada la reacción se pueda disociar el complejo enzimático del producto.

Existen varios factores que pueden aumentar la unión Enzima - Sustrato y por ende la velocidad de la reacción:

- Proximidad existente entre ambos elementos.
- Orientación de estos.
- Tensión de cada uno de ellos.
- Grupos funcionales que ellos posean.

Reacciones enzimáticas. -Su principal función es acelerar los procesos que ocurren en nuestro cuerpo y tratan de convertir determinada sustancia o sustrato en otra que el organismo necesita y que se llama

producto. A todo este proceso se le conoce como reacción enzimática.

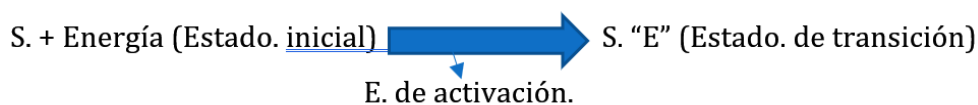
Para que se realice la reacción enzimática se necesita de la **energía de activación**; Esta la podemos definir como la cantidad mínima de energía necesaria para que se inicie una reacción química que termina convirtiendo una sustancia en un producto.

Para que dos moléculas reaccionen primeramente deben unirse y para ello necesitan una cantidad de energía mínima, debido a que a medida que se aproximan sus electrones se repelan; para poder superar esta situación, se requiere de energía proveniente de la energía interna del propio sistema y de la suma de la energía translacional, vibracional y rotacional de cada molécula, si la energía es lo suficiente se logra vencer la repulsión y las moléculas se aproximan y se unen para que se produzca una reorientación de sus enlaces.

Según Henry Eyring autor de la teoría del complejo activado en 1935, explicaba que cuando se tiene dos moléculas por ejemplo de H⁺ más una molécula de oxígeno, las mismas que al aproximarse empiezan a

deformarse logrando juntarse todas entre sí; de esta manera, se forma un conglomerado de moléculas llamado complejo activado, pero para que todas estas moléculas puedan lograr juntarse se necesita de una cantidad de energía hasta alcanzar un estado de transición (nivel de alta energía), luego de lo cual, se produce la reacción y se separan logrando obtener el producto; Así, la energía de activación se constituye en la diferencia de energía entre la energía del estado inicial del sistema y la energía alcanzada del estado de transición (Únicos. 2016).

Por lo tanto, se trata de que el sustrato en su estado inicial acumule energía y así sus moléculas puedan reaccionar. Una vez que esto sucede, el sustrato estará en su estado de transición; es decir, listo para producir la reacción. La cantidad de energía necesaria para que el sustrato pase de su estado inicial a su estado de transición se llama energía de activación. Mientras mayor sea el número de moléculas del sustrato que alcancen el estado de transición, más velozmente se realizara la reacción.



En consecuencia, por la acción de la enzima sobre el sustrato se va a producir el complejo Enzima-sustrato que producirá la reacción acelerada por la enzima, para finalmente formar una nueva sustancia llamado producto.

Durante la reacción tanto enzima como sustrato sufren cambios estructurales, la

diferencia es que, al terminar la reacción el sustrato queda modificado, no así la enzima que recupera su estructura física original (Menoscal, A. 2012. p. 45).

Actividad enzimática. - se la define como la velocidad de conversión del sustrato en producto por unidad de tiempo; la actividad de una enzima se mide bajo condiciones

definidas (temperatura, pH, concentración de tampón, sustratos y coenzima).

La especificidad enzimática: especificidad de reacción y la especificidad de sustrato están determinadas por la estructura del centro activo. – Por esto se entiende el hecho de que la enzima actúa exclusivamente sobre un sustrato determinado y no ataca a ningún otro, aunque este sea de una estructura química similar, conociéndose de mejor manera como especificidad absoluta; en otras palabras, cada enzima cataliza una reacción específica. Pero esta regla tiene su excepción ya que algunas enzimas tienen la facultad de actuar sobre diversos sustratos, esto se lo conoce como especificidad relativa o doble especificidad. Por Ej. La enzima quimiotripsina ataca a las uniones peptídicas de las proteínas; pero también, pueden atacar otros compuestos rompiendo sus uniones amida y éster; la fosfatasa renal puede atacar varios ésteres de Ac. Fosfórico etc.

La especificidad de reacción está determinada por los residuos de aminoácidos (aa) localizados en el centro catalítico de la enzima; de allí, que el centro activo de la enzima está formado por el lugar de fijación del sustrato y por el centro catalítico de la enzima.

La especificidad del sustrato en cambio está determinada por el tamaño, la

La Fosfatasa ácida tiene varias isoenzimas, que se encuentran en diferente proporción: hígado, hueso y próstata. La deshidrogenasa láctica (LDH) tiene 5 isoenzimas: la I y II predomina normalmente en el corazón,

estructura, las cargas, la polaridad y el carácter hidrofóbico de su lugar de fijación y se debe, a que, como primer paso de la reacción, el sustrato debe fijarse al centro activo y preparar así la catálisis. Existen enzimas muy específicas que realizan solo una reacción como la catalasa y ureasa que degradan el H₂O₂ (peróxido de hidrógeno) y la urea respectivamente y otras cuya especificidad de sustrato es más amplia como por ejemplo las serinas proteasas (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 60).

Las isoenzimas son enzimas que catalizan las mismas reacciones, pero tiene una estructura primaria y/o composición subunitaria diferentes; se determinan en el suero para el diagnóstico de algunas enfermedades (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 60).

Pueden existir en un mismo o diferente tejido. Dado que las distribuciones de las isoenzimas difieren entre los distintos tejidos, es posible diagnosticar lesión de un tejido haciendo un análisis de la enzima total respectiva seguida de la determinación de isoenzimas específica.

Así tenemos: La creatinfosfoquinasa (CPK) posee varias isoenzimas.

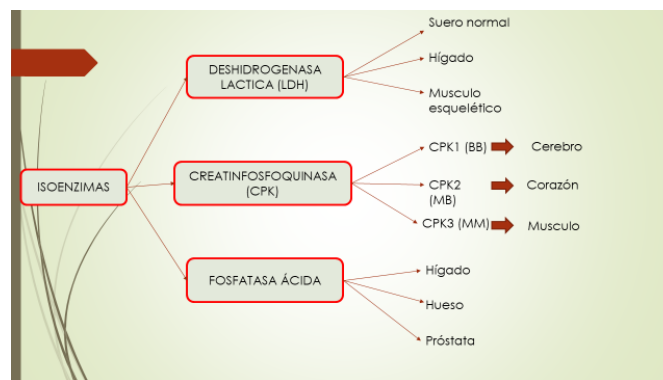
Son abundantes en él:

Músculo	CPK-MM
Cerebro	CPK-BB
Corazón	CPK-MB

glóbulos rojos y riñones; la III y la IV predominan en los glóbulos blancos, pulmón, bazo, ganglios linfáticos y plaquetas; La V predomina en hígado y músculo esquelético. De esta manera, por ejemplo, las isoenzimas

I y II se elevan en cardiopatías isquémicas, la II y IV en linfomas en enfermedades pulmonares; la V en hepatopatías y enfermedades óseas etc. La amilasa sirve para el diagnóstico de pancreatitis y obstrucción biliar y se la encuentra en el páncreas y glándulas salivales (Soler, M. J. 2017, P. 70). La enzima gamma glutamil transferasa (GGT) para el diagnóstico de hepatitis, obstrucciones biliares y cirrosis y se la encuentra en el hígado. AST (TGO) se

la usa para el diagnóstico de hepatopatía y se encuentra en corazón, músculo esquelético hígado, cerebro. ALT (TGP) para el diagnóstico de hepatitis (ALT>AST) y se la encuentra exclusivamente en el hígado. LIPASA para el diagnóstico de pancreatitis y obstrucción biliar y se la encuentra en el páncreas. Fosfatasa alcalina para el diagnóstico de enfermedades biliares obstructivas, óseas y la fosfatasa ácida para el diagnóstico de cáncer prostático



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Caso clínico. - Especificidad histórica de las isoenzimas de la Lactato deshidrogenasa (LDH). - Una mujer de 56 años ingresa a UCI por febrícula desde hace más de una semana, con dolor torácico y disnea durante las últimas 24 horas. No se aprecian alteraciones en RX de tórax ni en el EKG, sin embargo, un análisis de sangre muestra los siguientes resultados: leucocitos 12.000 (5.000-10.000), hematíes 2.400.000, Hb 8,6 g, LDH 1400 UI/L (200-400). Las concentraciones de otras enzimas son normales. Según estos resultados el perfil de isoenzimas de LDH y otros datos ayudan finalmente a diagnosticar un linfoma maligno (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 62).

Regulación de la actividad enzimática.

- esta regulación se la realiza siguiendo el principio de máxima economía celular y hace referencia, al control y regulación de la velocidad de las diferentes rutas metabólicas adaptándolas a las necesidades de un determinado momento de la célula; ya que, las necesidades de las células no son iguales durante las 24 horas del día; de allí, que en ciertos momentos cuando la célula necesita de un determinado producto, se necesitará mayor actividad enzimática para obtener dicho producto. Al respecto, podemos diferenciar dos grupos: en control genético y el control enzimático

1 control genético. – se fundamenta en la activación o inhibición de la síntesis de enzimas que van a intervenir en un

determinado proceso; es decir, el aumento o disminución de la síntesis enzimática en función de sus necesidades.

2 control enzimático. - consiste en el aumento o disminución de la actividad de la enzima sin aumentar su cantidad en función de las necesidades; este tipo de control es, por lo tanto, más rápido que el genético en cuanto a la actividad de una determinada enzima en función a las necesidades que tenga esa célula. Dentro del control enzimático podemos determinar lo siguiente:

Activación enzimática. - son una serie de sustancias que van a activar a la enzima de diferentes formas dependiendo de la sustancia; así, si nosotros tenemos a una enzima en modo inactivo, hasta que esta enzima no se una a un activador, su conformación no va a ser la adecuada como para poder actuar; de modo que, una vez que se realice la unión tendríamos a la enzima junto con el activador y de esta manera, ya podrá ser útil y podrá catalizar su reacción. De este modo actúan las enzimas kinasas y las enzimas que manejan el grupo fosfato que necesitan de determinados iones como el magnesio que sería el activador de sus funciones

Otro modo de activación son las llamadas enzimas Zimógenos, que son enzimas que cuando son sintetizadas tiene una estructura tal, que no les permite actuar; siendo, por lo tanto, enzimas inactivas; por tal razón, necesitan modificar su estructura por parte de otras enzimas activadoras para convertirse en enzimas activas. Esto ocurre en las enzimas digestiva, lo cual tienen mucho sentido, porque una enzima digestiva como

la tripsina o quimiotripsina que se producen en el páncreas mientras llegan al intestino para realizar su acción produciría daño a los tejidos; por lo tanto, debe estar en forma inactiva como zimógeno y se activan en el sitio de acción; también pertenece a este grupo las enzimas de la coagulación sanguíneas.

Por inhibición. - son sustancias inhibidoras que hacen que las actividades de las enzimas disminuyan o cese. Existen al respecto dos clases de inhibición enzimática: una irreversible (envenenamiento) en donde existe una fijación por enlaces fuerte y covalentes del inhibidor al centro activo de la enzima alterando la estructura de la enzima inactivándola permanentemente. Aquí, para que la enzima recupere su función habrá que disminuir la cantidad del inhibidor (cosa que es difícil). Las sustancias tóxicas naturales o sintéticas producen este tipo de inhibición. De acuerdo con el sitio donde actúan los inhibidores se pueden clasificar:

- Los que actúan en el centro activo
- Los que actúan en el sitio alostérico

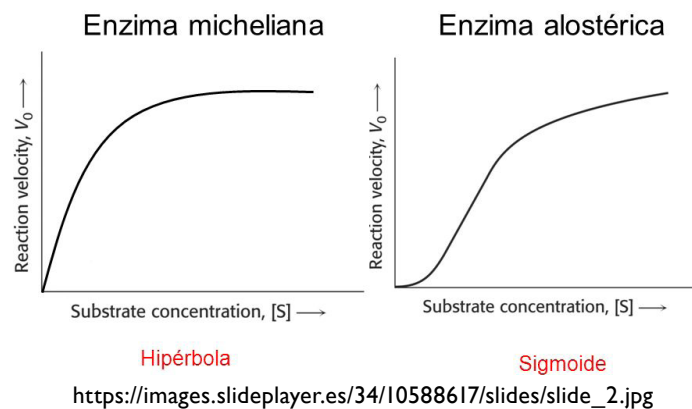
Otra reversible que es más común donde existe una unión por enlaces más débiles quedando la enzima inactiva temporalmente, donde el mismo inhibidor permite que la enzima vuelva realizar su función. Este tipo de inhibición reversible puede ser de dos tipos a la vez: no competitiva, que son simplemente sustancias inhibidores cuya unión a la enzima no impide o no afecta la unión enzima sustrato e incluso se pueden unirse a la enzima al mismo tiempo que el sustrato; sin embargo la unión del inhibidor

afecta y altera la forma de la enzima y por ende altera o dificulta la unión del sustrato al centro activo; por tal razón, se pueden formar complejos enzima-sustrato y complejos enzima-sustrato-inhibidor; de allí, que la eficiencia de este complejo para formar producto es muy baja; la enzima puede recobrar su actividad eliminando el inhibidor del medio circulante; por competencia, que son también sustancias inhibidores que impiden que el sustrato se una a la enzima pero en este caso el inhibidor es muy parecido al sustrato, de modo que compite con el sustrato por el centro activo; así, cuando más inhibidores que no son sustratos van a estar unidos al centro activo de la enzima, menos actividad tendrá la enzima; de igual manera, la enzima puede ser desinhibida aumentando la cantidad de sustrato; es decir, la existencia de complejos enzima-sustrato o enzima-inhibidor dependerá de la cantidad existente de cada uno de estos dos elementos; esta inhibición puede ser eliminada aumentando la cantidad de sustrato o disminuyendo la cantidad de inhibidor. Por ejemplo, la simvastatina inhibe a la enzima HMG CoA R (hidroximetilglutarilcoenzima A reductasa); El alopurinol inhibe a la enzima xantina oxidasa etc.

Inhibición por retroalimentación. – aquí el inhibidor es uno de los productos intermedios o finales del proceso metabólico; por ejemplo, tenemos una enzima y un sustrato, la enzima cataliza una reacción con el sustrato, otra enzima cataliza otra reacción con el sustrato y así, sucesivamente hasta obtener el producto final que viene a ser

inhibidor de una de las primeras enzimas del proceso y de esta manera se puede controlar la cantidad de producto final que fabricamos. Así, en las rutas catabólicas el ATP que se va formando constituye el inhibidor y en las rutas anabólicas es el producto final es el que inhibe dicha reacción enzimática (ver metabolismo intermedio).

Aloterismo. – es el más importante de los tres, se fundamenta en las enzimas alostéricas; estas enzimas son especiales porque además del centro activo, tienen uno o varios centros especiales llamados centros alostéricos o centros reguladores. Son especiales porque van a permitir la unión de unos determinados moduladores o ligandos, que al unirse pueden actuar como un activador o como un inhibidor. El hecho de que existan estos ligandos que modifican la actividad enzimática va a dar como resultado, que la cinética enzimática sea diferente a la normal; así, en la cinética normal existe una curva o cinética hiperbólica, pero ante la presencia de ligandos se produce una curva sigmoidea; por tal razón, la presencia de estos ligandos produce que al principio la velocidad de la reacción enzimática aumente muy lentamente, pero una vez que se han unidos todos los ligandos, se dispara la actividad enzimática aumentando tremendamente, hasta que progresivamente se va acercando de un modo ya normal a esa velocidad máxima esperada. Son enzimas muy precisas y eficaces, su regulación es muy exacta y se las encuentra en los complejos multienzimáticos sobre todo al principio (Eficiencia. 2016).



Caso clínico. - Tratamiento de la hipertensión arterial con un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (ECA).

Un hombre de 60 años de edad acude al hospital regional con malestar general, cefalea occipital permanente que se exagera en la madrugada asociada con dolor en la región cervical; mide 165 cm, y pesa 77 kg. La presión arterial es de 180/100 mmhg y la frecuencia de pulso 80 por minuto. Se diagnostica hipertensión primaria y se administra captopril (un ieca) con lo cual su presión se normalizó.

Comentario: en el riñón la renina convierte el angiotensinógeno en angiotensina I y esta, posteriormente convertida proteolíticamente en angiotensina II por la ECA. La angiotensina II aumenta la retención de fluidos renales y de electrolitos lo que contribuye a la aparición de hipertensión. En consecuencia, la inhibición de la actividad de la enzima ECA es un objetivo importante en el tratamiento de la hipertensión. El captopril inhibe competitivamente la ECA y baja la tensión arterial (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, P. 66).

Desnaturalización. - Cuando las proteínas se desnaturalizan pierden su nivel

terciario de organización y consecuentemente dejan de funcionar. En el caso particular de las enzimas, tres condiciones ambientales pueden determinar que las enzimas pierdan su funcionalidad como consecuencia de la desnaturalización:

1.- pH: las enzimas tienen un pH óptimo o un intervalo de pH en el que su actividad es máxima; a valores inferiores o superiores de pH la actividad disminuye. Esto no es sorprendente dado que algunas cadenas laterales de aminoácidos pueden actuar como ácido o bases débiles que desarrollan funciones críticas en el sitio activo de la enzima, que dependen de su mantenimiento en un cierto estado de ionización. Por otra parte, las cadenas laterales ionizadas de la proteína pueden jugar un papel esencial en las interacciones que mantiene la estructura de la proteína.

2.-Temperatura: En general los aumentos de temperatura aceleran las reacciones químicas; así, por cada 10°C de incremento la velocidad de reacción se duplica. Las reacciones catalizadas por enzimas siguen esta ley general. Sin embargo, al ser proteínas, a partir de cierta temperatura se empiezan a desnaturalizar por el calor. La temperatura

a la cual la actividad catalítica es máxima se llama **temperatura óptima**. Por encima de esta temperatura el aumento de velocidad de la reacción es contrarrestado por la pérdida de actividad catalítica debida a la desnaturalización térmica y la actividad enzimática decrece rápidamente hasta anularse.

3.- Metales pesados: los iones de algunos metales pesados tales como el plomo (Pb) y el mercurio (Hg) precipitan a las proteínas y, por lo tanto, inactivan las enzimas. Normalmente las enzimas están en suspensión dentro del citoplasma o unidas a una biomembrana. Si los iones de un metal pesado se combinan con una enzima en suspensión, la molécula proteica precipita perdiendo su eficacia como enzima.

Caso clínico. - Intoxicación por insecticida:

Un hombre de 55 años de edad ha estado pulverizando un campo de arroz con un insecticida fluorofosfatos orgánico. Presenta cuadro clínico brusco, con cefalea frontal dolor ocular y disnea (signos característicos); una vez en el hospital, se le trata con inyección de atropina IV tras lo cual se recupera gradualmente (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 70).

Factores que afectan las reacciones enzimáticas:

Efecto de la temperatura. -la mejor función se obtiene a temperatura corporal normal, pero in vitro la actividad enzimática aumenta a mayor temperatura hasta un punto en que comienza a disminuir porque se desnaturalizan.

Efecto del pH. - las enzimas citosólicas tienen un pH óptimo entre 7-8, la pepsina secretadas por las células gástricas tiene un pH de óptimo entre 1,5-2, la tripsina y quimiotripsina tienen pH óptimo alcalino compatible con su función digestiva en el jugo pancreático alcalino, las enzimas lisosomales tienen pH óptimo ácido.

Diversos solutos, sustratos, productos, iones metálicos y moléculas reguladoras también afectan la velocidad de las reacciones enzimáticas.

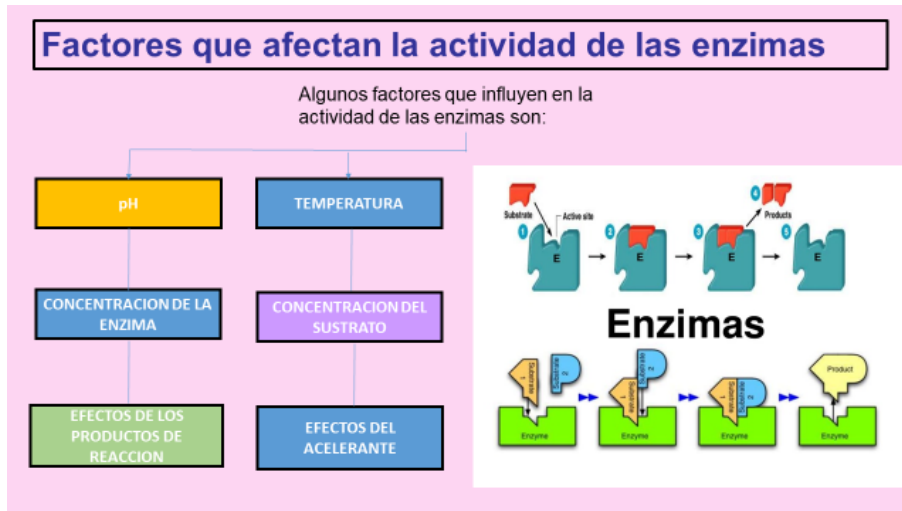
Concentración del sustrato. - Si se mantiene constante la concentración de la enzima y lo que se aumenta es la cantidad de sustrato, la consecuencia será, que irá aumentando la velocidad de la reacción en forma progresiva. Pero llegará un momento en que la velocidad ya no aumentará, aun cuando se siga agregando más sustrato, esto se explica debido a que toda la enzima que existía ha sido ya saturada por el sustrato.

En este momento la reacción ha alcanzado su velocidad máxima y esta no aumentará aun cuando se agregue más sustrato.

Efecto del catalizador o acelerador (activador). - La velocidad de la reacción es directamente proporcional a la cantidad de activadores.

Concentración de la enzima. - La velocidad de la reacción es directamente proporcional a la cantidad de enzimas.

Efecto del producto de la reacción. -La velocidad de la reacción es inversamente proporcional a la cantidad del producto formado.



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Clasificación y nomenclatura. - Las enzimas de acuerdo con la reacción en que participan se clasifican en seis grandes grupos que son:

- 1.-Oxido reductasa
- 2.- transferasa
- 3.-hidrolasas
- 4.-liasas
- 5.-isomerasas
- 6.-ligasas.

1. Oxido-reductasas (Reacciones de oxido-reducción).	Si una molécula se reduce, tiene que haber otra que se oxide	
2. Transferasas (Transferencia de grupos funcionales)	<ul style="list-style-type: none"> • grupos aldehidos • grupos acilos • grupos glucosilos • grupos fosfatos (quinasas) 	
3. Hidrolasas (Reacciones de hidrólisis)	Transforman polimeros en monómeros. Actúan sobre: <ul style="list-style-type: none"> • enlace ester • enlace glucosídico • enlace peptidico • enlace C-N 	
4. Liasas (Adición a los dobles enlaces)	<ul style="list-style-type: none"> • Entre C y C • Entre C y O • Entre C y N 	
5. Isomerasas (Reacciones de isomerización)		
6. Ligasas (Formación de enlaces, con aporte de ATP)	<ul style="list-style-type: none"> • Entre C y O • Entre C y S • Entre C y N 	

<https://4.bp.blogspot.com/RFr3o8NAXt8/Uz9Y8iE28LI/AAAAAAAAAk8/ppDnIDehhZs/s1600/CLASIFICACION+ENZIMAS.png>

A cada grupo le corresponde un número que indica la reacción que efectúa; es decir, que, en el momento de hablar de una enzima y su acción, debemos conocer ese primer

nombre y de inmediato ubicamos la reacción a producirse.

Esta clasificación está muy ligada a la nomenclatura de las mismas, ya que nos

indica ciertas características, como, por ejemplo: El sufijo “asa”, se refiere a una enzima, casi todas las enzimas lo llevan, pues se adoptó este término para referirse a ellas; es decir, que estamos hablando de un nombre común con ciertas excepciones de algunas enzimas que no terminan en asa, como son la pepsina, quimosina, tripsina, bromelina, papaína, ficina. El nombre también incluye el tipo de sustrato sobre el cual la enzima va a actuar, ejemplo: glucosidasa: sustrato será la glucosa lactasa: sustrato lactosa.

Las enzimas también utilizan nomenclatura nominal para ser designadas, esta es poco utilizada, porque en ciertos casos se enreda para hacerlo. Esta nomenclatura está compuesta de cuatro números, cada uno de ellos tienen una razón de ser; así:

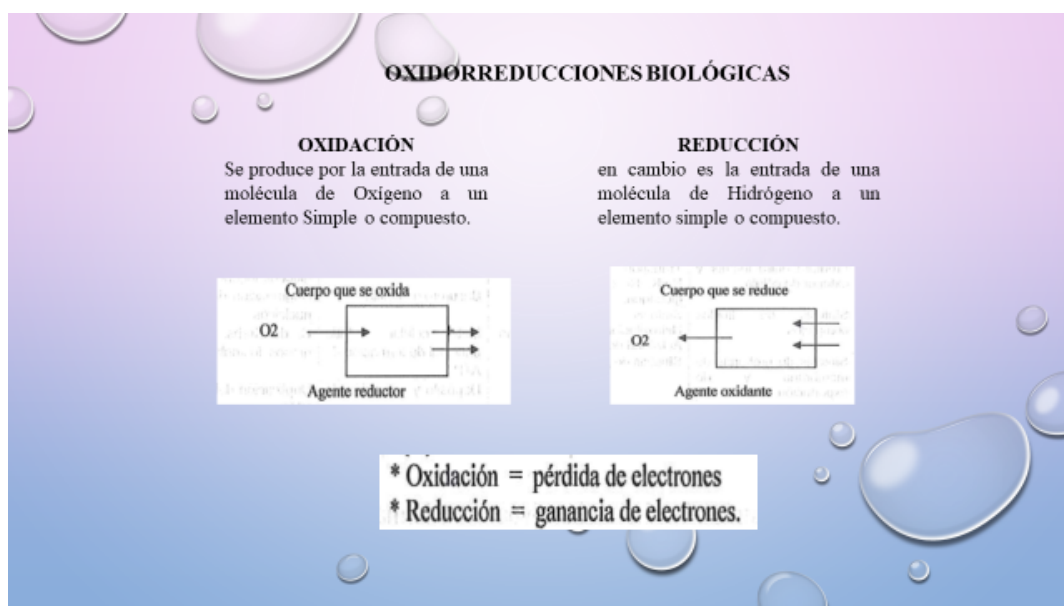
- 1º. Indica el grupo (va de 1 a 6)
- 2º. Indica el subgrupo
- 3º. Indica el subsubgrupo
- 4º. Indica la cantidad sustratos sobre los cuales la enzima ha sido efectiva ej.

1. Óxido-reductasa: representación de una reacción redox

2. Transferasa (Transferencia de grupos funcionales): grupos aldehídos, grupos acilos, grupos glucósidos, grupos fosfatos (quinasas o cinasas)

3. Hidrolasa-Catalizan reacciones de hidrólisis. Rompen las biomoléculas con moléculas de agua. A este tipo pertenecen las enzimas digestivas (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, pp. 61-62).

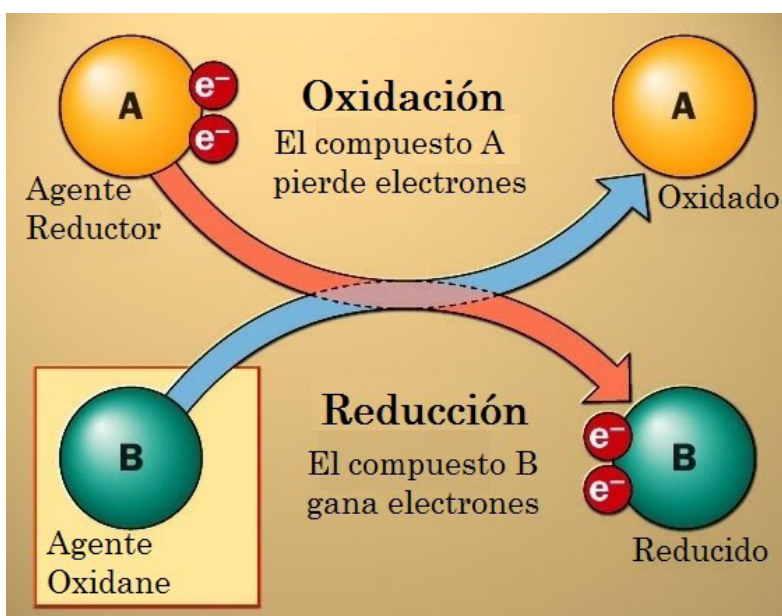
Clase: 1 oxidorreductasas. - Las reacciones químicas de oxidación y reducción son las más frecuentes en la naturaleza. Pueden ser lentas (como la respiración en los animales) o violentas (combustión del carbón), se acompañan de la producción de luz o calor. La oxidación es un proceso muy frecuente debido a que el oxígeno que es el elemento involucrado es muy abundante y porque este, además posee una estructura molecular que lo convierte en un elemento de rápida y fácil combinación (Laguna, J. 2002).



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Las reacciones redox son aquellas en las que tienen lugar una transferencia de electrones desde un dador electrónico (el agente reductor) hasta un aceptor electrónico (el agente oxidante). También puede considerarse reacciones de oxidación

aquellas en las cuales ocurre la pérdida de átomos de hidrógeno o la ganancia de oxígeno, existiendo siempre paralelamente sus correspondientes reacciones de reducción para formar el redox.



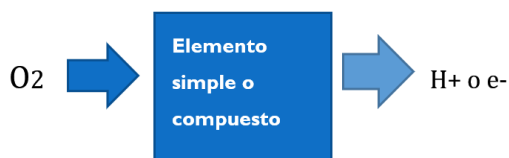
https://sites.google.com/site/elmundodelacienciaensm/_/rsrc/1414992734695/1--reacciones-oxido-reduccion/subir%20imagen.jpg

La oxidación se produce por la entrada de una molécula de oxígeno a un elemento simple o compuesto. Pero también ese proceso puede ocurrir mediante la salida de una molécula de hidrógeno (+) o un electrón (-) de dicho elemento. Desde el punto de vista químico la oxidación se define como la remoción de electrones y la reducción como

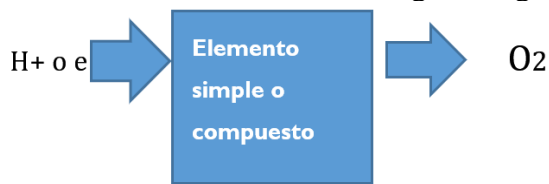
la ganancia de estas, tal como ocurre con la oxidación del ion ferroso a ion férrico.

La reducción en cambio es la entrada de una molécula de hidrógeno (+) o de un electrón (-) a un elemento simple o compuesto, pero también puede suceder mediante la salida de una molécula de oxígeno (Laguna, J. 2002, p. 474).

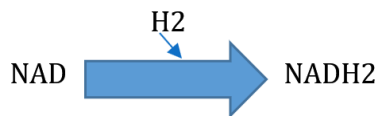
1. oxidación: entrada de oxígeno, o pérdida de un protón o electrón.



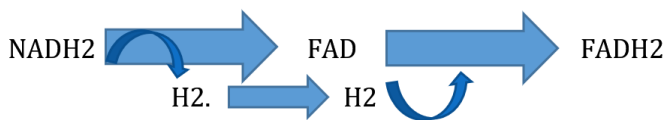
2. Reducción: salida de oxígeno, o ganancia de un protón o electrón.



En la cadena de transporte de electrones ocurren reacciones redox, por ejemplo:



El NAD a ganar electrones se reduce, luego

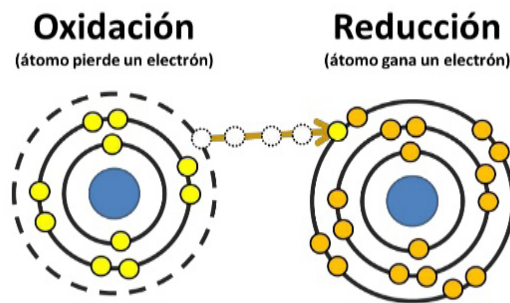
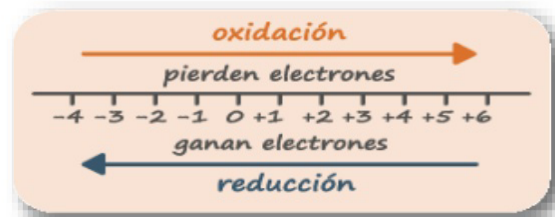


El NADH2 al perder los electrones se oxida y son tras pasados al FAD, el cual se reduce (FADH2).

Por lo anterior, podemos decir que la oxidación siempre se acompaña de la reducción de un aceptor de electrones. Este principio de óxido – reducción se aplica por igual a los sistemas bioquímicos y constituye un concepto importante para la comprensión de la naturaleza de la oxidación biológica. Muchas oxidaciones biológicas pueden surgir sin la participación del oxígeno molecular, por ejemplo, las deshidrogenasas. En sí, las oxidaciones biológicas son un proceso mediante el cual los organismos vivos en

presencia de oxígeno convierten la materia orgánica en una forma más estable.

Reacciones redox. - Siempre que se pierde hidrógeno o electrones debe disponerse de un aceptor, esto significa que si un sustrato es oxidado el otro debe ser reducido; por lo tanto, el sustrato oxidado se comporta como el agente reductor y el sustrato reducido se comporta como el agente oxidante. Cuando dos metabolitos que reaccionan entre sí de manera reversible forman un sistema de óxido reducción llamado sistema Redox. La condición que siempre se cumple es que **“Siempre que tenga lugar una oxidación debe haber una reducción simultánea”**.



<https://image.slidesharecdn.com/oxido-reduccion-140926202004-phpapp02/95/oxido-reduccion-3-638.jpg?cb=1411762862>

Muchos sistemas biológicos constituyen sistema redox por ej. Las enzimas oxidantes que contienen coenzima como el FAD, NAD, los citocromos que contienen el grupo HEM. (Laguna, J. 2002, p. 474).

- El agente oxidante: gana electrones
- El agente reductor: pierde electrones

Esta clase de enzimas oxidorreductasas posee las siguientes subcategorías:

Subclases de las Oxidorreductasas:

Oxidasa: Tienen gran importancia en los procesos oxidativos de respiración celular, quienes actúan removiéndole al sustrato un H, el cual es luego recibido solo por el oxígeno para formar H₂O. Poseen metales (Fe, Zn, Cu) como grupo prostético. Dentro de este grupo hay algunas enzimas importantes como la citocromo-oxidasa que interviene en varios procesos como en la cadena respiratoria; la monoaminoxidasa una enzima que oxida la adrenalina y la tiamina

en las mitocondrias etc.

Deshidrogenasas. - Pueden ser aeróbicas o anaeróbicas:

Aeróbicas: Son raras, también oxidan al sustrato extrayéndole un H, pero este lo traspasan no solo al oxígeno sino también a otras sustancias. Además, como producto final no forman agua sino peróxido de hidrógeno (H₂O₂), estas enzimas poseen como grupo prostético al FMN (Flavinmononucleótido) y FAD (Flavinadenindineucleótido). (Menoscal, A. 2012, p. 32).

Deshidrogenasas Anaeróbicas: también le extraen H al sustrato, pero no usan el oxígeno como receptor de dicho hidrógeno, esto permite que ocurran los procesos oxidativos en ausencia de oxígeno. Se subdividen en dos grupos; las que actúan dependiendo de riboflavina (vit. B₂) a través de sus derivados **el FMN** y FAD y las que

actúan dependiendo del niacina (vit. B3) a través de sus derivados el **NAD** (Nicotinadenindinucleótido) y el **NADP** (NAD Fosforilado). Dentro de este grupo están unas importantes enzimas conocidas como Citocromos (excepto las Citocromo oxidasa) que intervienen transportando electrones en la cadena respiratoria. (Menoscal, A. 2012, p. 32).

Oxigenasas: Actúan permitiendo la entrada de O₂ al sustrato. Existen 2 subgrupos: las Monooxigenasas y las Dioxigenasas, según sea que incorporen solo uno o dos átomos del oxígeno al sustrato respectivamente; un ejemplo de este grupo



Los sistemas microsómicos de la monooxigenasas del citocromo P450 son importantes en la hidroxilación de muchos fármacos.

Estas monooxigenasas se presentan en los microsomas hepáticos junto con el citocromo P450. Para la reducción de estos citocromos el NADH y el NADPH donan equivalentes reductores los cuales, a su vez, se oxidan por los sustratos en una serie de reacciones enzimáticas designadas colectivamente como el ciclo de la hidroxilasa.

Entre los fármacos metabolizados por este sistema se encuentran; Benzopreno, Aminopiridina, Anilina, Morfina y Benzofetamina. Los sistemas mitocondrícos de la monooxigenasas del citocromo P450 catalizan la hidroxilaciones esteroides. Estos sistemas se presentan en los tejidos

de enzimas son el Sistema de Monooxigenasas del Citocromo P450 de las cuales existe una microsomal que intervienen en el metabolismo de los medicamentos y otro, mitocondrial que se encuentra en los tejidos que fabrican hormonas esteroides a partir de colesterol (suprarrenales, ovarios, testículos y placenta). (Menoscal, A. 2012, p. 32).

Hidroperoxidases: Comprenden dos tipos; las Peroxidasas y las Catalasas. Su función es proteger nuestro organismo contra el radical libre como el Peróxido de Hidrogeno a quien lo atacan como sustrato convirtiéndolo en moléculas inocuas.

esteroidogénicos como corteza suprarrenal, testículo, ovario y placenta. Además, tienen a su cargo la biosíntesis de las hormonas esteroides a partir del colesterol (hidroxilación en el C22 y en el C20 en la escisión de la cadena lateral en las posiciones 11B y 18). Los sistemas renales catalizan las hidroxilaciones 1 alfa y 24 del 25 hidroxicolecalciferol y en el hígado, se cataliza las 26 hidroxilaciones durante la biosíntesis de los ácidos biliares. En la corteza suprarrenal el citocromo P450 mitocondrial es seis veces más abundante que los citocromos de la cadena respiratoria.

La toxicidad del oxígeno puede deberse al radical libre superóxido; de allí, que los tejidos se protegen del superóxido mediante la enzima específica superóxido dismutasa.

Clase: 2 transferasas. - Se encargan de

traspasar grupos químicos entre 2 sustratos.

Presenta las siguientes subclases:

- **Metiltransferasas:** Traspasan grupos metilo entre dos sustratos.
- **Acil transferasas:** Traspasan grupos acilo entre dos sustratos.

Clase: 3 hidrolasas. - Se caracterizan por introducir el agua en los diferentes tipos de enlaces del sustrato que atacan, cuyo objetivo es transformar moléculas complejas en moléculas simples. Presentan las siguientes subclases:

- **Esterasas.** - Atacan enlaces o uniones éster.
- **Fosfatasas.** - Atacan grupos fosfatos.
- **Glucosidasas.** - Atacan enlaces glucosídicos de los glúcidos compuestos.
- **Peptidasa.** - Atacan las uniones peptídicas de las proteínas.

Clase: 4 liasas. - Son enzimas que actúan atacando al sustrato, provocando las rupturas y la formación de dobles enlaces y presenta las siguientes subclases:

- **Descarboxilasas.** - Atacan al sustrato y desprenden un grupo de carboxilo (CO₂)
- **Aldehidoliasas o Aldolasas.** - Desprenden grupos aldehídos.
- **Cetoácidoliasas.** - Liberan residuos cetoácidos.
- **Aminoliasas.** - Desprenden su grupo amino.

- **Glucosiltransferasas:** Traspasan azucares.
- **Transaminasa** Traspasan aminos o nitrogenados.
- **Cinasas:** Traspasan fosfatos aportando alta energía a la molécula o sustratos.

Clase: 5 isomerasas. - Encargadas de catalizar la interconversión de isómeros; por lo tanto, se encargan de la formación de isómeros; es decir, sustancias que tienen la misma fórmula molecular pero diferente configuración, por Ej. La fórmula C₄H₁₀ pertenece tanto al butano como al isobutano, pero ellos difieren en la forma de distribución de las moléculas. Posee las siguientes subcategorías:

- **Racemasas.** - Encargadas de la racemización de los aa.
- **Epimerasas.** - epimerizan los azúcares.
- **Isomerasas Cis -Trans:** Modifican la configuración geométrica del sustrato.
- **Mutasas.** - Facilitan el traspaso de grupos químicos.

Clase: 6 ligasas. - Llamadas también Sintetasas y son las encargadas de unir dos moléculas con la utilización de energía (ATP). Tiene las siguientes subclases:

- **Aminoácidos – ARN ligasas.**
- **Acido- tiol ligasas.**
- **Acido-amoniaco ligasas.**
- **Acido aminoácido ligasas** (Devlin, T. 2004, pp. 415-418).

Clase	TIPO DE REACCIÓN	SUBCLASES
1.oxidoreductasas	Transferencias de electrones entre sistemas redox necesitan de coenzimas	deshidrogenasas, oxidasas, peroxidasas Oxigenasas. hidropoxidasas, aciltransferasas, glucosiltransferasas, aminotransferasas o transaminasas fosfotransferasas o cinasas
2.- transferasas	Transfieren grupos aminos y restos de fosfatos. Necesitan de coenzimas.	Metiltransferasas, aciltransferasas, glucosiltransferasas, aminotransferasa o transaminasas
3.-hidrolasas	transfieren grupos, pero el aceptor no es una coenzima sino una molécula de agua	esterasas, glucosidasas, peptidasas, Amidasas. Fosfatasas
4.-liasas (sintetasas)	catalizan la división o formación de conexiones químicas generando o desapareciendo duplicados	Descarboxilo liasas. Aldehído liasas. cetoácidos liasas, amino liasas
5.- isomerasas	Desplazan grupos dentro de una molécula sin modificar la formula sumatoria del sustrato.	Epimerasas, cis-trans-isomerasas, transferasas intramoleculares, racemasas, mutasas.
6.-ligasas (sintetasas)	Sus reacciones son endergónicas y por lo tanto energéticas a la división del ATP.	Aminoácidos –ARN ligasas, ácido tiol ligasas, ácido-aminoácido ligasas, ácido amoniaco ligasas.

Medición de la actividad de una enzima.

-Son pocas las enzimas que permiten medirlas directamente. (Son muy escasas); de allí; que para cuantificar su actividad se lo hace de forma indirecta midiendo:

1. La velocidad o magnitud de la reacción que ellas producen. Esta es proporcional a la cantidad de enzima presente.

2. La velocidad de desaparición del sustrato, esto también es directamente proporcional a la cantidad de enzima presente.

3. La velocidad o magnitud de formación del producto. Entre más producto se ha formado mayor habrá sido la reacción enzimática.

Aplicación clínica de las enzimas. – las enzimas tienen aplicación práctica, debido a que en los laboratorios clínicos se puede medir los niveles de las diferentes enzimas tanto en el plasma como en los tejidos de los

pacientes. Es importante para las ciencias médicas el medir niveles enzimáticos, cuyas alteraciones reflejan los cambios que se han producido en un determinado tejido u órgano del cuerpo.

Las enzimas del plasma son de dos tipos:

1. Las que están presente en su más alta concentración, son exclusivas del plasma y son muy funcionales en el mismo plasma. Aquí encontramos a las enzimas relacionadas con la coagulación sanguínea como la trombina, plasmina, lipoproteína lipasa etc.

2. Las que se encuentran presente normalmente, pero en concentraciones muy bajas y no cumplen ninguna función en el plasma. Estas son más importantes en las enfermedades de tejidos y órganos; así, cualquier proceso patológico produce cambios en la permeabilidad de la membrana celular o producir la muerte celular, lo cual conlleva a la liberación de estas enzimas

intracelulares en el plasma; por lo tanto, la medición de las enzimas nos ayuda para el diagnóstico, el pronóstico y seguimiento de las diferentes patologías; de esta manera, el tipo de enzima elevada en el plasma nos

orienta hacia el órgano afecto. A continuación, se muestra una lista de las enzimas cuyo estudio se ha mostrado más útil en el diagnóstico y monitoreo de enfermedades:

ENZIMA	ENFERMEDADES
Alanina aminotransferasa (ALT o TGP)	Enfermedades hepáticas
Aspartato aminotransferasa (AST o TGO).	Enfermedades hepáticas y cardíacas
Aldolasa.	Enfermedades musculares
Amilasa y lipasa.	Enfermedades pancreáticas - pancreatitis
Colinesterasa.	Intoxicación organofosforada aguda
Creatinfosfoquinasa. (CPK)	Enfermedades cardíacas y musculares
Fosfatasa ácida.	Enfermedades prostáticas
Fosfatasa alcalina.	Obstrucción biliar y enfermedades óseas.
Gamma-Glutamiltransferasa (GGT).	Enfermedades hepáticas y Obstrucción biliar
Lactato Deshidrogenasa (LDH).	Enf. Hepáticas, cardíacas y daño cerebral.
Lisozima.	Algunas leucemias agudas etc.

Fuente. Autor.

Estas enzimas estarán por un tiempo determinado elevadas luego disminuirá su cantidad del plasma a velocidad diferentes según la estabilidad de la enzima y su susceptibilidad al sistema reticuloendotelial (Devlin, T. 2004).

Resumen. - Las enzimas son consideradas el más grande grupo de proteínas con funciones especializadas; son aquellos elementos que catalizan o aceleran la velocidad de las reacciones que se producen continuamente en el cuerpo humano; de tal manera, que las células por sí sola, son incapaces de regular la velocidad de sus propias reacciones. Tienen en sus carbonos alfa un grupo amino (NH_2) y un grupo carboxílico (COOH). Se denomina catalizadores orgánicos proteicos a las enzimas; y los catalizadores no proteicos a los H^+ , OH^- , iones metálicos etc. Las enzimas son elementos con actividad anfóteras; es decir, que pueden funcionar como ácido (liberando o donando H^+ , OH^-) y como base (aceptando o recibiendo H^+ , OH^-) de acuerdo con las condiciones del medio. Poseen varias características entre ellas: que son proteínas, tiene funciones específicas, catalizan una sola reacción, actúan sobre un solo sustrato; tiene especificidad absoluta y no absoluta; algunas enzimas requieren de cofactores (elemento no proteico) para actuar, actúan a determinado PH, temperatura; pueden ser inhibidas, desnaturalizadas etc. Isoenzima, son las diversas formas moleculares de una misma enzima; por lo tanto, todas catalizan la misma reacción, diferenciándose entre ellas, por algunas características físicas, estructural, inmunológicas; además, pueden estar presente en diferentes o en un mismo tejido. Lisozima, son aquellas enzimas formadas exclusivamente por proteína y se las encuentra en el moco nasal, esputo, secreciones salivales etc., cumpliendo funciones bactericidas; es decir, destruyendo la pared de las bacterias.

Cuando las enzimas a más de la parte proteica tienen un cofactor se clasifican en: enzimas más iones metálicos, enzimas más moléculas orgánicas complejas (coenzima: NAD FAN) y las enzimas más iones metálicos más moléculas orgánicas complejas (grupos prostéticos). El centro activo, es aquella parte imprescindible de la enzima, donde se une al sustrato para formar el producto.

El sustrato es la sustancia sobre la cual actúa la enzima. Sistema enzimático, es aquel que está formado por la enzima o Apoenzima, el sustrato, cofactor y las sustancias activadoras. Reacción enzimática, es un proceso en el cual se convierte al sustrato en producto. Coenzima sustancia orgánica no proteica, muy necesaria para que ciertas enzimas realicen su acción (NAD, FAD); así, durante las reacciones enzimáticas, tanto, la enzima como el sustrato van a experimentar cambios en su estructura, pero al final la enzima recupera su estructura original, mientras que el sustrato será modificado definitivamente. Existen dos tipos de uniones enzima-sustrato, de ellas, la más funcional es la llamada acomodo inducido (mano –guante de Koshland) Existen ciertos factores que influyen en las reacciones enzimáticas entre ellos tenemos: el efecto de la temperatura, el efecto del catalizador aceleradores o activadores, la concentración de las enzimas, del sustrato, el efecto del PH, el efecto del producto de la reacción etc. Las enzimas pueden actuar exclusivamente sobre un sustrato determinado (especificidad absoluta), pero también existen enzimas que pueden actuar sobre más de un sustrato (especificidad relativa o doble), estas reacciones pueden ser inhibidas de manera irreversible y reversible. Las enzimas se las ha clasificados al inicio, de acuerdo a su procedencia, luego sobre el sustrato donde actúan, finalmente se las clasifican de acuerdo a la reacción que catalizan en 6 grupos o clases que son: óxidos reductasa, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y las ligasas. Las enzimas pueden ser desnaturalizadas por cambio en el PH, cambio de la temperatura, por acción de detergentes y disolventes orgánicos entre otros.

La regulación de las actividades puede ser realizada por el cambio en la cantidad de las enzimas, cambiando la cantidad del sustrato o por alteración de su actividad. La medición de la actividad enzimática se la realiza principalmente de manera indirecta, determinando la velocidad de su reacción, la velocidad de desaparición del sustrato y velocidad de la formación del producto. Así, cuando las células se lesionan, sus enzimas pasan a la circulación lográndose la medición de sus concentraciones; de esta manera, las enzimas son utilizadas en la parte clínica médica, para ayudar en el diagnóstico, pronóstico y seguimientos de diferentes enfermedades;

CAPÍTULO 4

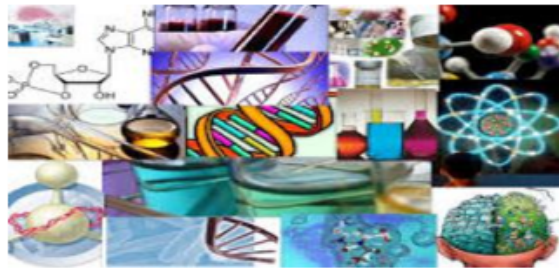
Metabolismo intermedio y energía celular.

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 4**



**METABOLISMO INTERMEDIO Y
ENERGÍA CELULAR**



Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Definir que es el metabolismo intermedio y su importancia bioquímica.
- Conocer cuáles son los objetivos del metabolismo intermedio.
- Definir cuáles son las vías o rutas metabólicas.
- Definir el anabolismo, conocer sus características y su importancia bioquímica.
- Definir el catabolismo, conocer sus características y su importancia bioquímica.
- Que es la energía celular y cuáles son sus fuentes.
- A que se denomina energía de las oxidaciones biológicas.
- Cuáles son las fuentes productoras de energía.
- Cuáles son los sistemas de reserva energéticas.
- Cuáles son los principales procesos en los que se utiliza la energía.

Introducción y aplicación clínica. -El término Metabolismo se origina del griego *metabole* que significa cambio. Hoy muchos autores definen el metabolismo como el conjunto de todas las reacciones enzimáticas del organismo relacionado con la producción de energía metabólicamente útil. “Es la suma de reacciones bioquímicas que ocurren en el organismo con el fin de mantener la homeostasis” (Ciencias Básicas en Odontología. 2015). “Conjunto de reacciones que producen dicha transformación de materia en los seres vivos” (Eficiencia. 2016). El metabolismo es la suma de todas las transformaciones químicas que se producen en una célula u organismo. Tiene lugar en una serie de reacciones catalizadas enzimáticamente que constituyen las rutas metabólicas como son: **Catabolismo**: fase degradadora del metabolismo en la que moléculas nutrientes orgánicas (glúcidos, grasas y proteínas) se convierten en productos más sencillos y **Anabolismo**: fase en la que precursores sencillos se integran en moléculas mucho más grandes y complejas como los lípidos, polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos.

Según Gil, A., y Sánchez, F. (2012) define al metabolismo como “las transformaciones químicas que sufren los nutrientes en los tejidos, una vez superados los procesos de digestión y absorción correspondientes (p. 24).

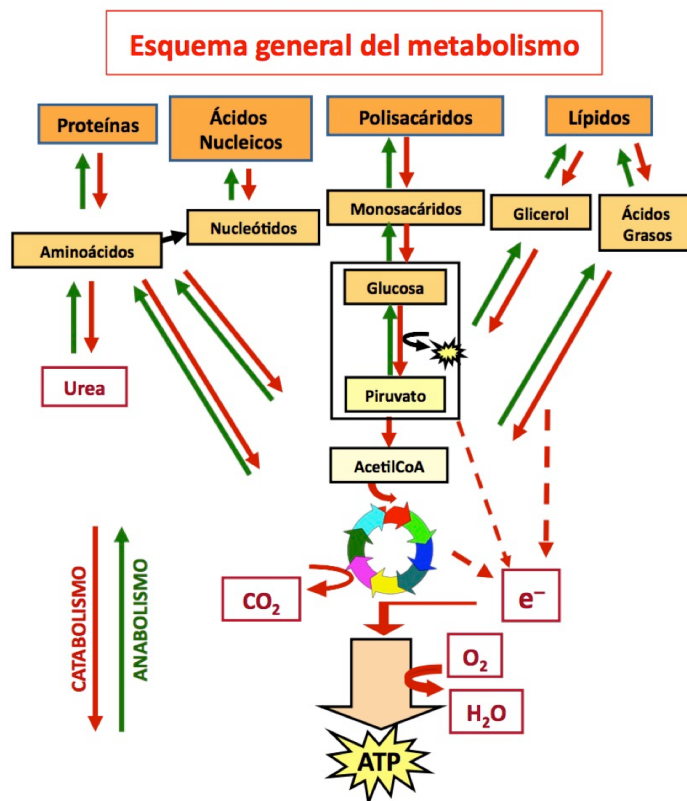
En cada célula se producen cientos de reacciones químicas, el rendimiento metabólico de cada célula depende de su conformación enzimática determinada genéticamente, existen una serie de ruta metabólicas comunes a casi todas las células responsables de producir, sintetizar y transformar los principales metabolitos, así como de conservar la energía. Todas estas acciones en conjunto constituyen el metabolismo intermedio (Koolman, J., y Rohm, K. (2012, p. 96).

Un adulto normal de 70 kg de peso requiere alrededor de 1920- 2900 Kcal diario proveniente de la alimentación según su actividad física. Los humanos estos requerimientos los satisface a partir de carbohidratos (50-60%), lípidos sobre todo Triglicéridos (20-30%) y proteínas (20%); así como alcohol.

Adulto de 70 kg	Requiere 1920 – 2900 Kcal/día
Carbohidratos	50-60%
Lípidos	20-30%
proteínas	20%

La mezcla de carbohidratos, lípidos y proteínas que se oxidan, varían según el sujeto que se encuentre alimentando o en ayuno, la duración y la intensidad del trabajo físico. El requerimiento de combustible metabólico es relativamente constante durante todo el día y debido que la mayoría

de las personas consumen 2-3 comidas diarias, existe la necesidad de almacenar carbohidratos (glucógeno en el hígado y músculos) y lípidos (TG en el tejido adiposo) durante el periodo que sigue a una comida para el uso cuando no hay ingesta (Gil, A., y Sánchez, F. 2012, pp. 25-32).



https://3.bp.blogspot.com/UwWxliUH_pQ/WLFvua6bFI/AAAAAAAAAJT4/DLA0IMBPJm0MD4uAHdKog3mHa0b3j3l-wwCLcB/s1600/Esquema%2Bgeneral-metabolismo.png

Si la ingestión de combustible metabólico es constante y mayor que el gasto de energía, el excedente se almacena en su mayor parte como triacilglicerol o triglicéridos (TG) en el tejido adiposo lo que conduce a obesidad y los peligro que esto conlleva; todo lo contrario sucede cuando la ingesta de combustible es menor y el gasto de energía mayor; así, si las reserva de grasa y carbohidratos son insignificantes se hace uso de los aminoácidos para obtener energía dando como resultados la inaciación, consunción y muerte. La formación y uso de reserva de TG y glucógeno, en el grado en el cual los tejidos captan y oxidan glucosa están controlados en su mayor parte por la insulina y glucagon. En la diabetes mellitus hay síntesis y secreción alterada de insulina o

sensibilidad alterada de los tejidos a la acción de la insulina, lo que lleva a alteraciones metabólicas graves.

Unas de las características de los seres vivos, es la de intercambiar materia y energía con su medio ambiente; de esta manera, los seres vivos reciben materia y energía del medio que lo rodean y desprenden materia y energía a su medio. La materia recibida en forma de molécula (o iones) son útiles para generar los constituyentes nutricionales; de allí, que un ser vivo adulto en reposo reintegra al medio ambiente en 24 horas una cantidad de materia igual a la que recibió; es decir, consume de 200-1000 litros de oxígeno, los mismos que los elimina como agua y CO₂. En la naturaleza se realiza la fotosíntesis, proceso que en su primera etapa

obtiene oxígeno y electrones en forma de NADPH a partir del agua y la energía solar; en una segunda etapa, las plantas convierten el CO₂ en glucosa; por lo tanto, las plantas como los animales pueden sintetizar la glucosa y convertirla nuevamente en CO₂ y agua, proceso clave para la obtención de energía química en forma de ATP; el agua y CO₂ a la vez son indispensable para la fotosíntesis (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 96).

Los seres vivos también intercambian energía con el medio, la energía la obtienen de los alimentos y la emplean para realizar todas sus funciones, aunque parte de ella se disipa como calor en el medio. Los diferentes nutrientes que están en los alimentos (Glúcidos, prótidos, lípidos) de la dieta diaria, luego de sufrir los procesos de digestión y absorción terminan convertidos principalmente en glucosa, aminoácidos y triglicéridos, luego tienen que penetrar al interior de la célula, donde van a sufrir una serie de transformaciones que constituyen el metabolismo intermedio.

De esta manera, podemos definir al metabolismo intermedio como la suma de reacciones enzimáticas que se producen en la célula, también podemos definirlo como el conjunto de transformaciones Físico-químico- Biológicas que en los organismos vivos experimentan las sustancias que en él se introducen o que en él se producen (Menoscal, A. 2012, p. 73).

El metabolismo intermedio es un proceso integrador y dinámico en el que intervienen

muchos sistemas multienzimáticos; se produce mediante sucesivas reacciones bioquímicas reguladas en su mayoría por enzimas que van formando determinadas vías o caminos, cuyos objetivos son: la producción de energía química, degradación de moléculas y síntesis de sustancias.

Rutas o vías metabólicas. –los diferentes nutrientes presente en la alimentación diaria contienen entre otras cosas, proteínas, lípidos y carbohidratos (un seco de pollo, pescado o de res), estos productos para poder ser utilizados por el organismo necesitan ser descompuesto en estructuras más simple; así, las proteínas en aminoácidos, los lípidos en ácidos grasos y los hidratos de carbono en monosacáridos, luego estas sustancias continúan su proceso de oxidación o descomposición transformándose en acetil coenzima A; de igual manera, ocurre cuando el organismo necesita de algún producto que no está contenido en la dieta, partiendo precisamente de la acetil coenzima A lo puede sintetizar. Todas estas vías para poder descomponer a las proteínas, glúcidos y lípidos; así como para sintetizarlos constituyen las rutas metabólicas (catabolismo y anabolismo) del metabolismo intermedio (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 98). De esta manera, las rutas metabólicas pueden ser: catabólicas, anabólicas y anfibólicas esta última constituye la parte final de catabolismo y la parte inicial del anabolismo; es decir, es el enlace entre las dos rutas o vía metabólicas.

VÍAS METABÓLICAS	
glucólisis	b-oxidación
gluconeogénesis	cetogénesis
glucogenólisis	ciclo de Krebs
glucogenogénesis	

Ruta	Reactivo inicial	Producto final	Localización celular	Tipo de célula y finalidad
glucólisis	glucosa	Piruvato	citoplasma	Todo tipo de células procariota o eucariota animal o vegetal
glucogenólisis	Glucógeno	Glucosa	citoplasma	Células hepáticas y musculares. Obtención de glucosa
gluconeogénesis	Lactato, piruvato, glicerina	Glucosa	C i t o p l a s m a , mitocondria	Células animales. Síntesis de glucosa partir de precursores no glucídicos
glucogenogénesis	glucosa	Glucógeno	citoplasma	Células hepática y de la corteza renal. formación de glucógeno cuando hay exceso de glucosa
cetogénesis	Acetil Co-A	cuerpos cetónicos	mitocondria	Células hepáticas. como fuente de energía
ciclo de Krebs	Acetil Co-A	ATP, CO ₂ y agua	mitocondria	Todas las células aerobias
b-oxidación	Ácidos grasos	Acetil CoA	M a t r i z mitocondrial	Células con metabolismo aerobios. Acetil coa es la molécula en la que convergen la mayoría de biomoléculas, antes de entrar al Krebs.

Fuente Gonzalo Rodríguez

También se lo define como el conjunto de reacciones bioquímica de un determinado proceso de un ser vivo; así, un sustrato por acción enzimática se transforma en producto; este producto se constituye en el sustrato de la siguiente reacción, siendo transformado por otra enzima en nuevo producto y así sucesivamente; por lo tanto, en estas reacciones intervienen enzimas regulatorias; además, existen un encadenamiento de diferentes vías o rutas metabólicas resultando una red o entramado bastante complejo; de tal manera, que las rutas metabólicas no solamente son lineales; además, el metabolismo intermedio también se caracteriza por presentar el acoplamiento energético; que se da, cuando una reacción exotérmica que produce y libera energía (que

se realiza por ejemplo en el hígado) y en otra parte del organismo (por ejemplo cerebro) se realiza otra reacción que necesita energía o endotérmica; la energía liberada de la primera reacción es llevada en este caso hasta el cerebro por el ATP para ser utilizada por la reacción endotérmica; a esto se le llama acoplamiento energético (Eficiencia. 2015). El metabolismo intermedio está fuertemente regulado e influenciado por ciertas hormonas estimulando o disminuyendo su actividad; entre estas hormonas tenemos: esteroides (corticoides), tiroxina, hormona de crecimiento, la insulina, la adrenalina (epinefrina), glucagon etc.

Funciones del metabolismo intermedio

1. Obtención de energía metabólica.
2. Suministro de precursores para la síntesis de macromoléculas y otras sustancias necesarias al organismo.
3. Interconversión de estas biomoléculas.
4. Eliminación de sustancias de desecho.

La primera función se relaciona fundamentalmente con la producción de ATP, lo cual se consigue mediante el catabolismo de diferentes sustancias.

Los compuestos que participan en el metabolismo intermedio son la fuente inmediata para la síntesis de macromoléculas como las proteínas, los ácidos nucleídos y

en la producción de cofactores y otras sustancias que cumplen importantes funciones biológicas. Los procesos del metabolismo intermedio permiten la conversión de unos precursores en otros, lo que resulta extremadamente importante para satisfacer las necesidades cambiantes del funcionamiento celular.

Por último, incluye procesos metabólicos que posibilitan la eliminación de sustancias que constituyen productos finales de la actividad celular y que incluso en determinadas circunstancias pueden resultar potencialmente tóxicas.

Características del metabolismo intermedio

1. Es universal. -está presente en las mayorías de las células del organismo y se producen de manera muy similar en los seres vivos.

2. Está organizada en vías y ciclos metabólicos. -como la beta oxidación de los ácidos grasos y el ciclo de la urea.

3. Multiplicidades de utilización. - muchos de los compuestos del metabolismo intermedio pueden ser transformados por más de una vía metabólica.

4. Reciprocidades de las transformaciones. - los procesos del metabolismo intermedio pueden cambiar su dirección de funcionamiento de acuerdo con las necesidades del organismo.

5. El principio de acoplamiento. - es la transferencia de sustancias y energía entre diferentes reacciones metabólicas que pueden corresponder a un mismo proceso

metabólico o bien, interconectar diferentes procesos entre sí.

6. El principio de interrelación. -determina que se establezcan estrechos vínculos entre diferentes procesos y contribuye de modo notable al funcionamiento de todos ellos de manera coordinada.

7. El principio de máxima economía y máxima eficiencia. -está sujeto a delicados mecanismos de regulación para ajustar su funcionamiento tanto cualitativa como cuantitativamente; se regula tanto la sustancia que se produce como la intensidad con la que se produce, evitando gastos innecesarios a la célula (Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, pp. 621-622).

Incorporación de sustancias al metabolismo intermedio. - La incorporación de sustancias al metabolismo

intermediario se realiza a partir de fuentes endógenas y exógenas; así, tenemos:

Fuentes endógenas. - El catabolismo de las macromoléculas conduce al incremento de las concentraciones de sus precursores constituyentes que de inmediato quedan incorporados al metabolismo intermediario de éstos (Proteínas degradadas en Aminoácidos, por ejemplo). Por otra parte, existe una síntesis endógena de los precursores constituyentes de las macromoléculas. Desde luego, en condiciones de equilibrio metabólico, las macromoléculas son sintetizadas y degradadas con similar intensidad, pero este equilibrio dinámico puede alterarse en determinadas circunstancias.

Lógicamente las fuentes endógenas de no reponerse terminan por agotarse.

La fuente exógena. - que aporta sustancias al metabolismo intermediario, es fundamentalmente el suministro de alimentos al organismo. Con una dieta balanceada, los alimentos que consumimos contienen todas las sustancias requeridas por el metabolismo intermediario o bien son precursores de éstas. En el proceso digestivo de nuestro organismo se pueden distinguir 2 aspectos, uno fundamentalmente mecánico y otro enzimático.

Los aspectos mecánicos del proceso digestivo se relacionan con la trituración, dispersión, solubilidad y traslado de los alimentos ingeridos.

Los aspectos enzimáticos se refieren a la degradación hidrolítica catalizada por enzimas de los diferentes constituyentes de los alimentos, especialmente las

macromoléculas y algunos lípidos.

La acción de las enzimas convierte a las sustancias complejas contenidas en los alimentos en sustancias de bajo peso molecular. Una vez absorbidas las sustancias como resultado de la digestión de los alimentos, éstas son distribuidas hacia todas las células del organismo.

El resultado final de estos procesos es el suministro a todas las células del organismo de las principales sustancias que ingresan al metabolismo intermediario; además, los diferentes compuestos que participan en el metabolismo intermediario pueden ser utilizados en diversos procesos metabólicos como síntesis de macromoléculas u otras sustancias necesarias para la célula o su degradación con fines energéticos o para ser excretados.

Desde el punto de vista cuantitativo, los principales productos finales del metabolismo intermediario son CO₂, H₂O y NH₃, en forma de urea.

Todas las vías producen acetil-CoA que al oxidarse en el ciclo del ácido cítrico genera en última instancia ATP en el proceso de la fosforilación oxidativa.

Tipos generales de organismos o células según su metabolismo básico. - tenemos de dos tipos: los autótrofos y los heterótrofos.

Los autótrofos. - se caracterizan por que su fuente de carbono procede del CO₂ con el que van a sintetizar su propia materia; aquí encontramos dos tipos generales como son, los fotosintéticos o foto autótrofos que utilizan foto luz; es decir, utilizan la luz

(lumínica del sol) para sintetizar su materia orgánica a partir de CO₂ como son las plantas y el otro grupo son los quimio sintéticos que son los que utilizan energía química para transformar el CO₂ en su propia materia orgánica como algunas bacterias etc.

Los heterótrofos. - donde nos encontramos los seres humanos, su fuente de carbono es la materia orgánica; es decir, otros seres vivos; por lo tanto, necesitan tomar el carbono de otros seres vivos como su fuente de carbono. Por ejemplo, los animales (Eficiencia. 2015).

Vías metabólicas: glucolisis, b-oxidación, gluconeogénesis, cetogénesis, glucogenólisis, ciclo de Krebs, glucogenogénesis.

Fases del metabolismo intermedio. - Comprende dos fases totalmente opuestas, la una de degradación o descomposición llamada el catabolismo y la otra de síntesis o formación llamada anabolismo:

Vías Catabólicas (Catabolismo). - Son aquellas vías especializadas en la degradación de moléculas orgánicas complejas mediante procesos oxidativos, generando los productos catabólicos CO₂, H₂O y NH₃. Es la degradación de la materia con el desprendimiento de energía; por lo tanto, una reacción exotérmica.

Otras moléculas son catabolizadas para formar productos de desecho los cuales son eliminados generalmente por vía renal, fecal, etc.

Todas las vías metabólicas son reguladas de diferentes maneras, implicando generalmente a una o más enzimas participantes en la vía metabólica. Los principales mecanismos de control en células

eucarióticas son

- a) concentración de substratos
- b) control alostérico
- c) Modificación covalente
- d) control hormonal
- e) compartimentación subcelular.

El proceso catabólico mediante el cual se extrae la energía contenida en los nutrimentos sucede en cuatro diferentes etapas:

1) Digestión, absorción y transporte de las unidades monoméricas resultantes de la digestión (monosacáridos, aminoácidos, ácidos grasos, etc.).

2) Producción de Acetil~CoA mediante la oxidación de las diferentes unidades monoméricas siguiendo vías metabólicas específicas.

3) Oxidación de la Acetil~CoA en el Ciclo de Krebs con la consecuente producción de CO₂ y de poder reductor en forma de NADH (H⁺) y FADH₂

4) Oxidación de las coenzimas reducidas NADH (H⁺) y FADH₂ para alimentar con electrones al sistema de transporte electrónico mitocondrial, lo cual implica la utilización de oxígeno como el último receptor de electrones, transformándose en agua metabólica.

La creación de un gradiente electroquímico de protones como consecuencia del transporte mitocondrial de electrones es en última instancia, el mecanismo de fosforilación del ADP para generar el ATP por efecto de la enzima ATP sintetasa. Las principales vías metabólicas para la

producción de Acetil~CoA son la oxidación de glucosa y otras hexosas mediante la glucólisis, la oxidación de los ácidos grasos, la oxidación de aminoácidos generadores de ácido pirúvico o de Acetil~CoA (Cuauhtémoc Lozano De La Rosa. QFB, RB)

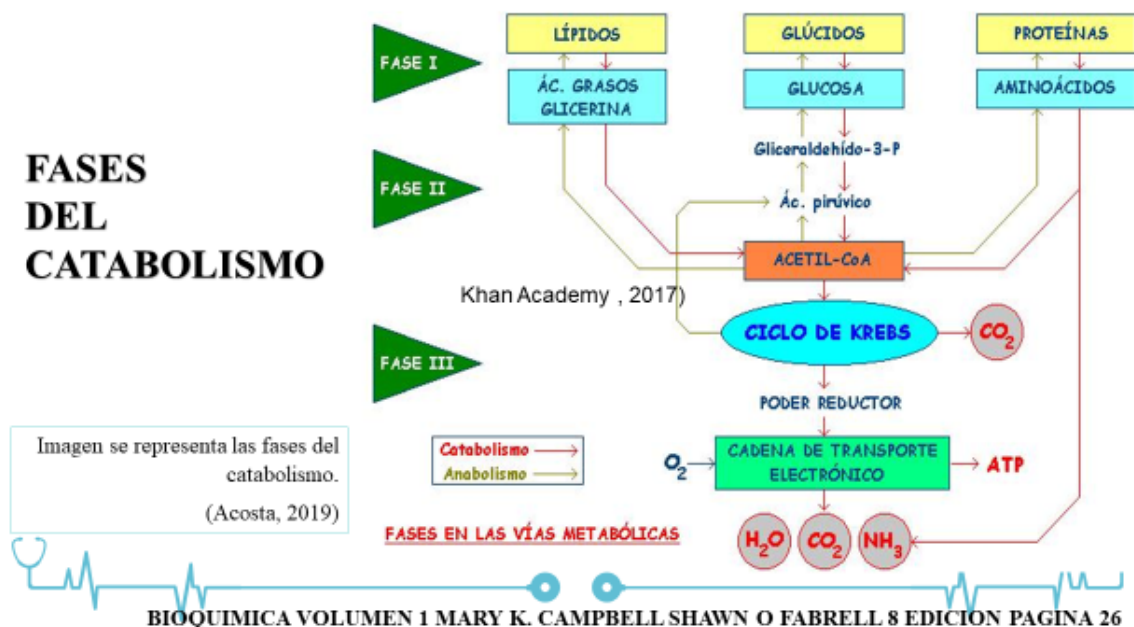
Vías anfibólicas. -constituye la parte final del catabolismo e inicio del anabolismo, es el caso del ciclo de los ácidos tricarboxílicos o de Krebs.

Vías Anabólicas (Anabolismo). Es aquella que se inicia en la fase tres del metabolismo intermedio y son aquellas vías especializadas en la síntesis de moléculas que a su vez pueden ser sustratos para la síntesis de moléculas más complejas. De esta manera, la síntesis de nucleótidos es una vía previa asociada a la síntesis de ácidos nucleicos; así, como la síntesis de ciertos aminoácidos

precede a la síntesis de proteínas. Existe por lo tanto en el anabolismo una síntesis de materia con el uso de energía.

Existen varios tipos de anabolismo como son:

- Anabolismo de los glúcidos. - se producen en sentido inverso a su catabolismo (Glucólisis).
- Anabolismo de los prótidos. - empieza en la etapa III del catabolismo formándose inicialmente en el alfa - cetoácidos aminados, luego los alfa - aminoácidos y finalmente las cadenas polipeptídicas.
- Anabolismo de los lípidos. - se inicia a partir de los grupos acetilos del acetyl Coenzima A, esto se unen para formar ácido graso y más el glicerol formando triglicéridos.

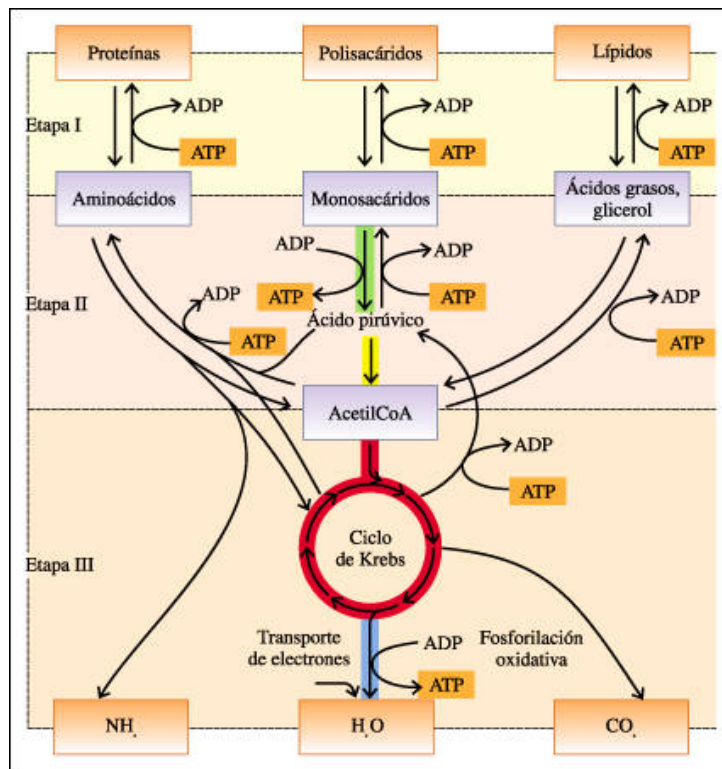


Características de las vías del metabolismo intermedio. - Las vías metabólicas del Metabolismo intermedio son

paralelas, bidireccionales, semejantes, correspondientes, independientes, simultaneas.

DIFERENCIAS	
CATABOLISMO	ANABOLISMO
Biodegradativa.	Biosintética.
Oxidativa.	Reductora.
Generador de energía	Consumidor de energía.
Dependiente de NAD y FAD.	Dependiente de NADPH
Materiales iniciales variables.	Materiales iniciales bien definidos
Productos finales bien definidos	Productos finales variables
Vías convergentes.	Vías divergentes

Fuente Gonzalo Rodríguez



<https://lh3.googleusercontent.com/proxy/EdNkdiEB-wuP2bAjfw0lw-rJzjilD2e9O1CKtrJyvLOTSGRFwTpDZu2-e0f-IYr-b8WzgzkhEriL-FiGP3K66HcjwEHzkrsCfrVFqRanM8XzPNwBYqgL0oB4>

Energía celular.

Las funciones de los seres vivos (movimientos, respiración, crecimientos, reproducción etc.), requieren energía para realizarse y para ello, dependen de la liberación de la energía de los compuestos que la contienen y de un mecanismo de transducción de la energía; es decir, un sistema que pueda recibir la energía y almacenarla o bien, utilizarla convirtiéndola

en trabajo mecánico, osmótico etc. Gran parte del metabolismo consiste en el aprovechamiento de la energía proveniente de los alimentos; así, al proceso de degradación u oxidación de proteínas, glúcidos y lípidos que al pasar por los procesos del catabolismo terminan formando CO₂, H₂O y principalmente energía, la misma que será utilizada por las células del cuerpo,

proceso realizado en las mitocondrias (Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, pp. 629-630). De esta manera, la energía obtenida se convierte en diversas formas de trabajo mecánico, eléctrico etc., estas formas de energía a su vez, al ser aprovechadas terminan por convertirse en calor.

La bioenergética o termodinámica bioquímica, es el estudio de los cambios de energía que acompañan a reacciones bioquímicas. Los sistemas biológicos son isotérmicos y usan energía química para impulsar procesos vivos. El modo en que un animal obtiene combustible a partir de sus alimentos para proporcionar esta energía es básico para entender la nutrición y metabolismo normal; así, la muerte por inanición ocurre cuando se agotan las reservas de energía disponibles y ciertas formas de mal nutrición se relacionan con desequilibrio de energía (marasmo). Las hormonas tiroideas controlan el índice de liberación de energía (índice metabólico) y sobreviene enfermedad cuando funciona mal. El almacenamiento excesivo de energía causa obesidad, la que es cada vez más común en la sociedad y que predispone a varias enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus etc., disminuyendo la esperanza de vida del individuo. Además, es conocido que el ejercicio físico aumenta la capacidad de oxidación de los músculos esqueléticos induciendo a mayor síntesis de mitocondrias por el estímulo que da el acumulo de ADP, esto es muy importante no solo con el ejercicio si no también, cuando existe lesiones de tejidos como en los poli traumas, ataques cardiaco y accidentes cerebros vasculares.

El trabajo y la energía son dos elementos relacionados, siendo la unidad de ambas el joule; de allí, que la calorimetría estudia la capacidad calorífica de los alimentos utilizando como unidad de medida al JOULE (j) cuya fórmula es: $m^2 \text{ kg s}^{-2}$ (metro al cuadrado por kilogramos por segundo a la menos 2) y es la cantidad de energía que es necesario aplicar a 1 newton (unidad de fuerza) en una distancia de un metro. En bioquímica se usa como unidad de energía las kilocalorías (Kcal) que es igual a 1000 calorías (CAL.) y una caloría es equivalente a la cantidad de calor requerida para subir 1 grado centígrado (de 14.5 a 15 .5) la masa de un kg de agua (1 litro); finalmente 1 Kcal es igual a 4.184 kJ (kilo joule). Así, 1 gramo de grasa produce 9 Kcal. 1 gramo de HC produce 4 Kcal y 1 gramo de proteína produce 4 Kcal. Es interesante que el alcohol a veces consumido en grandes cantidades produzca 7 Kcal por gramo (Laguna, J. 2002, p. 77).

“La energía se define como la capacidad de un sistema de realizar un trabajo” (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 16). En el organismo la energía se libera mediante el metabolismo de los alimentos, los cuales deben suministrarse regularmente para satisfacer las necesidades energéticas para la supervivencia del cuerpo. Si bien a la larga, toda la energía aparece en forma de calor el cual se disipa hacia la atmósfera, los procesos únicos que ocurren dentro de las células hacen posible primero su uso para todas las tareas que se requieren para mantener la vida. Entre estos procesos se encuentran reacciones químicas que llevan a cabo la

síntesis y mantenimiento de los tejidos corporales, conducción eléctrica de la actividad nerviosa, el trabajo mecánico del esfuerzo muscular y la producción de calor para mantener la temperatura corporal. Así, se conoce que el 90% de las necesidades energéticas de las células son cumplidas mediante la oxidación de sustratos, cuyos electrones se transfieren a través de un sistema de membrana y que llevan a cabo proceso de óxido-reducción teniendo como aceptor final al oxígeno molecular, el 10% restante lo aporta la glucólisis anaerobia. (Laguna, J. 2002, p. 473).

Los Procesos Endergónicos frecuentemente son impulsados por acoplamiento a la degradación exergónica de ATP. - Los procesos vitales (reacciones sintéticas, contracciones musculares, conducción de impulsos nerviosos, transporte activo) obtienen energía mediante enlace químicos o acoplamiento a reacciones oxidativas, los términos exergónicos (exotérmico o catabolismo) y endergónicos (endotérmico o anabólico) indican que un proceso está acoplado de pérdida o ganancias respectivamente de energía libre en cualquier forma no siempre como calor, ambos procesos como ya hemos visto conforman el metabolismo intermedio (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 16).

Los Fosfatos de Alta Energía y su Función en la Captación y Transferencia de Energía. - A fin de mantener los procesos vivos, todos los organismos deben obtener energías libres desde su ambiente, los organismos heterotróficos obtienen energía libre al acoplar su metabolismo a la

desintegración de moléculas orgánicas complejas (como la glucosa, ácidos grasos aa) y en todos estos organismos el ATP tiene una función fundamental en la transferencia de energía libre desde los procesos exergónicos hacia los endergónicos, al combustionarse cualquiera de estos tipos de sustancias se obtendrá energía, que luego serán utilizadas en las diferentes actividades fisiológicas: absorción, transporte, secreción, impulsos eléctricos, síntesis de diferentes moléculas, locomoción. Esta energía que se produce al oxidarse dichas moléculas orgánicas complejas no necesariamente tiene que ser utilizadas en ese momento, sino que también pueden ser conservadas en forma de energía química para ser usada posteriormente en otras formas de energía: Mecánica (para el movimiento), eléctrica (para la transmisión nerviosa), osmótica (para mantener el equilibrio hídrico) etc. Aparte de la energía, también se producirán en esos procesos oxidativos y como elementos finales el CO₂ y el H₂O (Menoscal, A. 2012, p. 34).

Es importante señalar, que la energía química para realizar sus procesos vitales no utiliza la energía calórica, ya que esta no puede guardarse, dado que el organismo humano es isotérmico; de allí, que la energía no se puede destruir, pero es posible transformarla; así, por ejemplo, en la fotosíntesis la energía lumínica es transformada en energía química; en el músculo la energía química es transformada en trabajo mecánico y calor (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 16).

El valor para la hidrólisis del fosfato

terminal del ATP divide a los fosfatos en: fosfatos de baja y alta energía. Fosfatos de baja energía, son los fosfatos éster; así, tenemos: a los intermediarios de la glucólisis (glucosa 1 p, pirofosfato inorgánico (pp), fructosa 6 p, glucosa 6 p, glicerol 3 p). Fosfatos de alta energía son anhídrido; así, tenemos: el

1.3 bisfosfoglicerato, fosfoenolpiruvato y fosfoguanidinas (creatina fosfato, arginina fosfato), también tenemos en este grupo a los esteres tiol, como son: la coenzima A (acetil co-CoA), proteína acarreadora de acilos y esteres aminoácidos comprendidos en la síntesis de proteína, S-adenosilmetionina (metionina activa), UDPG (uridina difosfato glucosa) y el PRPP (5 fosforribosil-1-pirofosfato. De esta manera, el ATP contiene 2 grupos fosfatos de alta energía y el ADP contiene 1; mientras que el fosfato del AMP es del tipo de baja energía, porque es un enlace éster normal.

El ATP puede actuar como donador de fosfatos de alta energía para formar otros compuestos como el Glicerol 3 fosfato, la Glucosa 6 fosfato, Glucosa 1.6 difosfato; fosfágenos que al ser hidrolizados liberan sus grupos fosfatos hacia los tres grandes procesos celulares utilizadores de estos fosfatos de alta energía guardado por el ATP que son: la Biosíntesis de grandes moléculas, el transporte activo y la obtención de energía mecánica. Además, también consumen energía la trasmisión del impulso nervioso y la contracción muscular entre otros (Cardellá, L., y Hernández, R.2014, p. 629).

De la misma manera, el ADP con las enzimas necesarias puede aceptar fosfatos

de alta energía y formar ATP; por esta razón, un ciclo ATP/ADP puede conectar a los procesos que generan con los procesos que los utilizan; es decir, los que consumen y que generan ATP de manera continua. El ATP forma fácilmente un complejo con el Mg, este complejo es requerido en todas las reacciones en que participa el ATP, incluida su síntesis; una deficiencia del Mg altera prácticamente todo el metabolismo, puesto que no puede fabricarse ni utilizarse ATP en cantidades adecuadas.

Hay tres fuentes principales de fosfatos de alta energía que participan en la conservación de la energía o captación de energía:

1) glucólisis. - en la que existe una formación neta de dos fosfatos de alta energía a partir de una mol de glucosa generadas en 2 reacciones catalizadas por las enzimas fosfoglicerato cinasa y piruvato cinasa.

2) el ciclo del ácido cítrico o de Krebs. - que genera de modo directo fosfatos de alta energía en el paso de la succinato tiocinasa (paso 7).

3) fosforilación oxidativa. - es la de mayor fuente cuantitativa de fosfatos de alta energía en organismos aerobios, la energía libre proviene de la oxidación de moléculas en la cadena respiratoria con el uso del O₂ molecular, proceso realizado en las mitocondrias.

Por otra parte, los fosfágenos pueden actuar como almacenamiento de fosfatos de alta energía como es la fosfocreatina (que se encuentra en el músculo estriado, el corazón, espermatozoides y el cerebro) y el sistema ADP-ATP. Cuando se está utilizando

ATP con rapidez como una fuente de energía para la contracción muscular, los fosfágenos permiten que sus contracciones se mantengan; pero cuando la producción de ATP/ADP es alta, su concentración puede incrementarse y actuar como una reserva de fosfatos de alta energía.

Resumen. - La alimentación que ingerimos todos los días, debido a procesos enzimáticos se convertirán en aminoácidos, monosacáridos y ácidos grasos, luego estos serán absorbidos por el enterocito; y en el interior de las células van a sufrir una serie de reacciones que forman parte de procesos como la glucólisis, ciclo de Krebs, cadena respiratoria etc. De allí, que al conjunto de todas estas reacciones se las denomine metabolismo intermedio; cuyos objetivos son, obtener energía y convertir a los nutrientes en materia prima para la síntesis de otras sustancias que requieran las células; por lo tanto, esta vía sirve para degradar, sintetizar y transformar sustancias. Las vías metabólicas son principalmente: el catabolismo y el anabolismo; además algunos autores agregan la vía anfibólica. El catabolismo, es la descomposición de moléculas orgánica compleja (polisacáridos) en moléculas simples (monosacáridos) se caracteriza por ser un proceso generador de energía.

El anabolismo es un proceso que partiendo de una molécula orgánica simple como la acetil coenzima-A, forma moléculas orgánicas complejas; por lo tanto, es un proceso que consume energía. La vía anfibólica constituye la parte final del catabolismo y la inicial del anabolismo, por ejemplo, el ciclo de Krebs. Ambas vías (catabolismo y anabolismo) no son, por lo tanto, idénticas, son paralelas, independientes, actúan de manera simultánea, son bidireccionales, porque todas sus reacciones son reversibles; difieren en cuanto al sitio intracelular donde se llevan a cabo; así, el catabolismo de los ácidos grasos, por ejemplo, ocurre en las mitocondrias, pero su anabolismo ocurre en el citoplasma. La Energía celular que utiliza el cuerpo humano para poder realizar todas las actividades de todos los días, proviene de los alimentos que ingerimos como también de la síntesis o anabolismo propio de las células; de allí, que es importante conocer cómo se produce, almacena y como se utiliza la energía producida por las células; en este proceso de producción energética, las mitocondrias tiene un papel importantísimo, en cuyo interior se produce la fosforilación oxidativa, que da como resultado la producción de ATP, como producto final CO₂ y agua metabólica, tal como veremos en el capítulo respectivo.

Cuando ingerimos nuestros alimentos que contiene proteínas, lípidos y glúcidos (un seco de pollo por ejemplo); en el tubo digestivos y gracias a la acción de las respectivas enzimas, son degradadas a aminoácidos, monosacáridos y ácidos grasos, los mismo, que son absorbidos por el enterocito, luego al pasar al interior de las células, son catabolizadas u oxidadas en tres grandes proceso como son: la glucólisis, ciclo de Krebs y cadena respiratoria, dando como resultado, la formación de ATP, O₂ y agua metabólica. Esta energía puede ser utilizada al momento o almacenada como energía química, para ser utilizada posterior y principalmente en la biosíntesis de grandes moléculas, (glucógeno, hormonas, enzimas etc.), trasporte activo y obtención de energía mecánica (trabajo mecánico para el movimiento, eléctrico para transmisión nerviosa, osmótica para mantener el equilibrio ácido-básico etc.) al final toda esta energía termina produciendo calor o energía térmica; por lo tanto, la energía térmica o calórica, se constituye en el producto final de las reacciones metabólicas de todas las células. Así, los procesos que producen energía son: la fosforilación oxidativo (ocurre en la matriz mitocondrial); la, glucólisis (el 2do paso de la 2da etapa: 1.3 bisfosfoglicerato; y el 5to paso de la 2da etapa: fosfoenolpiruvato) y el ciclo de Krebs. Entre los sistemas que guardan y almacenan la energía producida tenemos: al ADP-ATP, este sistema no solo que almacena energía, sino, que lo transporta al sitio donde se requiere de energía. Otro sistema de almacenamiento de ATP es la fosfocreatina, que aporta su energía al músculo.

CAPÍTULO 5

Química y digestión de los glúcidos

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 5**



**QUÍMICA, CLASIFICACIÓN Y
DIGESTIÓN DE LOS GLÚCIDOS**



Objetivos de aprendizaje:

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que son los glúcidos y cuál es su importancia bioquímica.
- Que funciones cumplen los glúcidos en el cuerpo humano.
- Estructuralmente como se clasifican los glúcidos.
- Los monosacáridos de acuerdo con el número de carbono como se clasifican.
- De acuerdo con el grupo funcional como se clasifican los monosacáridos.
- Que son los oligosacáridos y cuáles son los más importantes.
- Que son los polisacáridos y cuáles son los más importantes.
- Como se produce el metabolismo de los glúcidos en el tubo digestivo y que enzimas participan.
- Los glúcidos, bajo qué medio de transporte transmembrana se absorben en el intestino.
- Que elementos o sustancia favorecen o ayudan la absorción intestinal de los glúcidos.

Introducción y aplicación clínica. - Los glúcidos son compuestos orgánicos ternarios o biomoléculas sencillas porque están formados principalmente por C, H, y O; al inicio cuando recién se empezó con el estudio de los glúcidos se creía que por cada átomo de carbono existía dos átomos de hidrógeno y un átomo de oxígeno que se repetían un número determinado de veces $(CH_2O)_n$; (Champe, P., Harvey, R., y Ferrier, D. 2005, p. 83); por esto y porque tienen el hidrógeno y el oxígeno en la misma proporción que el agua llevan el nombre errado de hidratos de carbono, pero este nombre no describe su naturaleza; porque los glúcidos están constituidos por grupos aldehído o grupos cetosas que siempre estarán unidos a grupos hidroxilos (OH); de allí, el nombre de glúcidos, que es el más correcto desde el punto de vista químico, porque hacen referencia a una de sus características más llamativas que es ser dulce (Eficiencia. 2014). Actualmente su fórmula es: $C_6H_{12}O_6$. A los glúcidos les corresponde el 50 – 60% de los alimentos sólidos del ser humano (>% son polisacáridos), 20% corresponden a las proteínas y 20-30% a los lípidos.

Los carbohidratos están ampliamente distribuidos en los vegetales y animales, siendo la glucosa el más importante, constituyéndose en el combustible principal y universal del ser humano. Es el precursor de la síntesis de los otros carbohidratos en el cuerpo, incluido el glucógeno para almacenamiento, ribosa y desoxirribosa en ácido nucleídos, galactosa en la lactosa de la leche, en glucolípidos y en combinación con proteínas en glucoproteínas y

proteoglicanos. Las enfermedades relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbonos son la diabetes mellitus, galactosemia, enfermedades por depósito de glucógeno e intolerancia a la lactosa etc. (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 113).

Constituyen el 1.5 % de la composición química del organismo en comparación con el 61 % de agua, 17% de proteínas, 14% de lípidos; sin embargo, cada 24 horas se ingieren aproximadamente 350-380 gr de hidratos de carbono (4.75 veces más que las proteínas), 80 gr de proteínas (4.22 veces más que los lípidos) y 90 gr de lípidos.

Esta ingestión permite la producción de 1520 Kcal, pero a pesar de su gran cantidad ingerida constituye una pequeña porción de peso corporal. Lo que indica que son objeto de un elevado recambio y metabolismo.

“Constituyen un grupo de compuestos naturales con enlaces carbonilos (aldehído o cetona) que además, tienen varios grupos hidroxilo; entre esto glúcidos encontramos a los monosacáridos, oligosacáridos y los polisacáridos” (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 28).

Por lo tanto, podemos definir a los hidratos de carbono, carbohidratos, glúcidos o sacáridos, como las sustancias orgánicas hidrofílicas compuestas por hidrógeno, oxígeno y carbono, que presentan los primeros dos componentes en idéntica proporción que aparece en el agua.

Los glúcidos están considerados como la forma de almacenamiento energético primaria desde el punto de vista biológico y constituyen uno de los tres principales

grupos químicos que componen la materia orgánica (junto a las proteínas y las grasas).

Funciones de los glúcidos:

Función energética. - Cada gramo de glúcidos aporta aproximadamente de 4 Kcal de energía y ocupa el primer lugar en el requerimiento diario de nutrientes, debido a que aportan el combustible necesario para realizar las funciones orgánicas, físicas y psicológicas de nuestro organismo. Una vez ingeridos, los glúcidos se hidrolizan a glucosa, la sustancia más simple; esta es de suma importancia para el correcto

funcionamiento del sistema nervioso central (SNC). Diariamente nuestro cerebro consume más o menos 100 g. de glucosa cuando estamos en ayuno; pero en ayuno el SNC recurre a los cuerpos cetónicos que existen en bajas concentraciones para obtener energía; es por eso, que en condiciones de hipoglucemia podemos sentirnos mareados o cansados.



Funciones estructurales. - como la quitina, ácido condroitinsulfúrico, el ácido hialurónico etc., que forma parte de los tejidos de sostén de los vertebrados; además, las paredes celulares de plantas, bacterias están formadas por glúcidos; la celulosa forma parte de la pared celular de células vegetales etc.

Funciones precursoras. - A partir de los glúcidos se pueden sintetizar proteínas y lípidos;

Funciones informativas. - unidas a las

proteínas y lípidos representa una señal de reconocimiento en superficie; también son responsables de la acción antigénica de los grupos sanguíneos.

Funciones detoxicadora. - algunos ácidos derivados de monosacáridos como el ácido glucorónico hacen hidrosolubles a ciertas sustancias tóxicas; permitiendo de esta manera, su eliminación; como ocurre con ciertos fármacos que se eliminan por vía biliar (Díaz, O. 2015, p. 28).

Otras funciones. También ayudan al metabolismo de las grasas e impiden la oxidación de las proteínas; así, la fermentación de la lactosa ayuda a la proliferación de la flora bacteriana favorable; además, estimula la motilidad intestinal evitando la constipación. Los alimentos más ricos en glúcidos constituyen la base de la

alimentación mundial, pues son de bajo costo y de fácil cultivo, digestibilidad y preparación (Menoscal, A. 2012, p. 85).

Clasificación de los hidratos de carbonos. - Estos se clasifican desde el punto de vista estructural en:



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019.

1) monosacáridos: en simples y derivados

- Monosacáridos simples: Glucosa o dextrosa, fructosa; galactosa, manosa.
- Monosacáridos derivados: azúcares aminados; alcoholes; azúcares ácidos; glucósidos.

2) oligosacáridos:

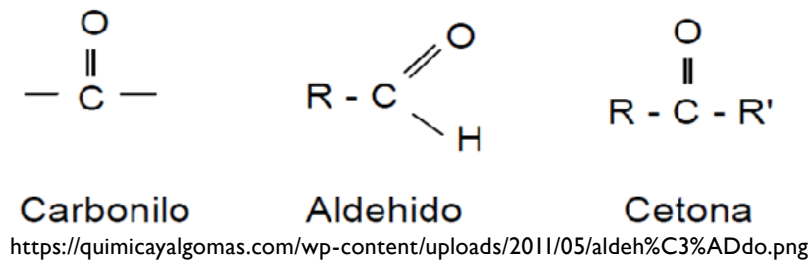
- Lactosa; maltosa; sacarosa.

3) polisacáridos:

- Almidón; dextrinas; glucógeno; pectinas y celulosas (Díaz, O. 2015, p. 7).

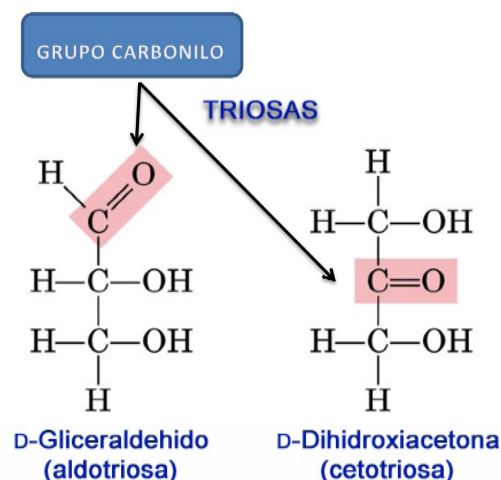
Clasificación de los hidratos de carbonos		
Nº de carbonos	Aldosas o aldehído	Cetosas
3 carbonos: triosas	Glicerosa o gliceraldehído	Dihidroxiacetona
4 carbonos: tetrasas	Eritrosa	Eritrulosa
5 carbonos: pentosas	Ribosa	Ribulosa
6 carbonos: hexosas	Glucosa y galactosa	Fructosa
7 carbonos: heptosas		Sedoheptulosa
8 carbonos: octosas		No hay
9 carbonos: nonosa		Ácido neuramínico (siálico)

(Díaz, O. 2015, pp. 4-6).



Nomenclatura y Estructura de los monosacáridos. - Son los elementos más sencillos que están conformados por un solo azúcar; la definición clásica de un glúcido es la de un polihidroxialdehído o una polihidroxicetona. Los glúcidos más simples tienen 2 grupos hidroxilo y son el gliceraldehído y la dihidroxiacetona. Estos

azúcares de 3 carbonos se denominan triosas, el sufijo “osa” designa un azúcar. El gliceraldehído es una aldosa y la dihidroxiacetona es una cetosa. La numeración de los carbonos empieza desde el extremo que contiene el grupo funcional aldehído o cetona.

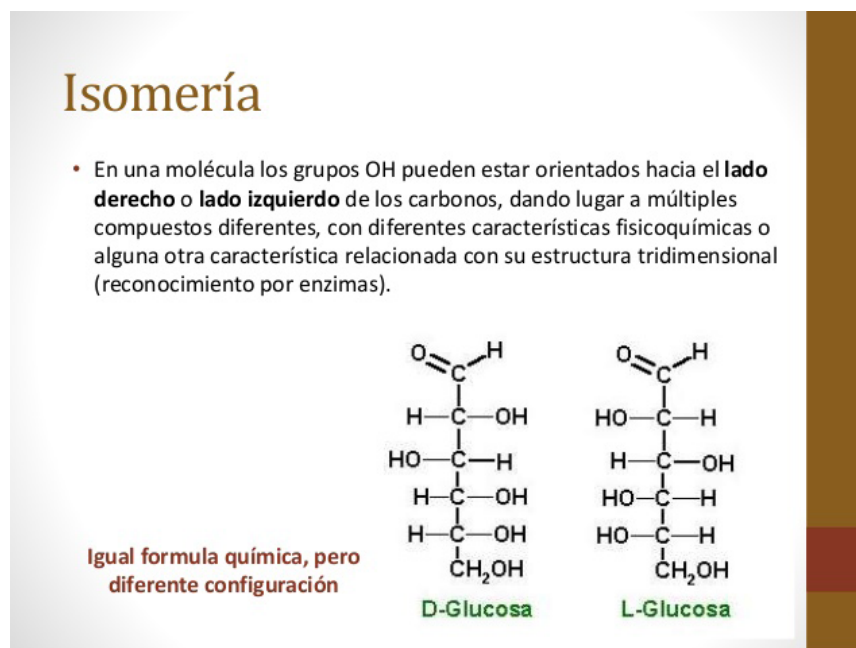


<https://dieteticaynutricionweb.files.wordpress.com/2017/03/triosas.jpg>

Monosacáridos simples. – Los monosacáridos son los glúcidos más simples y a su vez, las unidades estructurales de los componentes de los oligosacáridos y polisacáridos. Son compuestos que poseen un grupo carbonilo y una cadena carbonada polihidroxilada. El grupo carbonilo puede ser aldehído o cetona en dependencia de la posición que ocupe en la cadena carbonada; aldehído si el grupo carbonilo está en el carbono primario y cetona si lo posee en el carbono secundario (Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, p. 105).

Los monosacáridos existen en varias

formas asimétricas; su clasificación en las formas D y L se basa en la orientación del hidrógeno y de los grupos hidroxilos en el átomo de carbono asimétrico adyacente alcohol terminal; estos isómeros, rotan la luz polarizada hacia la derecha (D) o la izquierda (L); es decir, que los monosacáridos que tiene el grupo OH del último átomo de carbono asimétrico hacia la derecha pertenece a la serie D (D- glucosa); los de la serie L, lo tiene a la izquierda como la L- fructosa (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 118)., entre estos monosacáridos tenemos:



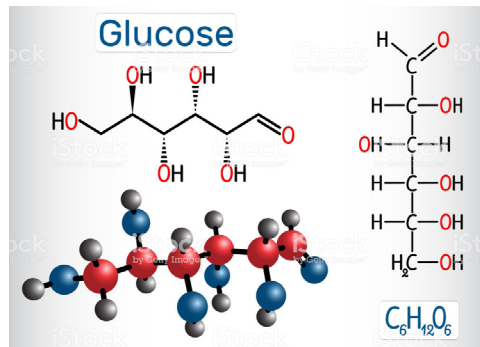
<https://image.slidesharecdn.com/3-160821054045/95/carbohidratos-8-638.jpg?cb=1471758077>

Glucosa (C₆H₁₂O₆). - Es una aldohexosa conocida también con el nombre de dextrosa. Es el azúcar más importante, el más abundante; además, de ser transportada por el torrente sanguíneo a todas las células de nuestro organismo, forma parte de los polisacáridos, constituyéndose en la base del metabolismo energético porque todas las

células son capaces de metabolizar a la glucosa, existiendo algunas células como las neuronas y glóbulos rojos que solo pueden obtener su energía a partir de la glucosa sanguínea. Se encuentra en frutas dulces principalmente la uva, en la miel, el jarabe de maíz y las verduras. Al oxidarse la glucosa, produce dióxido de carbono, agua y energía,

la cual es utilizada por el organismo para realizar sus funciones vitales. La concentración normal de glucosa en la sangre en ayuna es de 70 a 100 mg/dl (miligramos decilitros) y en condiciones postprandiales hasta 140 mg/dl. Cuando los niveles de

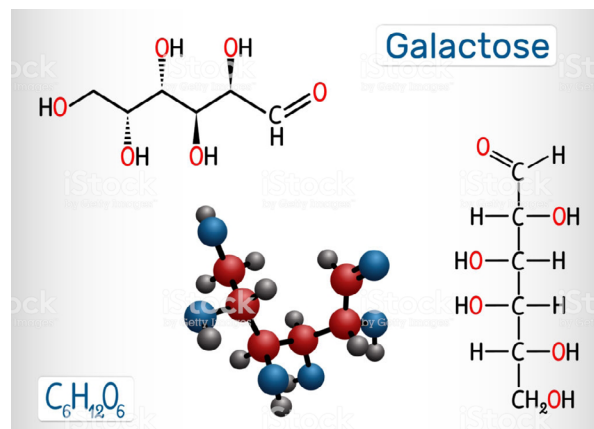
glucosa rebasan los límites establecidos se produce la diabetes mellitus. Cuando la glucosa se encuentra elevada en la sangre (hiperglicemia) como ocurre en la diabetes mellitus; esta puede pasar y estar presente en la orina, denominándose glucosuria.



<https://media.istockphoto.com/vectors/glucose-molecule-linear-form-structural-chemical-formula-and-molecule-vector-id1092299382>

Galactosa. – A diferencia de la glucosa, la galactosa no se encuentra libre sino, que es un constituyente del disacárido lactosa principal elemento de la leche y del trisacárido rafinosa, como también forma parte de los oligosacáridos de la superficie de la membrana celular formando parte de las glucoproteínas y glucolípidos. Por ser parte de la leche, es precisamente en esa glándula mamaria donde se sintetiza; de allí,

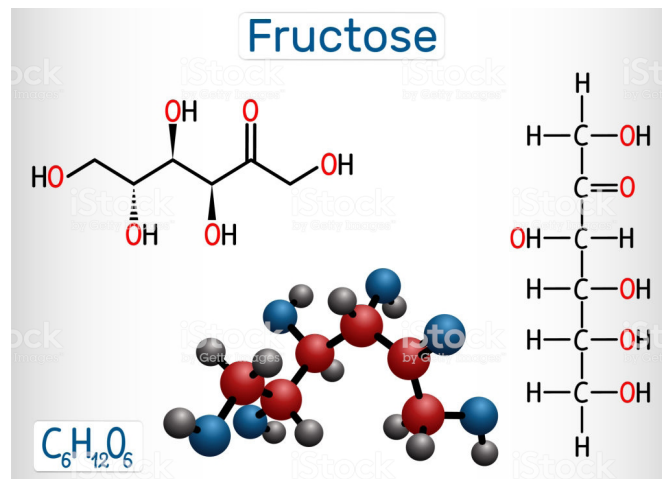
que existe una enfermedad conocida como galactosemia que es la incapacidad para metabolizar la galactosa, trastorno que se resuelve eliminando la galactosa de la dieta del bebé. Para ser metabolizada, el hígado tiene que transformarla primero en glucosa; cuando no existe la posibilidad de metabolizarla se acumula en el organismo causando galactosemia, cataratas etc.



<https://media.istockphoto.com/vectors/galactose-dgalactose-milk-sugar-molecule-linear-form-structural-and-vector-id1153496421>

Fructosa. - La fructosa es una cetohexosa de fórmula $C_6H_{12}O_6$. Es también un isómero de la glucosa y la galactosa. La fructosa también se conoce como azúcar de frutas o levulosa; presente en casi todas las frutas sobre todo en las manzanas, tomates, forma parte de la sacarosa y en el líquido seminal constituye el nutriente de los espermatozoides (Apuntes Médicos. 2016, p. 9). La fructosa es el más dulce de los glúcidos, tiene casi el doble dulzor que el

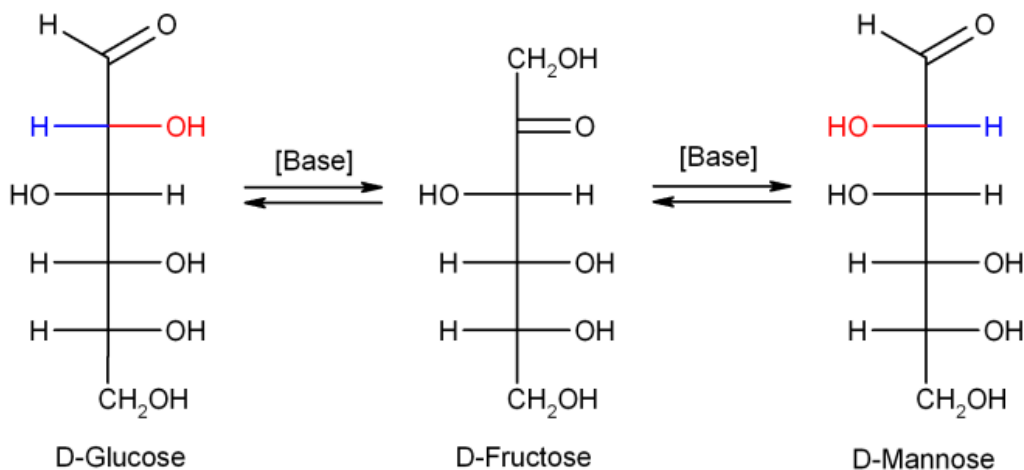
azúcar de mesa (sacarosa); así, tenemos la comparación del dulzor relativo de diversos azúcares: fructosa 100%; sacarosa 58%; glucosa 43%; maltosa 19%; Está presente en la miel y en los jugos de frutas. El hígado y el intestino pueden convertirla en glucosa para ser metabolizada por el organismo. La intolerancia hereditaria a la fructosa conduce a la acumulación de este glúcido y a la hipoglucemia.



<https://media.istockphoto.com/vectors/fructose-dfructose-molecule-linear-form-structural-chemical-formula-vector-id1147715172>

Manosa. - este monosacárido aparece en multitud de oligosacáridos de la superficie de la membrana celular y se encuentra unida

a las proteínas y lípidos. Además, se la encuentra en polisacáridos de vegetales, levaduras, bacterias y hongos.



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/79/Glucose_Fructose_Mannose_Gleichgewicht.png

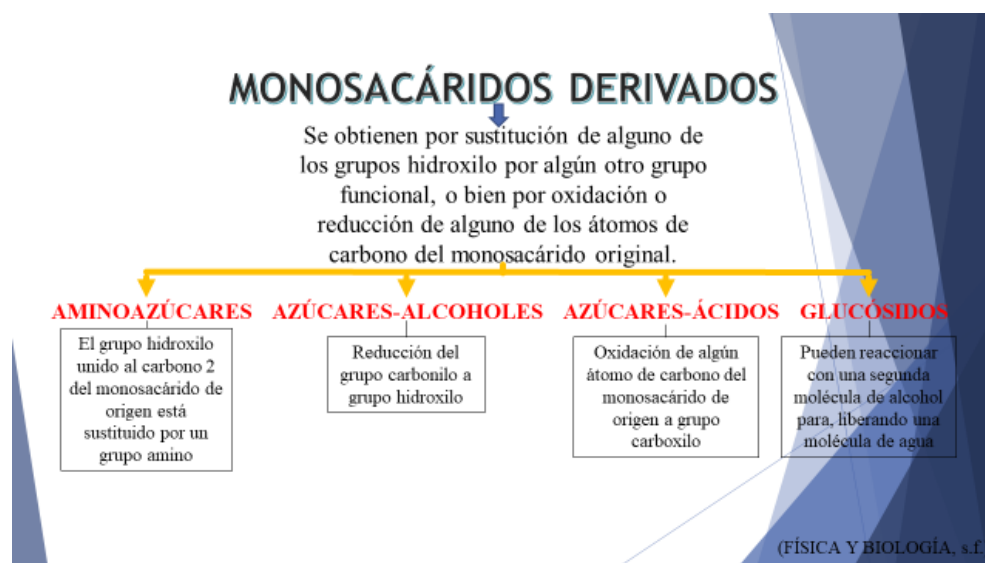
Monosacáridos derivados. Se llaman monosacáridos derivados a los monosacáridos que han sufrido transformaciones en sus grupos funcionales. Estas transformaciones pueden ser por oxidación, reducción y sustitución (Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, p. 112):

1 Azúcares aminados: llamados así, porque los grupos OH de los azúcares, son sustituidos por grupos aminos. Los más importantes son la glucosamina que forma parte del ácido hialurónico y la galactosamina o condrosamina que forman parte del tejido cartilaginoso. La glucosamina se la utiliza en la osteoartritis favoreciendo la regeneración del cartílago articular; no está

demás señalar, que el antibiótico eritromicina posee azúcares en su composición” (Menoscal, A. 2012, p. 87).

2 Azúcares alcoholes: sorbitol, xilitol y manitol.

3 Azúcares ácidos: los más representativos son el ácido ascórbico y el ácido siálico. Son aquellos monosacáridos que tienen alguno de sus grupos funcionales oxidados; así, se forman los ácidos urónicos (glucorónico, galacturónico y manurónico), constituyentes de los glucosaminoglucanos encontrados en el tejido conectivo y que deriva de la glucosa, galactosa y manosa), los ácidos adónicos y ácidos aldáricos (Cardellá, L., y Hernández, R. (2014, p. 113).



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

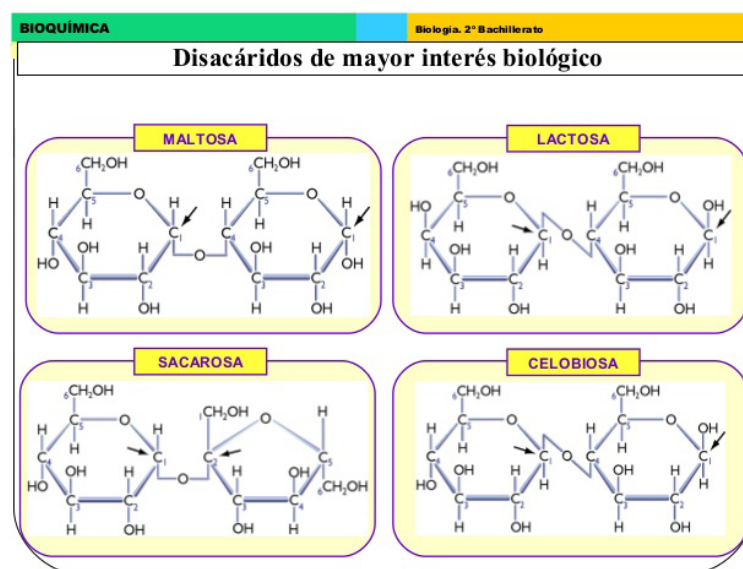
4 Glucósidos: son compuestos formados por la unión de un monosacárido (como la glucosa) o su residuo más el grupo hidroxilo de un segundo monosacárido. Si en lugar de la glucosa, el monosacárido fuese galactosa el compuesto que se forma es el galactósido. Los glucósidos tienen su importancia en medicina por su aplicación en cardiología,

como son los derivados de la digital. (Menoscal, A. 2012, p. 88)

Oligosacáridos. - son aquellos que están formados o constituidos por 2-10 monosacáridos unidos entre sí. Existe oligosacáridos formados por tres azúcares como: Rafinosa. - es un trisacárido que se encuentra en las legumbres formado por

glucosa + fructosa + galactosa; Trimaltosa.
 - proviene del almidón y está formada por tres moléculas de glucosa; Tetrasacáridos.
 - como la estaquiosa (glucosa + fructosa + dos moléculas de galactosa) que es el más estudiado y se lo encuentra en las semillas de las sojas. Los oligosacáridos conformados por tres o más monosacáridos por lo general, están unidas a proteínas o lípidos asociada a la cara externa de la membrana celular

formando parte del glucocáliz cumpliendo algunas funciones específicas como reconociendo, señalización etc. “Los oligosacáridos conformados por un único azúcar se denominan homogluconos, mientras que los oligosacáridos con una composición compleja reciben el nombre de heteroglucono” (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 25).



<https://image.slidesharecdn.com/tablaperidicamostrandoloselementosquimicosquesonbioelementos-150522235529-lva1-a-pp6891/95/tabla-peridica-mostrando-los-elementos-quimicos-que-son-bioelementos-40-638.jpg?cb=1432339138>

Pero los oligosacáridos más representativos son los disacáridos como: la sacarosa que es el azúcar común (glucosa + fructosa), lactosa que es el azúcar de la leche (glucosa + galactosa) y maltosa que es el azúcar de la malta (glucosa + glucosa); estos tres disacáridos comparten una misma fórmula molecular ($C_{11}H_{22}O_{11}$); es decir, que son isómeros (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 117).

Sacarosa ($C_{11}H_{22}O_{11}$). - Este disacárido está formado por una mol de glucosa y otra de fructuosa (azúcar de mesa) y se

encuentran en los productos azucarados. Este disacárido se encuentra libre en la naturaleza como en la caña de azúcar (en América) que contiene de 15-20% de sacarosa y de la remolacha (en Europa); se lo encuentra también, en algunas frutas y verduras; además, la sacarosa se utiliza en la elaboración de glucosa y como reactivo en los laboratorios clínicos.

Lactosa ($C_{11}H_{22}O_{11}$). - Es un disacárido formado por glucosa y galactosa; constituye el azúcar de la leche; de allí, que el 5 al 7% de la leche humana es lactosa y la de vaca,

del 4 al 6%.

Maltosa (C₁₁ H₂₂ O₁₁). -Es un disacárido formado por dos moles de glucosa. Su fuente principal es la hidrólisis del almidón o polisacáridos y de los oligosacáridos

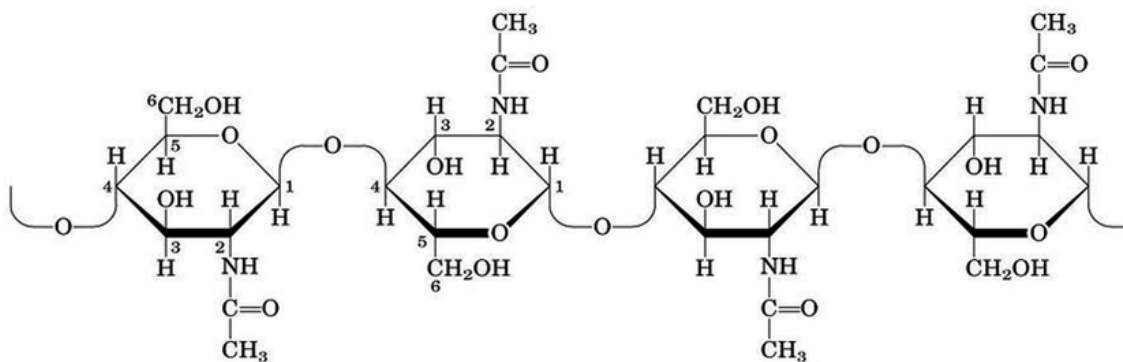
Polisacáridos. - Son los carbohidratos más complejos formados por más de 10 unidades de monosacáridos. Entre los polisacáridos importantes tenemos:

Almidón. - Este glúcido está formado por unidades de glucosa; siendo, por lo tanto, un polímero de ésta. Se lo encuentra en muchos productos como la papa, arroz, trigo, maíz, y cereales. Por lo tanto, se constituye en el glúcido más abundante en la alimentación diaria, el cual, por efecto de las enzimas digestivas termina convertido en glucosa:



El almidón es un azúcar ramificado y posee dos constituyentes importantes: la

amilopectina (85%) que es insoluble y la amilosa (15%) que es soluble.



https://www.researchgate.net/profile/Cateryna_AielloMazzarri/publication/235431334/figure/fig1/AS:341719397748772@1458483661827/Figura-I-Estructura-de-la-quitina-8.png

Las dextrinas. - son polisacáridos intermedios, producto de la digestión parcial del almidón por parte de las enzimas amilasas.

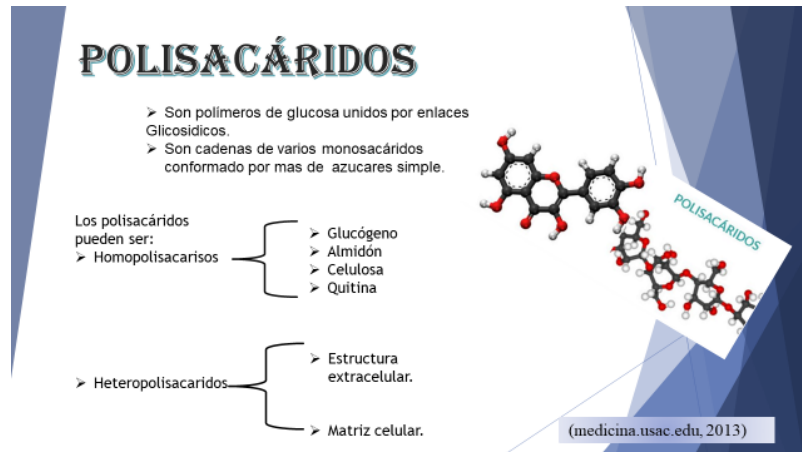
diabetes y dislipidemias (Menoscal, A. 2012, p. 90).

Pectina. - Es un polisacárido soluble que se lo encuentra abundantemente en ciertas frutas y tiene su aplicación en medicina al usarlo como antidiarreicos. Además, por ser hidrosoluble forma una especie de gel en el tubo digestivo con lo que disminuye o enlentece la función intestinal de algunos nutrientes como la glucosa y el colesterol muy beneficiosos para los pacientes con

Celulosa. - La celulosa al igual que el almidón es un polímero de glucosa. El tipo de enlace que une las moléculas de glucosa con la celulosa es diferente al enlace que une las del almidón; por esta razón, la celulosa no puede ser utilizada por el organismo humano como alimento ya que carece de las enzimas necesarias para romper ese tipo de enlace, pero tiene un papel importante como fibra en el intestino grueso. El algodón, por ejemplo, es casi celulosa pura, la madera

también es fuente de celulosa; de allí, que celulosa se utiliza principalmente en la industria textil y en la fabricación del papel.

Hemicelulosa. - Se la encuentra principalmente en las hojas de los vegetales



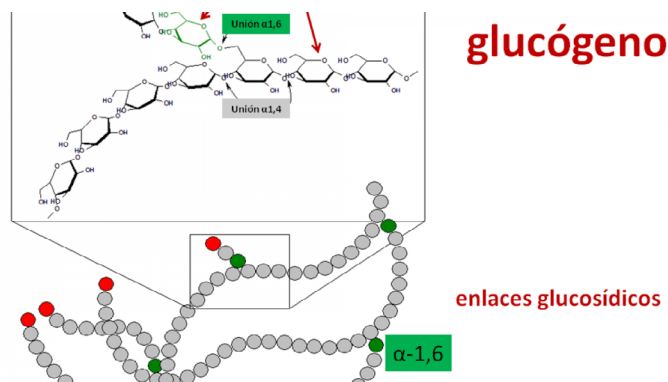
<https://arribasalud.com/wp-content/uploads/2018/08/polisac%C3%A1ridos-665x285.jpg>

Glucógeno. - Es la reserva de glúcidos o de glucosa en los animales equivalente al almidón en los vegetales; en el organismo se encuentra en todas las células nucleadas principalmente en el hígado (90 -120 g equivalente al 6-7%) y en los músculos (250 -280 g equivalente a < del 1%), pese a que el músculo tiene mayor cantidad de glucógeno que el hígado; el % es mayor en el hígado, porque este % está en relación con el peso del órgano; así, el hígado pesa 1800g promedio y la masa muscular total 35 kg en promedio; existiendo una capacidad limitada de almacenarlo (340-400 gr). Se lo

conoce también como almidón animal, porque es una reserva energética en los animales. Conforme el organismo lo va requiriendo el glucógeno se convierte a glucosa, la misma que se oxida para producir energía. La reserva como glucógeno de los carbohidratos en realidad es pequeña. Si hay exceso de carbohidratos en la alimentación se transforman en lípidos para almacenarse como grasa en el organismo.

Inulina. - Aparece en los tubérculos y bulbos como el ajo y cebolla etc.

Liquenina. - Aparece en los musgos y líquenes.



<https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/styles/shareimg/public/glucocono.png?itok=5VRvIOgd>

Mucopolosacáridos. - Cumplen función de sostén, nutrición y comunicación intercelular. **Polisacáridos complejos.** - entre ellos encontramos a las glucoproteínas y glucolípidos. También los polisacáridos se clasifican de acuerdo con su función en: Función de reserva: Almidón, glucógeno, dextrina etc., y Función estructural: Celulosa, xilano etc.

Metabolismo de los Glúcidos. - La concentración de glucosa en nuestro organismo depende de 2 fuentes: Exógenas (alimentos); y Endógena, que proviene de sustancias hidrocarbonadas (galactosa, fructosa, glucógeno etc.) y de sustancia no hidrocarbonadas (lactato, glicerol, metabolitos del Krebs, aminoácidos provenientes del músculos y eritrocitos etc.).

Al ingerir los alimentos pasan por dos procesos metabólicos:

- 1.- El realizado en el tubo digestivo (extracelular)
- 2.- El realizado en el citosol, como el glucólisis (intracelular).

Ahora nos vamos a referir a la fuente exógena y a los procesos metabólicos que sufren los glúcidos en tubo digestivo:

Los alimentos de los seres humanos contienen glúcidos principalmente como: Polisacáridos, como el almidón que se encuentran en la mayoría de los alimentos de origen no animal; contenido en las papas, arroz, yuca etc. Disacáridos como la sacarosa o azúcar común (disacárido), lactosa o azúcar de la leche y Monosacáridos como la fructosa o el azúcar de las frutas. También existe en la dieta pequeñas cantidades de glucógeno,

alcohol, ácidos lácticos y piruvato, pectinas, dextrinas y otros derivados de glúcidos se origen animal; además, de ingerir grandes cantidades de celulosas (Guyton, A. 1984, p. 969).

“Diariamente ingerimos alimentos que contiene glúcidos para cubrir nuestras necesidades que son de 5g /kg de peso /día; por lo que es importante que los glúcidos consumidos no pasen del 10% del aporte calórico total diario” (Menoscal, A. 2012, p. 93).

La digestión de los glúcidos de la dieta, ocurre en distintos sitios del aparato digestivo; comenzando en la boca; en donde la masticación mezcla los alimentos con la saliva, en la misma se encuentra la enzima amilasa salival o ptialina (alfa amilasa) producida por la glándula parótida, la cual actúa sobre los polisacáridos de la dieta (almidón y glucógeno); pero por el corto tiempo de contacto con el sustrato su acción es muy limitada; por tal razón, apenas alcanza a metabolizar el 5% de todos los glúcidos (Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, p. 710), rompiendo los enlaces alfa 1.4 de los polisacáridos, lo que va a dar como resultado la presencia de dextrinas, disacáridos como la maltosas e isomaltosa (ambas contienen dos moléculas de glucosa, pero se diferencian que la ubicación de sus uniones son diferentes; siendo por tanto, la isomaltosa un isómero de la maltosa con estructura química diferente) y residuos de glucosa. Se puede apreciar la acción de la ptialina en la boca mascando por varios minutos un trozo de pan, poco a poco aparece sabor dulce debido a la maltosa e isomaltosa (contienen

dos moléculas de glucosa al igual que la maltosa) obtenidos de los almidones del pan (Guyton, A. 1984, p. 970).

En el estómago, la actividad de la amilasa salival es inactivada o desnaturalizada por el ácido gástrico, pero al final la acción de los jugos gástricos termina convirtiendo entre el 30-40% de los almidones en disacáridos como la maltosa, en trisacáridos como la malto triosa y oligosacáridos como las dextrinas que contiene enlaces 1.6; por lo tanto, la verdadera degradación de los polisacáridos ocurre principalmente en el intestino delgado (duodeno).

Una vez que el quimo llega al intestino delgado, este, secreta una sustancia llamada secretina. La secretina es una hormona que está en la mucosa del duodeno en forma inactiva (prosecretina); al entrar el quimo al duodeno, la acidez la libera y la activa pasando por vía sanguínea al páncreas, donde estimula la secreción pancreática de grande cantidad de líquido con alto contenido bicarbonato (sirve para contrarrestar la acidez producida por el quimo en el duodeno y crea un ambiente propicio para que actúen las enzimas pancreáticas), con muy pocas enzimas, debido a que la secretina no actúa en las células acinares; además, la secretina tiene leve efecto sobre la contracción y secreción de la vesícula biliar .

La colecistoquinina.- la presencia de alimento en el duodeno (principalmente proteínas y grasas) también provoca la secreción de esta 2da hormona; una vez activada y liberada pasa por vías sanguínea al páncreas, donde estimula las células acinares con la producción de gran cantidad

de enzimas digestivas; además, la colecistoquinina también actúa sobre la vesícula biliar, produciendo su contracción y vaciando su contenido (ácidos biliares) a través del conducto biliar y colédoco al duodeno, para emulsificar las grasas de la dieta principalmente. Entre estas enzimas tenemos: la amilasa pancreática (solo rompe al igual que la salival, enlaces glucosídicos alfa 1.4, siendo su función más fuerte que la salival) y las oligosacaridasas o dextrinasas también llamada alfa 1.6 glucosidasa (enzima que si puede romper los enlaces 1.6 de los polisacáridos) y formas isomérica de maltasas. Las acciones de todas estas enzimas pancreáticas dan como resultado la presencia de disacáridos, sobre los cuales actúan las enzimas específicas disacaridasas. Las células que se encuentran en las micro vellosidades intestinales o borde en cepillo de la mucosa intestinal (duodeno, yeyuno y parte del ilion), contiene cuatro enzimas cuya, finalidad o función, es transformar los disacáridos en monosacáridos libre (Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, p. 710); así, tenemos:

- La enzima Lactasa actúa sobre la lactosa y separa a la galactosa de la glucosa.
- La enzima Sacarasa actúa sobre la sacarosa separando a la fructosa de la glucosa y
- La enzima Maltasa, actúa sobre el disacárido maltosa separando a las dos moléculas de glucosa.
- La enzima Isomaltasa actúa sobre el disacárido isomaltosa separando a las dos moléculas de glucosa.

“Toda esta acción enzimática da como resultado final, monosacáridos hidrosolubles, que corresponde aproximadamente el 80% a la glucosa, el 10% a la galactosa y el 10 % a la fructosa” (Guyton, A. 1984, p. 970); de esta manera, los glúcidos son absorbidos como monosacáridos principalmente.

Los disacáridos de la dieta son degradados en la mucosa intestinal en monosacáridos; y los monosacáridos de la dieta pasan por el tubo digestivo sin sufrir ninguna modificación y se absorben como tal, en la mucosa intestinal.

Por lo tanto, en la digestión de los glúcidos, tenemos la participación de tres grupos de enzimas que son:

Lipasa salival y la lipasa pancreática, ambas hidrolizan enlaces glucosídicos alfa 1.4.

Oligosacaridasas o dextrinas que hidrolizan enlaces glucosídicos alfa 1.6

Disacaridasas que hidrolizan a los disacáridos (Figueredo, S. 2015).

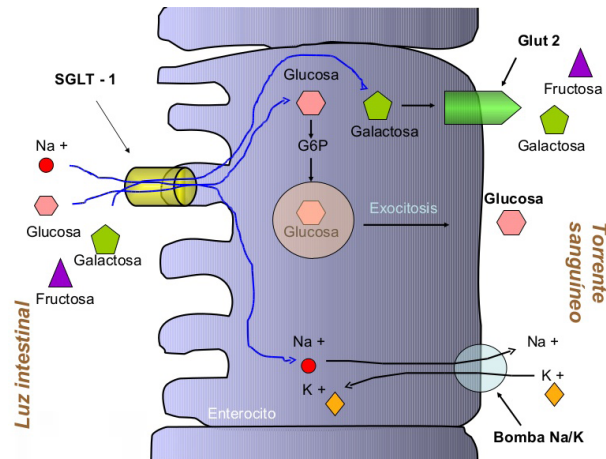
Absorción. – la glucosa es el monosacárido que se absorbe en mayor % y representa aproximadamente el 80 % de las calorías que producen los glúcidos.

La glucosa se absorbe a una velocidad promedio de 1 gr x kg de peso x hora. El transporte de la glucosa a través de la membrana plasmática de las células representa uno de los eventos más importantes del transporte de nutrientes ya que este azúcar tiene un papel central en el metabolismo y en la homeostasis celular. El ingreso de la glucosa a las células se realiza

mediante dos tipos de proteínas acarreadoras: los transportadores de glucosa asociados a sodio (SGLT) o transporte activo y los sistemas facilitadores del transporte de glucosa o difusión facilitada (GLUT); por lo tanto, tenemos varios tipos de transporte para los glúcidos, desde la luz intestinal hacia el interior del enterocito; entre estos tenemos:

Transporte activo dependiente de sodio.

- la glucosa (en mayor % por su mayor afinidad) y la galactosa, utilizan este tipo de transporte que representa aproximadamente el 60% de la absorción de los glúcidos (cotransporte activo de sodio); se trata de un cotransportador sodio-glucosa (SGLT-1 y SGLT-2) que permite que por esta vía entre la glucosa en mayor cantidad que la galactosa; recordemos que el sodio tiene un gradiente de concentración intracelular bajo (10 mEq/L) y muy alto (140 mEq/L) extracelularmente; razón por la cual, el sodio va a pasar por la diferencia de concentración; es decir, a favor de un gradiente de concentración; pero a la célula no le conviene que exista en el interior exceso de sodio; por esta razón, interviene la bomba de sodio y potasio, la misma que saca tres moléculas de sodio y entra 2 moléculas de potasio, para mantener el equilibrio iónico intracelularmente. Así, este tipo de transporte activo lo utiliza la glucosa, galactosa y otros azúcares con una configuración semejante a las de aquellas, pero cuando existe ayuno. Postprandialmente la glucosa y fructosa se absorbe en forma pasiva.



https://cdn.slidesharecdn.com/ss_thumbnails/mecanismos-de-absorcion-de-monosacaridos-1213433329777081-9-thumb-nail-4.jpg?cb=1213407953

El transporte activo de la glucosa es inhibido por: glucósidos cardiacos (ouabaina,) que bloquea la bomba; la floricina, que desplaza al sodio del transportador; cianuros o desacoplantes de la fosforilación oxidativa etc. De esta manera, en caso de que no haya alimento (en ayuna) la glucosa y la galactosa se absorben por acción del sodio.

Es decir, que en la absorción de los monosacáridos hay una mezcla de: Transporte activo y difusión facilitada.

La familia de genes que codifican para estos transportadores se le llama acarreadores de soluto del grupo 5A (SLC5A, por sus siglas en inglés: SL de "solute" y C de "carrier"). Esta familia incluye a los transportadores de glucosa intestinal y renal **SGLT1** (SLC5A1) y **SGLT2** (SLC5A2); el **SGLT3** (SLC5A4) se lo considera un sensor de la glucosa en tejidos como el muscular. Esta familia incluye también a los transportadores de inositol **SGLT4** (SLC5A3); de yodo **SGLT5** (SLC5A5) y de multivitaminas **SGLT6** (SLC5A6).

Los sistemas SGLT más estudiados son el

SGLT1, el SGLT2 y el SGLT3. Existe, además, otro mecanismo adicional para el transporte de la glucosa en el organismo cuando su concentración es muy elevada; en estos casos, se produce un mecanismo llamado arrastre por disolventes; consiste que la glucosa pasa con el agua a través de este mecanismo; es decir, va a pasar por vía transmembrana o transcelular (espacio entre célula y célula) acompañado de una molécula de agua.

Finalmente debo manifestar que existen en el organismo tres sitios en donde la glucosa se absorbe por transporte activo: Enterocitos, túbulos renales y plexos coroideos

Por difusión facilitada. -aquí, se utiliza también transportadores pero diferente a los de sodio; existen alrededor de 13 **transportadores** (GLUT 1 al 13); utilizan este tipo de transporte la fructosa y xilulosa, en este tipo de transporte no hay consumo de energía como es lógico; así, por ejemplo, el GLUT -5 el cuál va a tomar una mol de fructosa y la introduce la interior de la célula.

Existen aproximadamente 13 GLUT, de los cuales 5 han sido estudiados de mejor

manera, así, tenemos:

GLUT1. - es responsable del bajo nivel de captación basal de glucosa necesaria para mantener la respiración en todas las células. En el adulto se expresa en niveles más altos en los eritrocitos, en el endotelio, células de los tejidos de barrera como la barrera sangre-cerebro.

GLUT2. - tiene alta capacidad, pero baja afinidad; cumple la función de sensor de glucosa en las células pancreáticas β regulando la secreción de insulina. Es una compañía muy eficiente de la glucosa. Se encuentra en hígado, páncreas, hipotálamo, intestino delgado y células tubulares renales. Defectos en el gen SLC2A2 se asocian con un determinado tipo de enfermedad por almacenamiento de glucógeno llamado síndrome de Fanconi-Bickel.

GLUT3. - es una isoforma de alta afinidad de Tipo I de transportador de glucosa expresado mayormente en neuronas, donde se cree ser el principal transportador isoforma de glucosa y en la placenta.

GLUT4. - es una proteína que en los humanos está codificada por el GLUT4 gen. GLUT4 es la insulina regulada por el transportador de glucosa en tejido adiposo y tejido muscular estriado (esquelético y cardíaco), que es responsable de la regulación de glucosa en la translocación de la insulina en la célula. Esta proteína se expresa sólo en los músculos y las células grasas, tejidos que responden a la insulina. La primera evidencia de esta proteína de transporte de glucosa distinta fue proporcionada por David James en 1988.

GLUT5. - Es una fructosa transportista

localizada en el borde apical de los enterocitos en el intestino delgado. GLUT5 permite que la fructosa sea transportada desde el lumen intestinal al enterocito por difusión facilitada

En resumen, tenemos 5 glucotransportadores mejores estudiados:

SGLT1 => intestino delgado, túbulo renal, plexos coroideos

GLT2 => hígado

GLT3 => placenta, cerebro, hígado, riñón

GLT4 => músculo, corazón, adipocitos

GLT5 => Intestino Delgado

Existen también los llamados polisacáridos no hidrolizables; es decir, aquellos glúcidos que no pueden ser metabolizados o hidrolizados porque el organismo no contiene las enzimas necesarias para dicho hidrólisis, entre estos polisacáridos tenemos: a la celulosa, Hemicelulosa, alfa-glucanos, inulina, pectina entre otros. Todos estos glúcidos constituyen las fibras alimentarias que se las encuentra en frutas, verduras cereales integrales etc. (Quinasa, J. 2013).

Una vez que la glucosa es absorbida por el enterocito en un 50% aproximadamente (el resto es transformada en ácido Láctico, el cual es transportado al hígado donde vuelve a ser glucosa.), los monosacáridos llegan al hígado por vía portal, donde una parte es utilizada allí; el resto, se distribuye por vía sanguínea a todo el organismo.

La absorción intestinal de monosacáridos está influenciada por ciertos factores como son: hormonas tiroideas (T3 y T4), las vitaminas (B1), la motilidad intestinal y el estado de la superficie intestinal.

Transporte y destino final de la glucosa.

- Una vez absorbida, la glucosa tiene 4 destinos:

1. Penetrar en los tejidos en donde se combustiónará (glucólisis) para producir energía (vía oxidativa)
2. Convertirse en glucógeno como reserva

energética (vía no oxidativa).

3. Mantener en el torrente sanguíneo niveles de glucosa entre 70 y 100 mg / dl en ayunas y hasta 140 ml/dl postprandial.

4. Nutrir al sistema nervioso central pasando al Líquido cefalorraquídeo.

Resumen. - Los glúcidos son compuestos orgánicos ternarios formado por carbono, hidrógeno y oxígeno, muy abundante en la naturaleza, cumpliendo funciones estructurales, energéticas, precursores, entre otras. De acuerdo con el número de moléculas de azúcar se clasifican en monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos; los monosacáridos a su vez se clasifican por en número de carbono de sus moléculas y de acuerdo con el grupo funcional activo. La digestión de los glúcidos se inicia con la cocción, luego en la boca gracias a la masticación y acción enzimática son degradado a cadenas más pequeñas, continúa su proceso degradadito en estómago, pero principalmente en el intestino delgado, en donde por la acción del jugo pancreático y las enzimas pancreáticas son desdoblados en disacáridos, estos por acción de las enzimas de las vellosidades intestinales son convertidos en monosacáridos, que es la forma en que son absorbidos a través de difusión facilitada o transporte activo con la ayuda de transportadores; luego pasan a la circulación y de esta manera, los monosacáridos como la glucosa pueden seguir cuatro rutas: pueden entrar a ser oxidados (glucólisis) pueden entrar a ser almacenados como glucógeno, pueden pasar al sistema nervioso central y una parte se mantiene en la sangre, para que la glicemia este siempre en valores normales.

CAPÍTULO 6

Glucólisis

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 6**



**METABOLISMO DE LA HEXOSA
GLUCOSA (GLUCÓLISIS)**



Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es la glucólisis y cuál es su importancia bioquímica.
- En que consiste la primera etapa de la glucólisis.
- En que consiste la segunda etapa de la glucólisis.
- Que enzimas participan en las dos etapas de la glucólisis.
- Las deficiencias genéticas de las enzimas fosfofructoquinasa o piruvatoquinasa y la enzima fosfofructoquinasa muscular, que problema de salud o enfermedad produce.
- Cuáles son los pasos reversibles e irreversibles del glucólisis y cuál es su importancia.
- Cuantas moléculas de ATP se consumen en la glucólisis, en qué etapa y en qué pasos.
- Cuantas moléculas de ATP se producen en la glucólisis, en qué etapa y en qué pasos.
- Cuál o cuáles son los productos finales de la glucólisis y para qué sirven.
- La glucólisis en condiciones anaeróbica que producto forma, que células la utilizan y para qué sirve.

Introducción y aplicación clínica. -El proceso o vía glucolítica, es aquel que permite a través de varias reacciones enzimáticas extraer la energía de los nutrientes. Incluye diversos pasos; entre ellos, las reacciones por las cuales se oxidan los metabolitos de la glucosa; cada reacción de la vía es catalizada por una enzima específica. En dos reacciones de la vía, se hidroliza una molécula de ATP por cada molécula de glucosa que se metaboliza y la energía liberada por hidrólisis de estas dos moléculas de ATP hace posible las reacciones endergónicas acopladas. En otras reacciones, dos moléculas de ATP son producidas por fosforilación de ADP, produciendo un total de cuatro moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. Comparando el número de moléculas de ATP que se emplean en la hidrólisis (2) y el número que se produce (4); indica una ganancia de dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa que se procesa en la glucólisis. La glucólisis desempeña un papel clave para que los organismos extraigan la energía de los nutrientes.

Casi todos los tejidos tienen al menos cierto requerimiento de glucosa, siendo en el cerebro esa demanda muy considerable. La glucólisis es singular, por cuanto puede funcionar de manera aerobia o anaerobia según la disponibilidad de oxígeno y la cadena de transporte de electrones. Los eritrocitos que carecen de mitocondrias dependen por completo de la glucosa como su combustible metabólico y la metabolizan mediante glucólisis anaerobia. Sin embargo, oxidar glucosa más allá del piruvato (producto final de la glucólisis) requiere de

tanto oxígeno como sistemas de enzimas mitocondriales: el complejo de piruvato deshidrogenasa, ciclo de Krebs y cadena respiratoria. La glucólisis es la principal ruta para el metabolismo de la glucosa y la principal vía para el metabolismo de la fructosa, galactosa y otros carbohidratos derivados de la dieta, la capacidad del glucólisis para proporcionar energía en ausencia de oxígeno tiene especial importancia, porque esto permite al músculo tener un nivel muy alto de desempeño cuando el aporte de oxígeno es muy poco y permite a los tejidos sobre vivir a episodios de anoxia. Sin embargo, el músculo cardíaco que está adaptado para el desempeño aerobio tiene actividad glucolítica muy baja y poca supervivencia en condiciones de isquemia. Las enfermedades en las que hay deficiencia de las enzimas glucolíticas como la fosfofructoquinasa y la piruvatoquinasa pueden producir anemias hemolíticas o si bien, el defecto puede afectar al músculo esquelético cuando existe deficiencia de la enzima fosfofructoquinasa muscular produciendo fatiga y baja capacidad para hacer ejercicios, en particular si está recibiendo dieta con alto contenido de carbohidrato; también la deficiencia de vit. B1 puede causar una enfermedad llamada beriberi y en estas condiciones, puede funcionar deficientemente el complejo multienzimático piruvato deshidrogenasa impidiendo la conversión del piruvato en acetil coenzima A, permitiendo que el piruvato se convierta en mayor cantidad en lactato que conlleva a una acidosis láctica. Al proporcionar lípido como combustible

alternativo en el caso, por ejemplo, de la inanición (cuando los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos en la sangre están aumentados), la capacidad para desempeñar trabajo mejora. En las células cancerosas en crecimiento rápido, la glucólisis procede a un índice alto, formando grandes cantidades de piruvato, el cual es reducido a lactato exportado. Esto produce un ambiente local hasta cierto punto ácido en el tumor, mismo que puede tener inferencias para el tratamiento (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 149)

Es la vía metabólica encargada de oxidar la glucosa con la finalidad de obtener energía para la célula. Consiste en diez reacciones enzimáticas consecutivas, que convierten a la glucosa en dos moléculas de piruvato, el cual es capaz de seguir otras vías metabólicas y así, continuar entregando energía al organismo.¹

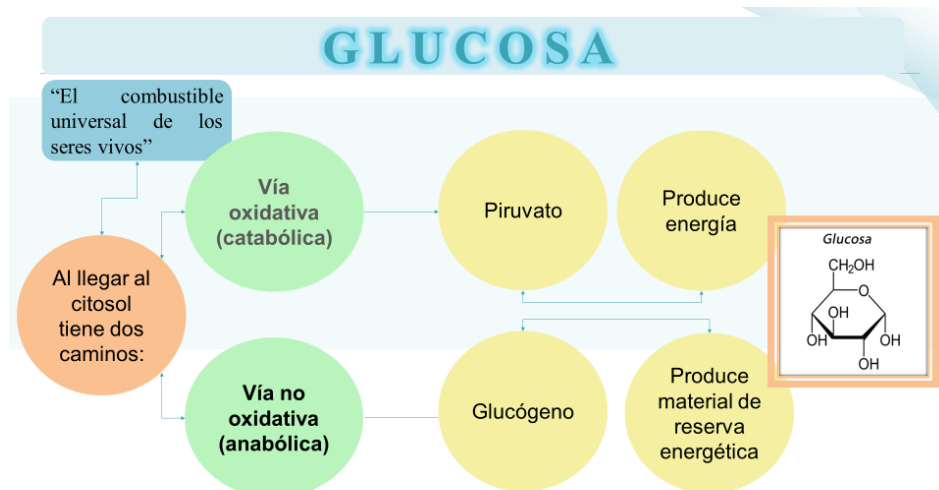
Metabolismo intracelular de la glucosa.

–Una vez que con ayuda de glucotransportadores o en forma pasiva la glucosa (G) llega al citosol del enterocito, luego pasa a la sangre y entra a los diferentes tejidos; así, en el **hepático lo hace sin la intervención de la insulina**; no así, en las células beta del páncreas y demás órganos del cuerpo que son insulino dependiente (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 149). Por tal razón, la glucosa puede seguir cuatro caminos como ya hemos visto; aquí, hablaremos de uno de ellos:

El oxidativo o catabólico que permite

degradar la glucosa y producir energía mediante el proceso de la glucólisis (rompimiento de la glucosa). Aunque existen otras vías menores que también oxidan la glucosa como es el ciclo de pentosas (que no produce energía), del sorbitol (que se activa en hiperglicemia) etc. Por lo tanto, es sin duda la única vía universal del metabolismo energético, ya que, ocurre en casi todas las células (aeróbicas, anaeróbicas y mixtas).

Las vías glucolíticas aeróbicas y la anaeróbicas tienen los mismos pasos, la única diferencia es que esta última posee un paso más que es la transformación del Piruvato en lactato llamada vía o ruta de Embden-Meyerhoff o fermentación láctica, que es reversible y es catalizado por la enzima deshidrogenasa láctica sin la participación del O₂; y la transformación nuevamente del lactato en glucosa por parte del hígado se llama ciclo de cori que forma parte de la gluconeogénesis (Menoscal, A. 2012, p. 105). Es importante desde el punto de vista comercial, ya que algunas bacterias que realizan este proceso se las utilizan en la producción de queso, yogurts y otros alimentos obtenidos de la fermentación de la lactosa de la leche. En el caso del músculo, el lactato producido es llevado por la sangre al hígado en donde se transforma en glucosa en el llamado ciclo de CORI que forma parte de la gluconeogénesis. La glucólisis ocurre en el citoplasma y su objetivo principal es ir produciendo energía que será receptada por el ADP para formar ATP.



Bioquímica Denisse Ferrier, 6ta edición, sección 2, capítulo 8 | 13

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c6/Alpha-D-Glucopyranose.svg/245px-Alpha-D-Glucopyranose.svg.png>

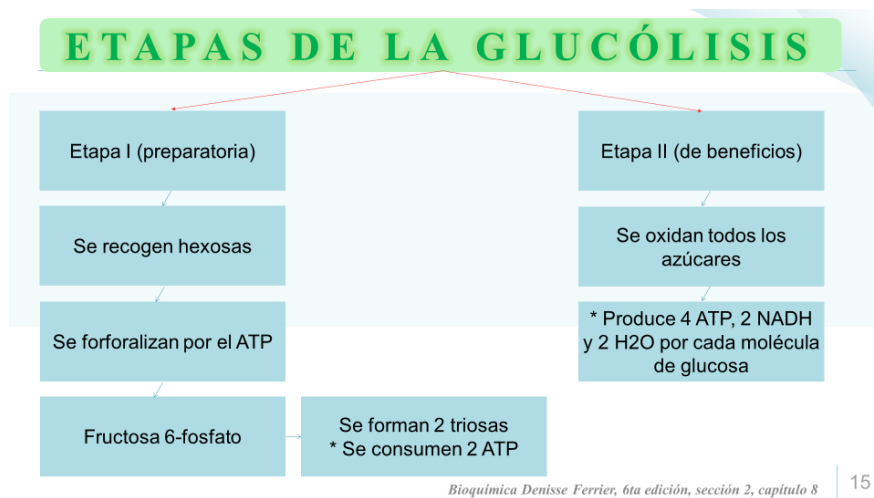
Etapas del glucólisis. – El glucólisis es la primera fase o ruta inicial de la degradación de la glucosa; es una ruta común tanto para la fermentación (degradación parcial) como a la respiración, es una ruta universal (se realiza en el citoplasma de todas las células de los seres vivos) puede ser anaerobia o aerobia y el ATP obtenido es a nivel de sustrato, cuyo objetivo es obtener energía (Eficiencia. 2015). La glucólisis es una secuencia lineal de reacciones catabólicas o degradativas, concretamente compuesta por diez reacciones, cuyas enzimas en su totalidad, están contenidas en el citoplasma; son secuencias oxidativas que liberan cierta cantidad de energía. “Es la ruta por la cual los azúcares de 6 átomos de carbono se desdoblán, dando lugar a un compuesto de tres átomos de carbono llamado piruvato” (Ávila, A.2012, p. 19). Además, al ser un proceso oxidativo, siempre irá acompañada de una reducción; por tal razón, se obtienen dos moléculas de NADH + H⁺.

Por lo tanto, desde el punto de vista

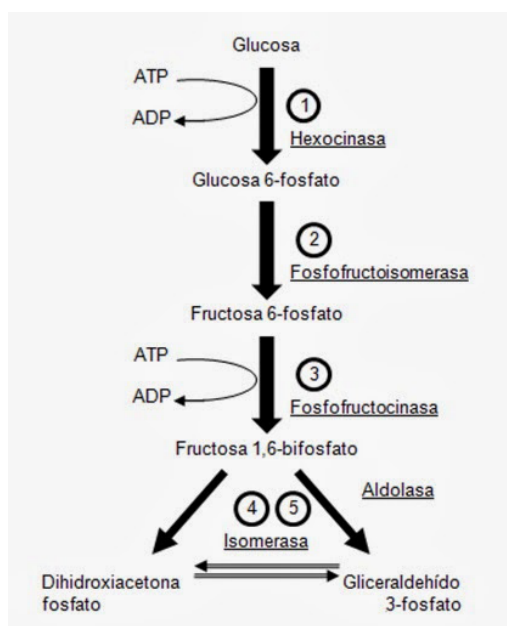
energético, el rendimiento del glucólisis es muy bajo, solamente la producción de dos moléculas de ATP; pero en este proceso se forma el ácido pirúvico que participa en otras reacciones, en las que la energía neta liberada es mucho mayor. El NADH + H⁺ en condiciones aeróbicas da lugar a agua (reduce al oxígeno) y a la oxidación del mismo a NAD⁺, reacciones que se llevan a cabo en la cadena respiratoria (cadena de transporte electrónico) realizadas en las mitocondrias, en la que se libera cierta cantidad de energía para la síntesis de ATP a partir de ADP y Pi en la llamada fosforilación oxidativa. De las 10 reacciones, siete son reversibles (esto es importante para el proceso de la gluconeogénesis, que es la síntesis de glucógeno a partir de ácido pirúvico, proceso inverso al del glucólisis), mientras que tres reacciones son irreversibles. La glucólisis es un proceso continuo, pero para facilitar su estudio y comprensión se la ha dividido en dos etapas cada una de ellas compuesta por cinco reacciones:

La primera etapa o Fase de fosforilación o de activación energética. - también llamada fase preparatoria o de gasto energético; comprende las primeras cinco reacciones, en las cuales la molécula de glucosa inicial se transforma o se rompe en dos moléculas de tres carbonos llamado, gliceraldehído-3-fosfato, con el consumo de 2 moléculas de ATP (Ávila, A. 2012, p. 21).

En la segunda etapa o Fase de oxidación o de obtención de energía comprende las siguientes 5 reacciones que llevan a la finalización del proceso, donde los dos gliceraldehído 3 fosfato se transforman en dos ácidos pirúvico, dos moléculas de NADH+ H₊ y dos moles de ATP netas (Ávila, A. 2012, p. 28).

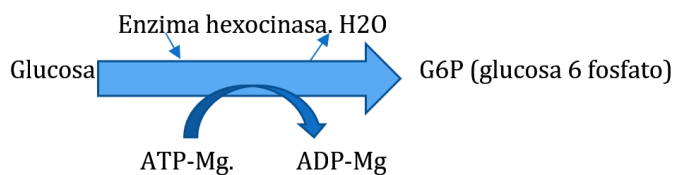


Pasos de la etapa 1 del glucólisis (etapa preparatoria); de glucosa a las dos triosas fosfatadas

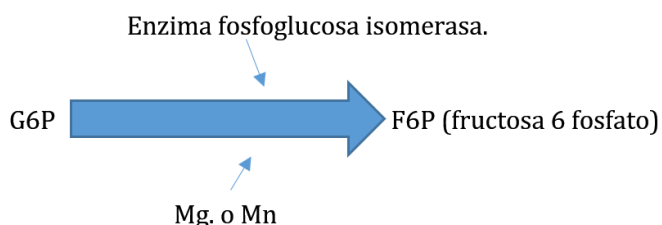


https://l.bp.blogspot.com/gdUAb3bJ5Wg/Uy4z64tEzcl/AAAAAAAAAc_I/ZokiPdfmJcU/s1600/Fase+preparativa+de+la+glucolisis.jpgPratt, C. W. & Cornely, K. (2012). Bioquímica. Retrieved from <https://ebookcentral.proquest.com> Pág. 326

1) Conversión de la glucosa en glucosa 6 fosfato. - El glucólisis comienza con la primera reacción irreversible, una vez que la glucosa entra a la célula es fosforilada en su carbono 6, originando; por tanto, la glucosa-6-fosfato, con la utilización de un Pi proveniente del ATP, que se convierte en ADP + Mg y salida de una molécula de agua. Esta primera reacción está catalizada por un enzima denominado hexoquinasa (kinasa = cataliza reacciones de fosforilación), que también se encarga de fosforilar a otras hexosas (Fructosa, Manosa), con la liberación de una molécula de agua. Esta enzima es la encargada de regular la entrada o no de



2) Conversión de Glucosa 6-fosfato en Fructosa 6-fosfato (isomerización). - Reacción reversible, pasando de la glucosa-6-fosfato (G6P) a fructosa-6-fosfato (F6P). Se trata de una reacción de isomerización de aldosa a cetosa ya que la glucosa y la fructosa son isómeros (diferentes compuestos con la misma fórmula molecular) catalizada por la



3) Conversión de la fructosa 6-fosfato en fructosa 1.6 bisfosfato o difosfato. - la fructosa 6 fosfato es fosforilada en su C1,

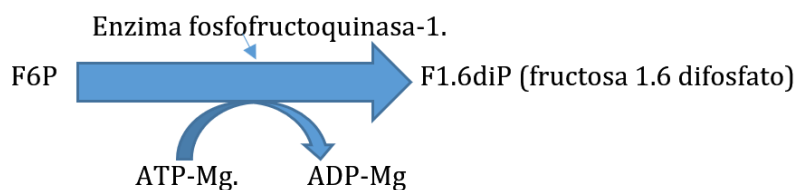
glucosa a la célula (enzima regulatoria), la misma que es inhibida por su propio producto; es decir, por la glucosa 6 fosfato (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 149).

En el hepatocito y células beta del páncreas encontramos una isoenzima de la hexoquinasa denominada glucoquinasa, que cataliza la misma reacción, pero con distintas características. Esta enzima es específica para la glucosa y solo funciona al existir altas concentraciones de glucosa, lo que le permite al hígado ajustar o regular las concentraciones sanguíneas de glucosa (Merlini, L. 2014).

fosfoglucoasa isomerasa que requiere de Mg o Mn para actuar. Al ser una reacción de isomerización, se transfiere el grupo oxígeno que formaba el aldehído (del carbono 1) al carbono 2, dando lugar a un grupo ceto. Todo esto es catalizado por la enzima (Ávila, A. 2012, p. 23).

transformándose en Fructosa 1,6-bifosfato. En esta reacción irreversible se consume una segunda mol del complejo ATP-Mg⁺⁺; Se trata

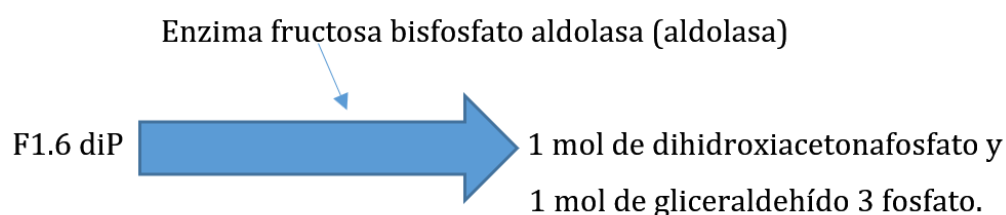
de una reacción de fosforilación del C1 de la F6P, realizado por la enzima fosfofructoquinasa-1 (PFK-1), esta **fosfofructoquinasa es la principal enzima regulatoria** de la vía. La velocidad con que actúe esta enzima depende de las concentraciones celulares de energía. Así, cuando predomina el ATP la enzima se inhibe,



acelera su actividad ante el predominio de ADP; aclarando que existe otra enzima llamada fosfofructoquinasa 2, que convierte a la fructosa 6 fosfato en fructosa 2.6 bisfosfato, esta enzima a la vez activa a la enzima fosfofructoquinasa 1 (Eficiencia. 2015).

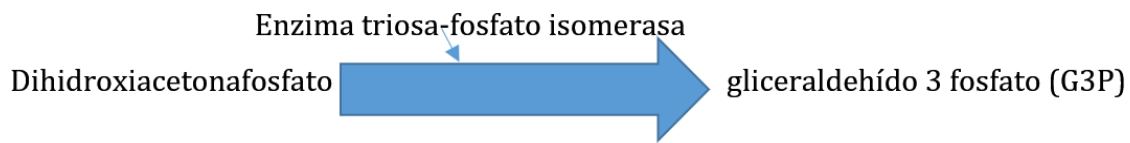
4) Ruptura de la Fructosa 1,6-difosfato (formación de dos triosas). - Aquí realmente se produce el inicio de la glucólisis. La cuarta reacción es reversible y consiste en la ruptura de la molécula de FBP para dar lugar a molécula de dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y a una molécula gliceraldehído 3 fosfatos (G3P) ambas con 3 carbonos. La 3-dihidroxiacetona fosfato corresponde a los

átomos de carbono 1, 2 y 3 de la FBP; mientras que el gliceraldehído-3-fosfato corresponde a los carbonos 4, 5 y 6, siendo el carbono 6, el carbono 1 de la nueva molécula. La enzima que cataliza esta reacción es una aldolasa, concretamente recibe el nombre de fructosa bisfosfato aldolasa (Merlini, L. 2014).

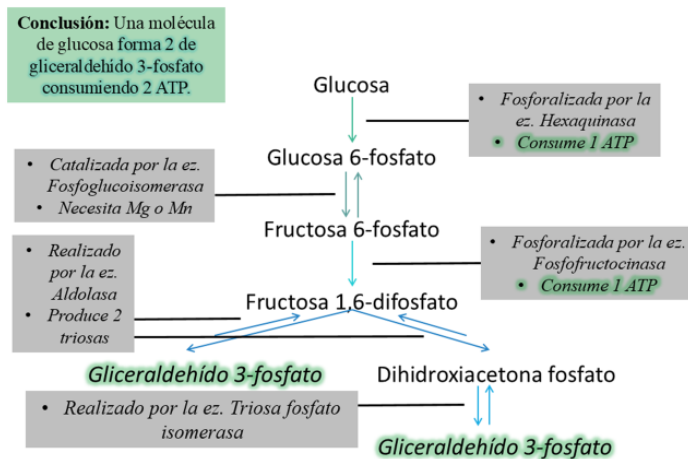


5) Conversión de la Dihidroxiacetona fosfato en gliceraldehído-3-fosfato (isomerización). - La quinta y última reacción de la primera etapa de la glucólisis, también reversible, consiste en una isomerización catalizada por la triosa-fosfato isomerasa, cuyo sustrato son las triosas (las dos moléculas anteriores). Concretamente, la

triosa-fosfato isomerasa cataliza la isomerización del dihidroxiacetona fosfato a gliceraldehído 3 fosfato; dado que este es el sustrato de la siguiente reacción glucolítica; por lo tanto, de una molécula de glucosa más cinco reacciones enzimáticas, obtenemos dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 145).



ETAPA I



Bioquímica Denisse Ferrier, 6ta edición, sección 2, capítulo 8

Bioquímica Denisse Ferrier, 6ta edición, sección 2, capítulo 8

A estos 5 metabolitos resultante de los 5 primeros pasos de la vía glucolítica como son:

Glucosa 6 fosfato, Fructosa 6-fosfato, fructosa 1.6 bisfosfato o difosfato, dihidroxiacetonafosfato y gliceraldehído 3 fosfato, se los conocen como metabolitos o intermediario de la vía glucolítica, al igual que los otros elementos intermedios de la segunda etapa; cuya importancia radica; en que, las otras hexosas o monosacáridos como

son fructosa, galactosa y manosa, al igual que la glucosa se convierten en piruvato y energía; pero, al no tener una ruta específica para metabolizarse, como si lo tiene la glucosa (glucólisis), deben convertirse obligadamente en uno de los metabolitos o intermediarios de la vía glucolítica; y de esta manera, poder convertirse en piruvato y luego entrar al Krebs, cadena respiratoria y producir energía.

Pasos de la etapa II del glucolisis; de gliceraldehído 3 fosfatos a ácido pirúvico.

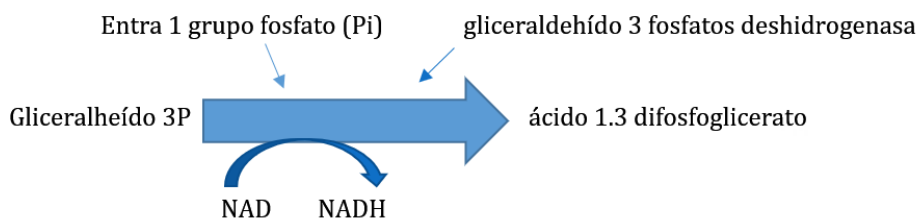
Una vez terminada la etapa de preparación, comienza la fase de generación de energía, es decir, las cinco siguientes reacciones que finalizan el glucólisis, con el objetivo fundamental de aprovechar los fosfatos de las dos moléculas de G3P para sintetizar ATP. Hasta el momento, los enlaces de fosfato del

gliceraldehído no son enlaces ricos en energía, por lo que, en esta fase, se va a dar lugar aquello; de allí, lo de generación de energía (Ávila, A. 2012, p. 28).

6) Conversión del Gliceraldehído 3-fosfato en ácido 1.3 bisfosfoglicerato (oxidación-reducción y fosforilación). - Para ello,

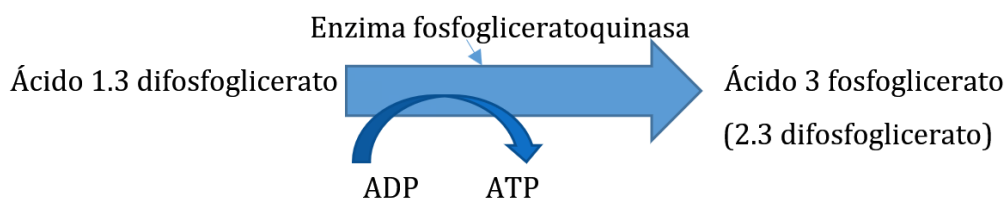
partiendo de la molécula de G3P, se lleva a cabo la sexta reacción, una reacción reversible, donde el G3P se transforma en ácido-1,3-bisfosfoglicerato (BPG). Se trata de una reacción de oxidación y de una reducción; además, de producirse la incorporación de un grupo fosfato (Pi) del ácido fosfórico por cada molécula de G3P, el cual va a quedar unido mediante un enlace rico en energía. Es en esta reacción que además se genera $\text{NADH} + \text{H}^+$; es decir, los dos hidrógenos del carbono 1 pasan a la

coenzima NAD^+ , el cual es reducido a NADH^+ ; el otro ion de H^+ sale de la reacción, quedando como un H^+ libre; reacción catalizada por la enzima gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 150). Estas dos moléculas de NADH^+ como veremos más adelante, serán utilizadas en la conversión del piruvato en lactato por la enzima lactato deshidrogenasa en condiciones anaeróbica.



7) Conversión del 1.3 bisfosfoglicerato en ácido 3 fosfoglicerato. - La séptima reacción, consiste en la transferencia del fosfato unido por un enlace rico en energía a una molécula de ADP para formar ATP y ácido 3-fosfoglicerato (3PG). El BPG libera con el enlace rico en energía 11 Kcal/mol, suficientes como para formar el ATP, se

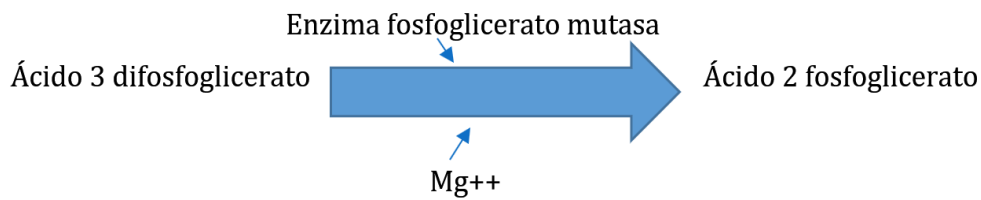
produce de esta manera, una molécula de ATP por cada mol de gliceraldehído 3 fosfatos. Se trata de una reacción reversible (bidireccional) catalizada por la enzima fosfogliceratoquinasa (es la única quinasa de las cuatro que intervienen en esta vía que es bidireccional (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 150).



El 1,3 BPG puede tomar una ruta alterna (20%) y transformarse en 2,3 Difosfoglicerato (2,3 DPG), este metabolito es imprescindible para que el enterocito pueda separar de la hemoglobina el oxígeno y que este pase a los tejidos (Menoscal, A. 2012, p. 112).

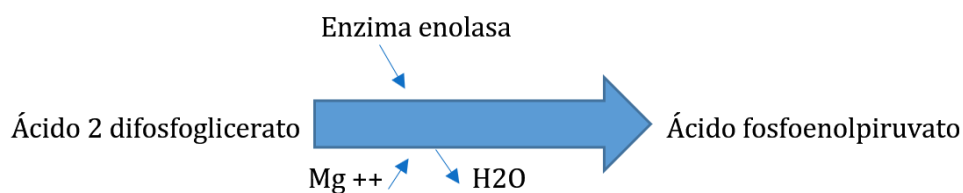
8) Conversión del ac.3 fosfoglicerato en ac. 2 Fosfoglicerato (isomerización). - La siguiente reacción, la octava, es también reversible (bidireccional), en la cual se produce la transformación del 3PG en el **ácido 2-fosfoglicerato (2PG)**, catalizado por

el enzima fosfoglicerato mutasa, la misma C3 al C2_ que cambia de posición el grupo fosfato del



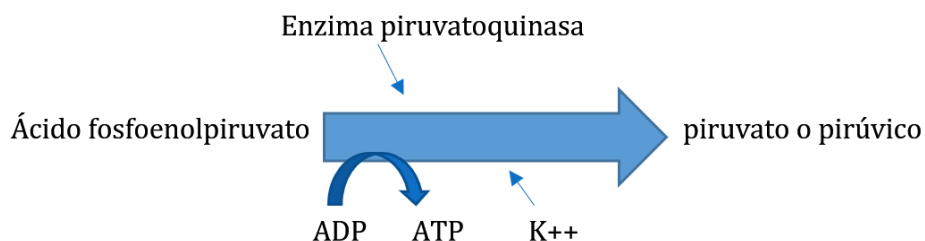
9.-Conversión del ácido 2 fosfoglicerato en fosfoenolpiruvato. - Devlin, T. (2004) expresa que la siguiente reacción también es reversible, es una deshidratación con pérdida de una molécula de agua procedente del OH libre (que ya no está fosforilado) del carbono 3 y el H⁺ del carbono 2. Esto da lugar a un doble enlace entre el carbono 2 y el 3,

dejando el fosfato del carbono 2 unido mediante un enlace rico en energía, para dar lugar al **ácido fosfoenolpiruvato** (PEP) un compuesto de alta energía (fosfágenos); la enzima encargada de catalizar esta reacción es una deshidratasa denominada enolasa que requiere de Mg⁺⁺ (pp. 607-608).

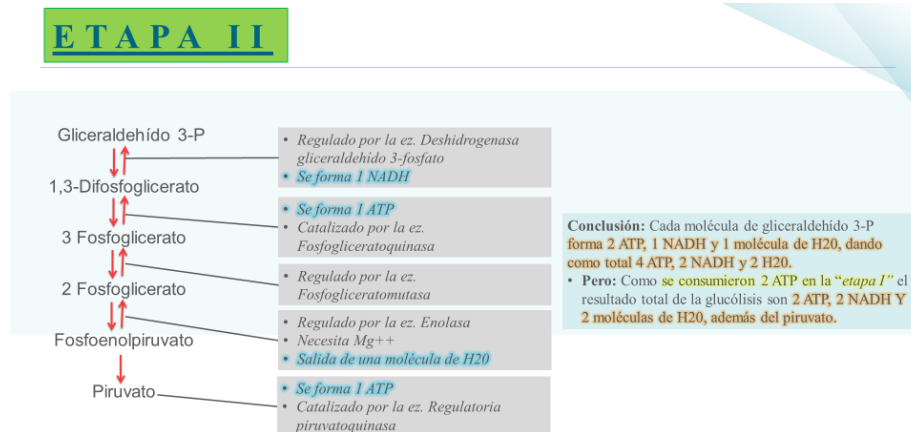


10) Conversión del fosfoenolpiruvato en piruvato. - El fosfoenolpiruvato (PEP) reacciona con el ADP, cediéndole un grupo fosfato, dando lugar a la formación de 1 mol ATP (por cada mol de gliceraldehído 3 fosfato) y piruvato (ácido pirúvico). El enlace rico en energía libera 14,8 Kcal/mol suficientes como para formar el ATP. Este

paso es irreversible, constituye el tercer punto de control de la glucólisis catalizado por la enzima regulatoria piruvatoquinasa que requiere de K⁺. Esto quiere decir, que ya se han sintetizado las dos moléculas de ATP que faltaban (Devlin, T. 2004, pp. 607-608).



La etapa 2 se realiza 2 veces, una por c/ mol de gliceraldehído 3-P que se formó en la etapa 1.



Bioquímica médica, Dr. Alfredo Menoscal Ayón, 4ta edición, pag. 105-106 | 17

Bioquímica médica, Dr. Alfredo Menoscal Ayón, 4ta edición, pág. 105-106

Por tanto, en la etapa 2, se producen 4 moles de ATP y como en la etapa I se consumen 2 moles de ATP, el resultado final de la glucólisis es que, por cada mol de glucosa se obtiene dos moles de piruvato, dos moles neto de ATP y dos moles de NADH+

Oxidación y destino del Piruvato: el piruvato puede ser convertido en varios metabolitos diferentes, dependiendo de las circunstancias metabólicas del organismo; así:

1.- El piruvato puede entrar en las mitocondrias donde en condiciones aeróbica y por descarboxilación oxidativa (descarboxilación + deshidrogenación) se transforma en una molécula de dos carbonos llamada Acetil Co. A + CO_2 , produciendo además NADH+. Este es un proceso irreversible y complejo constituido por cinco pasos, que necesita del Complejo multienzimático piruvato deshidrogenada, formado por tres enzimas (deshidrogenasa [descarboxilasa] pirúvica, transacetilasa dihidrolipoidea y deshidrogenada

dihidrolipoidea) y cinco coenzimas (Pirofosfato de tiamina, Ac. Lipoico, FAD, NAD y Co. A). La ventaja de un complejo multienzimático, es que los intermediarios que se van formando no tienen que difundir de un sitio a otro diferente. Esta enzima acetil coenzima A en la mitocondria puede entrar al ciclo de Krebs y unirse al ácido oxalacetato y formar citrato; unirse con otra molécula de acetil coenzima A y sintetizar ácidos grasos, colesterol etc.; o formar cuerpos cetónicos. El complejo piruvato deshidrogenada es inhibido por la Acetil Co. A y el ATP.

2.- Otra posibilidad del piruvato, es que, en condiciones anaeróbicas se transforme en lactato (fermentación láctea), gracias a la enzima deshidrogenada láctica, utilizando NADH+, el mismo que se transforma en NAD, el cual es utilizado por la enzima gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa para que siga funcionando la glucólisis (Menoscal, A. 2012, pp.109-110).

Este lactato es convertido nuevamente en

glucosa a través del ciclo de cori que forma parte de la gluconeogénesis. Proceso anaerobio que es reversible y fundamental para el glóbulo rojo maduro (no tiene mitocondrias) y el músculo en ejercicio extremo, produciendo una mínima cantidad de energía (dos ATP), aunque es poco, constituye la única fuente de obtener energía en estas condiciones (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 110).

3.- El piruvato (3C) puede ser atacado por la enzima piruvato carboxilasa adicionando 1C y formar oxalacetato (4C), metabolito intermedio del ciclo de Krebs.

4.- El piruvato finalmente, también puede ser atacado por la enzima alanina aminotransferasa y sintetizar alanina, que es un aminoácido. Tanto el lactato como el piruvato contribuyen a la acidez de los fluidos biológicos; pero, además, el lactato puede ser medible y puede aumentar con el EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye a la bronquitis crónica y al enfisema) y ejercicio intenso, pudiendo provocar muerte súbita por acidosis metabólica. _

Resumiendo: algunos autores para determinar la cantidad de ATP que produce la glucólisis, ciclo de Krebs y cadena respiratoria, consideran como medida estándar lo siguiente: 1 NAD²H = 2.5 ATP; 1 FAD²H = 1.5 ATP; 1 GTP = 1 ATP. Nosotros sobre este tema, consideramos los siguientes valores: 1 NAD²H = 3 ATP; 1 FAD²H = 2 ATP; 1 GTP = 1 ATP. De esta manera, durante la glucólisis tenemos: 2 ATP; + 2NADH = 6 ATP. Total, hasta piruvato: 8 moles de ATP (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 110). _

Utilización de la glucosa en el eritrocito.

- Una persona de 70 kg de peso tiene aproximadamente 5 litros de sangre y un poco más de 2 Kg de eritrocitos, constituyen el 3% de la masa corporal total y consumen aproximadamente 20 g (0,1mol) de glucosa /día, lo que representa un 10 % del metabolismo corporal total de la glucosa. El eritrocito tiene la tasa más alta de glucosa que cualquier otra célula del cuerpo; esto es, 10 g de glucosa/kg de tejido/día, en comparación con 2,5 g de glucosa/kg de tejido/día para el cuerpo en conjunto. En el eritrocito el 90% de la glucosa se metaboliza a través de la glucólisis, proporcionando lactato que es excretado a la sangre. A pesar de su elevada tasa de consumo de glucosa, el eritrocito tiene una de las tasas más bajas de síntesis de ATP que las células del organismo (1 mol de ATP/kg de tejido/día, lo que refleja el hecho de que el glucólisis anaerobio recupera solo una fracción de la energía disponible para la combustión completa de la glucosa a CO₂ y H₂O (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 144).

Glucólisis y caries dental. - Algunas bacterias anaerobias como los estreptococos mutans y lactobacillus, pueden colonizar las fisuras de los dientes y huecos gingivales de la cavidad bucal y contribuir la aparición de caries dental, favoreciendo para su crecimiento y reproducción la presencia de glúcidos de la dieta. Estas bacterias producen ácidos orgánicos que erosionan gradualmente el esmalte dental y la dentina. La disolución crónica de la matriz de fosfato de calcio (hidroxiapatita) de los dientes, es la base para la formación de la cavidad. A cantidades

demasiado bajas para inhibir a la enolasa, el flúor, aplicado de forma tópica o en la pasta dentífrica, se integra a la superficie del diente, formando fluoroapatita, que es más resistente a la desmineralización (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 148).

Regulación del glucólisis. -Si la concentración de ATP es baja, esto implica una alta concentración de ADP y AMP. Son en estas condiciones cuando la glucólisis debe estar muy activada. Si ocurre lo contrario, donde la concentración de ATP es muy elevada y por tanto la de ADP y AMP es baja, la glucólisis no funciona. Su regulación; por lo tanto, está a cargo de las tres enzimas que catalizan las reacciones irreversibles; así tenemos:

El primer punto de control lo encontramos a nivel de la hexoquinasa, la cual es inhibida por altas concentraciones de G6P. Es independiente de las concentraciones de ATP.

El segundo y más importante punto de control se establece a nivel de la PFK-1, la cual es inhibida por altas concentraciones de ATP; por lo tanto, una alta concentración de ADP y AMP estimula la actividad de la PFK-1. Por otro lado, esta misma enzima está inhibida por el citrato, ya que si existe abundante ATP, se inhiben las enzimas que degradan el ácido cítrico (para el que se necesita el piruvato), por lo que su concentración aumenta y por tanto inhibe el glucólisis a nivel de la PFK-1.

Otro mecanismo de reacción es el que da lugar a la fructosa-2,6-bisfosfato (F2, 6BP), que a pequeñas cantidades activan fuertemente a la PFK-1. Es un mecanismo

en el que se encuentra implicada una regulación hormonal a través de segundos mensajeros y también implica una modulación covalente. La F6P en la glucólisis se transforma en FBP; pero para que esto ocurra de manera más favorable, una pequeña parte de la F6P se transforma en F2, 6BP, que activa fuertemente a la transformación anterior, es decir, activa a la PFK-1.

La reacción de F6P a F2, 6BP está catalizada por la PFK-2, la cual puede estar activa o inactiva. Una disminución de concentración de glucosa produciría un aumento de la concentración de glucagón, una hormona que activaría a segundos mensajeros como el C-AMP, aumentando por tanto su concentración y activando a la proteína kinasa A, la cual fosforilaría a la PFK-2, provocando un aumento de la actividad fosfatasa. Esto lleva a una disminución de la concentración de F2, 6BP, que disminuye la actividad de la PFK-1 y, por tanto, de la glucólisis como resultado de la disminución de glucosa en sangre; además, de favorecer el proceso inverso; es decir, la formación de glucosa en la gluconeogénesis.

El tercer punto de control se establece a nivel de la piruvato kinasa, la cual está controlada de varias maneras. En primer lugar, esta enzima está inhibida por un aumento de la concentración de ATP, aunque también se encuentra inhibida por una alta concentración de Acetil-CoA, igual que el citrato en la PFK-1.

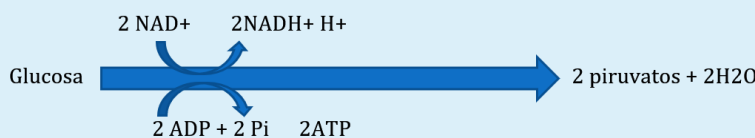
El Acetil-CoA deriva de manera directa del piruvato al introducirse en la mitocondria, pero también procede de ácidos grasos en

su mayor parte, por lo que una acumulación de grasas también inhibe la glucólisis a nivel de la piruvato kinasa. Además, un aumento de Acetil-CoA, provoca también una mayor actividad del ciclo de Krebs; y por tanto, un aumento de concentración del citrato, que inhibe la glucólisis a nivel de la PFK-1.

También se encuentra inhibida por el aminoácido Alanina, ya que su estructura está relacionada con el propio piruvato, que

por transaminación con glutamato da lugar a la alanina. La única activación la produce un aumento de concentración de FBP, ya que, entre el segundo punto de control y el tercero, todas las reacciones intermedias son reversibles, por lo que cuando llegan a PEP pueden volver a FBP, el cual activa a la piruvato kinasa para evitar un estancamiento y poder consumir el PEP.

Resumen. - Una fórmula y visión global, general y resumida de la glucólisis, sería la siguiente: una molécula de glucosa es transformada en dos moléculas de piruvato (producto final), se desprenden dos moles de agua que provienen de la formación de dos moles de ATP netas, porque se forma tanto poder energético como poder reductor, hay dos moles de NADH+ que entran y se reducen en el proceso, dando como resultado dos moles de NADH + H+ para obtener en forma neta dos moles de ATP.



La glucólisis, es la vía citosólica de todas las células de mamíferos para el metabolismo de la glucosa. Puede funcionar de manera anaerobia al regenerar NAD oxidado (que se requiere en la reacción de la gliceraldehído 3 fosfatos deshidrogenasa) al reducir piruvato a lactato. El lactato es el producto final de la glucólisis en condiciones anaerobias (el músculo cuando hace ejercicio) o cuando falta la maquinaria metabólica para la oxidación adicional de piruvato (como en los eritrocitos). La glucólisis, está regulada por tres enzimas que catalizan reacciones no en equilibrio (irreversibles): hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato cinasa.

El piruvato se oxida a acetil COA, mediante un complejo multienzimático piruvato deshidrogenasa que es dependiente del cofactor difosfato de tiamina derivado de la tiamina. Las condiciones que derivan del deterioro del metabolismo del piruvato suelen llevar a la acidosis láctica. En los eritrocitos, puede evitarse el paso por el primer sitio en la glucólisis para la generación de ATP, lo que lleva a la formación de 2,3 bisfosfoglicerato, que tiene importancia en el decremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

CAPÍTULO 7

Metabolismo de otras hexosas: fructosa, galactosa y manosa

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 7**



**METABOLISMO DE OTRAS HEXOSAS:
FRUCTOSA, GALACTOSA Y MANOSA**



Objetivos del aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Cuáles son las otras hexosas diferentes a la glucosa.
- De donde proviene y cuál es la importancia bioquímica de la fructosa.
- Cuáles son las reacciones metabólicas que sufre la fructosa para entrar a la vía glucolítica.
- En que parte de la célula se realiza y cuál es el nombre del proceso que metaboliza a la fructosa.
- Cuáles son las formas o manera en que la fructosa puede entrar a la vía glucolítica
- Porque se afirma, que la fructosa está relacionada con la obesidad y aterosclerosis.
- De donde proviene la galactosa.
- Cuál es el proceso bioquímico y enzimático que sufre la galactosa para entrar a la vía glucolítica.
- Cuál es la importancia bioquímica de la galactosa
- Cuál es el proceso bioquímico y enzimático que sufre la manosa para entrar a la vía glucolítica.

Introducción y aplicación clínica.

-Además de la glucosa, proceden de los alimentos ciertas cantidades de otros monosacáridos (hexosas) como la Manosa, Galactosa y Fructosa, estas dos últimas derivan de la lactosa y la sacarosa respectivamente de los alimentos. Ellas deben entrar a la vía glucolítica para oxidarse, para lo cual, primero se convierten en glucosa 6-fosfato o en Fructosa 6-fosfato. Estas vías especializadas que permiten convertir a la galactosa, fructosa y manosa en uno de los intermediarios de la vía glucolítica, se encuentran principalmente en el hígado. (Menoscal, A. 2012, p. 113)

Los glúcidos de la dieta proporcionan principalmente glucosa y pequeñas porciones de fructosa y galactosa, estas dos últimas en el hígado se transforman en intermediario del metabolismo de la glucosa, que es el único azúcar circulante en condiciones fisiológicas. El hígado es capaz prácticamente de realizar todas las vías metabólicas que afectan a los glúcidos, metabolizando a la fructosa y galactosa convirtiéndola en derivado de la glucosa o intermediario de la glucólisis, almacenar el exceso de glucosa como glucógeno para proporcionar energía en los tiempos inter digestivos etc.

En los últimos años, se ha dado un auge importante en la producción de alimentos endulzados con edulcorantes distintos a la sacarosa o azúcar de mesa, que, por aportar menos calorías, son utilizados ya sea para perder peso o para mantener un peso saludable, o bien, para ofrecer opciones alimenticias a individuos que padecen de diabetes o intolerancia a la glucosa. Uno de

los edulcorantes de mayor utilización es el jarabe de maíz, alto en fructosa; el cual, en comparación con la sacarosa, tiene un costo más bajo y un menor efecto sobre las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Sin embargo, nuevas investigaciones están relacionando el consumo excesivo del jarabe de maíz, alto en fructosa, con la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes, las dislipidemias, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares. La fructosa es la principal fuente de energía de los espermatozoides, que la metabolizan en sus mitocondrias, por medio de la acción de la enzima lactato deshidrogenasa. Se forma desde la glucosa en la vesícula seminal y se secreta en un fluido que forma parte del semen. Una enfermedad relacionada con el metabolismo de la fructosa es la fructosuria esencial, que es hereditaria y se caracteriza por la eliminación de grandes cantidades de fructosa por la orina. Esto se debe al déficit de las enzimas encargadas de introducir la fructosa en la glucólisis.

Se han delineado tres alteraciones del metabolismo de la **galactosa; así, tenemos:**

La galactosemia clásica, es una enfermedad que resulta de dos defectos enzimáticos: **1** resulta de la pérdida de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa. **2** resulta de la **pérdida de la galactocinasa.**

Estos dos defectos se manifiestan por falta de crecimiento de los recién nacidos, vómito y diarrea luego del consumo de leche, por lo que a las personas afectadas se las llaman intolerantes a la lactosa. Los hallazgos clínicos en estas alteraciones incluyen

alteración de la función hepática (que si no se trata lleva a la cirrosis), niveles de galactosa elevados, hipergalactocemia, acidosis metabólica hiperclorémica, excreción urinaria de galactitol e hiperaminoaciduria. A menos que se excluya la galactosa de la dieta, estas galactosemias pueden llevar a producir ceguera y daño hepático que pueden llevar a la muerte. Aun con una dieta restringida en galactosa, los individuos deficientes de estas enzimas transferasas, presentan excreción de galactitol y niveles altos persistentes de galactosa-1-fosfato en los eritrocitos. La ceguera se debe a la conversión de la galactosa circulante al azúcar alcohol galactitol por la enzima dependiente de NADPH galactosa reductasa, que está presente en el tejido nervioso y en el ojo. A concentraciones normales de galactosa, la actividad de esta enzima no causa efectos patológicos. Sin embargo, una concentración alta de galactitol en los ojos de los lactantes causa edema osmótico con la formación resultante de cataratas y otros síntomas. El tratamiento más importante de estas alteraciones es la eliminación de lactosa de la dieta.

3.-La tercera alteración del metabolismo de la galactosa resulta de la **deficiencia de UDP-galactosa-4-epimerasa**. Dos formas diferentes de esta deficiencia se han descrito. Una es benigna y afecta las células sanguíneas rojas y blancas. La otra afecta a varios tejidos y presenta síntomas como los que se encuentran en la deficiencia de la transferasa. El tratamiento consiste en la restricción de la galactosa de la dieta.

Concepto. - después de la glucosa; la fructosa y la galactosa son las hexosas más importantes que se absorben por vía gastrointestinal o derivan del almidón, la sacarosa y la lactosa respectivamente. Se han desarrollado vías especializadas dentro del organismo, especialmente en el hígado, para convertir la fructosa y la galactosa en glucosa para poder metabolizarlas

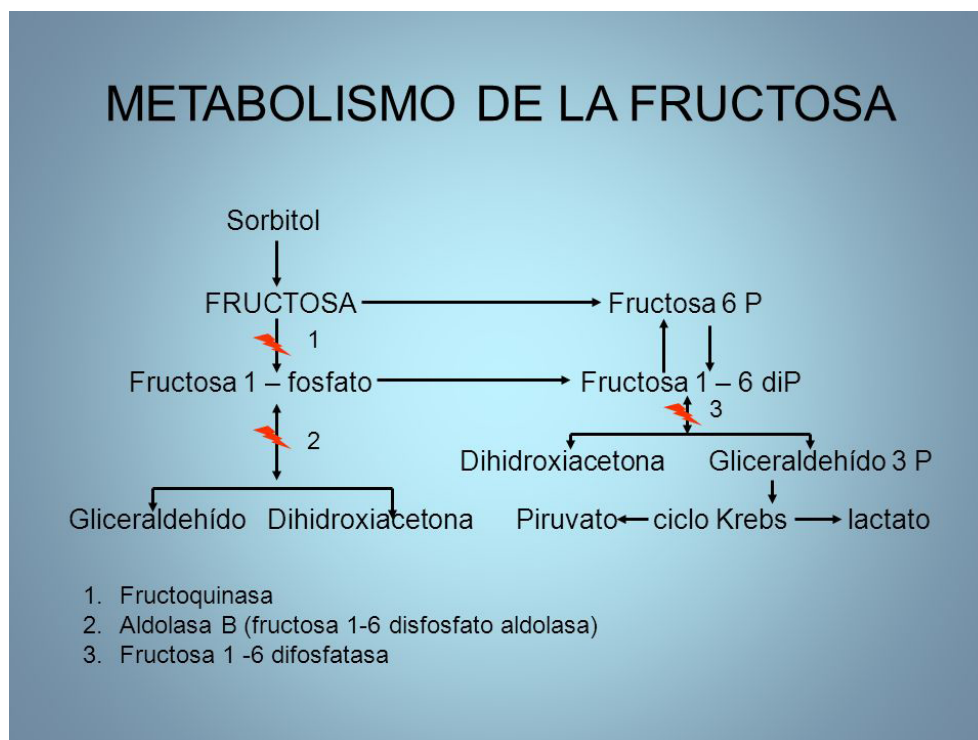
Metabolismo de la fructosa. - La fructosa es un azúcar que deriva principalmente, del disacárido sacarosa o azúcar de mesa; así, como también de algunos vegetales y de las frutas y miel como monosacáridos, tiene un alto poder edulcorante y se emplea en las dietas para diabéticos por su menor índice glucémico (Merlini, L. (2014). Una vez consumido por el organismo y absorbida, pasa al torrente sanguíneo y llega principalmente al hígado por vía portal, la fructosa puede metabolizarse de dos formas:

1) Se convierte en fructosa 6 fosfatos o 2) Se vuelve fructosa 1-fosfato en el hígado. Por cualquiera de las dos formas, los productos del metabolismo de la fructosa terminan como sustratos o metabolitos que participan directa o indirectamente en la glucólisis; así:

Puede ser fosforilada por la hexoquinasa o hexocinasa (enzima presente en todas las células) sin embargo la hexoquinasa tiene una fuerte preferencia por la glucosa como sustrato; además, la glucosa está presente en una concentración de 5 mmol/l en la sangre, siendo un fuerte inhibidor competitivo de la fosforilación de la fructosa. La vía principal del metabolismo de la fructosa es el hígado después de una comida y necesita de la enzima fructocinasa que es

muy específica, forforilando a la fructosa en el carbono 1 (en lugar de la posición 6 como la hexoquinasa) para dar fructosa 1 fosfato (fru 1-p). La aldolasa del hígado llamada aldolasa B (diferente a la aldolasa del músculo llamada aldolasa A en la especificidad del sustrato), puede escindir o dividir tanto a la fructosa 1 fosfato como

a la fructosa 1,6 fosfato, mientras que la aldosa A, solo escinde a la fru 1,6 P; de esta forma, en el hígado los productos de escisión de la fructosa son dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído (no el gliceraldehído 3 p). Después el gliceraldehído debe ser fosforilado por la triosa cinasa para ser metabolizado en la glucólisis.



<https://slideplayer.es/slide/10395827/33/images/5/METABOLISMO+DE+LA+FRUCTOSA.jpg>

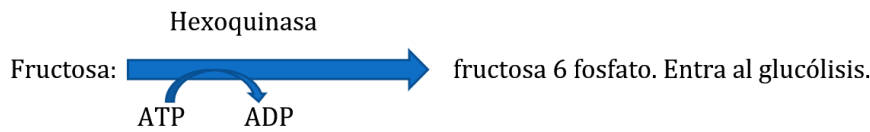
Debe tenerse en cuenta que, en el hígado, la fructosa entra en la glucólisis como triosa fosfato, en lugar de fructosa 6 p, como ocurre en el músculo. De esta forma, en el hígado la fructosa ingerida no está sujeta a regulación por los puntos de control habituales para las enzimas regulatoria hexoquinasa y fosfofructocinasa. Al evitar estas dos etapas limitadoras de la velocidad, la fructosa proporciona una fuente de energía rápida, tanto, en las células aeróbicas como en las anaeróbicas. Esta es en parte la

justificación que hay tras el desarrollo de bebidas ricas en fructosa, como gatorade. (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, pp. 356-357). Por lo tanto, para que esta hexosa pueda ser oxidada y dar energía, tiene que introducirse en la vía glucolítica previa transformación en uno de sus metabolitos. Para esto existen 2 pasos:

1era posibilidad Que la fructosa se convierta en Fructosa 6-fosfato, al ser fosforilada por el ATP, este proceso es realizado por la misma enzima que fosforila

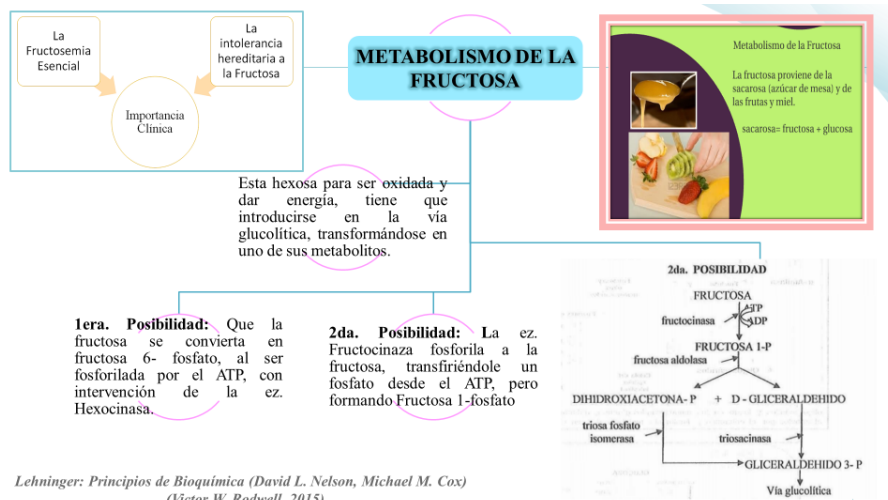
a la glucosa, la hexoquinasa o hexocinasa. La fructosa sigue esta vía en la mínima

proporción; este proceso se lleva a cabo en varios tejidos como el muscular.

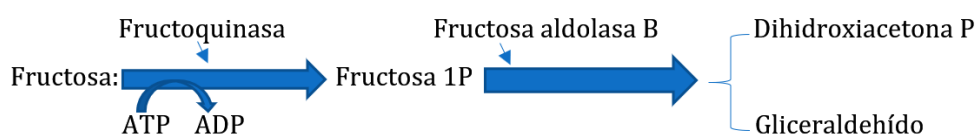


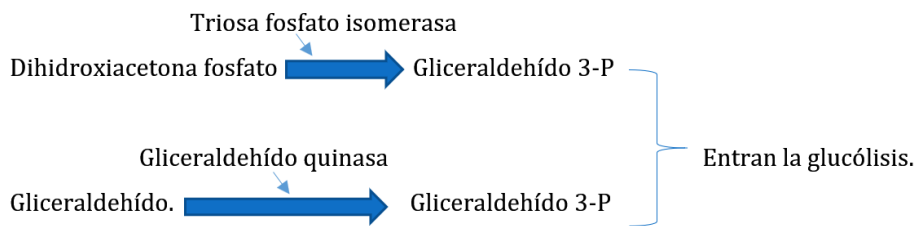
2da posibilidad: Es la principal vía metabólica de la fructosa y se realiza preponderantemente en el hígado (también riñón intestino delgado) donde se encuentra otra enzima la fructoquinasa o fructocinasa, que puede también fosforilar la fructosa, transfiriéndole un fosfato desde el ATP, formando la fructosa 1-fosfato. La fructocinasa actúa independiente de la Insulina. Este paso es unidireccional. Luego la fructosa 1-P es desdoblada por la enzima fructosa aldolasa B, en Dihidroxiacetona-P y Gliceraldehído. Estas dos enzimas; tanto, la fructoquinasa como la fructosa aldolasa

B, son las más importante del metabolismo de fructosa, cuyas deficiencias o falta de funcionamiento son causas de varias enfermedades. A continuación, la dihidroxiacetona fosfato por acción de la enzima triosa fosfato isomerasa es fosforilada y convertida en gliceraldehído 3-fosfato; finalmente el gliceraldehído, por acción de la enzima gliceraldehído quinasa o triosa quinasa se convierte en Gliceraldehído 3-fosfato, el mismo que entra a ser degradados en la vía glucolítica (Merlini, L. (2014).



Lehninger: Principios de Bioquímica (David L. Nelson, Michael M. Cox, Víctor W. Rodwell, 2015)





Intolerancia hereditaria a la fructosa: niño con hipo glicemia después de comer fruta.

- Un niño ingresa a emergencia con náuseas, vómitos, sudoración, mareos y temblores compatibles con hipoglucemia. Los padres indican que estos ataques aparecen poco después de comer frutas (fructosa) o caramelos (azúcar de caña). Como resultados de estos síntomas, el niño tiene cierto rechazo a las frutas; por tal razón, sus padres le administran suplemento multivitamínicos. El peso del niño es inferior al normal, pero no ha mostrado ninguno de los síntomas anteriores durante el periodo en el que recibió lactancia materna. Una serie de estudios clínicos muestran cierto grado de cirrosis hepática y una prueba de tolerancia a la glucosa normal. Sin embargo, se detectan sustancias reductoras en la orina, que no reaccionan en la prueba de la glucosa oxidasa (es decir no se debe a glucosa); se solicita una prueba de tolerancia a la fructosa endovenosa, al cabo de 30 minutos, el niño muestra síntomas de hipoglucemia, la glucosa en sangre confirma este hecho, las concentraciones de fructosa alcanzan un máximo después de 15 minutos y disminuyen a cero en tres horas. La concentración de fosfatos se reduce en el plasma un 50% y las enzimas hepáticas TGO y TGP se elevan después de 90 minutos. La orina también es

positiva para fructosa.

Comentario. - los resultados de una prueba de tolerancia a la fructosa demuestran la acumulación de fructosa y sus derivados en sangre y en orina. La elevación de las enzimas hepáticas además de la ictericia y otros síntomas indica daño hepático y sugieren que la fructosa 1 fosfato afecta al metabolismo de una forma similar a la galactosa 1 fosfato en la galactosemia (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 358). La ingesta de fructosa es extremadamente dañina para el organismo humano, sobre todo, la fructosa industrializada llamada jarabe de maíz de alta fructosa (55% de fructosa). Es diferente, cuando se come una fruta que contiene fructosa, en este caso no hay problema, porque dicha fructosa está viva, fresca y tiene las enzimas digestivas, minerales y todos los cofactores que el organismo necesita para ser metabolizada, además de estar en menor concentración; en cambio, cuando se consume bebidas gaseosas o alimentos que han sido endulzados con fructosa, es muy dañino por lo siguiente: la fructosa se metaboliza en el hígado, tiene que pasar por fructosa 1.6 difosfato, lo que permite que se convierta más rápidamente en acetil coenzima A y en acetato, que conlleva al hígado graso; por eso a los cerdos, gallinas se los alimentan

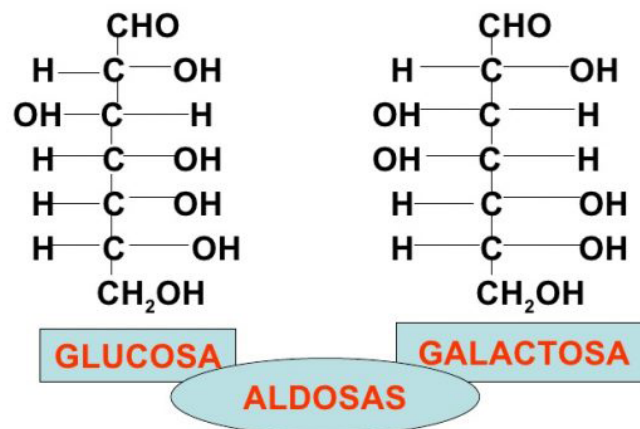
con maíz (fructosa) para engordarlos; por lo tanto, es similar al alcohol, que es fuente de acetato; por esta razón, la fructosa es responsable del aumento de la resistencia a la insulina, del hígado graso, de la obesidad, de hipertensión, del aumento del ácido úrico, de los triglicéridos etc. (Suarez, F. 2015).

La deficiencia genética de la enzima fructocinasa conlleva a la presencia de una rara enfermedad llamada fructosemia esencial, en la cual existe aumento de fructosa en la sangre y orina. Otra rara enfermedad genética, es la intolerancia hereditaria a la fructosa, producido por la falta la enzima aldolasa; produciendo, por lo tanto,

acumulación de fructuosa 1-P a nivel hepático, causando hepatomegalia, ictericia etc. Debido a la acumulación de fructosa 1-P, se inhibirá la gluconeogénesis y la enzima glucógena pirofosforilasa hepática y por lo tanto, dará hipoglicemia (Menoscal, A. 2012, 9. 115).

Metabolismo de la galactosa. -Aunque las células animales normales pueden formar toda la galactosa que necesitan a partir de la glucosa, la galactosa sigue siendo un componente importante de nuestra dieta, por eso, es uno de los azúcares que componen la lactosa el disacárido de la leche.

ESTRUCTURA DESARROLLADA



<https://diferencias.eu/wp-content/uploads/2017/06/glucosa-y-la-galactosa.jpg>

El metabolismo de la galactosa proviene del hidrólisis intestinal de la lactosa, (azúcar de la leche) por la enzima lactasa en Glucosa + Galactosa. Esta galactosa es transportada al hígado, (aunque el hepatocito es la principal célula que metaboliza la galactosa, existen otras que poseen las enzimas, ellos son: eritrocitos, fibroblasto, placenta) donde es fosforilada por una cinasa específica, la

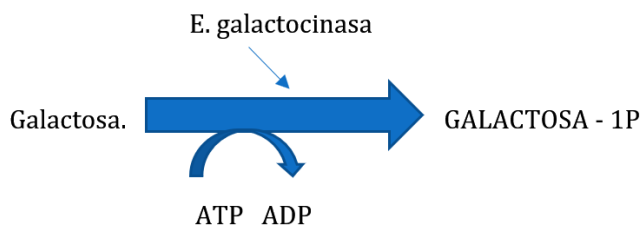
galactoquinasa o galactocinasa, que une un fosfato al grupo hidroxilo en el carbono 1, para formar galactosa 1 fosfato (Gal 1 P). Debido a que los seres humanos carecemos de una enzima llamada UDP -Galactosa pirofosforilasa, para transformar a la galactosa 1-P en glucosa 1-P, se hace necesario la participación de un nucleótido azúcar, llamado UDP - glucosa; y gracias a

la acción de la **enzima Galactosa 1 P uridiltransferasa** que cataliza un intermediario entre UDP -glucosa y Galactosa 1-P, para formar UDP-Galactosa y glucosa 1-P. La glucosa 1- P que surge del metabolismo de la galactosa puede ser convertida en glucosa -6-P por una fosfoglucomutasa y de esta forma, la molécula de galactosa original entra a la glucólisis.

La UDP Glucosa está presente solo en concentraciones micromolares en las células, de modo que su disponibilidad para el metabolismo de la galactosa quedaría rápidamente agotada, si no fuera por la

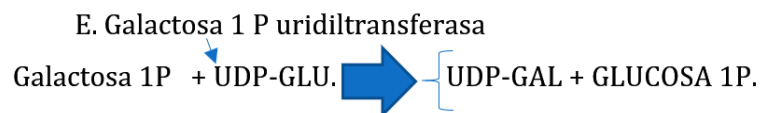
presencia de una tercera enzima, **la UDP - Galactosa 4-epimerasa**; esta enzima, cataliza el equilibrio entre UDP - glucosa y UDP galactosa, proporcionando una fuente constante de UDP - glucosa, durante el metabolismo de la galactosa (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 156).

Paso 1: Es la fosforilación de la galactosa por el ATP, por acción de la enzima galactoquinasa o galactocinasa (es la única hexosa que en su primer paso no es fosforilada por la hexocinasa), el producto que se forma es la Galactosa 1-fosfato.



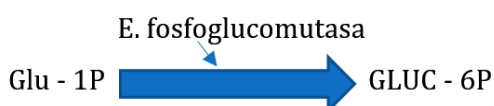
Paso 2: La galactosa 1-P, reacciona con el Uridildifosfato - glucosa (UDP-Glc.), para formar glucosa 1-fosfato y Uridildifosfato

galactosa. Reacción catalizada por la enzima Galactosa 1-fosfato uridiltransferasa.



Paso 3: la glucosa 1-P se convertirá en glucosa 6-P, (gracias a la enzima fosfoglucomutasa) que entra a la glucólisis o a la gluconeogénesis, dependiendo de las necesidades metabólicas. La UDP- galactosa

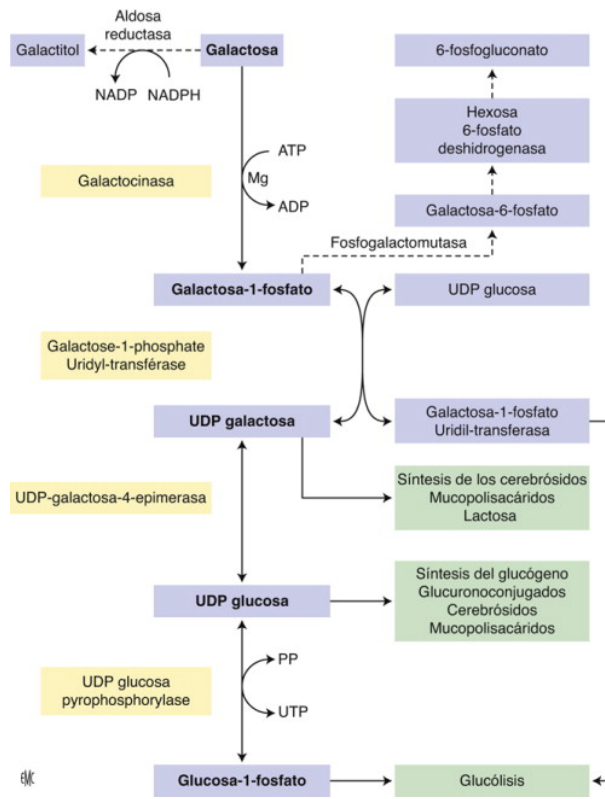
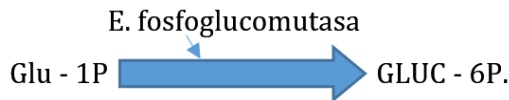
en cambio, se va a convertir nuevamente en UDP-glucosa, mediante la acción de la enzima UDP galactosa Epimerasa. De esta forma se regenera el metabolito original.



Paso 4: la UDP-glucosa puede ahora reaccionar con una segunda mol de galactosa 1-P para producir otra vez glucosa 1-P + UDP - galactosa.



Paso 5: la glucosa 1P por acción de la enzima fosfoglucomutasa se transforma en glucosa 6 fosfato, metabolito de la vía glucolítica



<https://ars.els-cdn.com/content/image/l-s2.0-S124517891262753X-gr1.jpg>

Como se observa, estos últimos pasos se pueden repetir continuamente para así, metabolizar cantidades considerables de galactosa, pues la UDP glucosa es reformada, por eso se lo llama sustrato regenerante (Menoscal, A 2012, 9115).

Por otra parte, la galactosa también puede ser convertida en galactitol por acción de la enzima aldosa reductasa, sustancia que se

acumula en los ojos y produce catarata en los infantes (daño osmótico). Si existiera un defecto de la enzima galactoquinasa, se produce una enfermedad llamada deficiencia de galactoquinasa hereditaria, que produce catarata en los infantes. Así, al existir la deficiencia enzimática, aumenta la galactosa; por lo tanto, habrá aumento también de la aldosa reductasa, esto conlleva al aumento

de galactitol con la producción de catarata; de allí, que cuando se presenten niños con catarata sin mayores síntomas, pensar en la deficiencia de galactoquinasa. Si existe deficiencia de la otra enzima llamada galactosa 1-P uridiltransferasa, se produce la enfermedad llamada galactosemia clásica; en la cual se produce un aumento de la galactosa 1-P, siendo una enfermedad más severa, en donde también hay producción exagerada de galactitol con la producción de catarata en los niños; pero además, está acompañado de hepatomegalia e ictericia (por la acumulación de galactosa 1-P) hemólisis y lesiones cerebrales con retardo mental por la acumulación de galactosa 1-P (Merlini, L. 2014).

Intolerancia a la lactosa. - Un adolescente afroamericano de 15 años de edad, se desplaza a Reino Unido durante 2 meses para una visita de intercambio. Tras dos semanas en el país, refiere molestias abdominales, sensación de hinchazón, aumento de micción y diarrea. El único cambio en los últimos tiempos ha sido la introducción de leche en la dieta y consume 1-2 cartones grandes al día. Se le somete a una prueba de tolerancia a la lactosa y las concentraciones plasmática de glucosa no se alteran más de 18 mg /dl en las siguientes 2h, con muestras tomadas a intervalos de 30 minutos. Se diagnostica intolerancia a la lactosa (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 126).

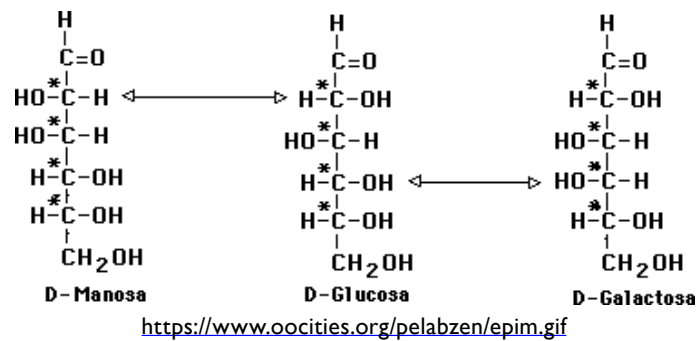
¿Porque tanta gente no quiere tomar leche? Los seres humanos pueden ser intolerantes a la leche y a los productos lácteos por diversos motivos. La intolerancias al azúcar se debe a una incapacidad para

digerir o metabolizar ciertos azúcares. Este problema difiere de las alergias alimenticias que incluyen una respuesta inmunológica. Una reacción negativa a los azúcares de la dieta por lo general incluye la intolerancia, mientras que las proteínas, incluidas las que se encuentran en la leche, tienden a provocar alergias. La mayor parte de las intolerancias al azúcar se deben a las enzimas faltantes o defectuosas y esto constituye, otro ejemplo de errores innatos del metabolismo. En algunos adultos, una deficiencia de la enzima lactasa en las vellosidades intestinales, les provoca acumulación de ese disacárido cuando la persona ingiere productos lácteos, esto se debe, a que es necesario que la lactosa se degrade a galactosa para que pueda ser absorbida por el torrente sanguíneo a través de las vellosidades intestinales. En ausencia de la enzima, la lactosa acumulada en los intestinos experimenta la acción de la lactasa de las bacterias intestinales (en contraste con la lactasa deseable de las vellosidades intestinales) y produce hidrógeno gaseoso, dióxido de carbono y ácidos orgánicos. Estos productos de la reacción bacteriana con la lactasa ocasionan problemas digestivos, como inflamación y diarrea, a los cuales también contribuye la presencia de lactosa sin degradar. Además, el subproducto del desarrollo bacteriano excesivo atrae agua hacia el interior del intestino y genera diarrea; y aun, si la enzima lactasa esta presente, de manera que la lactosa pueda descomponerse en el organismo, pueden existir otros problemas distintos pero relacionado, como es el caso del metabolismo de la galactosa. Los individuos con

intolerancia a la lactosa deben evitar durante toda su vida ingerir leche completa, afortunadamente ya se dispone de tabletas de LACTAD (lactasa) para ayudar a digerir la leche normal y también las fórmulas de leche libre de lactosa y galactosa para la alimentación de los lactantes. Además, hay en el mercado sustituto como la leche de soya

o de arroz.

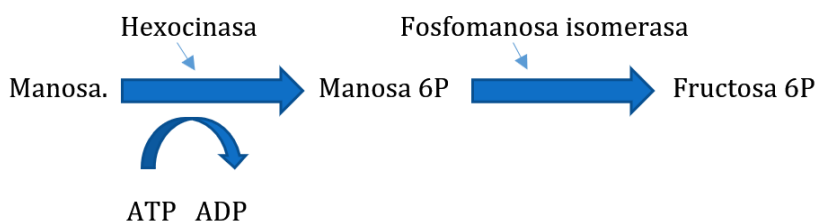
Metabolismo de la Manosa. -Esta hexosa se encuentra en las plantas (maná, gomas, vegetales) y que el hombre la ingiere diariamente en pequeñas cantidades y es constituyente de muchas de sus glucoproteínas (Menoscal, A. 2012, p. 117).

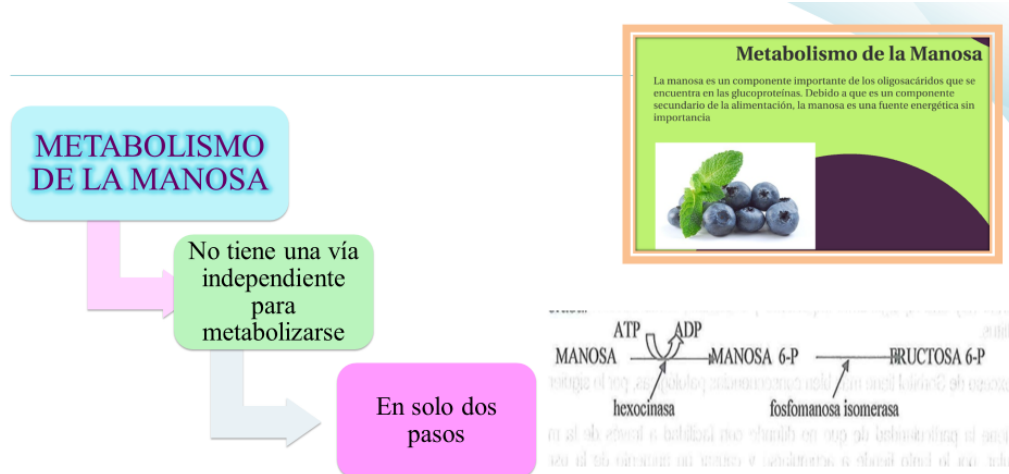


<https://vittavitt.com/wp-content/uploads/fuentes-de-manosa-1.jpg>
https://www.ecoticias.com/userfiles/2018/Nov_22/216__75_original.jpg

La digestión de muchos polisacáridos y glucoproteínas producen manosa, que es fosforilada por la hexocinasa para generar manosa-6-fosfato. La manosa-6-fosfato se convierte en fructosa-6-fosfato, por la enzima

fosfomanosa isomerasa y luego entra en la vía glucolítica o es convertida a glucosa-6-fosfato por la vía de la gluconeogénesis en los hepatocitos.





Lehninger: Principios de Bioquímica (David L. Nelson, Michael M. Cox)
(Víctor W. Rodwell, 2015)

Lehninger: Principios de Bioquímica (David L. Nelson, Michael M. Cox, Víctor W. Rodwell, 2015).

Por lo tanto, se requiere de dos pasos; el primero, regulado por la enzima hexocinasa permite fosforilar a la manosa y convertirla en manosa 6-fosfato; el segundo, convierte a esta última en fructosa 6-P (metabolito del glucólisis), con intervención de la enzima fosfomanosa isomerasa.

Resumen. –Las hexosas como la fructosa, galactosa y manosa para poder ser metabolizadas y obtener la energía contenidas en ella, deben entrar a la vía glucolítica; por lo tanto, debemos recordar que en las células solo existe una sola maquinaria o proceso para poder descomponer o metabolizar a los azúcares en el proceso llamado glucólisis; por tal razón, los otros monosacáridos como la fructosa, galactosa y manosa, deben transformarse en metabolitos intermedios de la glucólisis para poder ser metabolizados.

Así, la fructosa en su mayor porcentaje se transforma en gliceraldehído 3 fosfatos; pero también, se convierte en fructosa 1,6 bisfosfato y de estas maneras, entra a la vía glucolítica para ser metabolizada. La galactosa se convierte después de varias reacciones enzimáticas en glucosa 6 fosfato; de esta manera, entra a ser metabolizada en la vía glucolítica. En cambio, la manosa tiene que convertirse en fructosa 6 fosfato para poder entrar a ser metabolizada en la vía glucolítica.

CAPÍTULO 8

Vía o ruta metabólica del sorbitol o del poliol.

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 8**



**VÍA O RUTA METABÓLICA DEL
SORBITOL**



Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

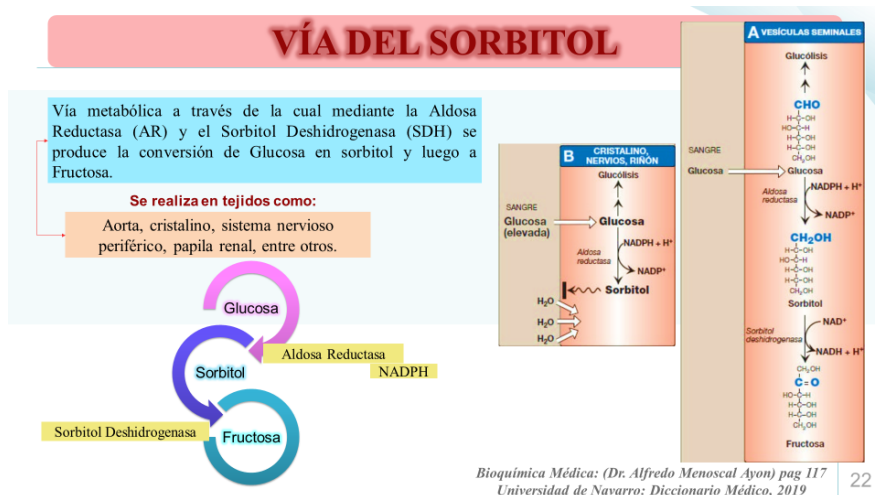
- En que consiste la vía del sorbitol.
- Cuáles son las características químico-físico del sorbitol.
- Cuál es la finalidad de la vía del sorbitol.
- En que pacientes y en qué condiciones se activa esta vía del sorbitol.
- Cuáles son las reacciones bioquímicas que se producen en este proceso.
- Cuál es la enzima clave para la producción del sorbitol.
- En que células se produce el sorbitol y por qué.
- Cuál es el efecto tóxico del sorbitol sobre las células.
- Porque razón se producen las complicaciones a largo plazo en los diabéticos.
- Porque decimos que esta ruta metabólica del sorbitol es perjudicial para el organismo.

Introducción y aplicación clínica.- El sorbitol es un poliol o alcohol de azúcar descubierto por el francés Boussingault en 1872, cuya fórmula empírica es C₆H₁₄O₆. El sorbitol es un líquido con consistencia de jarabe, de aspecto límpido, incoloro, viscoso, de pH neutro y libre de partículas en suspensión. Su sabor es dulce y refrescante. Es totalmente soluble en agua y glicerina. Se encuentra en cantidades apreciables en las algas rojas y junto a la fructosa, la glucosa y la sacarosa, en frutos como las peras, manzanas, cerezas y los melocotones o duraznos.

El sorbitol es un alcohol azucarado que

puede sintetizarse endógenamente a partir de glucosa por una serie de tejidos como el cristalino, la retina, el riñón y las células de Schwann (células del sistema nervioso periférico que fabrican la mielina). La síntesis del sorbitol requiere de la enzima aldosa-reductasa que reduce la glucosa a sorbitol.

La finalidad de esta vía es de poder oxidar la glucosa sobre todo cuando las concentraciones en sangre de glucosa están elevadas, como sucede en los diabéticos, en quienes dicha hexosa no alcanza a ser oxidada por la vía más usual (glucólisis) que es insulina dependiente. (Menoscal, A. 2012, p. 117).



https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcQbs4xAtH_JHIEtdnh6UWd5qQB35n6eFi-kOfAs4QHwj-GfQs090&usqp=CAU

También llamada la vía del poliol, se puede implicar en las complicaciones diabéticas que dan lugar a daño micro vascular, al tejido nervioso y también a la retina y al riñón. La glucosa es un compuesto altamente reactivo y debe ser metabolizada, pero cuando la vía normal de oxidación de la glucosa no es suficiente como en los casos de hiperglicemia, el exceso de glucosa activará esta vía para

su oxidación, con la consecuencia producción de sorbitol. Los niveles crecientes de la glucosa en el líquido extracelular, como en diabéticos, considerados pacientes con estado hiperglicémicos crónicos, permite que entre en exceso glucosa al citoplasma (hiperglucosa citoplásmica), dando lugar a la activación de esta vía, que es dependiente en la enzima aldosa reductasa. Mientras que

la mayoría de las células de cuerpo requieren la acción de la insulina para que la glucosa pueda entrar en la célula; las células de la retina, del riñón y de los tejidos nerviosos son insulino-independiente; por lo tanto, hay un intercambio libre de la glucosa desde y hacia adentro de la célula, sin importar la acción de la insulina. Cuando los niveles son normales de la glucosa en sangre, este intercambio no causará ningún problema, pues la enzima aldosa reductasa tiene una afinidad baja para la glucosa. Sin embargo, en un estado de hiperglicemia, la afinidad de la aldosa reductasa por la glucosa se incrementa con la producción de niveles mucho más altos de sorbitol y niveles inferiores de NADPH. Produciendo daño en los pacientes diabéticos, principalmente al sistema nervioso periférico, retinopatía y nefropatía. El daño a estos órganos se produce por el siguiente mecanismo:

El sorbitol tiene la particularidad de no difundir con facilidad a través de la membrana celular y por lo tanto, tiende a acumularse y causar un aumento de la osmolaridad intracelular (daño osmótico). Además, por ser un alcohol, atrae líquido produciendo edema y destrucción celular.

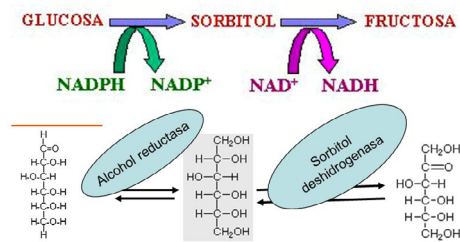
La presencia del sorbitol también produce disminución de NADPH, recordar que el NADPH sirve para formar glutatión, que es un antioxidante que ayuda desde luego a combatir a los radicales libres; en el presente caso por existir disminución de NADPH, estos radicales libre aumentan produciendo daño a los glóbulos rojos y en general a todas las células. Existe también disminución del óxido

nítrico que es un potente vasodilatador; por lo tanto, se producirán daño vascular.

Por último, se produce disminución del mioinositol (que también se produce por disminución del NADPH), sustancia que es importante para que se produzca el diacilglicerol, que es necesario para que funcione perfectamente la bomba de sodio-potasio-ATPasa; por lo tanto, su disminución producirá daño celular, sobre todo relacionado con la neuropatía periférica al bloquear la actividad de la bomba de sodio-potasio ATPasa por parte de dos inhibidores como son el ácido araquidónico y la prostaglandina E2. (Merlini, L. 2014). De esta manera, podemos definir que cuando existe hiperglicemia como en los diabéticos, se incrementa la producción de sorbitol por acción de la enzima aldosa reductasa, que es responsable de los daños orgánicos que se presenta en los diabéticos a largo plazo como son: las neuropatías periféricas, vasculopatías, retinopatías, nefropatías con insuficiencia renal crónica terminal etc.

Metabolismo. -Este proceso no se realiza en el hígado, sino exclusivamente en aquellos tejidos que contienen a la enzima aldosa reductasa (enzima citoplasmática del tipo oxido-reductasa) y metabolizan la glucosa por una vía no dependiente de la insulina; estos tejidos son: el cristalino, el sistema nervioso periférico, el riñón, arterias de la retina, aorta etc. Precisamente son los mismos órganos en los que se presenta las complicaciones a largo plazo de los diabéticos.

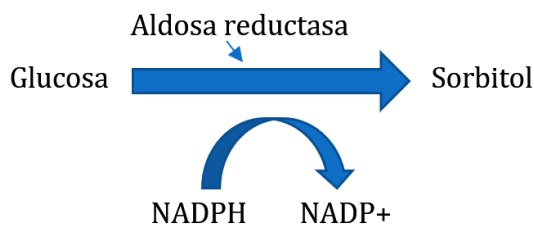
Metabolismo del sorbitol



<https://slideplayer.es/slide/1836734/7/images/36/Metabolismo+del+sorbitol.jpg>

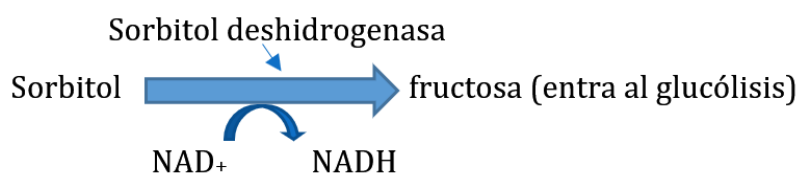
Primer paso. - consiste en la reducción de la glucosa por parte del NADPH, formándose el poliol Sorbitol, más el NADP.

Esta reacción es regulada por la enzima aldosa reductasa y es irreversible.



Segundo paso. - consiste en la oxidación del Sorbitol por acción de la enzima Sorbitol deshidrogenasa, dando como producto la fructosa, que es un metabolito que se oxidará

en la vía glucolítica. El H⁺ que se libera va a ser captado por el NAD. Esta reacción es bidireccional.



Tratamiento. - Para evitar estas complicaciones en los pacientes diabéticos, como regla general se tiene que priorizar en el cumplimiento de medidas preventivas, a través de un buen control glicémico y metabólico periódico llevado por un especialista, acompañado de un buen esquema dietético, ejercicios, antioxidantes y si es posible inhibidores de la enzima

aldosa reductasa; “Al respecto existe el medicamento llamado tolrestat que disminuye la pérdida acelerada de fibra nerviosa, estabiliza la función sensorial, preserva la conducción nerviosa motora y mejora la parestesia. Por tanto, brinda mayor bienestar al paciente y al mejorar la sensibilidad previene el pie diabético” (Licea, M. (1994).

Resumen. - La glucosa también se puede oxidar por otra vía diferente a la de la glucólisis; este proceso es independiente de la insulina y que mediante dos reacciones, convierte a la glucosa en sorbitol y luego en fructosa; cuya finalidad, es oxidar a la glucosa cuando se encuentra en exceso en la sangre como ocurre en los diabéticos, en donde, la vía normal o glucólisis (insulino dependiente) no es suficiente para poder metabolizar todo este exceso de glucosa; por lo tanto, esta vía es directamente proporcional al nivel de la glicemia.

Este proceso se realiza de manera exclusiva en el cristalino, sistema nervioso, papila o médula renal, en arterias como la aorta, eritrocitos; lugares donde se encuentra la enzima aldosa reductasa que es la enzima que reduce a la glucosa convirtiéndola en sorbitol, paso que es irreversible; justamente en estos lugares donde se encuentra esta enzima, se presenta las complicaciones a largo plazo de los pacientes diabéticos (pie diabético y amputación, nefropatía con insuficiencia renal crónica terminal, catarata y ceguera, pérdida de sensibilidad dolorosa o neuropatía periférica etc.); sobre todo, de aquellos pacientes mal controlados o no controlados. Por lo tanto, la vía del sorbitol es una ruta metabólica de la glucosa perjudicial para el organismo, porque el sorbitol al ser un alcohol no difunde fácilmente por la membrana celular y se acumula; por ser un alcohol atrae agua y sodio produciendo edema, tiene un efecto tóxico directo sobre las células inhibiendo la bomba de sodio; lo cual explica las complicaciones a largo plazo de los diabéticos.

El sorbitol se produce en el cuerpo humano y si su cantidad excesiva, puede ser nocivo. El incremento del sorbitol daña los tejidos que necesitan insulina como a los que no necesitan insulina para tomar glucosa del plasma, por lo que son particularmente susceptibles el cristalino, el nervio, la médula renal y los eritrocitos. Los problemas surgen cuando aumenta la producción endógena del sorbitol.

Dado que este no cruza fácilmente las membranas celulares y puede quedar atrapado en las células. Sin embargo, en diabetes mal controlada, hay una mayor producción de sorbitol que se puede acumular dentro de las células. Esto causa los mayores problemas en los tejidos en los que falta la enzima sorbitol deshidrogenasa, que es la encargada de degradar el sorbitol. Por ejemplo: En el cristalino y en la retina: el sorbitol aumentado ejerce un fuerte efecto osmótico, produciendo retención de agua; el cristalino se edematiza y se hace opaco, conduciendo a la formación de catarata. En las células de Schwann: los niveles elevados de sorbitol alteran la estructura y función celular, produciendo desmielinización de los nervios y la consiguiente neuropatía periférica. El organismo humano metaboliza el sorbitol lentamente; de allí, que el sorbitol tenga importantes ventajas sobre la fructosa, al tener menor valor calórico y no ser un azúcar; además, de que en el hígado puede transformarse en glucosa y fructosa. Como desventaja podemos señalar el exceso de sorbitol puede provocar dolor abdominal leve y además tiene efecto laxante y puede provocar diarrea; por lo que no se aconseja tomar más de 50 gramos al día. Por ejemplo, en el caso de los chicles que lleven este aditivo serían como mucho unos cinco.

CAPÍTULO 9

Vía o ciclo de la pentosa fosfato

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 9**



**VÍA O CICLO DE LA PENTOSA
FOSFATO (VÍA DE WARBURG-
LIPMAN-DICKENS)**



Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es el ciclo de las pentosas y cuál es su importancia bioquímica.
- Porque se lo llama ciclo de las pentosas y en que parte de la glucólisis se inicia.
- En qué parte y en que células ocurre este proceso.
- Porque el músculo esquelético y cardiaco no realiza este proceso.
- Quienes o que son los alimentadores del ciclo.
- Cuál es la finalidad u objetivos de este ciclo.
- En que consiste la fase oxidativa del ciclo y que elementos produce.
- En que consiste la fase no oxidativa del ciclo y que elementos produce.
- Cuáles son las enzimas importantes que participan en el ciclo.
- Que o quiénes son los reguladores del ciclo.

Introducción y aplicación clínica. - La vía de las pentosas fosfato, es una ruta alternativa para el metabolismo de la glucosa, que no induce a la producción de energía, pero cumple funciones muy importantes (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 174).

Baynes, J., Dominiczak, M. (2011) manifiesta que la vía de las pentosas es una vía citosólica, que se denomina así, porque es la vía primaria para la formación de pentosas fosfato en la síntesis de los nucleótidos y ácidos nucleicos; además, manifiesta que esta vía es una rama del glucólisis que parte a nivel de la glucosa 6-P, de allí, su designación de alternativa, la desviación de hexosas monofosfato (p. 150).

La **ruta de la pentosa fosfato** tiene una gran flexibilidad, que se adapta continuamente a las cantidades requeridas de ATP, NADPH, ribosa-5-fosfato, piruvato o acetil CoA, según las necesidades de la célula.

“Conocida también como vía de oxidación directa de la glucosa y vía del fosfogluconato” (Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, p. 764).

Esta ruta se ve regularizada mediante la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El regulador más importante es la oferta de **NADP⁺**, el cual actúa como **activador alostérico**, mientras que el **NADPH** disminuye la actividad de la enzima como inhibidor competitivo. En condiciones fisiológicas el NADPH se encuentra en mayor proporción (70:1) respecto NADP⁺, si hubiese una utilización de equivalentes de reducción conduciría rápidamente a la estimulación de la deshidrogenasa debido al aumento de la cantidad de NADP⁺.

Consecuentemente, esta ruta metabólica transcurre fuertemente en el tejido adiposo, donde hay una gran oferta de glucosa y una alta necesidad de NADPH requerido para la biosíntesis de ácidos grasos. Por el contrario, en el tejido muscular se encuentra una baja necesidad de NADPH, por lo que se realiza la inversión de la ruta.

En el caso del **tejido adiposo**, se dará lugar la formación de NADPH para las células del tejido; pero, la formación de ribosa-5-fosfato no dará suficiente síntesis de nucleótidos, hecho que provocará la conversión de las pentosas en **gliceraldehído-3-fosfato** y **fructosa-6-fosfato**. Por lo general, estas biomoléculas se incorporarán a la **glucólisis** con la ayuda de la enzima piruvato deshidrogenasa, para formar finalmente **acetil-CoA**, necesario para la síntesis de ácidos grasos. Así pues, en la glucólisis simultáneamente se forman equivalentes de reducción (NADPH, NADH) y también de energía (ATP). Este proceso se detiene cuando ya hay suficiente y se han cubierto las necesidades de ATP. En este momento, los productos finales de la fase no oxidativa de esta ruta metabólica podrán incorporarse en la gluconeogénesis para formar nuevamente glucosa-6-fosfato y cerrar el ciclo. Las células necesitan pentosas (ribosa-5-P) para la síntesis de ácidos nucleicos y de coenzimas con poder reductor (NADPH) para la biosíntesis de ácidos grasos, colesterol, triglicéridos, ácidos biliares y hormonas esteroides. Estas moléculas se obtienen degradando glucosa-6-P por la vía de las pentosas-P. Al igual que en la glucólisis, las enzimas de la vía de los fosfatos de la

pentosa se localizan en el citosol. La oxidación se realiza al igual que en la glucólisis mediante deshidrogenación, pero en el caso de la vía de los fosfatos de pentosa se utiliza NADP⁺ en lugar del NAD⁺ como aceptor de hidrógeno.

La vía de las pentosas fosfatos, es una ruta alternativa para el metabolismo de la glucosa. Cumple con funciones como: la formación de NADPH (para la síntesis de ácidos grasos, colesterol, triglicéridos, ácidos biliares y hormonas esteroideas) y la síntesis de ribosa para la formación de nucleótidos y ácidos nucleicos.

La deficiencia genética de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, (la primera enzima de la vía de las pentosas fosfato), es causa importante de lisis de los eritrocitos, lo que origina anemia hemolítica. El ácido glucorónico se sintetiza a partir de la glucosa mediante la vía del ácido urónico, muy importante para la excreción de metabolitos y sustancias químicas extrañas (xenobióticos) como glucoronidos. Una deficiencia en la vía lleva a una enfermedad llamada pentosuria esencial. Las deficiencias de las enzimas del metabolismo de la fructosa y galactosa pueden ser la causa de enfermedades metabólicas como la fructosuria esencial, intolerancia hereditaria a la fructosa y galactosemia (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 174).

Una deficiencia de Glu-6-P deshidrogenasa en los eritrocitos origina anemia hemolítica como hemos dicho por falta de NADPH y glutatión reducido. Sin embargo, esta deficiencia de la enzima protege al individuo contra la malaria falciparum, cuyo parásito

necesita NADPH y glutatión reducido para su desarrollo.

El déficit en TPP (tiamina pirofosfato), hace que la transcetolasa no actúe a pleno rendimiento y como consecuencia se produce el síndrome de Wernicke-Korsakoff. La encefalopatía de Wernicke o enfermedad de Wernicke (EW) se refiere a las lesiones y síntomas de origen bioquímico causadas principalmente en el sistema nervioso central, luego del agotamiento de la vitamina B1 (tiamina) o también por las dificultades de su acceso al interior de las mitocondrias. Se le ubica dentro del espectro de enfermedades relacionadas a la B1, como la psicosis de Korsakoff y el beriberi en sus múltiples formas. Los síntomas de cualquiera de las manifestaciones a menudo se superponen. Cuando la EW ocurre simultáneamente con la psicosis de Korsakoff se le suele denominar síndrome de Wernicke-Korsakoff (Medline Plus. Enciclopedia Médica. (2016).

Concepto. - Es un proceso que ocurre en el citoplasma de las células, encargada de oxidar o degradar la glucosa y regulada por la insulina, cuya finalidad es triple: obtener NADPH⁺ (que es una coenzima utilizada en la síntesis de ácidos grasos, colesterol, triglicéridos, ácidos biliares y hormonas esteroideas); ribosa 5-P (que se utiliza en la síntesis de nucleótidos y posteriormente en la síntesis de ácidos nucleicos); finalmente también sirve para formar metabolitos como las 2 moléculas de fructosa 6-P y gliceraldehído 3-P; de tal manera, que cuando existe la posibilidad en la cual hace falta o se necesita mucha energía en las

células por cualquier razón que esa, o bien, cuando tan solo son necesarias cantidades moderadas de ribosa 5-P para la síntesis de nucleótidos y también de NADPH⁺ para la síntesis de ácidos grasos, entonces estos tres metabolitos o productos finales, pasarían a la glucólisis para obtener energía (Eficiencia. 2017).

Llamada también vía de WARBURG LIPMAN DICKENS, se llama pentosa porque va formando este elemento de cinco carbonos por descarboxilación oxidativa, ocurren en el citosol de algunas células como: eritrocito, leucocito, hepatocito, adipocito, corteza suprarrenal, testículos, ovarios, córnea, tiroides cristalino, y mamas en estado de lactancia. El músculo esquelético y el corazón no poseen esta vía importante, porque poseen cantidades pequeñísimas de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6-PD) y 6-fosfogluconato deshidrogenasa que interviene en su primera fase (Menoscal, A. 2012, pp. 134-135).

Tiene 3 funciones principales cuantitativamente hablando:

- Producir poder reductor. - “producen H⁺, en cada vuelta del ciclo se producen 12 moles de H⁺ (cuatro por cada molécula de glucosa) que, al ser liberados, no serán captados por el O₂ para formar agua como ocurre normalmente en la cadena respiratoria, sino, que serán captados por el NADP (no el NAD) para formar una sustancia con gran poder reductor como es el NADPH⁺, que servirán para la síntesis de ácidos grasos etc.” (Menoscal, A. 2012, p. 134). Por lo

tanto, es indispensable para generar poder reductor en la forma de NADPH; el cual, además de su uso en la biosíntesis reductiva, es responsable del mantenimiento de un medio reductor dentro de la célula.

- Producir Pentosas. - Utiliza la glucosa para generar ribosa, que es indispensable para la biosíntesis de nucleótidos, como el ATP y una multitud de nucleótidos importantísimos en el metabolismo y por supuesto, los ácidos nucleicos, DNA y RNA.
- Produce eritrosa-4-fosfato (E4P), necesaria para la síntesis de aminoácidos aromáticos.

Así, se forma un puente entre rutas anabólicas y catabólicas de la glucosa, cuyo tránsito depende de los requerimientos energéticos y metabólicos de la célula.

A través de la Interconversión de monosacáridos fosfato, se cumplen con otras funciones secundarias como son: Producir CO₂ (necesario para la formación de ácidos grasos), degradar glucosa (ruta del catabolismo de la glucosa) y degradar pentosas (no solo formarlas, sino, también eliminarlas). Es una ruta un poco particular por ser anfibólica, porque es una ruta degradativa de glucosa, pero su finalidad es casi siempre anabólica; es decir, sus productos tienen como finalidad ser metabolitos de importantes rutas biosintéticas como la de los ácidos grasos y ácidos nucleicos (Eficiencia. 2017).

Características de la vía de las pentosas fosfato:

1.- Es la vía multifuncional por excelencia en el organismo y muy especializada en función de las necesidades de las células.

2.- Se produce toda ella en el citosol.

3.- Localización – atendiendo a las necesidades de las células: Se produce en pequeñas cantidades en todas las células (todas las células necesitan ribosa). Se producirá de manera cuantitativamente mayoritaria en todas aquellas células que necesiten mucho NADPH, que necesiten tener la membrana biológica más estable. Se produce de forma esencial en los eritrocitos para estabilizar sus membranas ya que tienen multitud de transporte a través de ella; además, la vía de las pentosas es una de las únicas rutas metabólicas que se realiza en los eritrocitos. Atendiendo a la función principal del poder reductor (NADPH) y síntesis de lípidos; esta vía se realizará lógicamente en el tejido adiposo, en el hígado, en las glándulas suprarrenales, tanto en la corteza renal (donde se producen esteroides) como en la médula (donde se producen las catecolaminas) y en los órganos reproductores (ovario y testículos). Por lo tanto, la vía de las pentosas fosfato se produce en pequeñas cantidades en todas las células (por ej. en el músculo esquelético apenas se da esta vía) pero en cantidades importantes en: eritrocitos, tejido adiposo, hígado, corteza renal, **órganos reproductores**, glándula mamaria (únicamente en período de lactancia). La vía de la pentosa fosfato es una vía más compleja que el glucólisis; consiste en un proceso multicíclico, en las cuáles tres moléculas de

glucosa 6-fosfato dan origen a tres moléculas de CO₂ y tres residuos de cinco carbonos. Estos últimos se reordenan para regenerar dos moléculas de glucosa 6-fosfato y una de gliceraldehído 3-fosfato (es igual a 2½ moléculas de G6P). La vía tiene capacidad para realizar la oxidación completa de la glucosa toda vez que dos moléculas de gliceraldehído 3-fosfato generan a la glucosa 6-fosfato. por lo tanto, 3 moléculas de Glucosa 6-fosfato producirán: 6NADPH + 3CO₂ + 2 moléculas de Glucosa 6-fosfato + 1 molécula de Gliceraldehído-3-fosfato + 6H⁺.

Las principales sustancias que alimentan el ciclo son: la Fructosa 6 – fosfato y la glucosa 6-fosfato (apenas el 10% de la glucosa es oxidada por esta vía) En ocasiones las pentosas y el gliceraldehído 3-P, pueden alimentar la formación de hexosa (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 174).

Para la descripción de la ruta o vía, se debe considerar pedagógicamente dos fases:

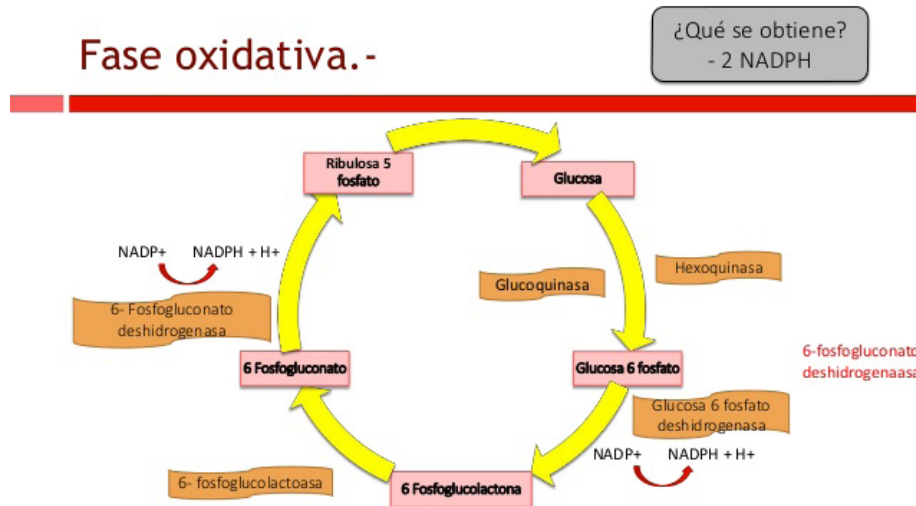
1) la fase oxidativa que es totalmente irreversible y es dónde se produce todo el poder reductor (NADPH) de la vía y donde se genera ya la primera pentosa. Se inicia con la oxidación de la glucosa-6-P, termina con la ribulosa-5-P; genera pentosa, CO₂ y 2 NADPH (Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, p. 764).

2) la fase no oxidativa que es totalmente reversible y tiene como principal función la interconversión de monosacáridos-fosfato. Se inicia con la ribulosa 5-P y termina con la glucosa 6-P. en ella, se producen un

conjunto de reacciones de: isomerización y epimerización, transaldolizaciones y transcetolizaciones; reacciones de interconversión las pentosas-P entre sí, para finalmente formar nuevas hexosas-P

(Cardellá, L., y Hernández, R. 2014, pp. 765-766).

La Fase Oxidativa Generadora de NADPH. En esta fase 3 moléculas de glucosa 6-P; originan 3 pentosas y 3 moléculas de CO₂:

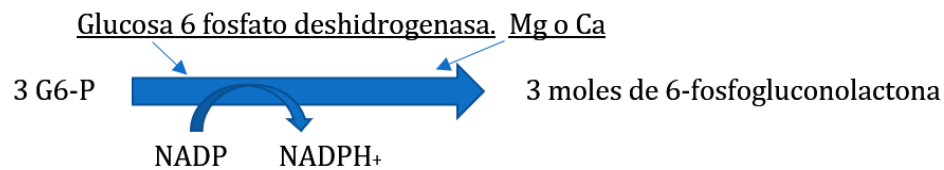


¿Qué se obtiene?
- 2 NADPH

<https://image.slidesharecdn.com/ciclodepentosasfosfato-180311015728/95/ciclo-de-pentosas-fosfato-4-638.jpg?cb=1520733472>

1.- se inicia con 3 moléculas de glucosa 6-P, que por acción de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (oxidación) las convierten en 3 moléculas de 6-

fosfogluconolactona también llamado 6-ácido fosfo glucorónico lactona, con la ayuda del Mg o el Ca; paso reversible

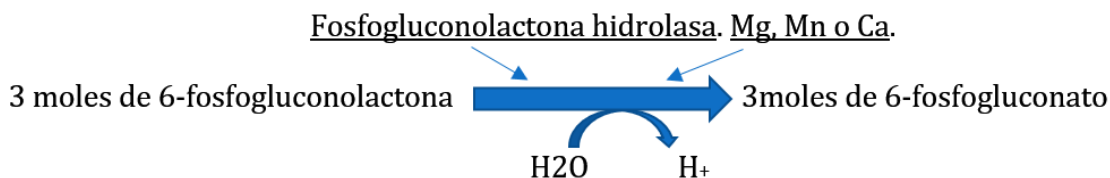


En este primer paso se deshidrogena el grupo C1 de la Glucosa-6-fosfato para dar un grupo carboxilo (-COOH), el cual, junto al C5, forma una lactona, es decir, un éster intramolecular. Al mismo tiempo se liberan dos hidrógenos de los cuales se transfiere un protón (H⁺) y dos electrones (e⁻) (hidrogenión) al NADP⁺ que actúa como aceptor de electrones reduciéndose hasta formar la primera molécula de NADPH. El

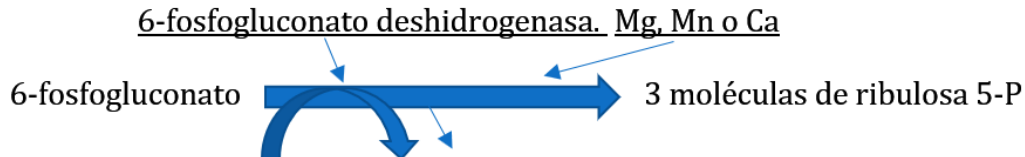
protón sobrante queda libre en el medio. Esta enzima es el paso limitante y controlador de la vía de las pentosas fosfato. Es alostéricamente estimulada por el NADP Es también competitivamente inhibida por el NADPH ya que compite con NADP por el mismo sitio de unión a la enzima. La razón NADPH: NADP⁺ es de 100:1 en el citosol de la célula hepática. Esto produce un ambiente altamente reductor. Cualquier actividad que

convierta el NADPH en NADP estimulará la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lo cual producirá más NADPH.

2. -3 moles de 6-fosfogluconolactona son convertidos en 3 moles de 6-fosfogluconato,



3.- 3 moléculas de 6-fosfogluconato, se convierten en 3 moléculas de ribulosa 5-P, por acción de la enzima 6-fosfogluconato deshidrogenasa (oxidación), que cataliza la descarboxilación oxidativa con la salida de una molécula de H⁺ que es captado por el NADP, obteniendo una segunda molécula de



En resumen, en la fase oxidativa se produce una doble oxidación; 1^o de G6P a 6-P-gluconato, que después se oxida y descarboxila a ribulosa-5-P. Ya que es la fase única irreversible de toda la vía; es, por lo tanto, la que controla toda la ruta; sobre todo, la primera enzima, la glucosa 6-P deshidrogenasa, que va a ser la mayor reguladora de la vía. Por lo tanto, el balance material y productivo de la fase oxidativa a partir de una mol de G6P, es de una pentosa cetosa (ribulosa-5-P); liberación de una molécula de CO₂ y de 2 moléculas de NADPH (Devlin, T. 2004, pp. 666-667).

No esta demás considerar, que esta fase

por la acción de la enzima lactonasa o también llamada fosfogluconolactona hidrolasa con la entrada de una molécula de agua y pérdida de un protón (H⁺), con la ayuda de Mg, Mn o Ca. Paso irreversible.

NADPH; además, de la liberación de una molécula de CO₂ debido a la descarboxilación oxidativa del ácido fosfogluconato libre, de tal manera, que al perder un carbono, se convierte en pentosa, existiendo la participación del Mg, Mn o Ca. Paso irreversible.

se repite tres veces, porque se necesita de tres moléculas de pentosa (una para poder iniciar la fase no oxidativa). En algunos tejidos la vía de las pentosas termina con la fase oxidativa; por lo tanto, no siempre se realizan las dos fases en un mismo tejido (Menoscal, A. 2012, p. 136)

Fase No Oxidativa o Generadora de Precursores de Ribosa. -En este segundo proceso, se encuentran una compleja secuencia de reacciones bidireccionales o reversibles, que permiten cambiar los azúcares de tres, cuatro, cinco, seis y siete carbonos derivados de la ribulosa-5-fosfato, formando finalmente gliceraldehído-3-fosfato

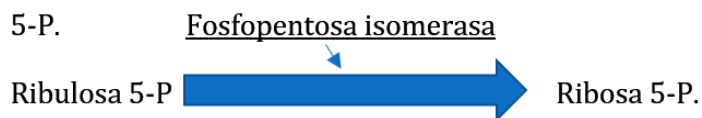
y fructosa-6-fosfato, los cuales podrán regenerar glucosa-6-fosfato como iniciador nuevamente de la generación de NADPH; es decir, que la reordenación de los carbonos

de las 3 pentosas de la fase anterior se forman al final dos moléculas de glucosa 6-P y 1 molécula de gliceraldehído 3-P (2 ½ hexosas):



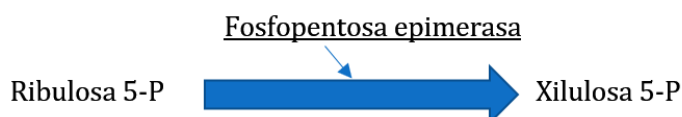
1. Las tres moléculas de ribulosa 5-P, pueden seguir dos caminos dependiendo de las necesidades de las células; así, pueden ser convertidas en ribosa 5-P, por acción de la enzima fosfopentosa isomerasa o también llamada ribosa 5-P cetoisomerasa. La ribulosa

5-P sigue esta vía, cuando existe la necesidad de la célula de síntesis de nucleótidos o ácidos nucleicos; en este caso, se necesitaría solo de esta enzima para convertir toda la ribulosa 5-P, en ribosa



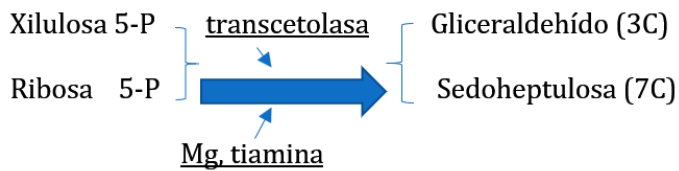
Pero la ribulosa 5-P, también puede seguir otra vía; y convertirse en dos moléculas de otra pentosa llamada xilulosa 5-P, por acción de la enzima fosfopentosa epimerasa o también llamada ribulosa 5-P 3 epimerasa;

esto ocurre cuando existe necesidad de la célula de sintetizar ácidos grasos, colesterol, triglicéridos, ácidos biliares y hormonas esteroides; por lo tanto, hará falta de sintetizar mucho NADPH+.



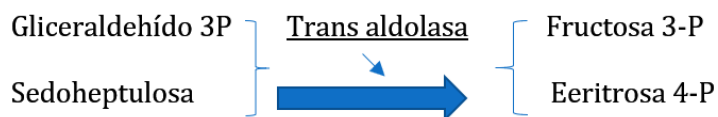
2. luego se unen dos pentosas; así, una molécula de la xilulosa 5-P cede dos carbonos a la ribosa 5-P, por acción de la enzima transcetolasa (transfieren unidades de dos

carbono entre dos azúcares), con la ayuda del Mg y tiamina, formando gliceraldehído y sedoheptulosa (7 C)



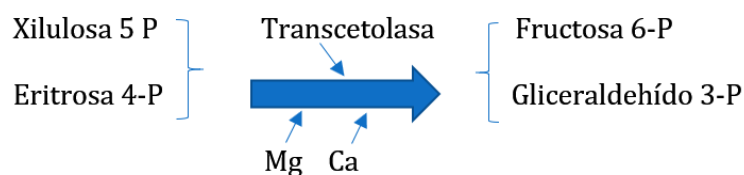
3. posteriormente, se unen el gliceraldehído con la sedoheptulosa, por acción de la enzima Trans aldolasa (transfieren unidades de tres carbonos entre dos azúcares), en donde la sedoheptulosa cede 3 carbono al gliceraldehído 3-P, dando lugar a la formación de una molécula de

fructosa 3-P y una molécula de eritrosa 4-P. De esta manera, se formarán la tetrosa eritrosa-4-fosfato y uno de los primeros productos finales: la hexosa fructosa-6-fosfato, la cual se dirigirá hacia la glucólisis o, si es necesario, podrá formar glucosa-6-fosfato y la reanudación del ciclo.



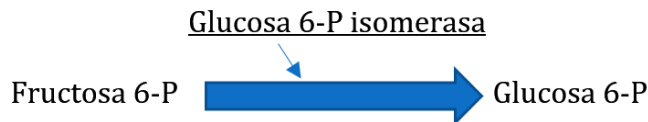
4. luego, la otra molécula de xilulosa 5-P se une con una molécula de eritrosa 4-P; en donde, la xilulosa 5-P cede dos carbonos a la eritrosa por acción de la enzima

transcetolasa, con la ayuda del Mg y Ca, dando lugar a la formación de fructosa 6-P y gliceraldehído 3-P; ambos productos intermediarios del glucólisis:



5. Las dos moléculas de fructosa 6-P, por acción de la enzima glucosa 6-P isomerasa o también llamada fosfoglucoisomerasa, se convierten en glucosa 6-P; de esta manera, las dos moléculas de fructosa 6-P, sirven para

cumplir con una de las funciones del ciclo, que es obtener NADPH+ para la biosíntesis de ácidos grasos, ya que la biosíntesis de lípidos es la biosíntesis reductora por excelencia.



Todas estas interconversiones tienen como finalidad, regenerar a la glucosa 6-P; de allí, el gliceraldehído-3-fosfato y la glucosa 6-P, pueden intervenir en la glucólisis, en la gluconeogénesis o reiniciar el ciclo; conectando de esta manera, esta ruta con los procesos metabólicos que generan NADPH, con los que originan NADH y ATP. Así, se cierra la fase no oxidativa de esta ruta metabólica. Por tal razón, la vía de las

pentosas es una ruta muy flexible que se adapta a las necesidades metabólicas celulares; ya sea, para la biosíntesis de nucleótidos, ácidos grasos o simplemente obtener metabolitos que puedan pasar a la glucólisis para obtener energía. Recuerde que el ciclo de las pentosas no produce energía directamente (Devlin, T. 2004, pp. 668-671).

¿Para qué nos hace falta el poder/agente reductor (NADPH + H⁺)?

1. Su mayor parte es para la biosíntesis (formación) de lípidos sobre todo colesterol y **ácidos grasos**, porque es la biosíntesis más reducida. La biosíntesis de lípidos es la biosíntesis reductora por excelencia.
2. Para mantener el glutatión reducido.
- El glutatión (GSH) es un péptido presente

en todas las células del organismo. Gracias al grupo -SH (azufre) de la cisteína puede funcionar como un reductor importante, de manera que cuando se encuentra reducido (será su forma activa) es uno de los reductores más importantes del organismo.

¿Para qué nos sirve el glutatión en el organismo?

- 1.-Para eliminar oxidantes que producen el envejecimiento celular. El envejecimiento se trata simplemente de una oxidación celular con la consecuente aparición de los radicales libres.
- 2.-Para asegurar que todas aquellas estructuras reducidas susceptibles de oxidación mantengan su estado normal reducido, por ej. Los lípidos (componente mayoritario de las membranas biológicas) serán muy fáciles de oxidar y nos hacen falta para mantener una estructura adecuada de las membranas biológicas, por lo que el

glutatión, evita que los lípidos se oxiden y con ello, a mantener la estabilidad de dichas membranas.

- 3.- Asegura que el Fe⁺ se encuentre en su estado reducido o aquellas proteínas que puedan oxidarse, el glutatión asegura que estén reducidas.

Cuando el glutatión se oxida, se produce la unión de 2 moléculas de glutatión a través de los azufres (-SH) de sus respectivas cisteínas, con lo que pierde su capacidad reductora; por lo tanto, el glutatión oxidado no sirve para nada. Cuando se halla oxidado,

el NADPH es el que se encarga de reducirlo con la participación de la enzima glutatión-reductasa.

4.-Para eliminar agentes oxidantes como peróxidos, por ej.: agua oxigenada (H_2O_2) que se produce como producto secundario en reacciones metabólicas. El glutatión puede eliminar el agua oxigenada tóxica fácilmente y convertirla en agua normal totalmente inocua no perjudicial con la participación de la enzima glutatión-peroxidasa. La enzima glutatión-peroxidasa es muy importante en el organismo para eliminar cualquier peróxido; por ej.: en ocasiones al metabolizar ciertos fármacos se producen peróxidos que intoxicarían el organismo.

Glutatión (GSH). - es un tripéptido formado por los aminoácidos glutamato, cisteína y glicina; constituye el principal antioxidante, conocido también como el antioxidante maestro, porque al ser un

antioxidante intracelular; nos ayuda a combatir a los radicales libres de oxígeno y, además, ayuda a los otros antioxidantes a maximizar su función.

Función. - el glutatión tiene la capacidad para inhibir la oxidación y peroxidación o superoxidación de nuestras células, es decir nos protege de los radicales libres de oxígeno, que puede ser un átomo, molécula o ion inestable que son producto de las reacciones metabólicas mitocondriales; ayuda a los leucocitos a que cumplan de mejor manera su función de eliminar a los diferentes antígenos presentes; proporcionando de esta manera, beneficios a nuestra salud, como protegernos del daño celular y degenerativo, disminuir las arrugas preservando la textura de la piel, disminución de la incidencia de quemaduras de la piel por los rayos ultravioleta.



<https://cienciacebas.files.wordpress.com/2013/04/gsh.jpg>

El glutatión, actúa reduciendo o donando electrones; en este proceso el glutatión se oxida, recuperando rápidamente su estado reducido gracias a la enzima glutatión reductasa (es activa e inducible en situaciones de estrés oxidativo), recordando que, en las

células el glutatión está reducido en > del 90 %. Así, el peróxido de hidrógeno (radical libre) se une con 2 moles de glutatión dando como resultado glutatión oxidado y 2 moles de agua, el glutatión oxidado es rápidamente reducido.



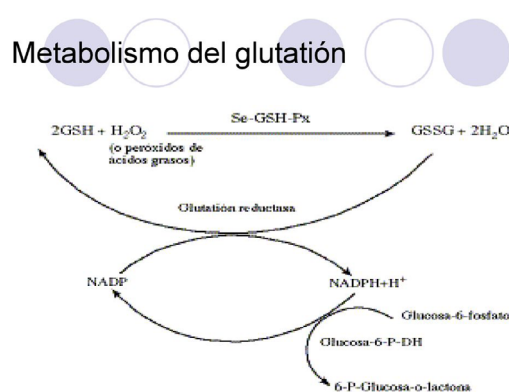
En estado reducido, el grupo tiol de la cisteína dona $\text{H}^+ + \text{e}^-$ a las moléculas inestables reactivas de O_2 , pasando el glutatión a su estado reducido rápidamente por el glutatión reductasa.

La producción natural de glutatión disminuye con la edad; pero, además factores como dieta deficiente o tóxica, toxinas, estrés, contaminación, fármacos, mayores de 55 años, alcohol, cigarrillos, fertilizante, químicos, preservantes, dieta con exceso de glúcidos y lípidos trans (aumentan el estrés oxidativo), enlentecen la síntesis de glutatión; y al mismo tiempo, demanda o exigen mayor

consumo de glutatión; en estas circunstancias se pueden presentar enfermedades como el cáncer, enfermedades inflamatorias, envejecimiento, Parkinson, Alzheimer etc.

Como aumentar los niveles de glutatión.

- con ejercicios diario, dieta (cúrcuma, ajo, espárrago, nueces, sardinas, huevos, leche, remolacha), cambio de estilo de vida y glutatión en capsula, la misma que debe tomarla los mayores de 55 años de edad, las personas sometidas a trabajos de mucha presión o tensión emocional y físico, paciente con enfermedades crónicas etc.



<https://slideplayer.es/slide/14286537/89/images/14/Metabolismo+del+glutati%C3%B3n.jpg>

Resumen. - Esta ruta metabólica, constituye otra forma de metabolizar u oxidar a la glucosa, también llamada ruta del fosfoglucono o vía de Warburg-Lipman-Dickens, con la producción de NADPH, pentosas y CO₂, no así ATP. La vía tiene una fase oxidativa, que se inicia con la glucosa 6 fosfato y termina en ribulosa 5 fosfato, que da origen al NADPH, CO₂ y pentosa que es irreversible; y una fase no oxidativa, que partiendo de la ribulosa 5 fosfato termina en glucosa 6 fosfato, en donde se produce la interconversión de muchos azúcares, dando como resultado la formación de dos moléculas de glucosa 6 fosfato y una molécula de gliceraldehído 3 fosfato. La vía completa solo se encuentra en los tejidos que tiene un requerimiento de NADPH para síntesis reductivas, por ejemplo, lipogénesis o esteroidogénesis, mientras que la fase no oxidativa está presente en todas las células que requieran ribosa. En los eritrocitos, la vía tiene una función importante en la prevención de hemólisis, al proporcionar NADPH para mantener el glutatión en el estado reducido como el sustrato para la glutatión peroxidasa. La vía del ácido urónico es la fuente de ácido glucurónico para conjugación de muchas sustancias endógenas y exógenas antes de excreción como glucurónidos en la orina y bilis.

Por lo tanto, en cada vuelta del ciclo las 12 moléculas de H⁺ que salen (dos pares por cada molécula de glucosa) son captados por el NADP, los cuales son conservados por los tejidos para la síntesis de sustancias, en lugar de ser enviados al O₂ para formar agua. De allí, que las funciones y objetivos de este ciclo son las de producir H⁺, que luego serán captado por el NADP (no es el NAD) para la biosíntesis de sustancias como los ácidos grasos, aminoácidos, colesterol, hormonas, neurotransmisores del sistema nervioso central, antioxidante como el glutatión reducido etc.; y ribosas, que servirán para la síntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos. Los alimentadores del ciclo son la fructosa 6 fosfatos y la glucosa 6 fosfatos, su velocidad está regulada por la necesidad de los tejidos de pentosas y de NADPH.

CAPÍTULO 10

Ciclo de krebs, ciclo del ácido cítrico o de los ácidos tricarboxílico

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 10**



**CICLO DE KREBS, CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO O DE
LOS ÁCIDOS TRICARBOXÍLICOS**



Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es el ciclo de Krebs y cuál es su importancia bioquímica.
- Cuál es la finalidad u objetivos del ciclo.
- En qué consiste y cuáles son, los pasos del ciclo de Krebs.
- Cuantas moléculas de CO₂ produce el Krebs y que pasos intervienen.
- Cuantas moléculas de NADH Y FADH₂ produce el Krebs y que pasos intervienen.
- Cuantas moléculas de GTP produce el Krebs y en que paso.
- Cuáles son las enzimas regulatorias del ciclo y en que paso se produce.
- Cuáles son los alimentadores del ciclo de Krebs.
- Que elementos intervienen en la regulación del ciclo.
- A que se llama reacciones anapleróticas.

Introducción y aplicación clínica. - El ciclo de Krebs, también llamado ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbónicos, fue descubierto por el alemán Hans Adolf Krebs quien obtuvo el premio nobel de medicina en el año 1953. Es una ruta metabólica; es decir, una sucesión de reacciones bioquímicas, que forma parte de la respiración celular en todas las células aeróbicas y se realiza en la matriz mitocondrial.

El catabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas, frecuentemente se divide en tres etapas intracelulares, de las cuales, el ciclo de Krebs es la segunda. En la primera etapa, los carbonos de estas macromoléculas dan lugar a moléculas de acetil-CoA (2C), que incluye las vías catabólicas de aminoácidos, la beta oxidación de ácidos grasos y la glucólisis. La tercera etapa, es la fosforilación oxidativa o cadena respiratoria, en la cual, el poder reductor (NADH y FADH₂) generado, se emplea para la síntesis de ATP.

El ciclo de Krebs también proporciona precursores para muchas biomoléculas como ciertos aminoácidos. Por ello se considera una vía anfibia; es decir, catabólica y anabólica. Así, obtiene electrones de las grasas, de los glúcidos y proteínas produciendo las mayorías de las coenzimas reducidas que se emplean en la generación de ATP en la cadena de transporte de electrones. Aunque este ciclo no emplea oxígeno en ninguna de sus reacciones, requiere un metabolismo oxidativo en la mitocondria para la reoxidación de las coenzimas reducidas; por lo tanto, tiene 2 funciones importantes: la producción de

energía y la biosíntesis de sustancias.

“Este ciclo, es una secuencia de reacciones en la mitocondria que oxidan la porción acetil de la acetil-CoA y reducen coenzimas que se reoxidan por medio de la cadena respiratoria para la formación de ATP” (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 143). Es una ruta por excelencia común para la oxidación de la glucosa, los ácidos grasos y casi todos los aminoácidos que se metabolizan en acetil-CoA o intermediarios del ciclo; por lo tanto, tiene una función fundamental en la gluconeogénesis, lipogénesis e interconversión de aminoácidos. Muchos de estos procesos ocurren en casi todos los tejidos, principalmente en el hígado; de allí, que, en casos de hepatitis (en donde hay daño del hepatocito) o de cirrosis hepática, puede traer graves consecuencias para el paciente. Además, los pocos defectos genéticos de las enzimas del ciclo se relacionan con daño neurológico grave, como resultado de alteración muy considerable de la formación de ATP en el sistema nervioso central (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 143).

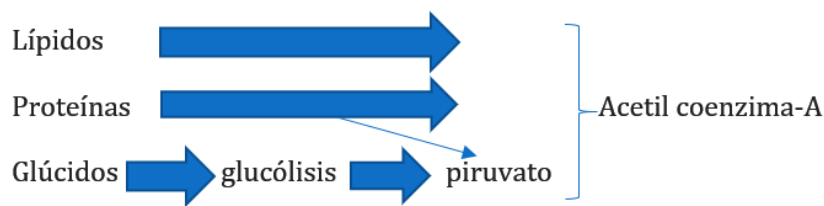
Concepto. - Es una ruta metabólica cíclica y regenerante, que oxida completamente a la acetil coenzima-A (molécula fundamental en el metabolismo energético) liberando energía en forma de GTP, NADH y FADH₂ (eficiencia 2017).

“Es una vía común del metabolismo de todos los combustibles” (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 173).

“Las moléculas de acetil coenzima-A producidas en las diversas vías metabólicas

generadoras de energía de muchas células se oxidan completamente a CO_2 en una serie de reacciones denominadas ciclo de los ácidos tricarboxílicos” (Devlin, T. 2004, pp. 552-553).

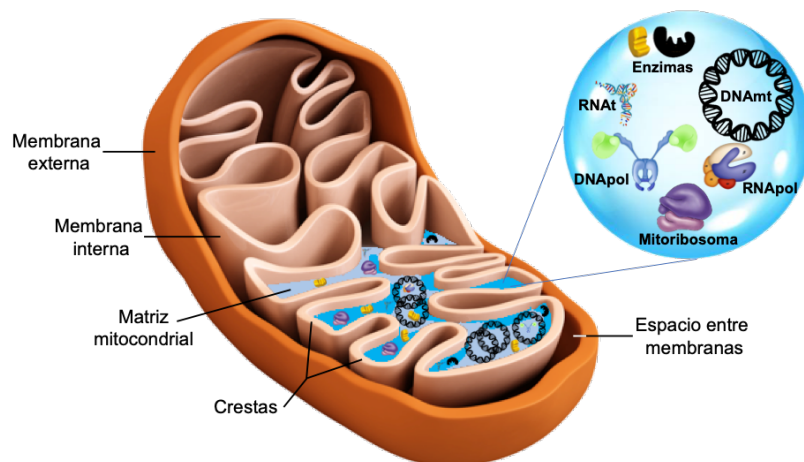
La, acetil coenzima-A, es una molécula resultado del metabolismo que sufren todos los nutrientes; así, las grasa la producen



Luego la acetil coenzima-A, pasa al ciclo de Krebs para producir GTP, FADH y NADH; sustancias que entran a la cadena

directamente a partir de la beta oxidación de los ácidos grasos; las proteínas también la producen directamente; además, de formar piruvato y los glúcidos, a través del glucólisis forman piruvato; y este, por acción del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa, se convierte en acetil coenzima-A. (Eficiencia 2017).

respiratoria, que se encuentra en la membrana interna de la mitocondria.



<https://elrincondelcalmecac.files.wordpress.com/2019/08/fig3.png>

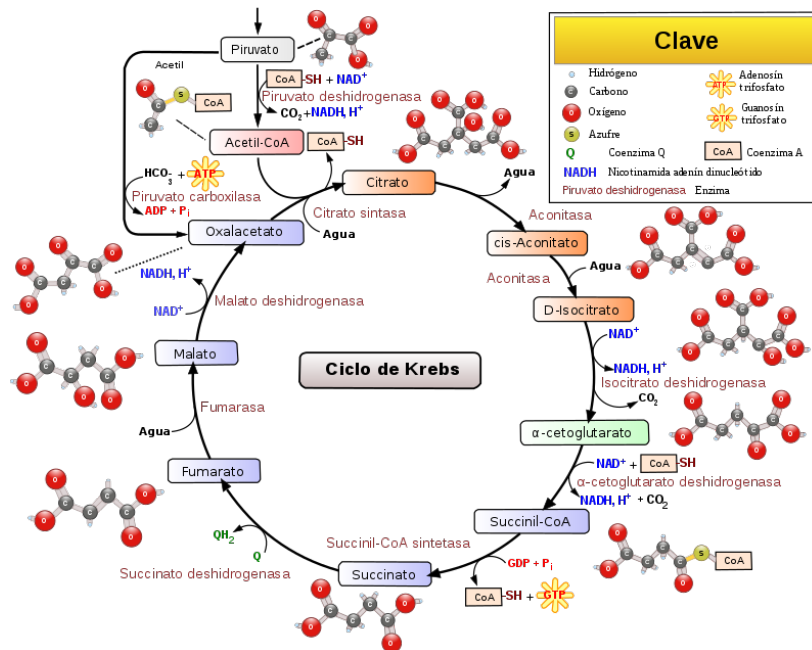
Los objetivos del ciclo son:

- Oxidar a la acetil -CoA a CO_2
- Generar equivalentes de reducción (NADH, FADH₂)
- Generar GTP
- Suministrar intermediarios para la síntesis de otros compuestos (aa, ácidos grasos, colesterol, gluconeogénesis, porfirinas etc.)
- Vincular derivados de aminoácidos al proceso terminal de oxidación.

El piruvato (producto final del glucólisis) gracias al complejo enzimático piruvato deshidrogenada se convierte en acetato (sustancia estable y difícil de oxidar); el mismo, que es acoplado a la CoA, formando

acetil CoA (forma lábil del acetato) y de esta forma, es metabolizado. Todas las enzimas del ciclo están ubicadas en la matriz mitocondrial, excepto una, la deshidrogenada Succínica, que se localiza en cara interna de la membrana interna de la mitocondria para favorecer la transferencia de los átomos H+ hacia las enzimas de la cadena respiratoria.

En condiciones anaeróbicas, las células reducen el piruvato a lactato; por el contrario, en condiciones aeróbicas, el piruvato ingresa a la matriz mitocondrial y es convertido a acetil-Coenzima-A para llevar estos carbonos a su estado de oxidación total en el ciclo del ácido cítrico.



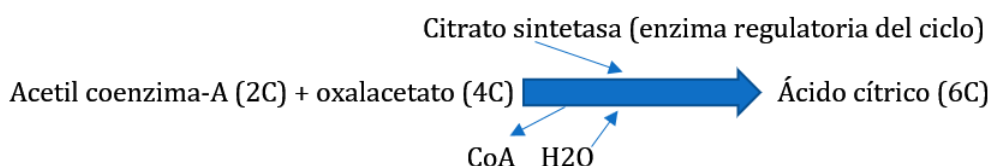
<https://4.bp.blogspot.com/VhMSjSS8DfU/V7XYGDisjpl/AAAAAAAAAEU/IKXBaxjkMWcEjIDzx9nZH6RLDyGIIfKqSw-CLcB/s1600/figurat1607.jpg>

Pasos o reacciones del ciclo de Krebs: según Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, el ciclo comprende los siguientes pasos:

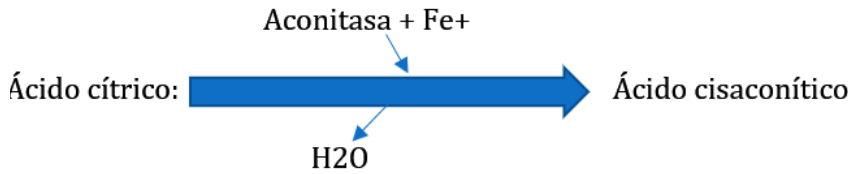
La primera fase del ciclo de Krebs, llamada fase de oxidación total de la acetil coenzima-A, comprenden los seis primeros pasos:

Paso 1.: La acetil Coenzima-A (2C), cede su grupo acetilo para que entre al ciclo y

reaccione con el ácido oxalacético, dando lugar al ácido cítrico o citrato (6C), quedando libre la CoA. Esta reacción está regulada por la enzima citrato sintetasa (enzima regulatoria de la velocidad del ciclo). Esta reacción es irreversible y se produce la entrada de una molécula de H₂O.

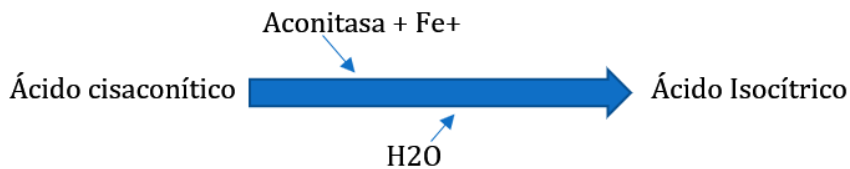


Paso 2.- El ácido cítrico (6C) por un proceso de deshidratación se transforma ácido cisaconítico. Esta reacción reversible, está regulada por la acción de la enzima



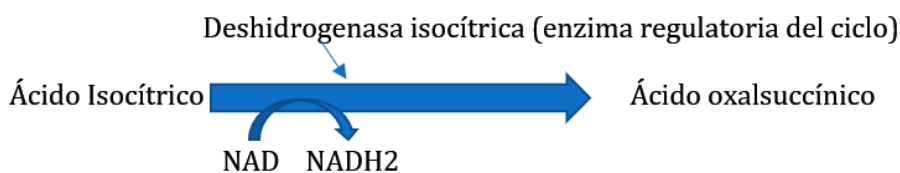
aconitasa que necesita de Fe⁺ para actuar. En este paso se produce la salida de la única molécula de H₂O en todo el ciclo.

Paso 3.- El ácido cisaconítico (6C) vuelve a hacer hidratado por una mol del H₂O por acción de la misma enzima aconitasa y la



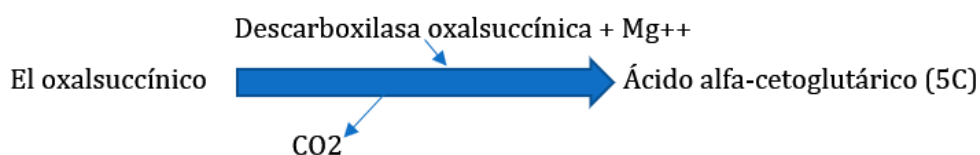
intervención del Fe, transformándose en ácido Isocítrico. Reacción reversible.

Paso 4.- El Isocítrico (6C) sufre una deshidrogenación por acción de la enzima deshidrogenasa isocítrica (enzima regulatoria de la velocidad del ciclo) que tiene la particularidad que es alostérica. Los 2H que se desprende en esta reacción son receptados



por el NAD --- NADH₂. El metabolismo que se forma al final es el ácido oxalsuccínico. Reacción reversible; por lo tanto, el ATP inhibe a esta enzima y el ADP la estimula.

Paso 5.- A continuación el oxalsuccínico u oxalsuccinato (6C) se va a transformar en alfa-cetoglutarico (reacción reversible) al sufrir una descarboxilación por acción de la

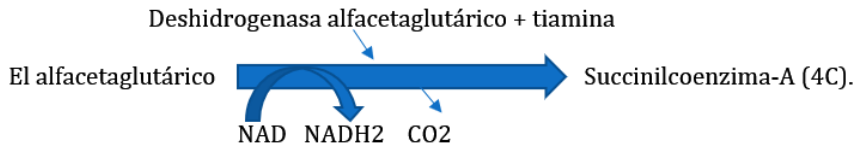


enzima descarboxilasa oxalsuccínica que necesita de Mg⁺⁺ para actuar. Se desprende una molécula de CO₂.

Paso 6.- Luego el alfa-cetoglutarico (5C) se transformará en Succinil CoA, al sufrir una descarboxilación + deshidrogenación por acción del complejo enzimático deshidrogenasa alfa-cetoglutarico. Los 2 H

que se desprenden van a ser captados por el

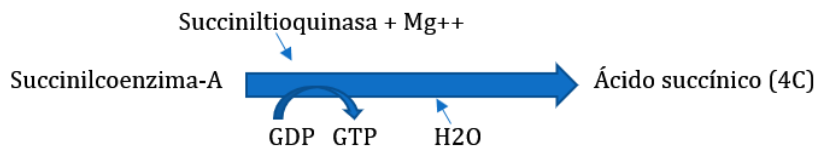
NAD ----NADPH₂. Además, se va a producir una molécula de CO₂; este paso tiene la particularidad de que es irreversible.



Aquí, se inicia la 2da fase del ciclo de Krebs, con la regeneración del ácido oxalacético, comprende los pasos 7-10:

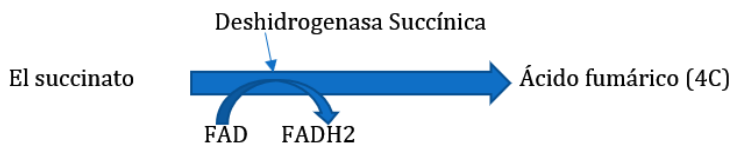
Paso 7.- La succinilCo.A (4C) sufrirá una hidratación por acción de la enzima Succiniltioquinasa que necesita de Mg⁺⁺ para actuar dando lugar a la formación del Ácido succínico. En este paso se va a producir una

molécula de energía en forma de fosfato, el cual será captado por el GDP---GTP, este último elemento posteriormente traspasará esa energía hacia el sistema ADP/ATP gracias a una enzima fosfocinasa. En este paso se produce la entrada de 3ra molécula de H₂O. Es el único paso del ciclo en que se produce energía en forma de fosfato. Paso reversible.



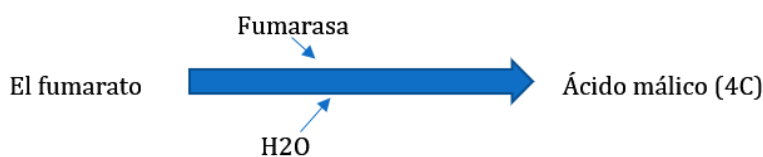
Paso 8.- El succinato (4C) será luego deshidrogenado y transformado en ácido fumárico por acción de la enzima

deshidrogenasa succínica. Los 2 H que se desprenden en esta reacción serán captados por el FAD---FADH₂. Paso reversible.



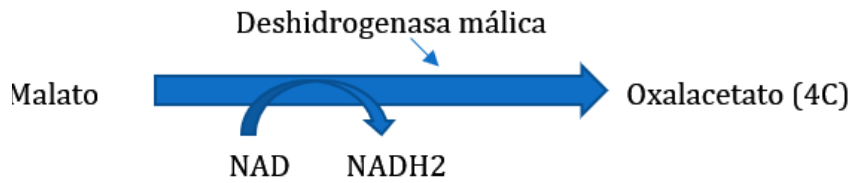
Paso 9.- El fumarato (4C) será hidratado con la entrada de una molécula de H₂O por acción de la enzima Fumarasa, dando lugar

a la formación del ácido málico. Paso reversible.



Paso 10.- El malato (4C) se convertirá finalmente en oxalacetato, al sufrir otra deshidrogenación por acción de la enzima

deshidrogenasa málica. Los 2 H que se forman en esta reacción serán captados por el NAD---NADPH₂. Paso reversible.

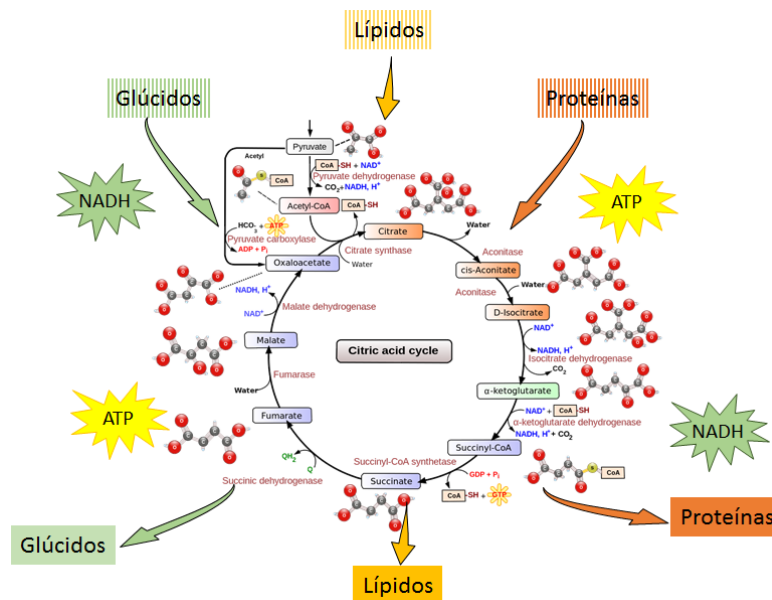


De esta forma, al terminar cada vuelta del ciclo se llega a reformar el ácido con el cual se inició; es decir, el oxalacetato (sustrato regenerante), que queda listo para volver a unirse con un nuevo grupo acético de la acetil CoA. Por eso es que, una molécula de ácido oxalacético puede oxidar un número infinito de moléculas de acetil CoA.

Entran: 1 grupo acilo en el paso 1; 4 moléculas de agua en los pasos 1, 3, 7 y 9.

Salen: 1 molécula de agua en el paso 2; 8 moléculas de H en los pasos 4 (NAD-NADH₂), 6 (NAD-NADH₂), 8 (FAD- FADH₂) y 10 (NAD-NADH₂); sale un grupo fosfato (GDP-GTP) en el paso 7; Además, salen dos moléculas de CO₂ en los pasos 5 y 6. Existen dos pasos irreversibles que son 1 y el 6; el resto son reversibles.

En resumen, en cada vuelta del ciclo se produce lo siguiente:



<https://i.pinimg.com/originals/2f/97/ba/2f97ba5b968068e14d5dda47a7b8daa2.png>

En el ciclo de Krebs apenas se forma una molécula de GTP en cada vuelta; pero se forman H⁺, los mismos que son captados por el NAD (6H⁺) y FAD (2H⁺) formando

sustancias con poder reductor que luego entrarán en la cadena respiratoria, en donde, producirán la liberación de los Pi (fosforo inorgánicos) de alta energía, captados por

el sistema ADP-ATP. Como en la glucólisis se formaron dos moléculas de piruvato (por cada molécula de glucosa); el ciclo de Krebs; por lo tanto, necesita dos vueltas para oxidar una molécula de glucosa.

Obtención de energía en el ciclo. - Por cada molécula de piruvato el ciclo produce: 1 ATP, 3 NADH + 3H⁺, 1 FADH₂, 2CO₂.

ATP: Glucólisis: 2 ATP + 2 NADH } 8 ATP

Krebs:

1 NADH = 3 ATP	} Piruvato: 2NADH	= 6 ATP	
1 FADH = 2 ATP		Krebs: 6 NADH + H+	= 18 ATP
1 GTP = 1 ATP.		2 FADH ₂	= 4 ATP
		2 GTP	= 2 ATP; Total 30 ATP.

Glucólisis 8ATP + Krebs 30ATP = 38 ATP (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 145).

Cada molécula de glucosa produce en el glucólisis dos moléculas de piruvato, que a su vez producen dos acetil-CoA; de esta manera el glucólisis y el Krebs produce la siguiente cantidad de ATP; considerando que cada NADH produce 3ATP y cada FADH produce 2.

Pero si consideramos que cada NAD = 2.5 ATP; cada FAD = 1.5 ATP, tendríamos el siguiente rendimiento energético:

Glucólisis: 2 ATP + 2 NADH } 7 ATP

Krebs:

1 NADH = 2.5 ATP	} Piruvato: 2NADH	= 5 ATP	
1 FADH = 1.5 ATP		Krebs: 6 NADH + H+	= 15 ATP
1 GTP = 1 ATP.		2 FADH ₂	= 3 ATP
		2 GTP	= 2 ATP; Total 25 ATP.

Glucólisis 7ATP + Krebs 25ATP = 32 ATP.

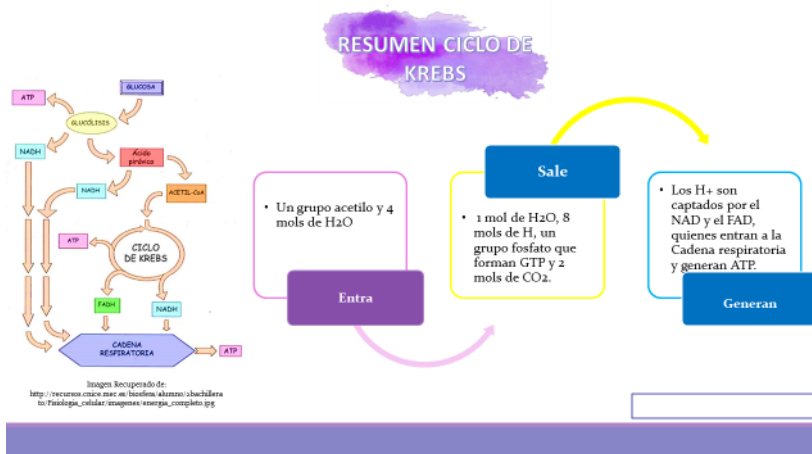


Imagen Recuperada de: http://recursos.cnice.mec.es/biosfera/alumno/2bachillerato/Fisiologia_celular/imagenes/energia_completo.jpg

Alimentadores del ciclo. -La principal sustancia alimentadora del ciclo es el ac. Acético, que se procede de la acetil CoA o simplemente acetil coenzima-A. Esta enzima a su vez puede tener varios orígenes, pero proviene sobre todo de la oxidación de la glucosa. Otros alimentadores del ciclo son: los ácidos grasos que por beta oxidación forman acetil CoA; los aminoácidos desaminados también pueden alimentar al Krebs por varias vías ya sea convirtiéndose en piruvato, en acetil CoA o alimentando directamente al Krebs a través de alguno de sus intermediarios.

Deficiencia de piruvato deshidrogenasa.
- los pacientes sobre todo niños con esta deficiencia, presentan retraso en el desarrollo, tono muscular reducido, ataxia, convulsiones y en ciertos casos malformaciones cerebrales congénitas; debido, a que al faltar la oxidación mitocondrial del piruvato, este se convierte en lactato con una mínima producción de energía. Al tener en los exámenes un lactato elevado sin hipoxia sugiere este tipo de diagnóstico; de allí, que una dieta cetogénica con restricción de proteínas y glúcidos, mejora en estos pacientes el desarrollo mental (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 176).

Reacciones anapleróticas o de relleno.
- hace referencia a las reacciones para la reposición de los intermediarios del Krebs (oxalacetato, ácido cítrico, Isocítrico, oxalsuccínico, alfacetoglutarato, succinato, fumarato, malato etc.) diferentes al acetil coenzima-A. La presencia y participación activa en varios procesos como los de

biosíntesis de numerosos intermediarios del ciclo de Krebs de manera permanente, podría producir su agotamiento y consecuentemente la paralización del ciclo, sino se repusiesen paulatinamente a medida que se van agotando; así, por ejemplo, la enzima piruvato carboxilasa realiza una reacción anaplerótica al convertir el piruvato en malato que es un precursor del oxalacetato.

Regulación del ciclo. - La regulación de las reacciones del ciclo ya sea su estimulación o su inhibición depende de la concentración intramitocondrial de:

- De la disponibilidad del piruvato y convertirse en acetil coenzima-A por acción del complejo multienzimático piruvato deshidrogenasa.
- De la disponibilidad de acetil coenzima-A (proveniente de varios procesos catabólicos: ácidos grasos, aa, glúcidos etc.)
- De la disponibilidad del oxalacetato.
- De la cantidad de las enzimas que interviene en las diferentes reacciones, sobre todo, de las regulatorias como son: el citrato sintetasa (paso 1) y la deshidrogenasa isocítrica (paso 4), las mismas que son inhibidas por el sistema ATP y estimulada por el ADP.
- De la cantidad de NAD Y NADH que esté presente en el ciclo. Estos estimulan o inhibe a las enzimas del ciclo (Menoscal, A. 2012, p. 122).

En definitiva, la velocidad del ciclo depende de la velocidad del uso del ATP y de la velocidad de la producción de ADP. Porque si se consume ATP para el trabajo

celular, se formará lógicamente ADP; esto conlleva a utilizar el NADH de la cadena respiratoria para restablecer el ATP y lógicamente se formará NAD⁺. De allí, que si las concentraciones energéticas son altas, la velocidad del ciclo disminuirá; por lo contrario, si la concentración celular de energía es bajo y predomina el ADP, la velocidad del ciclo aumentará para contribuir con el aporte energético.

Vitaminas del ciclo. – cuatro vitaminas hidrosolubles del complejo B son fundamentales para el buen funcionamiento del ciclo; así,

1. La riboflavina o vitamina B2 en forma de FAD (adenina di nucleótido de flavina),

que actúa como cofactor para la enzima succinato deshidrogenasa.

2. Niacina, ácido nicotínico o vitamina B3 en forma de NAD (adenina di nucleótido de nicotinamida), que actúa aceptando electrones de las enzimas isocitrato deshidrogenasa, alfa-cetoglutarato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa.

3. La tiamina o vitamina B1 como difosfato de tiamina, que interviene en la descarboxilación, reacción realizada por la enzima alfa-cetoglutarato deshidrogenasa.

4. El ácido Pantoténico o vitamina B5, que interviene a nivel del acetyl coenzima-A y succinilcoenzima-A (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 146).

Resumen. - El ciclo de Krebs es un proceso realizado en las mitocondrias, caracterizado por una serie de reacciones encadenadas (diez pasos) cuya finalidad, es obtener energía, H⁺ y CO₂; protones que serán captados por el FAD y NAD para formar las coenzimas reducidas FADH₂ y NADH; esos elementos reductores son trasladados posteriormente a la cadena de transporte de electrones para obtener finalmente energía, CO₂ y agua metabólica; por lo tanto, las funciones del Krebs es producir energía y biosíntesis de varias sustancias. Como ya hemos revisado, el producto final de la glucólisis (piruvato), compuesto de tres carbono entra a la mitocondria en donde por descarboxilación oxidativa más deshidrogenación se convierte en acetyl coenzima-A, elemento de dos carbonos, posteriormente la acetyl coenzima-A reacciona con el ácido oxalacetato (cuatro carbonos) y forma el ácido cítrico (seis carbono); de esta manera, mediante nueve pasos más, se logra obtener energía, H⁺ y CO₂, para finalmente, lograr restituir nuevamente el oxalacetato, con el cual, queda listo para una nueva vuelta del ciclo. Este proceso se realiza en todas las células que tiene mitocondrias, cuyas sustancias alimentadoras son principalmente el grupo acético o acetato del acetyl coenzima-A, que proviene del metabolismo aeróbico de los glúcidos, de la beta oxidación de los ácidos grasos y algunos aminoácidos desaminados. De allí, que en cada vuelta del ciclo entran un grupo acilo en el paso uno; cuatro moléculas de agua en los pasos 1, 3, 7 y 9. Salen del ciclo, una molécula de agua en el paso dos; ocho moléculas de H⁺ en los pasos 4 (NADH₂), 6 (NADH₂), 8 (FADH₂) y 10 (NADH₂); un grupo fosfato en el paso 7 (GTP) y dos moléculas de CO₂ en los pasos 5 y 6. Existen dos pasos irreversibles (paso 1 y 6), ocho pasos reversibles y dos enzimas regulatorias (paso 1 y 4).

En su papel biosintético, aporta intermediarios esenciales para la síntesis de aminoácidos y de hemo; así, como ATP necesario para su biosíntesis. La actividad del ciclo está estrechamente regulada por el aporte de sustratos, por efectores alostéricos y por el control de la expresión génica, con el fin, de que el consumo de combustible se coordine con la producción de energía.

CAPÍTULO 11

Cadena respiratoria o cadena de transporte de electrones y fosforilación oxidativa.

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 11**



**CADENA RESPIRATORIA O CADENA DE
TRANSPORTE DE ELECTRONES Y
FOSFORILACIÓN OXIDATIVA**



Objetivos de aprendizaje

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa.
- En donde se producen las moléculas con poder reductor.
- Cuáles son estas moléculas con poder reductores.
- Cuál es la finalidad de estos procesos.
- Cuáles son los sistemas enzimáticos participantes.
- En que complejos enzimáticos se bombea protones.
- Cuantos protones y electrones participan por cada molécula con poder reductor.
- Como se produce y cuantas moléculas de ATP se forman en estos procesos.
- Como se forma o produce el agua metabólica.
- Sustancias que pueden bloquear estos procesos y las consecuencias en la salud de las personas.

Introducción y aplicación clínica. -

Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa, son procesos importantísimos, a través de los cuales se va a obtener energía. La cadena respiratoria es una cadena de electrones, en la cual hay una sesión de electrones o procesos redox, en ella hay dos moléculas transportadoras de poder reductor como son el NADH y el FADH₂, quienes son los que ceden sus electrones con alto contenido eléctrico a unas enzimas de la membrana interna de la mitocondria (cadena de electrones), en la que a través de sucesivas reacciones de oxidaciones–reducciones liberan progresivamente su energía.

En la cadena respiratoria se produce un bombeo de protones a través de la membrana interna de la mitocondria, desde la matriz hasta el espacio intermembranal y eso conlleva a que haya una elevada concentración de protones en el espacio intermembranal y bajo en la matriz; es un gradiente electroquímico que va a resolverse según la teoría de Peter Mitchell, como una caída o una vuelta de esos protones a la matriz a través de una bomba de ATP sintasa ocurriendo la síntesis de ATP, proceso llamado fosforilación oxidativa. Muy importante, por lo tanto, lo de la bomba de ATP sintasa, porque es la que aprovecha las llamadas fuerzas protón-motriz; es decir, esa fuerza de caída de protones o esa vuelta de los protones a la matriz mitocondrial para formar ATP (Eficiencia. 2017).

La cadena respiratoria según Koolman, J., y Rohm, K. (2012). Está compuesta por tres grandes complejos enzimáticos (I, III y IV) que se encuentran ubicados en las cretas

de la membrana interna de la mitocondria y dos moléculas de transferencia móviles que son la ubiquinona (coenzima Q) y el citocromo c (p. 120)

De esta manera, la cadena respiratoria mitocondrial está compuesta por varias proteínas, insertas en la membrana interna de la mitocondria; las mismas que permiten la transferencia de electrones desde el NADH y FADH₂ a los sistemas enzimáticos; y estos a su vez lo ceden finalmente al oxígeno con la producción de energía. Fueron los bioquímicos norteamericanos E. Kennedy y A. Lehninger quienes en 1949 aislaron mitocondrias hepáticas y demostraron que ese organelo era el lugar donde se sintetizaba el ATP.

“La fosforilación oxidativa es la transferencia de electrones desde los sistemas enzimáticos al oxígeno molecular, acoplado con la síntesis de ATP” (Cooper, G. 2007, p. 408). Este proceso metabólico está formado por un conjunto de enzimas complejas ubicadas en la membrana interna de las mitocondrias que catalizan varias reacciones de óxido-reducción, donde el oxígeno es el aceptor final de electrones y donde se forma finalmente agua metabólica.

La fosforilación oxidativa es un proceso bioquímico que ocurre en las células. Es el proceso metabólico final (catabolismo) de la respiración celular, tras la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico. De una molécula de glucosa se obtienen 38 moléculas de ATP mediante la fosforilación oxidativa (esto es variable, depende del tipo de células). En realidad cada molécula de NADH contribuye a formar entre 3 moléculas de

ATP, mientras que cada FADH₂ contribuye a un máximo de 2 moléculas de ATP.

Aplicación clínica. - Como el proceso de generación de energía se produce en su mayor parte en las mitocondrias; muchos fármacos pueden alterar el funcionamiento normal de esos procesos e incluso paralizarla con la consiguiente muerte del paciente; tal como lo puede producir el amobarbital y diversos venenos (cianuro, monóxido de carbono etc.), al inhibir la fosforilación oxidativa.

Además, es importante señalar que también existen enfermedades hereditarias muy raras que afectan la funcionalidad de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa de las mitocondrias; con la producción de acidosis láctica, miopía y encefalopatía (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009).

Cadena Respiratoria. Concepto.
-Llamada también sistema o cadena transportadora de electrones. Consiste en una serie de reacciones mitocondriales, cuya finalidad es liberar energía contenida en los átomos de H⁺ que poseen tanto el NADH como el FADH₂, provenientes de la glucólisis y principalmente del ciclo de Krebs para transferirla al ADP, quien capturará esos

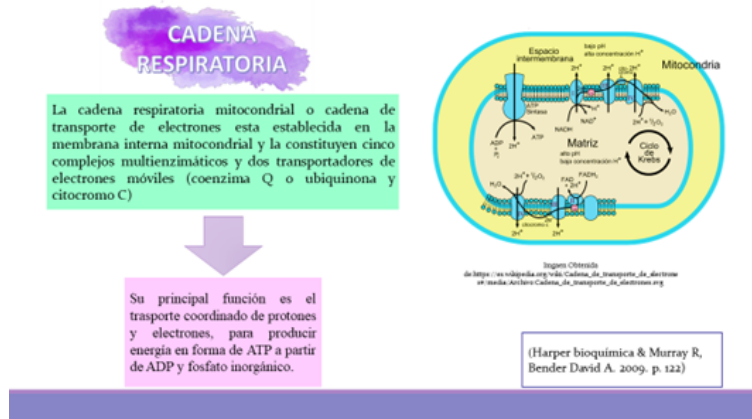
fosfatos de alta energía y los almacenará en forma de ATP. Por último, esos electrones (e⁻) reaccionarán finalmente con oxígeno para formar agua.

Las estructuras químicas de los grupos prostéticos y cofactores que participan en el flujo de electrones se relacionan con los derivados de la nicotinamida como el NAD, NADH, la flavina como el FAD y el FMN, las quinonas como la COENZIMA Q y el grupo HEM del citocromo.

La velocidad de la respiración mitocondrial está controlada principalmente por las concentraciones de ADP. Entre mayor sea la concentración intracelular de este elemento, como ocurre cuando la célula está trabajando, mayor será la velocidad de la cadena de transporte de electrones y fosforilación oxidativa, para así abastecerse de ATP.

Otros factores que controlan la velocidad de esta cadena de transporte de electrones son: la integridad de las enzimas que intervienen en esta vía y que se encuentran en la membrana mitocondrial interna, la disponibilidad del sustrato y del oxígeno.

De esta manera, los procesos oxidativos biológicos permiten que la energía libre que resulta de la oxidación de los alimentos sea capturada en forma controlada y eficaz, en lugar de ser explosiva y sin control.



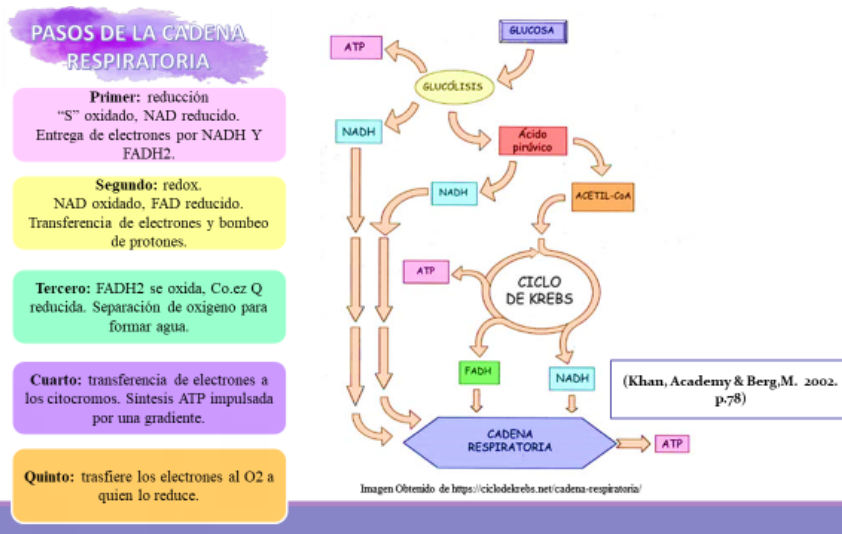
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/63/Cadena_de_transporte_de_electrones.svg/1200px-Cadena_de_transporte_de_electrones.svg.png

Sistemas enzimáticos de la cadena respiratoria. - en este proceso intervienen cuatro complejos enzimáticos; al respecto, algunos autores consideran a la enzima ATP

sintasa como un complejo adicional, en cuyo caso serían cinco complejos enzimáticos. Sí, tenemos:



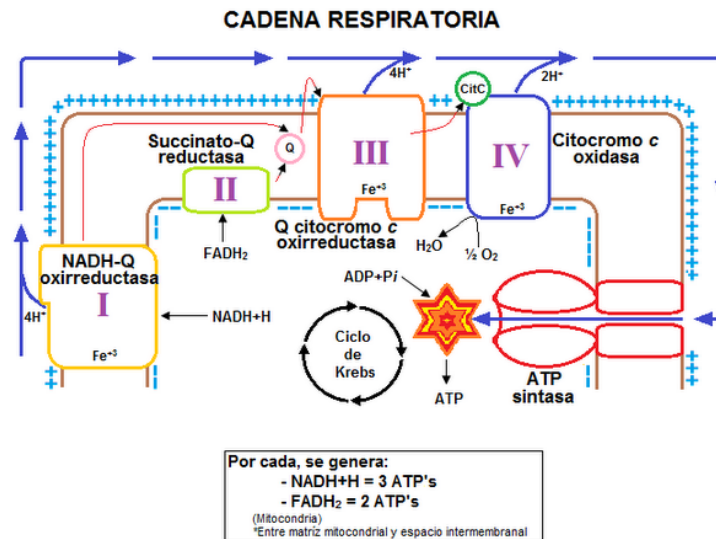
Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019



<https://ciclodekrebs.net/wp-content/uploads/2018/12/ciclo-de-Krebs-y-cadena-respiratoria-.jpg>

1. NAD / NADH. Complejo enzimático NAD deshidrogenasa. - son las Nicotinamida adenin-dinucleótido y su forma fosforilada respectivamente. Son dos enzimas, que contienen la amida del Ac. Nicotínico, que actúa como Coenzima, esta también se la conoce como Niacina (es la vitamina B3 del complejo B). Es el complejo enzimático más grande; y actúa, recibiendo los electrones (e^-) energéticos del NADH (quedando de esta manera el NAD^+ oxidado), luego el NADH

transfiere primeramente dos electrones (e^-) a la enzima, luego de lo cual y con la ayuda de estos electrones transfiere por lo general sus dos protones (aunque otros autores señalan que son 4 protones) pasando al espacio intermembranal; luego los dos electrones (e^-) pasan FMN (cofactor unido fuertemente al complejo enzimático uno), uniéndose a un grupo Hierro-azufre ($Fe-S$), que finalmente ceden los electrones a la ubiquinona o coenzima Q.



https://4.bp.blogspot.com/-TSbxzXM_0gc/TFh_umixkl/AAAAAAAAAO8/cVOElij6bXs/s1600/Cadena+respiratoria.png

En este primer complejo ocurre el primer bombeo de dos protones (aunque otros autores señalan que son 4 protones) desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranal (esto varía de 2-7 protones, según las células), constituyéndose en el primer lugar de acoplamiento (son tres) del transporte de electrones a esa energía que se está liberando en ese transporte de electrones (e^-) desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal.

2. complejo succinato-ubiquinona oxidoreductasas. - Corresponde a las

enzimas succinato deshidrogenasas y a la coenzima Q. Las enzimas succinato deshidrogenasas (no es una bomba de protones), cataliza la oxidación del succinato; es el mismo complejo que actúa en el ciclo de Krebs; de tal manera, que antes que este 2do complejo enzimático actúe, el $FADH_2$ ya se ha formado al convertirse el succinato en fumarato en el Krebs. Por lo tanto, durante esta acción de oxidación del succinato a fumarato se transfiere dos electrones (e^-) al FAD para convertirse en $FADH_2$; de esta manera, transfiere electrones a la ubiquinona;

es decir, que su función es la reducción del FAD; por lo tanto, al pasar esos electrones de alta energía se convierte en FADH₂, luego cede sus electrones a un grupo Fe-azufre, que finalmente cederá esos electrones a la coenzima Q; luego esos electrones son cedidos al citocromo b. La coenzima Q, conocida también como Ubiquinona (UQ) formada por varias unidades de Isopreno, es una transportadora de electrones lipídicos y puede difundir con bastante libertad a través de la membrana mitocondrial, cuya estructura es similar a las vitaminas K y E. La cantidad de energía que se forma al oxidar el succinato y transferencia de electrones a la coenzima Q, es muy pequeña e insuficiente para bombear protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal.

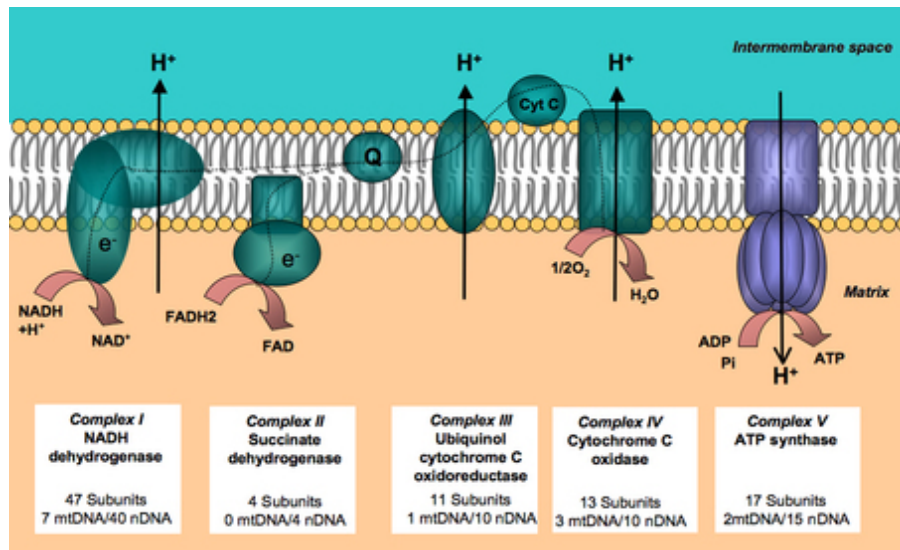
3. complejo ubiquinol-citocromo c oxidorreductasas o complejo bc₁c. – Los citocromos son hierroporfiroproteínas; es decir, proteínas que contiene un grupo hemo unidas a un grupo que contiene Fe. Existen tres familias de citocromos: a, b, c; de allí, que los citocromos de la cadena respiratoria son: b, C₁; y C; a-a₃.

La función de este complejo enzimático es recibir los electrones de la coenzima Q, para luego ser cedidos al citocromo b; de aquí, pasan los electrones a un centro de Fe-azufre (FeS) que cede al citocromo C₁, luego pasaran esos electrones al citocromo C. El transporte de dos electrones al citocromo c,

proporciona suficiente energía para bombear protones; así, en este tercer complejo, ocurre el 2do bombeo de dos protones (aunque otros autores señalan que son 4 protones) desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranal (esto varía de 2-7 protones, según las células), constituyéndose en el segundo lugar de acoplamiento del transporte de electrones a esa energía que se está liberando en ese transporte de electrones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal.

4. complejo enzimático citocromo c oxidasa. - Como se observa los citocromos a-a₃ forman un complejo llamado Citocromo c oxidasa o enzima de Warburg, que es el elemento final de la cadena y el único capaz de reducir el O₂ por su alta afinidad, cuya reacción es irreversible; de hecho, es el único paso irreversible de todo el proceso. Su función es obtener los electrones desde el citocromo C, para luego cederlos al citocromo a; y este cede al citocromo a₃; este es el último complejo de la cadena respiratoria que va a reducir el O₂. De allí, que los dos electrones que salen del citocromo ya agotados energéticamente se unen con ½ molécula de oxígeno junto con dos protones de la matriz son transformados en una molécula de agua o llamada también agua metabólica.

“La producción de agua metabólica es aproximadamente de 300 cc por día en los adultos” (Menoscal, A. 2012, p. 130);



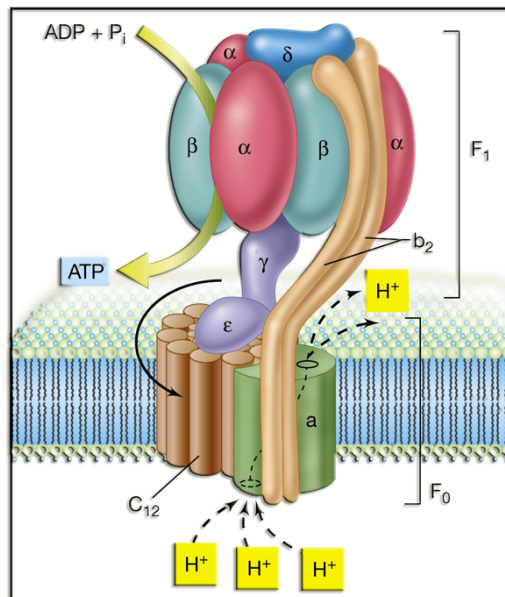
<https://alcoholdehidrogenasa.weebly.com/uploads/1/8/1/7/18178617/9390638.jpg?455>

Por esta razón, se lo llama fosforilación oxidativa, en este caso, porque se está utilizando el O₂. “Aproximadamente el 95% del Oxígeno consumido diariamente por el hombre, lo hacen en esta reacción de la enzima citocromo oxidasa” (Menoscal, A. 2012, p. 130)

En este complejo, se encuentra el tercer lugar de acoplamiento; por lo tanto, otros dos protones más son bombeados desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranal (en este 3er bombeo la mayoría de los autores coinciden que son 2 protones). Cada par de electrones reduce un átomo de oxígeno (o ½ Oxígeno).

“Este complejo enzimático puede estar regulado alostéricamente por el ATP; así, por una fosforilación y desfosforilación reversible y también por las hormonas tiroideas: T₂ o diyodotironina” (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 107).

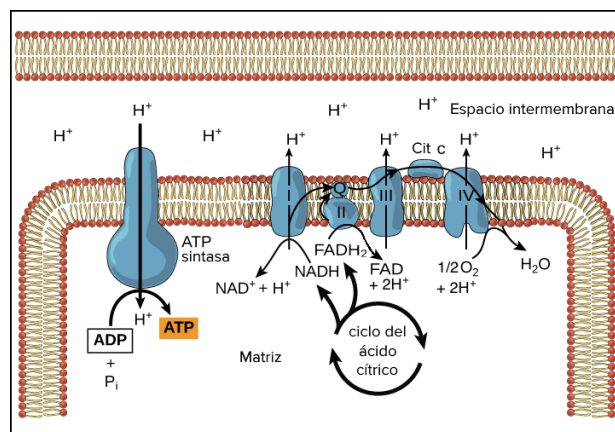
5. La ATP sintasa. - Es una molécula mediadora en la generación del ATP, situada en la membrana mitocondrial interna. Es una translocasa o proteína de transporte con forma de hongo, cuyo tallo (F_o) atraviesa la membrana mitocondrial interna y su sombrero (F₁) o cabeza se ubica en la matriz mitocondrial; está constituida por múltiples subunidades alfa, beta etc. Es decir, que es una estructura muy compleja. Es la mediadora en la generación de ATP al permitir que una corriente de protones la atraviesen; en cada bomba se ha producido esta diferencia de potencial electroquímico que se resuelve en todos los casos, con una salida de esos protones a través de la ATP sintasa. Esos protones al pasar a través de esta bomba ATP sintasa, utiliza esa fuerza protón-motriz para generar ATP a partir del ADP con el aporte del fosfato inorgánico.



https://www.biologiasur.org/images/stories/Fotos/Cadena_respiratoria/19.png

Como podemos apreciar, se bombean dos protones en el primero, segundo y tercer nivel de acoplamiento; en total 6 protones; que van a generar por cada 2 protones 1 ATP en promedio (esto es variable, algunos autores consideran que la cantidad de protones que entran desde la matriz hacia el espacio intermembranal en cada nivel de acoplamiento varía según las células de 2-7 protones; de igual manera, es variable la cantidad de protones necesario para producir 1 ATP); es importante además, señalar que

cuando se trata de una molécula de FADH₂, no participa el complejo uno, sino, solo el tercero y el cuarto; por lo tanto, va a existir dos lugares de acoplamiento en esa cadena de reacciones y de esta manera, por cada molécula de FADH₂ se bombean 4 protones en total, que dan lugar a la formación de 2 moléculas de ATP; pero si estamos ante la presencia de una molécula de NADH, actúan los tres centros de acoplamiento y, por lo tanto, vamos a obtener las 3 moléculas de ATP.



<https://cdn.kastatic.org/ka-perseus-images/3484a252c71f3faefedaa403b22840770af31994.png>

Pero cuando en lugar de 2 protones, lo que se bombea son 4 protones en el primero y segundo nivel de acoplamiento y 2 protones en el tercer nivel de acoplamiento; en total 10 protones; generaran por cada 4 protones 1 ATP en promedio, en este caso un NADH produciría 2.5 ATP (esto es variable, algunos autores consideran que la cantidad de protones que entran desde la matriz hacia el espacio intermembranal en cada nivel de acoplamiento varía según las células de 2-7 protones; de igual manera, es variable la cantidad de protones necesario para producir 1 ATP); y cuando se trata de una molécula

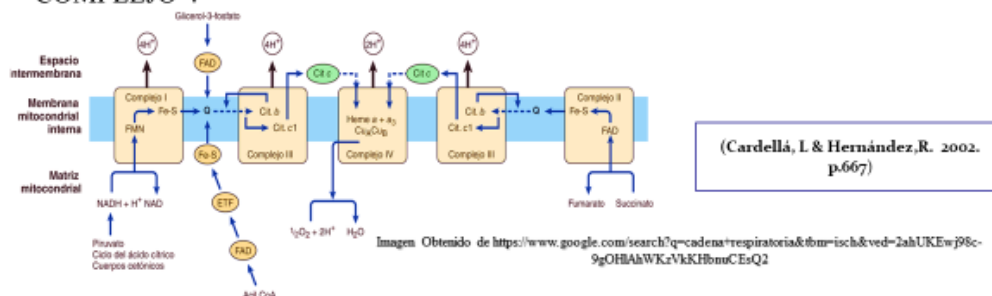
de FADH₂, que no participa el complejo uno, sino, solo el tercero y el cuarto y siguiendo el mismo ejemplo, producirá la entrada de 4 protones en el segundo nivel de acoplamiento y 2 protones en el 3er nivel de acoplamiento; por lo tanto, va a existir dos lugares de acoplamiento en esa cadena de reacciones y de esta manera, por cada molécula de FADH₂ se bombean en total 6 protones, que dan lugar a la formación de 1.5 moles de ATP, considerando que por cada 4 protones se forma un ATP.

Conformado por los citocromos a-a₃, recibe a los e⁻ desde el citocromo C para llevarlo hasta el O₂ y formar H₂O. Su función es oxidar el citocromo y reducir al oxígeno.

• COMPLEJO IV

Está representada por la ATP sintetasa generada de energía

• COMPLEJO V



(Cardellá, L & Hernández, R. 2002. p.667)

Imagen Obtenida de <https://www.google.com/search?q=cadena+respiratoria&tbm=isch&ved=2ahUKEwj98c-9gOHIAhWKzVvKHbnuCEsQ2>

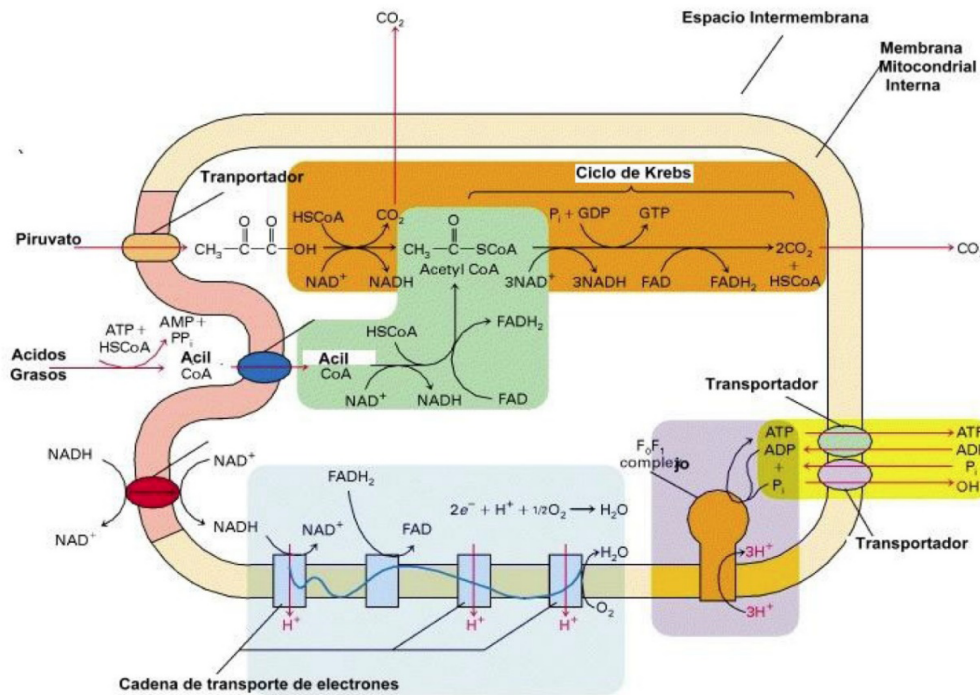
¿Cómo ocurre esa síntesis de ATP? Hemos hablado de esa fuerza protón- motriz, hay una teoría que se llama, mecanismo rotatorio del cambio de unión; que dice, que esa fuerza protón- motriz hace que la cabeza de la enzima ATP sintetasa rote y al ir rotando, esa fuerza impulsa la transformación o cambios en su conformación, lo que permite

finalmente que pueda realizar su actividad (Eficiencia. 2017).

La fosforilación oxidativa y producción de energía. - ocurre dentro de las crestas de la membrana interna de la mitocondria, allí, hay un sinnúmero de estructuras conocidas como cadena de transporte de electrones, que son complejos enzimáticos;

y es aquí, dentro de esta cadena, donde los portadores de energía se ubican para sintetizar ATP. Una cadena de transporte de electrones cuenta de cuatro complejos enzimáticos adyacentes, fijos en su lugar dentro de la membrana interna de la mitocondrial; la cadena funciona quitando

energía a los electrones del NADH o FADH₂ a medida que bajan o pasan en pares por estos cuatro complejos enzimáticos, terminando con la producción de energía; luego los protones son transportados desde la matriz hacia el espacio intermembranal.



<https://www.ffis.es/volviendoalobasico/Imagen9.jpg>

La fosforilación oxidativa, empieza cuando una molécula de NADH del Krebs en la matriz mitocondrial dona dos electrones (recuerde que un átomo de H contiene: 2H⁺[protón] y 2 electrones [e⁻] de carga negativa) al primer complejo enzimático y permite el paso de dos protones (H⁺) de la matriz hacia el espacio intermembranal; por otra parte los dos electrones ya mencionados pasan al siguiente complejo enzimático; luego ubicándose en el extremo que da hacia la matriz, pasan al tercer sistema enzimático (coenzima Q), aquí permite la entrada de dos

protones (H⁺) desde la matriz hacia el espacio intermembranal; finalmente los electrones pasan al último complejo (citocromo) y vuelven a permitir el paso de dos protones (H⁺) desde la matriz hacia el espacio intermembranal; finalmente un átomo de O₂ entra en la matriz y recoge dos electrones de la cadena y 2 protones de la matriz para producir una molécula de agua.

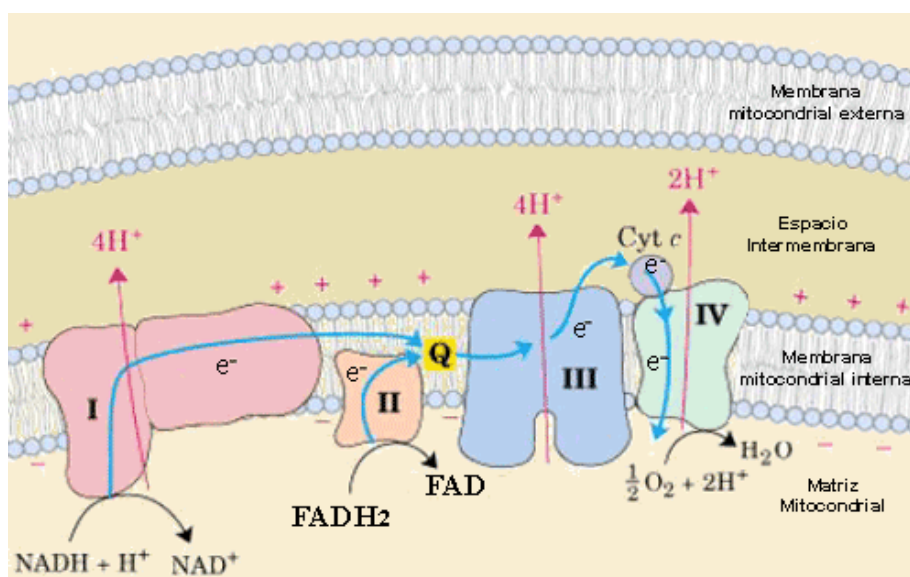
Cada molécula de NADH libera dos electrones que moviéndose y recorriendo los 4 complejos enzimáticos permiten o bombean seis protones desde la matriz

mitocondrial hacia el espacio intermembranal; de allí, que el papel principal del O_2 en la respiración celular es la de recoger los electrones que existen al final de la cadena respiratoria.

FADH₂.- Cuando se trata del FADH₂, este entra en la cadena de transporte de electrones a nivel complejo tres o coenzima Q. El FADH₂ transfiere dos electrones a la coenzima Q, permitiendo de esta manera que pasen dos protones de la matriz hacia el espacio intermembranal, luego esos dos electrones (e^-) pasan al cuarto complejo enzimático y permiten que pase nuevamente dos protones desde la matriz hacia el espacio intermembranal; al final de la cadena el O_2 recoge los dos electrones y forma agua.

Hasta aquí la energía del NADH y FADH₂ ha sido utilizada para bombear protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal, esto da como resultado la concentración de protones muy alta en el espacio intermembranal, en comparación a la poca cantidad existente en ese momento

en la matriz mitocondrial, lo cual crea dos tipos de desniveles en la membrana; un desnivel de concentración de protones y un desnivel electrostático en la membrana. Estos desniveles tienen una energía potencial que será utilizada para sintetizar el ATP; así, esta energía potencial, se la utiliza cuando los pares de protones pasan por un canal especial de la membrana; de esta manera, cada par de protones activa una enzima ATPsintasa ubicada en el extremo del canal del lado de la matriz; finalmente esta enzima cataliza la reacción de ADP con la ayuda de un grupo fosfato para sintetizar ATP. Así, 1a molécula de NADH traslada 6 protones al espacio intermembranal, los mismos que al regresar a la matriz forman tres moles de ATP; en cambio una molécula de FADH₂ traslada cuatro protones desde la matriz hacia el espacio intermembranal, los mismos que al regresar a la matriz producen 2 moléculas de ATP (Mare Nostrum Audiovisuales. 2012).



https://2.bp.blogspot.com/V6hA3D_2tDE/UhEyWZMv3UI/AAAAAAAAAYRg/iIUAVLmo3YI/s1600/Evoluci%C3%B3n+de+la+cadena+de+transporte+de+electrones.png

NADH de la glucólisis producen 2ATP total.- Según otros autores, la carga de energía proveniente de la glucólisis y contenida en las moléculas de NADH, al no poder atravesar la membrana mitocondrial, buscan la manera para volver a situar sus electrones en la cadena respiratoria; y gracias a un mecanismo muy especializado llamado “lanzadera”; lo consiguen; así, los electrones (e-) entran en la cadena a nivel del complejo enzimático tres o coenzima Q (según algunos

autores) y permiten la entrada de dos protones desde la matriz hacia el espacio intermembranal, luego sus dos electrones pasan al último complejo enzimático y allí permiten el paso de dos protones más desde la matriz hacia el espacio intermembranal; de esta manera, cada molécula de NADH proveniente de la glucólisis origina 2 ATP en lugar de tres. De allí, que, a partir de este razonamiento, de una sola molécula de glucosa se obtiene:

Glucólisis		2 ATP
	2 NADH de la glucólisis (1 NADH= 2 ATP)	4 ATP
Krebs		2 ATP
	8 NADH (1NADH=3ATP)	24 ATP
	2 FADH ₂ (1FADH ₂ = 2ATP)	4 ATP
TOTAL:		36 ATP

(Mare Nostrum Audiovisuales. 2012).

Por lo tanto, se sugiere tener presente lo siguiente:

1.- si se afirma que de una molécula de glucosa, desde la glucólisis hasta el Krebs produce 38 ATP; es por lo siguiente:

$$1 \text{ NADH} = 3 \text{ ATP} \times 10 = 30 \text{ ATP}$$

$$1 \text{ FADH}_2 = 2 \text{ ATP} \times 2 = 4 \text{ ATP}$$

$$2 \text{ GTP} = 1 \text{ ATP} \times 2 = 2 \text{ ATP}$$

$$\text{Glucólisis} \quad 2 \text{ ATP}$$

$$\text{TOTAL} \quad 38 \text{ ATP}$$

En este caso, todos los NADH; tanto, de la glucólisis como del Krebs tiene en mismo rendimiento de 3 ATP.

2.- si se afirma que, de una molécula de glucosa desde la glucólisis hasta el ciclo de Krebs produce 36 ATP, es por lo siguiente:

$$1 \text{ NADH} = 3 \text{ ATP} \times 8 = 24 \text{ ATP}$$

$$\text{NADH (glucólisis)} \quad 1 = 2 \text{ ATP} \times 2 = 4 \text{ ATP}$$

$$1 \text{ FADH}_2 = 2 \text{ ATP} \times 2 = 4 \text{ ATP}$$

$$1 \text{ GTP} = 1 \text{ ATP} \times 2 = 2 \text{ ATP}$$

$$\text{Glucólisis} \quad 2 \text{ ATP}$$

$$\text{TOTAL} \quad 36 \text{ ATP}$$

3.- pero si se afirma que desde la glucólisis hasta el ciclo de Krebs se producen 32 ATP es por lo siguiente:

1 NADH = 2.5 ATP X10=	25 ATP
1 FADH ₂ = 1.5 ATP X2=	3 ATP
1 GTP = 1 ATP X2 =	2 ATP
Glucólisis	2 ATP
TOTAL	32 ATP

Inhibidores. - Existen varios fármacos y toxinas que inhiben la fosforilación oxidativa. Aunque estas toxinas inhiben sólo una enzima en la cadena de transporte de electrones, la inhibición de cualquier paso detiene el resto del proceso. Por ejemplo, cuando la oligomicina inhibe a la enzima ATP sintasa, los protones no pueden ser devueltos a la mitocondria. Como resultado, las bombas de protones son incapaces de operar y el gradiente se torna demasiado fuerte como para ser superado. NADH deja de ser oxidado y el ciclo del ácido cítrico deja de operar porque la concentración de NAD⁺ cae por debajo de la concentración que estas enzimas pueden utilizar.

El cianuro, es un potente veneno que inhibe la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa, bloqueando el paso de electrones del citocromo a₃ al oxígeno en el complejo IV. Esto bloquea la cadena de transporte de electrones, lo que conlleva que no se genere el gradiente de protones y, por tanto, no se produzca la obtención de ATP, con la consiguiente acumulación de NADH y FADH₂. Además, el cianuro se une a la hemoglobina impidiendo también la captación de oxígeno.

El cianuro y el monóxido de carbono son venenos mitocondriales. - Los dos se

fijan a la hemoglobina e inhiben el transporte de oxígeno, el transporte de electrones y la producción de ATP. En estos casos, las células responden pasando a la vía anaerobia. Los pacientes presentan acidosis láctica y acaban muriendo; en cambio la intoxicación por monóxido de carbono se trata con oxígeno. Pero en ambos casos, pueden administrar azul de metileno el cual alivia la inhibición del complejo cuatro, aceptando electrones del complejo 3 (citocromo c-reductasa), ello permite que los complejos 1 y 3 bombeen protones y que prosiga la síntesis de ATP. Mediante la administración de tiosulfato, el cianuro puede convertirse en tiocianato que es relativamente menos nocivo (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 113). La oligomicina, es un antibiótico que inhibe a la ATPasa al unirse a la subunidad Fo e interfiere en el transporte de H⁺ y la síntesis de ATP, disminuirá el consumo de O₂ y se acumulará NADH y FADH₂.

2,4-dinitrofenol, es una sustancia que desacopla la cadena de transporte de electrones de la fosforilación oxidativa, al producir la permeabilidad de los protones a la membrana interna mitocondrial, deshaciendo la relación obligada entre la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa; inhibiendo de esta manera, la

producción de ATP, pero la cadena de transporte de electrones continúa funcionando.

Caso clínico. Intoxicación por 2,4-dinitrofenol. - Una mujer de 25 años de edad que no responde a los estímulos, llega a urgencias acompañada de su novio. Tras tomar 2 dosis de unos comprimidos para perder de peso, presenta cefalea, fiebre, dolor torácico, sudoración intensa y debilidad. Los hallazgos iniciales fueron: temperatura rectal 40,8 c, FC 151 por minuto, frecuencia respiratoria de 56 por minuto, P/A de 40/10. La paciente falleció en 15 minutos. Tras la muerte, se comprueba que la mujer cuidaba mucho su cuerpo y que había comprado las pastillas para perder peso, entre sus efectos personales se encontraba un envase plástico con pastillas de 2,4 dinitrofenol. Este es un desacoplante de la fosforilación oxidativa nocivo (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 110).

Caso clínico Encéfalo miopatía mitocondrial. - Un adolescente de 17 años de edad, se presenta en la emergencia con cefalea, convulsiones y pérdida visual, con antecedente. De incapacidad para hacer ejercicios físicos a causa de la debilidad muscular, ha presentado episodios de hemianopsia y hemiparesia leve de varios días de evolución. Un familiar presentó un cuadro clínico similar. La acumulación de lactato durante y después de un ejercicio físico sugiere un defecto del metabolismo oxidativo mitocondrial (fosforilación oxidativa). Se aíslan mitocondrias musculares para estudio. La actividad respiratoria del complejo uno esta reducida. Se identifica una mutación puntual en el ADN mitocondrial. En este paciente se diagnosticaron miopatía mitocondrial, encefalopatía y acidosis (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 113).}

Resumen. - La cadena de transporte de electrones, son una serie de reacciones secuenciales en la mitocondria cuya finalidad es liberar a energía contenida en los electrones (e-) que están contenidas en el NADH y FADH₂, que provienen principalmente del ciclo de Krebs para transformarlo en ADP-ATP y por ultimo esos electrones llegan a su fase final para reaccionar con el oxígeno y producir agua. Está constituida por cinco sistemas enzimáticos (incluida las enzimas ATP sintasa) que están incrustada en las crestas de la membrana interna de las mitocondrias, estos son: el NAD / NADH. Complejo enzimático NAD deshidrogenasa; complejo succinato-ubiquinona oxidorreductasas; complejo ubiquinol-citocromo c oxidorreductasas o complejo bclc; complejo enzimático citocromo c oxidasa y la ATP sintasa.

Así, una molécula de NADH, cede los dos electrones al primer complejo enzimático, permitiendo de esta manera que pasen dos protones desde la matriz al espacio intermembranal de la mitocondria, los dos electrones pasan desde el primer sistema enzimático al segundo; y de este al tercero; allí, permiten nuevamente el paso de dos protones desde la matriz al espacio intermembranal de la mitocondria. Luego los dos electrones pasan al cuarto sistema enzimático y allí, nuevamente dejan pasar dos protones desde la matriz al espacio intermembranal, estos electrones ya sin energía salen del último sistema enzimático a la matriz mitocondrial y se unen con una molécula de O₂ mas dos protones de la matriz, para formar agua. Por otra parte, con el exceso de protones existente en el espacio intermembranal, estos regresan nuevamente a la matriz mitocondrial; y lo hacen por un canal de la membrana activando con su paso a la enzima ATP sintasa, la misma que cataliza la reacción de ADP-ATP con la formación de energía.

CAPÍTULO 12

Gluconeogénesis: rutas de biosíntesis de la glucosa

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 12**



GLUCONEOGÉNESIS: RUTAS DE BIOSÍNTESIS DE LA GLUCOSA



Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es la gluconeogénesis, en que órgano se realiza y cuál es su importancia bioquímica.
- Cuáles son los precursores hidrocarbonados y no hidrocarbonados de la gluconeogénesis.
- Quienes son los alimentadores del ciclo.
- Cuáles son los objetivos de la gluconeogénesis.
- Como se obtiene glucosa a partir del piruvato y cuáles son las diferencias en relación con la glucólisis.
- Como se obtiene glucosa a partir del lactato (ciclo de cori).
- Como se obtiene glucosa a partir de aminoácidos (ciclo glucosa-alanina).
- Como se obtiene glucosa a partir de intermediarios del ciclo de Krebs.
- Como se obtiene glucosa a partir del glicerol.
- Que o quienes intervienen en la regulación de la gluconeogénesis.

Introducción y aplicación clínica. -

Existen órganos muy nobles y sensibles a la falta de glucosa, que constituye su única fuente de energía como el cerebro, glóbulos rojos; debido a que nuestras células consumen el mayor % de la glucosa de todo nuestro organismo, aproximadamente 80% (160 g de 200 g); quedando apenas un 20 % (40 g) de glucosa para los demás compartimentos del cuerpo humano, entre ellos el líquido extra celular; por tal razón, se tiene que restablecer constantemente los niveles de glucosa para evitar estados de hipoglicemia y evitar de esta manera, que sufran nuestro órganos; sobre todo el cerebro que puede en estas circunstancias producir desorientación, confusión, frialdad, sudoración y coma en estado de hipoglicemia crítico (<40 mg/dl).

La glucosa ingerida en los alimentos nos permite tener glucemia normal solo por unas cuantas horas (2-4); por esta razón, existe un mecanismo de depósito de glucosa que permite en momentos de ayuno prolongado y estados interprandiales largos mantener constantemente valores de glicemia en sus niveles normales. Unos de estos depósitos de glucosa, es el polisacárido llamado glucógeno; que constituye la primera línea de defensa contra la hipoglicemia.

La glucosa de la alimentación se convierte normalmente en glucógeno, tanto, hepático como muscular; el hepático en los estados de ayuno prolongado y estados interprandiales largos, libera glucosa a la sangre (glucogenólisis) desde donde se distribuye para todas las células de organismo, pero esta reserva de glucosa en

el hígado alcanza para mantener la glicemia dentro de los valores normales por unas 12 - 18 horas aproximadamente o menos según la actividad del individuo; en estas circunstancias, también entra en actividad otra vía de síntesis de glucosa llamada gluconeogénesis, que es fundamental para la supervivencia en el ayuno o la inanición cuando las reservas de glucógeno son mínimas. Este proceso de la gluconeogénesis sintetiza glucosa a partir de sustancias no glucosídicas como aminoácidos, glicerol, piruvato, ácido láctico etc. Por otra parte, el glucógeno muscular solo otorga energía al propio músculo, sobre todo durante actividades físicas.

La gluconeogénesis es el proceso de síntesis de glucosa o glucógeno a partir de precursores no hidrocarbonados. Los principales sustratos son el piruvato (glucólisis), los aminoácidos glucogénicos (alanina, proveniente del músculo), el lactato (glucólisis anaerobio), glicerol (proveniente del triglicérido), los ácidos o intermediarios del ciclo de Krebs como el alfa-cetoglutarato, glutamato etc.). El hígado y los riñones son los principales tejidos gluconeogénicos, pero el intestino delgado también puede ser una fuente de glucosa en el estado de ayuno. La gluconeogénesis satisface las necesidades de glucosa del cuerpo cuando los carbohidratos de la dieta o las reservas de glucógeno son insuficientes y se requiere un aporte de glucosa, en especial para el sistema nervioso y los eritrocitos. La falla en la gluconeogénesis por lo general es mortal. La hipoglicemia causa disfunción cerebral, lo que puede inducir al coma y muerte. La

glucosa también tiene importancia en el almacenamiento de la concentración de intermediarios del ciclo de Krebs, aun cuando los ácidos grasos son la principal fuente de

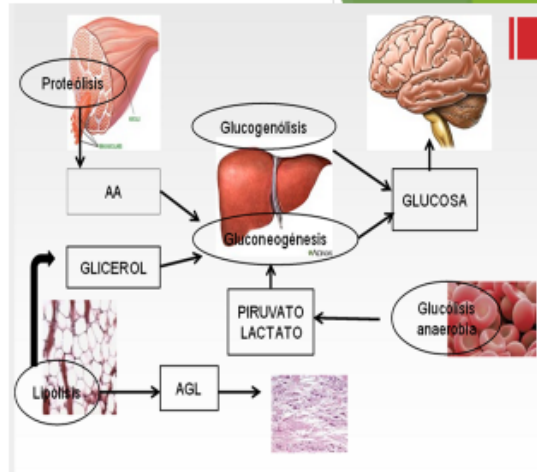
Acetil CoA en los tejidos. La gluconeogénesis elimina lactato producido por los músculos y los eritrocitos y el glicerol producidos por el tejido adiposo.

INTRODUCCIÓN A LA GLUCONEOGENESIS

La gluconeogénesis es la síntesis de glucosa nueva, la producción de glucosa a partir de otros metabolitos es necesaria para el uso como fuente de energía.



La síntesis de glucosa a partir de precursores de tres o cuatro carbonos es esencialmente el reverso de la glucólisis.



https://www.google.com/search?q=gluconeogenesis&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKewiEo4iYqOvIAhVB2FkKHTEWC8AQ_AUIEyg-C&biw=1366&bih=608#imgrc=didOTilpotV5IM:

https://www.google.com/search?q=gluconeogenesis&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKewiEo4iYqOvIAhVB2FkKHTEWC8AQ_AUIEyg-C&biw=1366&bih=608#imgrc=didOTilpotV5IM:

La glucosa (G) endógena o producida por nuestro propio organismo se la obtiene a partir de la síntesis de sustancias no hidrocarbonadas e hidrocarbonadas, se lleva a cabo a través de 2 procesos:

- **Gluconeogénesis: (sustancias no hidrocarbonadas)** Proceso a través del cual se obtiene glucosa a partir de otras sustancias no glúcidas como: el **glicerol, ácidos grasos y ácido láctico**, piruvato, ácidos del ciclo de Krebs, aa desaminados.
- **Glucogénesis: (sustancias hidrocarbonadas)** Proceso a través del cual se obtiene glucosa a partir de la degradación de otros azúcares como **lactosa y sacarosa**. Este proceso está

estimulado por la insulina incluida la Glucogenólisis (proceso por el cual, se degrada el glucógeno hepático para obtener glucosa y utilizarla como energía).

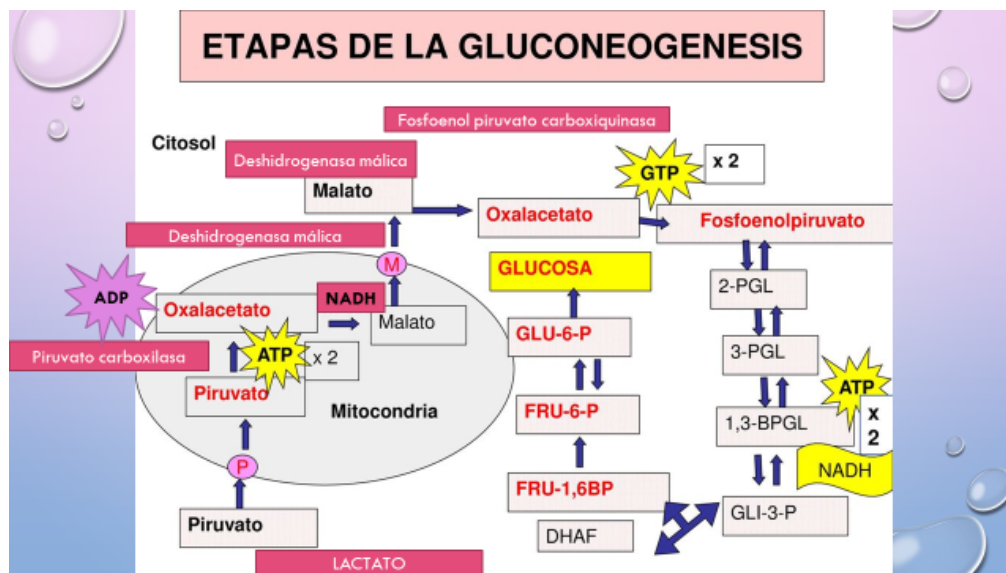
Cualquiera de las sustancias anteriores que las células utilicen como materia prima para generar glucosa, tiene que obligatoriamente entrar a convertirse en un metabolito de la vía glucolítica, puesto que la vía central mediante la cual ellas lograrán dicho objetivo, es aquella que convierte mediante varias reacciones – al Piruvato en Glucosa 6-fosfato, proceso que se realiza en el citosol principalmente. (Menoscal, A. 2012, p. 141).

Gluconeogénesis.

Concepto. - Es una ruta de síntesis de glucosa y glucógeno, pero a partir de precursores no hidrocarbonados como son los aminoácidos (menos la lisina y leucina), el piruvato, el lactato, el glicerol e intermediarios del Krebs; que constituyen fuentes de carbono para sintetizar la glucosa, en estado sobre todo de ayuno prolongado (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 165).

“Proceso realizado en todas aquellas células que contiene las enzimas necesarias para realizarlo como el hígado (90%) y la corteza renal (10%)” (Menoscal, A. 2012, p. 141)

Las reacciones enzimáticas de este proceso son citoplasmáticas, con excepción de la enzima piruvato carboxilasa que es mitocondrial (convierte al piruvato [3C] en oxalacetato [4C]).



https://media2.picsearch.com/is?8bmjI42JVBIQM8eYT2Oh-_Jbbcub2fwtL9PHI2nL-4&height=253

Muchas de las enzimas de la glucólisis son comunes para la gluconeogénesis, pero en cambio las enzimas del gluconeogénesis son exclusivas, sintetizadas solo cuando son necesarias bajo estímulo hormonal (cortisol, glucagon); de allí, que la gluconeogénesis es

iniciada por el glucagon; además, la glucólisis como ya sabemos, se realiza en el citoplasma, mientras que la gluconeogénesis se realiza tanto, en el citoplasma como en las mitocondrias (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 134).

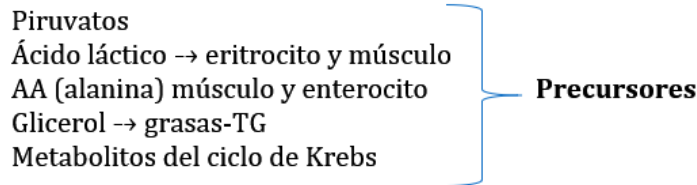
Objetivos:

- Cubrir las necesidades corporales de glucosa.
- Depurar la sangre de aquellos productos metabólicos de otros tejidos.

Precusores de la Gluconeogénesis. - la gluconeogénesis, fundamentalmente sirve para cubrir las necesidades de la glucosa cuando no hay suficiente aporte de glúcidos en los alimentos. Las principales sustancias

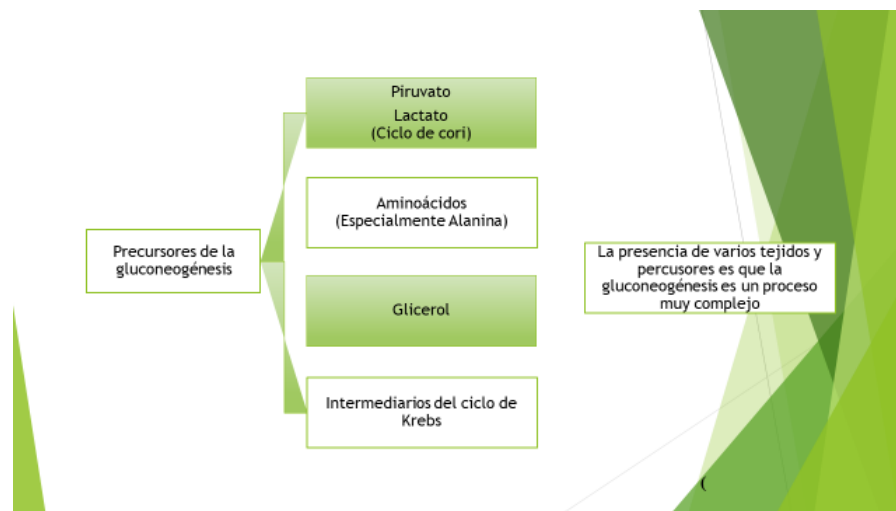
no hidrocarbonadas que pueden servir para sintetizar glucosa son: Lactato, Piruvato,

Aminoácidos, Glicerol y los intermediarios del ciclo de Krebs.



Sin olvidar, que todos estos precusores para poder convertirse en glucosa,

primeramente, deben convertirse en piruvato.



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

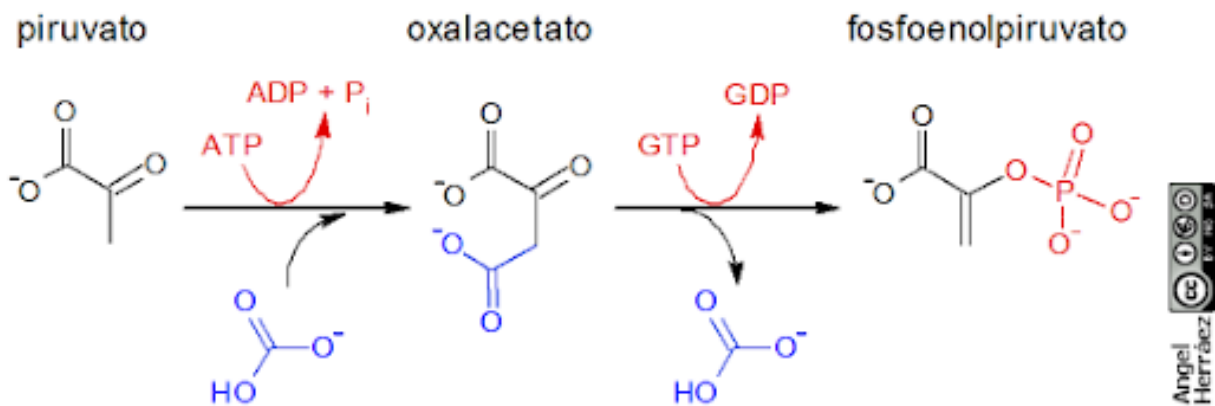
Síntesis de glucosa a partir del piruvato o ruta inversa de la glucólisis. – es un proceso muy parecido a la glucólisis, pero inversa con algunas excepciones; Para producir glucosa a partir de Piruvato, se debe realizar los mismos pasos de la glucólisis, pero en sentido contrario; gracias a que las reacciones de la glucólisis son reversibles, excepto tres: las dos fosforilaciones en las que interviene el ATP (paso uno y tres de la primera etapa) y el paso de fosfoenolpiruvato a Piruvato (paso cinco 2da etapa).

Estas tres reacciones de la glucólisis irreversibles, son evitadas en la gluconeogénesis utilizando otras enzimas en reacciones especiales, que son exclusivas

de la gluconeogénesis. El tejido muscular por no tener la enzima glucosa 6 fosfatasa., no puede aportar glucosa para la glicemia a partir del gluconeogénesis; por esta razón, las moléculas de glucosa sintetizadas tienden a almacenarse como glucógeno.

Estas diferencias que existen en estos tres pasos entre la vía glucolítica (catabólica) y la ruta biosintética de glucosa (anabólica) son:

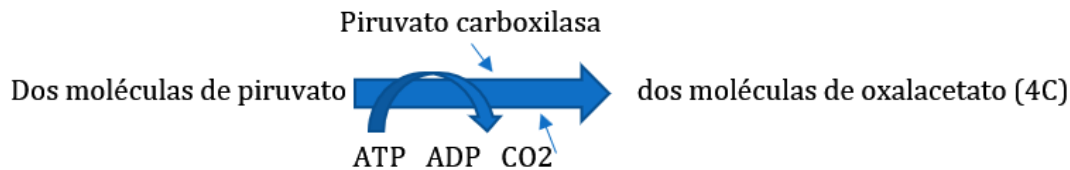
Primera diferencia: De Piruvato a Fosfoenolpiruvato (PEP). - La conversión de piruvato a PEP, requiere la acción de dos enzimas mitocondriales principales que son enzimas regulatorias:



<https://lh3.googleusercontent.com/proxy/ka7xrnLNgr44rtq9hyc5pnHzXTleF7wFoOs2UiGKFrucz9oAH7VjzB-73Gk6FCJCYu8SjIFQ30v8VNT2BdYXRxcQgFI>

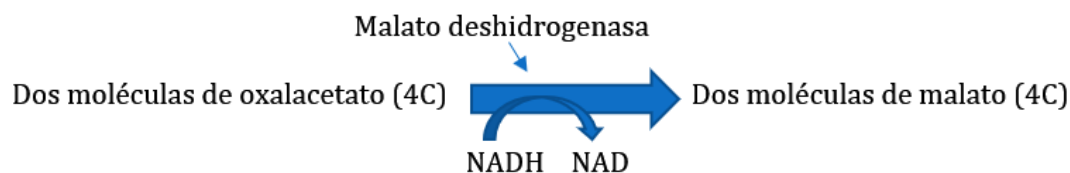
Conversión del piruvato a oxalacetato (mitocondrial): La primera reacción requiere de ATP y es catalizada por la **piruvato carboxilasa** (enzima regulatoria). Así, las dos moléculas de piruvato (dentro de la

mitocondria) son carboxiladas para formar oxalacetato por acción de la enzima piruvato carboxilasa. El CO₂ de esta reacción está en la forma de bicarbonato (HCO₃⁻).



Conversión del oxalacetato en malato (mitocondrial): Como el oxalacetato no puede difundir (directamente como oxalacetato) desde la mitocondria al citoplasma (solo lo puede hacer de tres maneras: convirtiéndose en fosfoenolpiruvato, como Aspartato y como malato) Así, el oxalacetato mitocondrial

puede ser reducido a malato por una reacción reversa a lo que se sucede en el ciclo de Krebs que es catalizada por la enzima malato deshidrogenasa que requiere de NADH; de esta manera, el malato resultante es transportado al citosol en donde es oxidado y convertido en oxalacetato nuevamente.

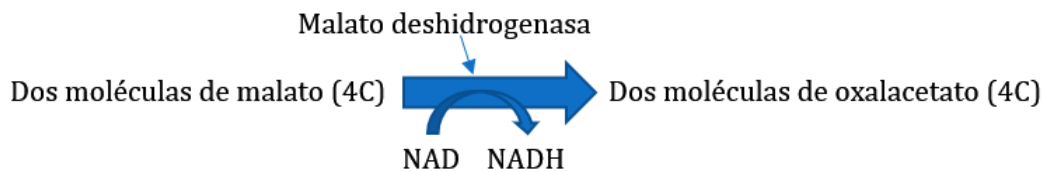


Conversión del malato en oxalacetato (citoplasmático). - en este paso, el malato resultante es transportado al citosol en

donde es oxidado y convertido en oxalacetato por la enzima citosólica malato deshidrogenasa que requiere NAD⁺ y produce NADH, el cual es utilizado durante

la reacción catalizada por la gliceraldehído-

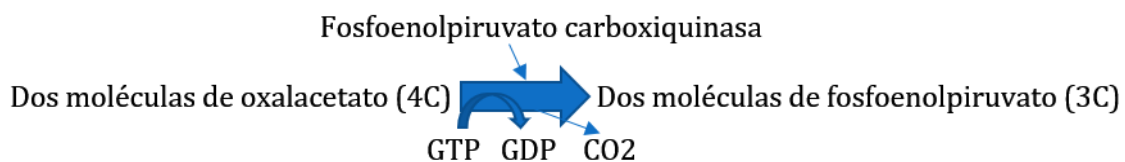
3-fosfato deshidrogenasa de la glucólisis.



El acoplamiento de estas dos reacciones de oxidación-reducción es necesario para mantener la gluconeogénesis funcionando cuando el piruvato es la principal fuente de átomos de carbono. La conversión de oxalacetato a malato predomina cuando el piruvato (derivado de la glucólisis o del metabolismo de los aminoácidos) es la fuente de los átomos de carbono para la gluconeogénesis.

Conversión de oxalacetato en fosfoenolpiruvato (citoplasmático). - La segunda enzima que interviene es la

fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, requiere de GTP en la descarboxilación del oxalacetato para formar PEP. Una vez en el citoplasma, las dos moléculas de oxalacetato son descarboxiladas y convertidas en dos moléculas de fosfoenolpiruvato por la enzima **fosfoenolpiruvato carboxiquinasa** citoplasmática (enzima regulatoria), con la intervención del trifosfato de guanosina (GTP), que es regulada por acción de hormonas y de esta manera, regular la gluconeogénesis.



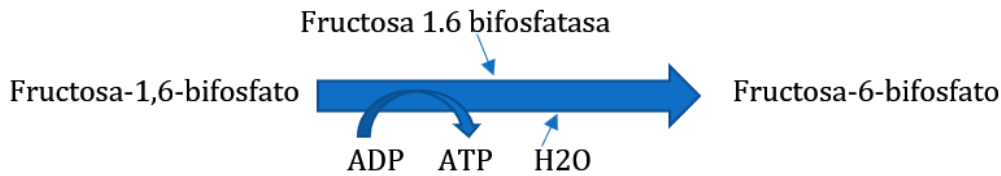
Luego el proceso del gluconeogénesis continúa de la misma manera como el glucólisis pero de manera inversa; así: Las dos moléculas de fosfoenolpiruvato se convierten en dos moléculas de 2 fosfoglicerato por acción de la enzima enolasa; luego este compuesto se convierte por acción de la enzima mutasa en dos moléculas de 3 fosfoglicerato; este, se convierte por acción de la enzima fosfoglicerato quinasa en dos moléculas de 1.3 bifosfoglicerato; este compuesto por acción de la enzima gliceraldehído

deshidrogenasa se convierte en dos moléculas de gliceraldehído 3 fosfato; este, por acción de la enzima aldolasa se convierte en una molécula de 6 carbono llamada fructosa 1.6 difosfato (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 166).

Segunda diferencia: paso de Fructosa-1,6-bifosfato a Fructosa-6-bifosfato. -La conversión de fructosa-1,6-bifosfato (F1, 6BP) a fructosa-6-bifosfato (F6P) es un paso irreversible en la glucólisis. Consiste en utilizar otra enzima diferente a la que participó en el glucólisis (fosfofructoquinasa);

así, con la intervención de la enzima fructosa 1.6 bifosfatasa que es exclusiva del gluconeogénesis, convierte la fructosa 1.6 difosfato en fructosa 6 fosfato; al eliminar el grupo fosfato (fosfato inorgánico) del

carbono uno de la estructura, que es captado por el ADP-ATP y la entrada de una molécula de agua, convirtiéndose en el principal punto de control de esta vía.



Esta reacción enzimática es unidireccional. De tal manera, que la enzima fructosa 1,6 di fosfatasa es regulatoria de la velocidad de la biosíntesis de la glucosa; por lo tanto, es la que permite re sintetizar glucosa a partir del

piruvato. Solo los órganos que posean esta enzima pueden realizar este proceso como: el hígado y corteza renal (Menoscal, A.2012, p. 145)

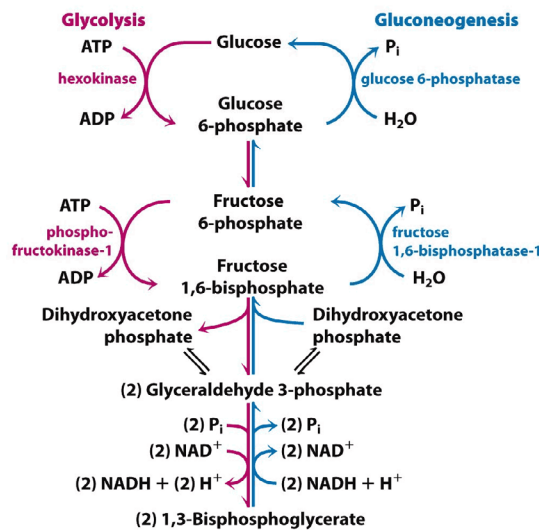
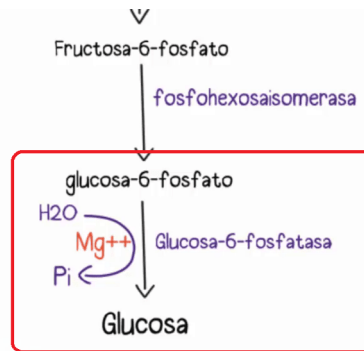


Figure 14-16 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

2

https://static.docsity.com/documents/_pages/apuntes/2014/10/07/a6ee8f71b0bc8ee6b9d4645f0110d570.png

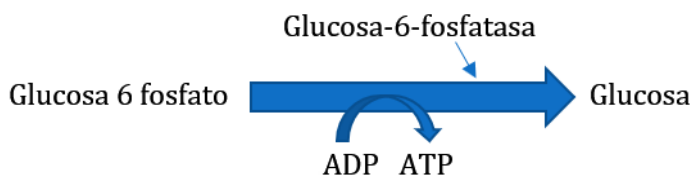
Tercera Diferencia: paso de Glucosa-6-Fosfato (G6P) a glucosa. - La glucosa-6-fosfato a través de una reacción de hidrólisis simple es desfosforilada y convertida en glucosa por acción de la glucosa-6-fosfatasa, al eliminar el grupo fosfato (fosfato inorgánico) del carbono seis de la estructura, el mismo que es captado por el ADP-ATP.



<https://1.bp.blogspot.com/-HQ7WgoOyJmE/VqqHKM4uv4I/AAAAAAAAABFE/P-gky-N2r-U/s1600/gluconeog%25C3%25A9nesis4.png>

De esta manera, la gluconeogénesis que se produce principalmente a nivel de los músculos esqueléticos, el adiposo y cerebro, al no tener esta enzima glucosa 6 fosfatasa,

no pueden convertir la glucosa 6 fosfato en glucosa; por lo tanto, no pueden ayudar con glucosa a la glicemia.



El consumo excesivo de alcohol puede causar hipoglicemia.

Un hombre de 60 años edad, desnutrido, alcohólico crónico, tras beber unas pocas copas de aguardiente se desvanece en un bar perdiendo la conciencia; por lo que es trasladado a la emergencia de un hospital público. Al examen físico presenta sudoración fría, taquicardia y taquipnea. Los exámenes de laboratorio reportan: glucosa de 50 mg /dl y una tasa de alcoholemia de 0,2 % que sugiere intoxicación. Las pruebas posteriores indican una concentración normal de troponina T, (una proteína que se mide en el diagnóstico precoz de infarto del miocardio), una importante elevación de la Aspartato aminotransferasa sérica (TGP), que indica un daño hepático en progreso, un PH sanguíneo ligeramente ácido (7,29, frente

al normal de 7,35), una presión de CO₂ baja y un lactato sanguíneo elevado. El paciente responde a una inyección de solución glucosada, recupera la conciencia, se le proporciona un almuerzo y unas pocas horas después, tras una recuperación milagrosa, se le remite a una asistente social para tratamiento. ¿Qué ha sucedido? Probablemente este paciente no había desayunado, antes de empezar con su ingesta de alcohol matinal. Sus reservas de glucógeno eran mínimas, de forma que dependía de la gluconeogénesis para mantener la glicemia, pero la gluconeogénesis podría estar afectada por la hepatopatía y por la escasa masa muscular disponible para la movilización de aminoácidos para la gluconeogénesis. El

consumo de alcohol representa un stress adicional en la gluconeogénesis, ya que el alcohol se metaboliza principalmente en el hígado (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 168).

Síntesis de glucosa a partir del ácido láctico. - Normalmente un adulto producen 120 g de lactato por día: unos 40 g son producidos por aquellos tejidos que oxidan la glucosa (eritrocitos, retina, médula renal) por vía anaeróbica. El resto es producido por otros órganos (cerebro, músculo [$>0\%$,] piel,) 80 g.

Fermentación láctea o láctica. - se llama así, por que el producto final de esta reacción es el ácido láctico o lactato; es un proceso anaerobio que convierte al piruvato en ácido láctico en el citoplasma celular con la producción de 2 ATP. La glucólisis como hemos visto, convierte a una molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato con la producción de 2 ATP netos y dos moléculas de NADH⁺ (que producirán en la fosforilación oxidativa 6 ATP); en condiciones aeróbica (mitocondrial), el piruvato es convertido en acetyl coenzima-A y entra al Krebs, cadena respiratoria y fosforilación oxidativa con la producción de ATP y agua. Pero en condiciones anaerobias, el piruvato es convertido en lactato por acción de la enzima deshidrogenasa láctica (LDH) con utilización de NADH⁺. De esta manera, las dos moléculas de NADH⁺ que se obtuvieron en la glucólisis

(conversión del gliceraldehído 3 P en 1.3 bifosfoglicerato) son utilizados en esta reacción, con lo cual se obtiene NAD que queda listo para actuar o ser utilizado nuevamente en la glucólisis para ser reducido, caso contrario al no existir NAD se bloquearía la glucólisis. **Por esta razón, en la fermentación láctica solo nos quedamos con dos moléculas de ATP, ya que los dos NADH⁺ son consumidos;** en cambio en el glucólisis, nos quedamos con 2 ATP más 2 NADH⁺

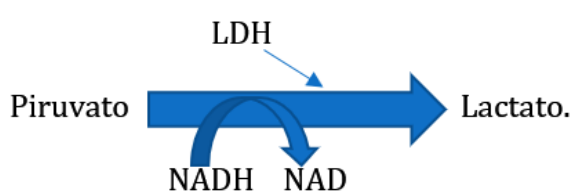
Los organismos o lugares donde ocurre esta fermentación láctica son:

Bacterias lácticas. - lactobacillus casei, leuconostoc, streptococcus lactis etc.

Tejido muscular. - ejercicio extremo, produce hipoxemia y al seguir funcionando, se activa esta vía, con la producción de lactato y 2 ATP. De allí, que, al hacer ejercicio extremo y producción de ácido láctico, se produce mialgias o fatiga muscular.

Células sin mitocondrias (los glóbulos rojos), la médula raquídea etc. (Eficiencia. 2016).

El lactato es una fuente predominante de átomos de carbonos para la síntesis de glucosa por la gluconeogénesis. Durante la glucólisis anaerobia en el músculo esquelético, el piruvato es reducido a lactato por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). Esta reacción tiene dos funciones críticas durante el glucólisis anaerobia:



Primero, en la dirección de la formación de lactato, la reacción de la LDH produce NAD, que entonces está disponible para ser utilizada en la reacción de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa de la glucólisis. Estas dos reacciones están, por tanto, íntimamente relacionadas en la glucólisis anaerobio.

Segundo, el lactato producido por la reacción de la LDH es liberado a la sangre y transportado al hígado en donde es convertido en piruvato; luego en fosfoenolpiruvato etc. Hasta llegar a glucosa. La glucosa producida entonces regresa a la sangre para ser utilizada por el músculo como fuente de energía y para llenar las reservas de glucógeno, proceso llamado ciclo de cori.

El lactato, también puede ir al músculo esquelético y corazón, pero debido a que en estos órganos no se puede realizar la gluconeogénesis, ellos captan el lactato para usarlo como fuente de energía (al ser convertido en piruvato y entrar al Krebs);

por lo tanto, en el ciclo de cori, interviene la sangre y músculo (aportando lactato); también interviene el hígado y la corteza renal convirtiéndolo en glucosa (gluconeogénesis). La corteza renal en ayuno prolongado realiza la gluconeogénesis y la médula renal produce en cambio, lactato.

El ciclo de cori o ciclo del ácido láctico.

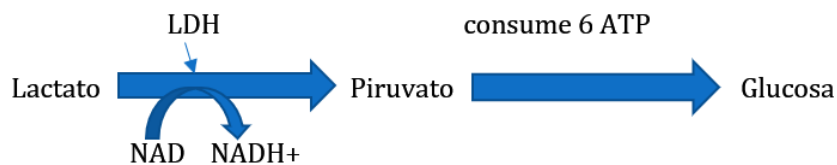
- consiste en el reciclaje de lactato muscular producido en condiciones anaerobia a través de la fermentación láctea con la participación del músculo, sangre y el hígado. “Es un proceso que requiere ATP” (Devlin, T. 2004, p. 631). En el músculo (y eritrocitos) la glucosa se convierte en piruvato (glucólisis) con la producción neta de dos moléculas de ATP; luego esas dos moléculas de piruvato en condiciones anaerobia se convierten en dos moléculas de lactato (puede ser convertido en piruvato y entrar al Krebs o pasar a la sangre y ser excretado por la orina y el sudor o ser captado por el hígado y participar del ciclo de cori), este lactato pasa a la sangre y posteriormente al hígado.



<https://www.explicacion.net/wp-content/uploads/2018/10/Ciclo-de-cori-Lactato-Gluconeogénesis-Glucosa-Torrente.jpg>

En el hígado, las dos moléculas de lactato son convertidas en dos moléculas de piruvato, que van a ser convertidas por la gluconeogénesis en glucosa; para dicho proceso, se necesitan de seis moléculas de ATP; esta glucosa en el hígado puede pasar

a la sangre y de esta manera volver al músculo con lo que se cierra el ciclo. También en el hígado y de acuerdo con las necesidades metabólicas, la glucosa puede ser almacenada como glucógeno y ser utilizada cuando las condiciones lo ameriten.



Este ciclo de Cori, es un ciclo deficitario energéticamente, porque para producir glucosa desde el lactato (gluconeogénesis) se consumen 6 ATP, en cambio la glucólisis produce 2 ATP, lo que produce un rendimiento neto de menos cuatro ATP; así, tenemos:

ciclo cuenta con ciertas virtudes que permiten:

En el músculo: se utiliza: 1 mol. Glucosa + 2 ADP, que dan como resultado: 2 moles de lactato + 2 ATP + 2 moles de H₂O + 2 protones (lactato) que aumentan el PH sanguíneo llevando a una acidosis.

1.- Evitar la acidosis láctica muscular y sanguínea.

2.- Permite recuperar la glucosa a partir del lactato y

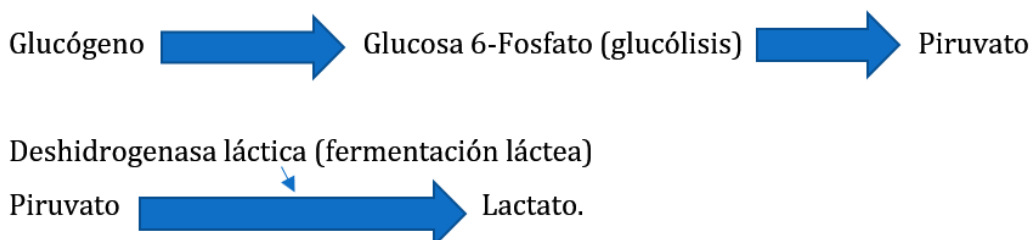
3.- Permite la redistribución de la reserva de glucógeno muscular (Eficiencia. 2017).

En el hígado se utiliza: 2 lactatos 6 ATP + 4 moles de H₂O; que dan como resultados: 1 mol. de glucosa + 6 ADP.

Pasos del Ciclo de Cori. -Son los siguientes:

Por esta razón, a pesar de que esta situación metabólica no se puede mantener por el rendimiento negativo de energía; este

1) Cuando el músculo entra en actividad comienza a necesitar energía; que la obtiene de su glucógeno; el cual, se transforma en glucosa 6 fosfato., esta se convierte en lactato por acción de la enzima deshidrogenasa láctica, cuya reacción es reversible.

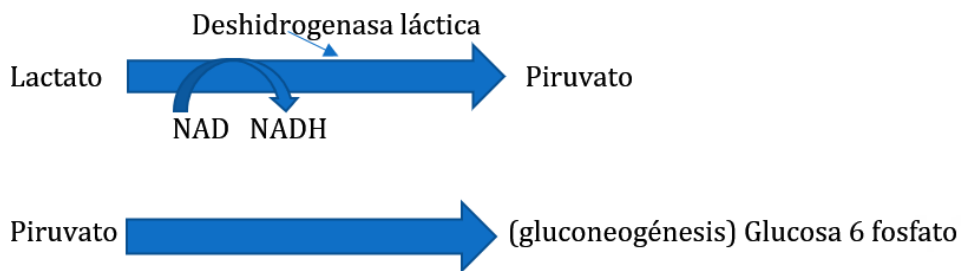


2) El ácido láctico formado en los tejidos puede tener varios destinos: Convertirse en piruvato en esos tejidos y entrar al Krebs o

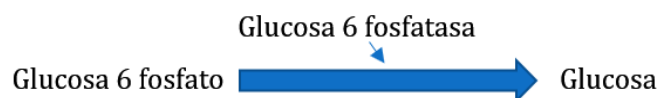
pasar a la sangre y excretarse por la orina y el sudor o ser captado por la corteza renal y sobre todo el hígado, siendo esta última

opción la que forma parte del Ciclo de Cori. en Piruvato y en Glucosa 6 fosfato.

3) En el hepatocito el lactato es convertido



4) El hígado gracias a la enzima glucosa 6- fosfatasa convierte a la glucosa 6- fosfato en glucosa; luego, esta pasa a la sangre.



5) El músculo esquelético capta la glucosa sanguínea y la convierte en Glucógeno.

Este es el único paso irreversible del ciclo, ya que el músculo carece de la enzima glucosa 6-fosfatasa que permitiría convertir

nuevamente a la glucosa 6-fosfato (que procede del glucógeno) en glucosa; con la formación del glucógeno muscular se cierra el ciclo.



El lactato formado en los tejidos se convierte en piruvato (20%), el cual se convierte en energía, CO_2 y H_2O . El resto de lactato (80%) entra al hígado para formar glucosa; y esta, se transforma en glucógeno o se libera a la sangre. Otros órganos como el corazón y músculo estriado captan lactato de la sangre para usarlo como fuente de energía y no para realizar la gluconeogénesis. (Menoscal, A. 2012, 147).

Caso clínico. Deficiencia de la fructosa 1,6 bifosfatasa. - Un niño de tres días de edad, con hiperventilación y pausas recurrentes de apnea, es sometido a pruebas

para descartar una sepsis. La glicemia es baja y el lactato está considerablemente alto (15mmol/l.). La alimentación proporcionada cada 2 horas detiene los episodios posteriores, pero se percibe que el tamaño del hígado es ligeramente mayor de lo normal.

Comentario. -aproximadamente la mitad de los casos de deficiencia de la fructosa 1,6 bifosfatasa, presentan hipoglicemia y acidosis láctica grave en los primeros días de vida. La alimentación frecuente con glúcidos evita problemas posteriores. La deficiencia de la fructosa 1,6 bifosfatasa

impide la formación de glucosa a partir de todos los precursores gluconeogénicos y, por lo tanto, la norma glicemia depende de la ingesta de glucosa y de la degradación del glucógeno hepático. La frecuencia de los ataques disminuye con la edad y la mayoría de los niños afectados presenta un desarrollo psicomotor normal (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 169).

Síntesis de glucosa a partir de Aminoácidos. - “Todos los aminoácidos presentes en las proteínas (gluconeogénicos), excepto leucina y lisina (cetogénicos) pueden ser degradados a intermediarios del ciclo de Krebs” (Devlin, T. 2004, p. 634). Esto permite que los esqueletos de carbono de los aminoácidos se conviertan en oxalacetato y luego a piruvato; el piruvato así formado, puede utilizarse en la vía del gluconeogénesis.

La mayoría de los aminoácidos son glucogénicos o gluconeogénicos; es decir, tras la desanimación su esqueleto de carbono puede convertirse en glucosa; así, la alanina y la glutamina son los aminoácidos más importantes aportados por el músculo para la gluconeogénesis. La alanina se convierte directamente en piruvato mediante la enzima alanina aminotransferasa (alanina transaminasa ALT) y este, en glucosa a través de la gluconeogénesis; así, como otros aminoácidos son convertidos en intermediarios del ciclo de Krebs y después a malato para la gluconeogénesis. Por ejemplo, el Aspartato se convierte en oxalacetato mediante la Aspartato aminotransferasa (Aspartato transaminasa AST) y el glutamato en alfa cetaglutarato por la glutamato deshidrogenasa (Baynes, J.,

Dominiczak, M. 2011, pp.167-168).

En circunstancia en que se agota el glucógeno tanto, muscular (ejercicio) como el hepático (ayuno), la glicemia es mantenida gracias al catabolismo de los aminoácidos; de los cuales la glutamina y la alanina producidos o liberado por el músculo e intestino delgado son los más importantes. Por lo tanto, los aminoácidos se convierten en glucosa de dos maneras:

Directa. - penetrando al Ciclo de Krebs a través de la Acetil Co. A o mediante algunos de los intermediarios del ciclo; allí, en la mitocondria van a formar Malato, este sale hacia el citosol para formar Oxalacetato, luego fosfoenolpiruvato y finalmente glucosa.

Indirecta. - se transforma en el citosol en Piruvato, este pasa a la mitocondria, donde gracias a la enzima piruvato carboxilasa se convierte en oxalacetato y luego este sigue todos los pasos ya descritos en la biosíntesis de la glucosa; el aminoácido más importante como precursor gluconeogénico es la Alanina, liberada principalmente por el músculo e intestino delgado (Menoscal, A. 2012, pp. 148-149).

El ciclo glucosa-alanina. -El ciclo glucosa-alanina es utilizado primariamente como mecanismo para que el músculo esquelético elimine nitrógeno, al mismo tiempo que permite su llenado de energía. La oxidación de la glucosa produce piruvato que puede ser transaminado a alanina. Esta reacción es catalizada por la alanina amino transaminasa (ALT) o también llamada transaminasa glutamato-piruvato sérica, (SGPT). Adicionalmente, durante periodos de ayuno, la proteína del músculo esquelético

se degrada por el valor energético de los carbonos de los aminoácidos y la alanina es el principal aminoácido de esa proteína. La alanina entonces ingresa al torrente sanguíneo y es transportado al hígado. En el hígado, la alanina es convertida a piruvato, que entonces es utilizado como fuente de

carbono para la gluconeogénesis. La glucosa nueva que ha sido formada puede entonces entrar a la sangre para regresar al músculo. El grupo amino transportado desde el músculo al hígado en la forma de alanina se convierte en urea en el ciclo de la urea y es excretado por la orina.

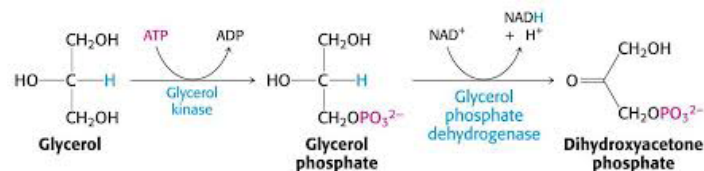


Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Síntesis de glucosa a partir del glicerol.

- La oxidación de los ácidos grasos produce cantidades enormes de energía; sin embargo, los carbonos de los ácidos grasos no pueden utilizarse para la síntesis de glucosa. La unidad de dos carbonos de acetil CoA que

se deriva de la β -oxidación de los ácidos grasos puede incorporarse en el ciclo de Krebs, sin embargo, durante el ciclo de Krebs se pierden 2 carbonos como CO_2 . Así, se explica porque los ácidos grasos no sufren una conversión neta a carbohidratos.



<https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSFA49fpT4FOHJHL3MsRhiMUgU5wLVmkoCmA-VhUna4CkNujtc6P&usqp=CAU>

Por lo tanto, “la ausencia de una vía anaplerótica a partir del acetil coenzima-A, significa que es imposible sintetizar glucosa a partir de ácidos grasos” (Devlin, T. 2004,

p. 636). La hidrólisis de los triglicéridos, libera glicerol a la sangre principalmente en periodos de ayunas en cantidades aproximadamente de 19 g.

A partir del Glicerol:

- El glicerol entra en la gluconeogénesis en las triosas fosfato.
- Es captado por el hígado y fosforilado.



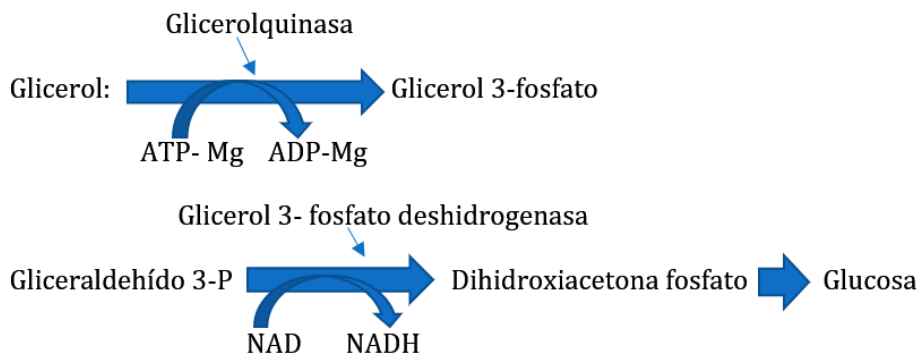
(John W. Baynes, 2011, Pag. 168)

Obtenido de:
(Paulina Olivares, 2009)
<https://es.slideshare.net/Pauli.olivares/clase-10-de-bqe>

Paulina Olivares, 2009 <https://es.slideshare.net/Pauli.olivares/clase-10-de-bqe>

De allí, que los tejidos captan el glicerol sanguíneo, con la finalidad, de convertirlo en glucosa. Así, el hígado capta glicerol, el mismo que es fosforilado por la enzima glicerolquinasa y convertido en gliceraldehído 3-fosfato; este, es convertido por la acción de la enzima glicerol 3- fosfato

deshidrogenasa en dihidroxiacetona fosfato; entrando de esta manera, a la vía gluconeogénica hasta convertirse en glucosa. Por lo tanto, solo el componente glicerol de las grasas puede convertirse en glucosa con la utilización de dos moléculas de ATP por mol de glucosa producido.



Síntesis de glucosa a partir de los intermediarios del ciclo de Krebs. – para sintetizar glucosa a partir de intermediarios del ciclo de Krebs, se necesita en primer lugar, que estos intermediarios se conviertan en malato dentro de la mitocondria; luego este malato al poder difundir fácilmente pasa

de la mitocondria al citoplasma convirtiéndose por acción enzimática en oxalacetato; este se convierte en fosfoenolpiruvato, y así, sucesivamente siguiendo los mismos pasos ya explicado en la biosíntesis de la glucosa (Menoscal, A 2012, p. 150).

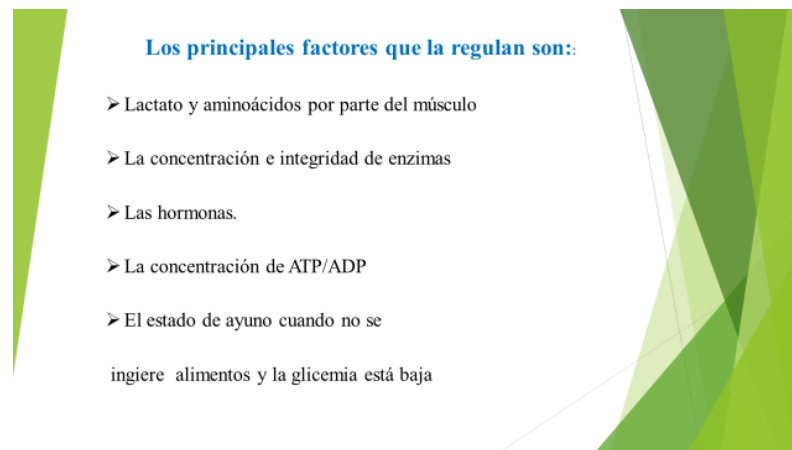


Conversión de la fructosa y la galactosa en glucosa. – como ya hemos comentado, la fructosa que es metabolizada principalmente en el hígado y entra a la glucólisis como una triosa en mayor porcentaje; es decir, como gliceraldehído 3-fosfato, formando de esta manera gran cantidad de piruvato y a partir de este elemento, entrar a la vía gluconeogénica y producir glucosa.

“Durante un estado gluconeogénico, esta fructosa puede dirigirse también hacia la glucosa 6 fosfatos, suministrando una fuente adecuada de glucosa sanguínea. De igual manera, la obtención de glucosa a partir de la galactosa es muy eficaz, porque glucosa 1 fosfato derivada de la galactosa 1 fosfato se isomeriza fácilmente a glucosa 6 fosfato por la fosfoglucomutasa”; Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 170); entrando de esta manera, a la vía gluconeogénica formando glucosa.

La gluconeogénesis es un proceso que consume energía. - la síntesis de glucosa es costosa para el organismo; así, se requieren de 6 moléculas de ATP para que se pueda sintetizar por esta vía una molécula de glucosa a partir del lactato; de diez moléculas de ATP para la síntesis de una molécula de glucosa a partir del aminoácido alanina. Este consumo y requerimiento de energía, sobre todo del hígado para la gluconeogénesis, es aportado en gran parte por los ácidos grasos; los mismos, que al llegar por vía sanguínea a la mitocondria hepática son oxidados y convertidos en cuerpos cetónicos, cuyo metabolismo produce gran cantidad de energía. Siendo este ATP el que se utiliza para la gluconeogénesis; independientemente del sustrato que se utilice como fuente de carbono (Devlin, T. 2004, p. 638).

Regulación del gluconeogénesis



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Son varios o múltiples los mecanismos que regulan la gluconeogénesis; así, tenemos:

1. - Las enzimas que intervienen en los tres pasos irreversibles de la glucólisis como son

- Piruvato descarboxilasa
- Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa
- Fructosa 1.6 bifosfatasa
- Glucosa 6 fosfatasa.

Además, también la gluconeogénesis estará regulada por la cantidad e integridad de las demás enzimas que intervienen en este proceso.

2. - de la disponibilidad de acetil coenzima-A y NADH, productos de la oxidación de los ácidos grasos; porque estos dos elementos son potentes activadores de las enzimas piruvato deshidrogenasa quinasa, que inactiva al sistema multienzimático piruvato deshidrogenasa, por lo tanto, no se forma acetil coenzima-A, sino, que el piruvato va a estar redirigido hacia la vía de formación de glucosa. La acetil coenzima-A, que también es efector positivo de la enzima piruvato carboxilasa asociado a la inhibición del

complejo multienzimático piruvato deshidrogenasa, permite que el piruvato se dirija hacia la síntesis de glucosa

3. - el incremento de ATP con el descenso de los niveles del AMP, favorece a la gluconeogénesis.

4. - la disminución del oxígeno, la disminución de ácidos grasos, la alteración del funcionamiento de la fosforilación oxidativa produce a nivel hepático el cambio del gluconeogénesis por la glucólisis.

5. - depende también de las hormonas, como glucagón, corticoides, insulina y catecolaminas. Así,

- El glucagón favorece la lipólisis, aumentan la cantidad de ácidos grasos libre en sangre; aumenta la glucogenólisis hepática, aumenta la glicemia, favoreciendo o aumentando la gluconeogénesis.
- Los corticoides aumentan la gluconeogénesis por dos mecanismos: porque aumentan el transporte de aminoácidos desde el líquido extracelular y de los tejidos extra

hepáticos (como el músculo) al interior del hepatocito para la conversión en glucosa; y por el aumento de las enzimas que convierten los aminoácidos en glucosa a nivel hepático. Además, disminuye la utilización de la glucosa por las células; es decir, son hiperglicemiantes.

- En cambio, la insulina tiene efecto totalmente contrario; así, disminuye la glicemia al aumentar el transporte de glucosa al interior de las células; aumenta la glucogenogénesis hepática; aumenta la conversión de glucosa en ácidos grasos aumentando de esta

manera, la lipogénesis (disminuye la lipólisis); inhibe la gluconeogénesis al disminuir la cantidad y la actividad de las enzimas hepáticas; disminuye la liberación de aminoácidos del músculo y tejidos extra hepáticos, disminuyendo de esta manera, la disponibilidad de precursores para la gluconeogénesis; y promueve además, el uso de glucosa por el músculo (Guyton, A. 1984, pp 1120-1143).

- Catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) favorecen la gluconeogénesis

Resumen. - La glucosa de nuestro cuerpo tiene varios orígenes; ya sea de los glúcidos (biosíntesis de glucosa) como la galactosa, fructosa, glucógeno hepático etc., o de sustancias no glucosídicos (constituye la verdadera gluconeogénesis) como son: el lactato (procedente de la glucólisis anaerobia muscular, del glóbulo rojo) del piruvato, de aminoácidos desaminados (alanina procedente del músculo) del glicerol (procedente de los triglicéridos) y de los intermediarios del ciclo del Krebs; siendo, el principal precursor el lactato. La formación de glucosa directamente de los ácidos grasos no es posible en lo humanos, pero si se logra en cambio, sintetizar glucosa a partir del glicerol. Cualquiera de los precursores anteriormente nombrados para la síntesis de glucosa, tiene que convertirse primero en metabolito de la vía glucolítica, como lo es la conversión del piruvato en glucosa 6 fosfato en el citosol, ya que las enzimas de la gluconeogénesis son citoplasmáticas excepto la piruvato carboxilasa que es mitocondrial. La gluconeogénesis se realiza en el hígado (90%) y en la corteza renal (10%), cuyos objetivos son: cubrir las necesidades de glucosa sobre todo en ejercicios y/o ayunos prolongados cuando no hay ingesta; ya que el glóbulo rojo, cerebro y músculo esquelético necesitan permanentemente glucosa en condiciones anaerobias; además, también la gluconeogénesis depura la sangre de productos metabólicos de otros tejidos como el lactato del glóbulo rojo, músculo etc.

Finalmente, es importante manifestar que la gluconeogénesis está regulada por varios factores como son: el aporte de los precursores por lo tejidos; la concertación e integridad de las enzimas y metabolitos que intervienen; de hormonas como corticoides, glucagon y adrenalina que aumentan la gluconeogénesis; y la insulina que la disminuye; concentración de ATP etc.

CAPÍTULO 13

Glucógeno: glucogenogénesis y glucogenolisis.

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 13**



**GLUCÓGENO: GLUCOGENOGÉNESIS Y
GLUCOGENOLISIS**



Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es glucógeno, donde se almacena y como está estructurado.
- Que función cumple el glucógeno hepático y el muscular.
- Cuál es la cantidad o reservorio de glucógeno hepático y muscular.
- Que es la glucogenogénesis.
- Cuáles son los pasos o procesos que intervienen en la glucogenogénesis.
- Que tipos de enlaces o uniones tiene las moléculas de glucosa.
- Cuáles son los alimentadores de la glucogenogénesis.
- En que consiste la glucogenolisis.
- Cuáles son los pasos o procesos que interviene en la glucogenolisis.
- Regulación glucogenolisis y glucogenogénesis.

Introducción y aplicación clínica. -El glucógeno es un polisacárido de reserva energética; se almacena en el hígado y en los músculos; además, pueden encontrarse pequeñas cantidades de glucógeno en las células neuroglías o células glías. Cuando el organismo o la célula requieren de un aporte energético de emergencia, como en los casos de tensión o alerta, el glucógeno se degrada nuevamente a glucosa; y de esta manera, la glucosa queda disponible en la sangre para el metabolismo energético. En el hígado la

conversión del glucógeno en glucosa libre en sangre está regulada por la acción de dos hormonas con efectos contrarios como son el glucagon y la insulina. El organismo requiere diariamente aproximadamente 200 gramos de glucosa, de los cuales el eritrocito y el cerebro consumen un 80%; pero como la cantidad de glucosa presente en el líquido extracelular (glicemia) es de aproximadamente 10 gramos, el faltante (190 gramos) lo provee el glucógeno y la gluconeogénesis.

NECESIDADES DE GLUCOSA EN ADULTO EN 24 HORAS: 200 G	
Glicemia aporta	10 g
Glucógeno y gluconeogénesis aporta	190 g

Así, durante las comidas, la glicemia se la obtiene de los alimentos como es lógico y el exceso se convierte en glucógeno durante 2-3 horas; luego, en los estados interprandiales la glicemia se mantiene gracias al glucógeno y en los ayunos nocturnos (en donde se puede agotar el glucógeno hepático y para prevenir estados de hipoglicemia) interviene la gluconeogénesis; ya que niveles de glicemia por debajo de 70 mg/dl ya es una alarma, por debajo de 60 mg/dl ya es clínicamente significativa y por debajo de 40 mg/dl pueden provocar coma hipoglicémico e incluso la muerte. Por lo tanto, el glucógeno hepático es la principal fuente de glucosa sanguínea sobre todo entre comidas y el glucógeno

muscular en cambio, sirve para aportar energía exclusivamente para el trabajo muscular.

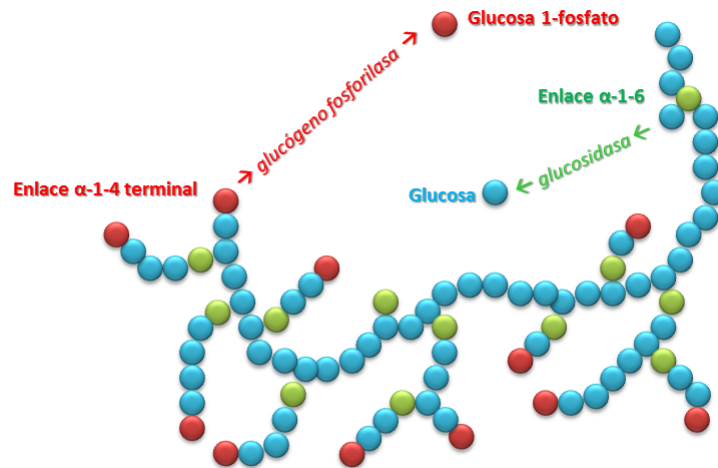
El glucógeno se encuentra sobretodo en el hígado y músculos. Aunque el contenido de glucógeno en hígado es mayor que el muscular, dado que la masa muscular del cuerpo es bastante mayor que la del hígado, alrededor de tres cuartas partes del glucógeno corporal total están en el músculo; es decir 250-280 gramos aproximadamente y $\frac{1}{4}$ corresponde al hígado; es decir, 90-120 gramos aproximadamente, luego de 12-18 horas de ayuno aproximadamente el glucógeno hepático está agotado casi en su totalidad;

GLUCÓGENO TOTAL: 340-400G.			
	peso	glucógeno	
Hepático	1800g promedio	90-120 g	6-7 %
muscular	35kg promedio	250-280 g	< 1 %
Glucógeno total		340-400g.	

En cambio, cuando la persona queda exhausta tras realizar un fuerte ejercicio, el glucógeno muscular queda agotado totalmente (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, pp. 157-158), en estas circunstancias interviene también la fosfocreatina en ejercicio extremo, pero

su acción es fugaz, ya que dura menos de 10 segundos, siendo regenerado permanentemente.

Concepto. – son polímeros de cadenas ramificadas de glucosa; es decir, que son macromoléculas formadas por moléculas de glucosa (Merlini, L. 2014).



https://3.bp.blogspot.com/-RGFvtJkKxIg/VQ_n7Y5w38I/AAAAAAAAAnQ/1BF8jc7KxjA/s1600/glicogeno_digestion.png

Es el material de reserva energético que está depositado especialmente en hígado y músculo, es un polisacárido ramificado que sirve de reserva de monosacáridos. Estas ramificaciones, permiten que sus moléculas de glucosa sean fácilmente desprendidas y de rápida disponibilidad para cumplir sus dos funciones que son:

1.-que el músculo pueda oxidar la glucosa y producir la energía necesaria para su actividad.

2.-que el hígado pueda liberar esas unidades de glucosa hacia la sangre y así, conservar la glicemia en valores normales, especialmente en los periodos interprandiales, de ayuno; así, como el ejercicio sostenido.

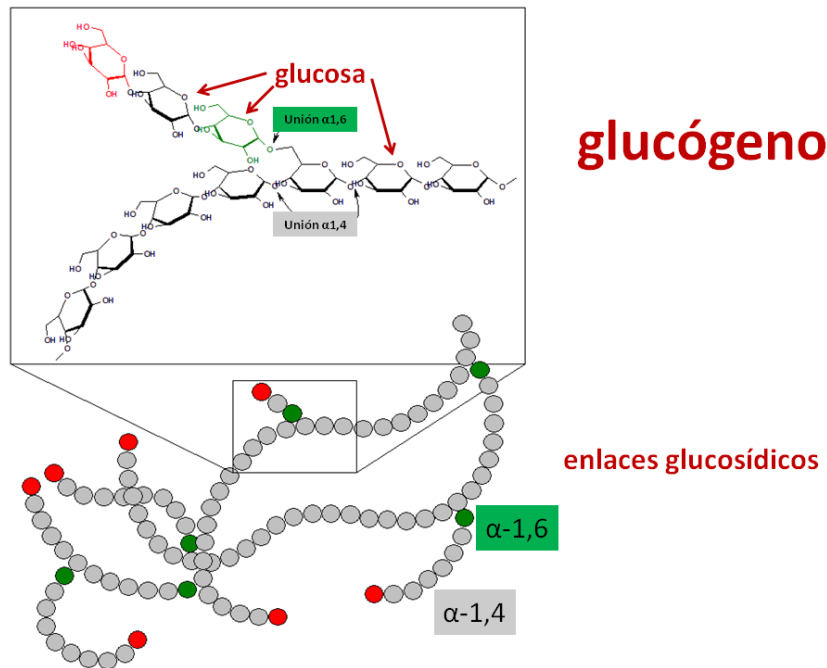
Todos los días y de manera normal, la

ingesta de glúcidos y los provenientes de la gluconeogénesis, permiten no solamente oxidar a los monosacáridos para utilizar su energía; sino, que la glucosa se la puede almacenar principalmente en el hígado y en músculo en forma de glucógeno; reservas que permitirá en caso de ayunos prolongados, aportar glucosa para mantener la glicemia en valores normales y de allí, aportar glucosa a todas las células del cuerpo humano; en cambio, el glucógeno muscular se lo utiliza exclusivamente para la actividad muscular; es decir, se lo utiliza como material de reserva para el ejercicio. Por lo tanto, cuando de ingieren glúcidos en exceso, primeramente, se recuperan las reservas de glucógeno; y el excedente se transforma en triglicéridos, almacenándose

en el tejido celular subcutáneo.

La energía en general se encuentra almacenada como triglicéridos en el tejido adiposo y muscular; los glúcidos se almacenan como glucógeno en el hígado y músculo y finalmente las proteínas se

almacenan en el tejido muscular; así, por ejemplo, un adulto de 70 kg de peso contiene unos 9 kg grasa; de glucógeno hepático y muscular unos 340-400 gramos y proteínas unos 11 kg.



<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0d/Glycogen.png/468px-Glycogen.png>

Adulto de 70 kg de peso	
Grasas	9 kg
Glucógeno hepático y muscular	340-400 g.
Proteínas	11kg

De allí, se deduce que la cantidad de glucógeno es limitada; en los deportistas según la intensidad y duración de la actividad física se emplea a los glúcidos y/o grasas como fuente de energía.

Por lo tanto, mientras más suave y prolongado es la actividad física (trotar,

caminar) más grasa requiere nuestro cuerpo como fuente de energía, pero cuando es más intenso el ejercicio, es mucho más importante la necesidad del glucógeno; es decir a mayor cantidad de glucógeno en el músculo, mayor resistencia y mejor rendimiento deportivo (Marcuño, S. 2013).

Tipo de actividad	Fuente de energía
Trotar, caminar y similares	Grasas. lipólisis
Alto rendimiento, correr muy rápido y similares	Glucógeno. glucogenólisis

Estructura del Glucógeno. - Está formada por varias cadenas que contienen de 12 a 18 unidades de glucosa, formadas por enlaces glucosídicos alfa 1,4; uno de los extremos de esta cadena se une a la siguiente cadena mediante un enlace alfa-1,6-glucosídico.

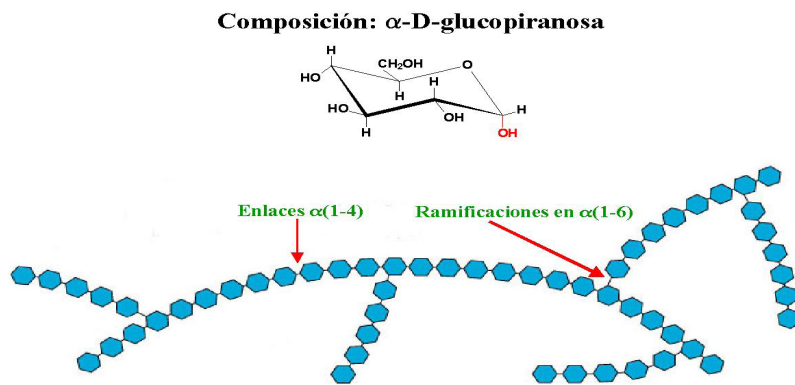
Una sola molécula de glucógeno puede contener más de 120.000 monómeros de glucosa.

La importancia de que el glucógeno sea

una molécula tan ramificada es debido a que:

1. La ramificación aumenta su solubilidad.
2. La ramificación permite la abundancia de residuos de glucosa no reductores que van a ser los lugares de unión de las enzimas glucógeno fosforilasa y glucógeno sintetasa; es decir, las ramificaciones facilitan, tanto la velocidad de síntesis como la degradación del glucógeno.

Estructura general del glucógeno

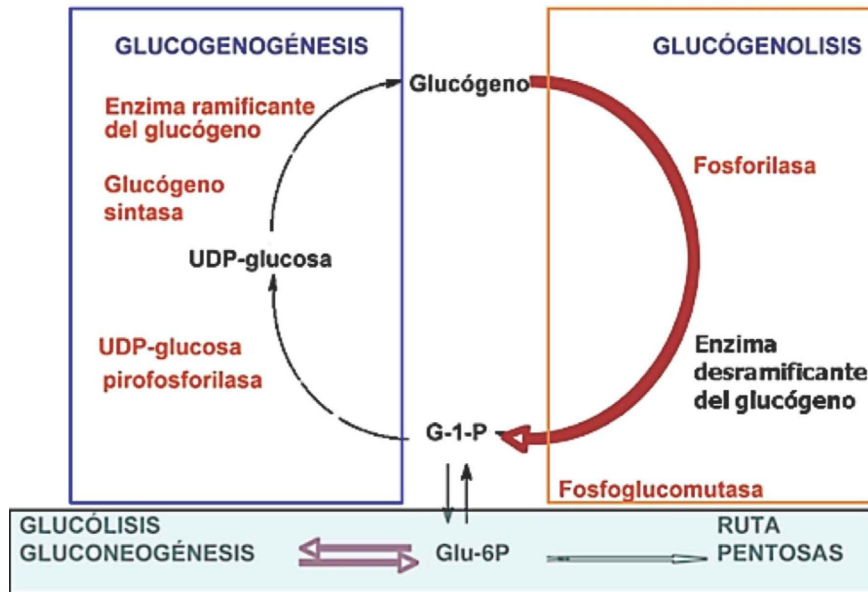


<https://www.ecured.cu/images/b/bl/Glucogeno1.jpg>

Por lo tanto, está compuesto por glúcidos y una proteína (glucogenina); la cantidad de reserva de glucógeno hepático se termina en 12-18 horas de ayuno; aun en reposo, porque hay consumo constantemente glucosa por los órganos (eritrocito, cerebro, riñón, corazón, músculo etc.), o en menor tiempo dependiendo del tipo de actividad.

El glucógeno posee uniones o enlaces glucosídicos alfa 1.4 que son las encargadas

de unir una molécula de glucosa con otra y de esta manera, formar cadenas lineales, acción realizada por el enzima glucógeno sintetasa; pero también el glucógeno posee uniones glucosídicos alfa 1.6, que son aquellas, que se encargan de formar o crear nuevas ramas a partir de otra rama por acción de la enzima ramificante (Menoscal, A. 2012, p. 154).

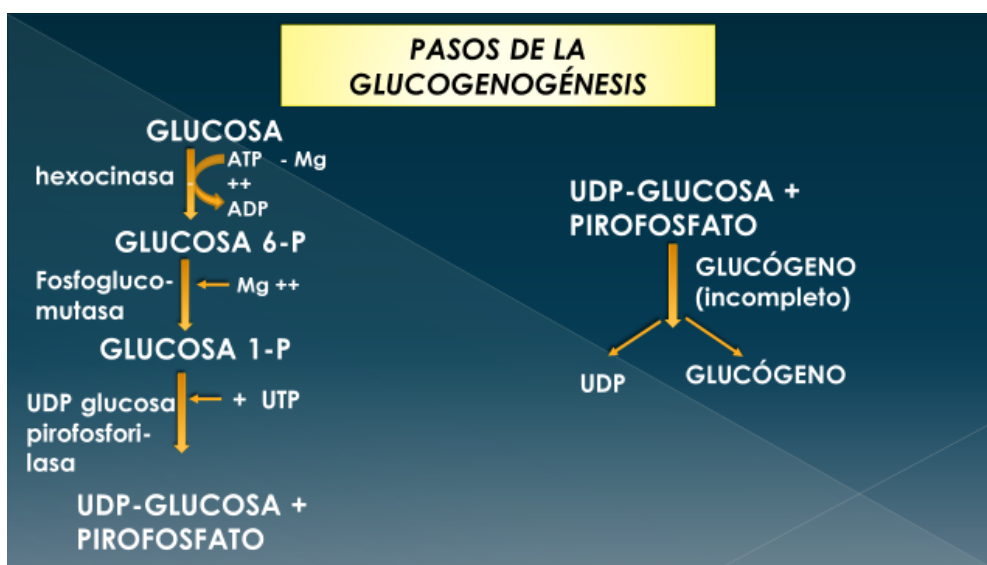


https://rdv-files.nyc3.cdn.digitaloceanspaces.com/pub/html/files_html/3/3/4/000833344.jpg

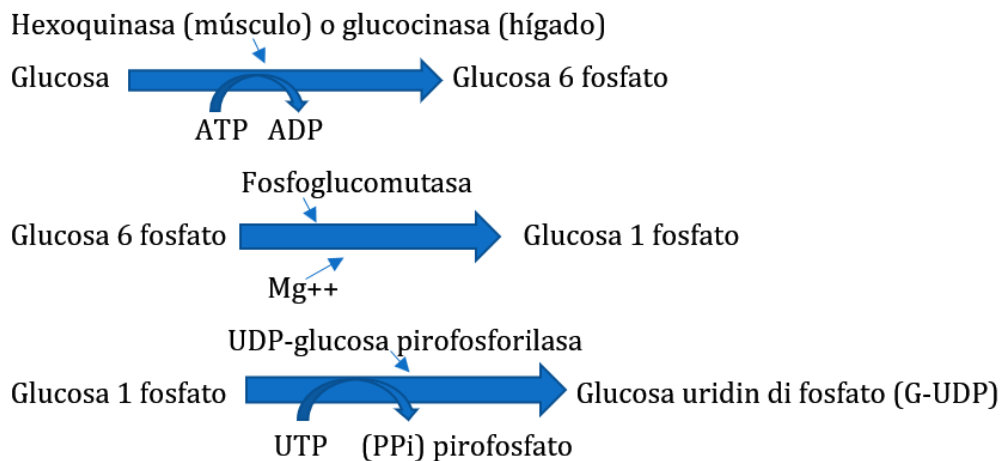
Glucogenogénesis (glucogénesis). – Proceso de biosíntesis de glucógeno, se realiza principalmente en el hígado, tejido muscular y en menor proporción en los demás tejidos.

1) fase de formación del precursor. – cuando comemos o ingerimos glúcidos, la insulina activa la síntesis de glucógeno; así, la glucosa de esta manera pasa al interior del hepatocito y miocito y es fosforilada por

la enzima hexoquinasa (para el músculo y otros tejidos) o la enzima glucocinasa o hexoquinasa IV (hígado) formando glucosa 6 fosfato; luego, esta G6P por acción de la enzima fosfoglucomutasa se transforma en glucosa 1 fosfato; luego, esta G1P por acción de la enzima UDP-glucosa pirofosforilasa se convierte en glucosa uridin di fosfato (G-UDP) que es nuestro precursor.



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019.



De esta manera, obtenemos el precursor (G-UDP) que es la donadora de glucosa, separándose en sus componentes: la glucosa que se va unificando para formar ramas lineales y el uridin di fosfato, que queda libre para repetir el ciclo.

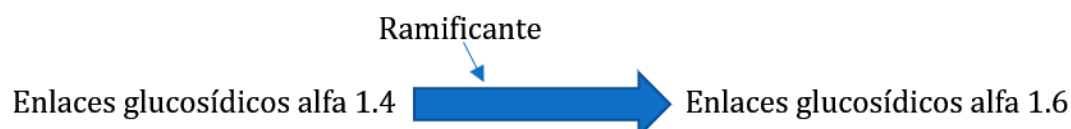
2) fase o de polimerización. - en esta etapa o fase, la enzima glucógeno sintasa se encarga de polimerizar, uniendo miles de moléculas de glucosa a través de enlaces glucosídicos alfa 1.4. Pero antes de esto, la enzima glucógena sintasa para poder actuar, necesita de un cebador; es decir, de un extremo no

reductor de glucógeno; por lo tanto, la enzima glucógena sintasa necesita de una rama previa de glucógeno para poder actuar (glucógeno preexistente). Pero en caso de no existir ese glucógeno preexistente, interviene la hormona o proteína glucogenina, la misma que es capaz de sintetizar cadenas de 4-8 residuos de glucosa con enlaces glucosídicos alfa 1.4 a partir de nada (segmento iniciador o cebador); de esta manera, obtenemos el inicio necesario para la acción de la enzima glucógeno sintasa.



3) fase o de ramificación del glucógeno. - esta acción es realizada por la enzima Ramificante de glucógeno, acumulando

glucosa a través de enlaces glucosídicos alfa 1.6



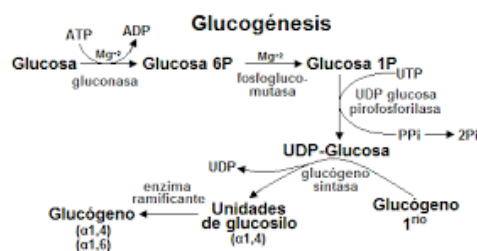


Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

La enzima glucógeno sintetasa (la del tipo a, activa o desfosforilada y la del tipo b, inactiva o fosforilada), es la que regula la velocidad de la glucogenogénesis; y su acción es estimulada por la insulina y la baja cantidad de glucógeno existente; la acción de esta enzima es inhibida por el glucagon

y la adrenalina (Menoscal, A. 2012, p. 157).

Para que el glucógeno no tenga una estructura lineal si no ramificada, interviene otra enzima llamada enzima Ramificante. Con la ramificación del glucógeno se logra: aumentar su solubilidad, aumentar su síntesis y aumentar su degradación.



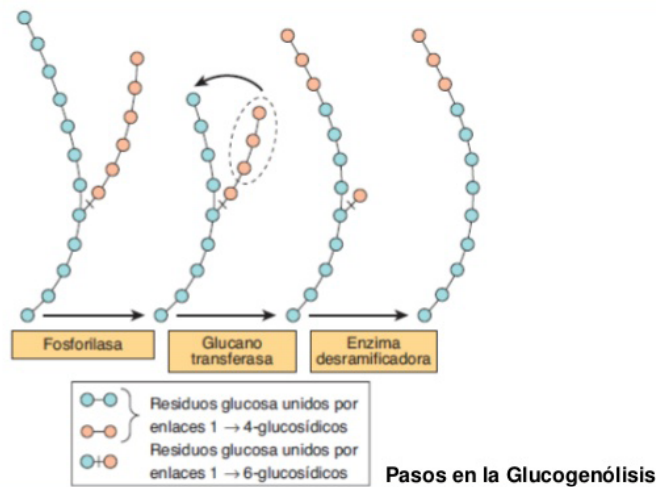
<https://gbccvquimica.files.wordpress.com/2015/05/descarga.png?w=640>

Glucogenolisis. – “es la remoción de un monómero de glucosa desde una molécula de glucógeno en estado de hipoglicemia” (Merlini, C. 2014).

“Es un proceso de degradación del glucógeno, tanto, hepático como muscular

a glucosa 6 fosfatos y glucosa libre; proceso realizado en el citoplasma y activado por el glucagon a nivel hepático y por la adrenalina a nivel muscular e inactivado por la insulina” (Eficiencia. 2017).

METABOLISMO DEL GLUCÓGENO



<https://image.slidesharecdn.com/tema9metabolismodelglucogeno-161228142722/95/metabolismo-del-glucogeno-9-638.jpg?cb=1482935353>

Pasos:

1.- el glucógeno se convierte en dos cosas: en glucosa 1 fosfato y en enlaces ramificados alfa 1.6, por acción de la enzima glucógeno fosforilasa; es decir, que esta enzima rompe los enlaces alfa 1.4; pero no puede romper los enlaces alfa 1.6.

2.- los enlaces alfa 1.6 se convierten en glucosa por acción de la enzima desramificante o desramificante de glucógeno; es decir, que elimina las ramificaciones por enlaces 1.6 glucosídicos.

3.- En cambio, no sucede lo mismo con la glucosa 1 fosfato. Así, la glucosa 1 fosfato se convierte en glucosa 6 fosfato., por acción de la enzima fosfoglucomutasa.

4.- La glucosa 6 fosfato., puede pasar directamente a la glucólisis. Pero si el organismo necesita mejorar la glicemia; entonces, esta glucosa 6 fosfato se convierte en glucosa + Pi (fósforo inorgánico) por acción de la enzima glucosa 6 fosfatasa

(enzima que es exclusiva del hígado); de esta manera, se obtiene glucosa libre, la cual puede salir de la célula sin problema y mejorar el estado de hipoglicemia. De allí, que es el hígado el que ayuda en estado hipoglicémico y no el músculo.

Las deficiencias de estas enzimas pueden dar lugar a una serie de enfermedades raras llamadas glucogenosis; así, tenemos: La deficiencia de la enzima glucógeno fosforilasa produce a nivel muscular la enfermedad de Mcardle o enfermedad por almacenamiento de glucógeno V (con fuertes dolores musculares durante los ejercicios, calambres intensos, fatiga. Mioglobulinuria etc.); Su deficiencia a nivel hepático produce la enfermedad de Hers o glucogenosis tipo VI (niños con hepatomegalia, hipoglicemia, retraso en el crecimiento etc.). Glucogenosis tipo VII o enfermedad de Tarui por déficit de la enzima fosfofructoquinasa. La

deficiencia de la enzima glucosa 6 fosfatasa a nivel hepático produce la enfermedad de Von Gierke o glucogenosis tipo I (los recién nacidos y los niños presentan hepatomegalia, insuficiencia respiratoria, cetoacidosis y convulsiones por hipoglicemias severas). La deficiencia de la enzima desramificante o alfa 1.6 glucosidasa produce la enfermedad de Cori o glucogenosis tipo III, existe acumulación de glucógeno en hígado y músculo, produciendo hipoglicemia e intolerancia al ejercicio. Glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe, por defectos en los enlaces alfa 1.4 glucosidasa, provocando cardiomegalia e insuficiencia cardiaca por el acúmulo de glucógeno en el corazón.

Regulación de la síntesis y de la degradación del glucógeno. - El glucógeno hepático y el muscular en un hombre adulto joven es de: 340-400 gramos aproximadamente, de los cuales al muscular corresponde unos 250-280 gramos y al hepático unos 90-120; a esto le sumamos 10 gramos del líquido extracelular; es decir,

lo que corresponde a la glicemia.

La regulación de la síntesis y la degradación del glucógeno hepático, están condicionada a la activación o inactivación de las enzimas claves de cada proceso. Así, la enzima glucógeno sintetasa es clave reguladora de la síntesis de glucógeno, dependiendo a su vez, de factores celulares locales o de la presencia de hormonas. Existen de dos formas:

a) Glucógeno sintetasa activa desfosforilada. - se activa independiente de G6P

b) Glucógeno sintetasa inactiva fosforilada. - puede ser activada con altas concentraciones de G6P.

Estas dos formas de enzimas son interconvertibles por enzimas con actividades opuestas. En cambio, la enzima glucógeno fosforilasa o simplemente fosforilasa, es clave en la regulación de la glucogenólisis, siendo diferente en el hígado como en el músculo.



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Control de la glucogenólisis - glucogenogénesis.

Estos dos procesos metabólicos, son muy importantes para el mantenimiento normal de la glicemia, en donde intervienen algunos factores; así, la glucogenólisis es estimulada por la inanición, el ejercicio, estado de hipoglicemia, algunas hormonas como la adrenalina (músculo), glucagon (hígado) y el enzima glucógeno fosforilasa; en cambio, en la estimulación de la glucogenogénesis

interviene la insulina, obesidad, sedentarismo, también participa el enzima glucógeno sintasa.

Alimentadores de la glucogenogénesis.

La materia prima para que se pueda sintetizar el glucógeno; en el caso del glucógeno muscular proviene de la glucosa sanguínea y la del glucógeno hepático proviene de la glicemia de los alimentos.

Resumen. Es un material de reserva energética depositado principalmente en el hígado y músculo; pero también en el corazón, cerebro, riñón, piel y en todas las células. Este polisacárido se deposita con mucha facilidad; y el músculo lo oxida para obtener su propia energía. El hígado en cambio, lo utiliza para mantener la glicemia en valores normales; y de esta manera, las células del organismo pueden obtener energía a partir de la glucosa sanguínea.

Está constituido por glucosa y proteína (glucogenina); su estructura contiene más de 30 000 moléculas de glucosa; con más de 2000 ramas cada una con 15-18 moléculas de glucosa, en una cantidad aproximada de entre 90-120 gramos a nivel hepático y de 250-280 gramos a nivel muscular; de allí, que con 12-18 horas y en algunas ocasiones hasta 24 horas de ayuno prolongado se termine el glucógeno hepático, aun estando en completo reposo, debido, a que los órganos del cuerpo humano siguen funcionando, lo que conlleva al consumo de energía. En su regulación interviene varios factores entre ellos tenemos: La inanición, el ejercicio, la hipoglicemia, las hormonas como el glucagon, adrenalina y corticoides; enzimas como la, glucógeno fosforilasa; que van a estimular la Glucogenólisis y, por lo tanto, aumentando la glicemia. Por otra parte, con efecto totalmente contrario tenemos a la insulina, el estado h́iper glicémico y al enzima glucógeno sintetasa; factores que estimulan a la glucogenogénesis y, por lo tanto, al aumento del glucógeno.

Glucogenogénesis.- es un proceso que se realiza principalmente a nivel hepático y muscular; en donde la glucosa es convertida en glucosa 6 fosfato por la enzima hexocinasa (músculo) y glucocinasa (hígado); luego la glucosa 6 fosfato se convierte en glucosa 1 fosfato; esta por acción de la UDP glucosa al reaccionar con el UTP, forma UDP glucosa; luego el UDP glucosa se separa en sus dos componentes: la glucosa que se traslada al extremo de la cadena de glucógeno y el UDP que queda libre para volver a intervenir en el proceso; finalmente el glucógeno se ramifica.

Glucogenólisis. – es un proceso inverso al anterior, más corto desde luego; y se realiza principalmente en el hígado; así, al desprenderse una molécula de glucosa de una de sus ramas por acción de la enzima fosforilasa se forma glucosa fosfato; luego esta se convierte en glucosa 6 fosfato (que es metabolito de la vía glucolítica), esta se convierte en glucosa por acción de la glucosa 6 fosfatasa, proceso que solo ocurre a nivel hepático y renal.

CAPÍTULO 14

Química de los lípidos: clasificación, ácidos grasos. Metabolismo de los lípidos: digestión y absorción

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

BIOQUÍMICA
TEMA 14 → **QUÍMICA DE LOS LÍPIDOS: CLASIFICACIÓN, ÁCIDOS GRASOS.**
METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS: DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN



The image block contains a collage of scientific and medical illustrations. On the left is a photograph of a modern building with the text 'FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS' visible. To the right is a composite of various scientific images: a DNA double helix, a chemical structure of a molecule, a globe, a petri dish with a culture, and several pieces of laboratory glassware like beakers and flasks.

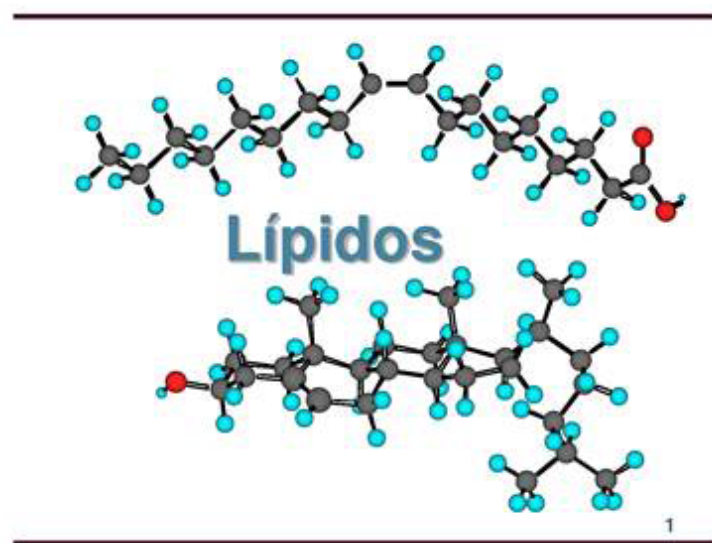
Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de:

- Que son los lípidos y sus funciones.
- Cuáles son sus características físicas y químicas.
- Como se clasifican.
- Que son los ácidos grasos, ejemplos.
- Que son los ácidos grasos saturados, ejemplos.
- Que son los ácidos grasos insaturados, mono y polinsaturados, ejemplos.
- Que son los ácidos grasos CIS y TRANS. Ejemplos.
- Que son los lípidos simples: glicéridos y ceras.
- Que son los lípidos complejos: fosfolípidos, glucolípidos, lipoproteínas etc.
- Cuál es su importancia médica.

Introducción y aplicación clínica. - Los lípidos son compuestos que están ampliamente distribuido en el reino animal y vegetal. Constituyen un grupo heterogéneos de biomoléculas que tiene en común, de ser todas en parte o totalmente hidrofóbicas; es decir, insolvente en compuestos polares como el agua y; por lo tanto, serán lipofílicas; es decir, solubles a disolventes apolares (cloroformo, éter, cetona, alcohol, benceno).

De allí, que algunos lípidos son anfipáticos (doble afinidad); es decir, tienen una parte polar y una apolar. Por lo tanto, se trata de un grupo de compuestos que tienen grandes diferencias entre sí en su estructura química, pero que comparte características de solubilidad. Los lípidos se encuentran principalmente en tres compartimentos del cuerpo como son: el tejido adiposo, plasma y membranas celulares.



https://cr.tiching.com/uploads/contents/2016/06/01/749621_1464765858.jpg

Son compuestos formados por carbono, hidrógeno y oxígeno igual que los glúcidos, pero la cantidad de oxígeno es muy pequeña; lo cual indica que tienen pocos extremos polares, por lo tanto, se disolverá mal en el agua y en cualquier otro disolvente polar. Pero en cambio, son solventes muy buenos en compuestos apolares. Por ejemplo, cuando se quita el esmalte de las uñas, se lo hace con cetona y no con agua (un profesor.com). Los átomos de oxígenos son características de grupos funcionales hidrofílicos; por lo tanto, si tenemos lípidos con poco oxígeno, estos serán hidrofóbicos.

Algunos lípidos tienen características anfipáticas; es decir, tienen cierta afinidad con el agua sobre todo los AG de cadena corta (acetato, propionato, butirato), cuerpos cetónicos, colesterol en menor proporción.

Son sustancias que no requieren de agua para almacenarse en los tejidos. La concentración de grasa en los tejidos es variable; así, es muy abundante en el tejido adiposo, en las glándulas que secretan hormonas de naturaleza lipídica y en el sistema nervioso. Corresponde en la composición química en un adulto normal de 70 kg, al 14% (9kg). A los lípidos le

Propiedades físicas y químicas de los lípidos:

Físicas:

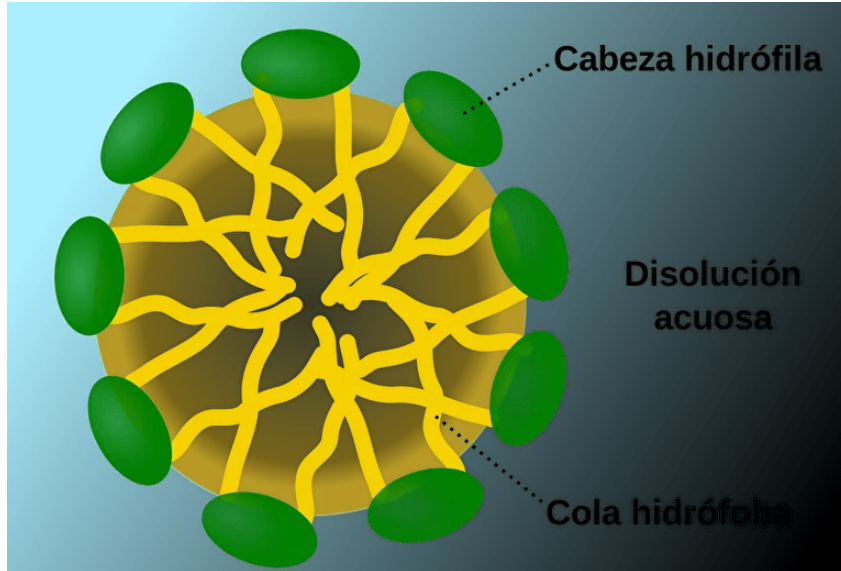
1. Insolubles al agua. - porque tienen pocas moléculas de oxígeno; por tal razón, existen muy pocos átomos que sean electronegativos; de manera, que las moléculas de agua que están alrededor de las moléculas de lípidos no pueden establecer puentes de hidrógeno con átomos electronegativos porque no los hay. Por este motivo los lípidos son hidrofóbicos, con excepción de los lípidos que son muy pequeños (4-6 AG).

2. Anfipáticos. - esto se explica, porque tienen doble características a la vez; tienen una parte polar (hidrofílica) y una parte apolar (hidrofóbica). De allí, que la parte apolar siempre se esconderá del agua y la parte polar estará en contacto con el agua. Así, por ejemplo, si se vierte una gota de aceite en un vaso con agua, todos los extremos polares entraran en contacto y sus colas (apolar) recogida dentro del extremo polar.

3. Punto de fusión. - hace referencia al nivel de temperatura en que una sustancia pasa del estado sólido al estado líquido; siendo el punto de fusión de los lípidos variable y depende de dos factores: de si la cadena hidrocarbonada es saturada o insaturada. Si es saturada, el punto de fusión será más alto, porque se necesita más energía

o temperatura para destruir este tipo de lípido, porque son más rígidos; en cambio, si existen dobles ligaduras la estructura es más fácil descomponerla; por lo tanto, los lípidos saturados tienen un punto de fusión más alto que los insaturados; de allí, que las mantequillas son más sólidas a temperatura ambiente, mientras que los aceites vegetales son más líquidos. El otro factor que interviene sobre el punto de fusión de los lípidos es el largo de la cadena hidrocarbonada del ácido graso (AG). Una cadena muy larga requiere más energía o temperatura para romper el lípido; por lo tanto, el punto de fusión de un ácido graso largo es más alta que el lípido más corto (un profesor.com).

4. Formación de micelas. - los lípidos en disolución acuosa forman micelas, tal como lo podemos ver en la membrana celular. Las micelas hacen referencia a la estructura cuando hablamos de la característica anfipáticas; por lo tanto, las micelas de la estructura anfipáticas lo podemos ver cuando se vierte una gota de aceite en un vaso con agua, en donde los extremos polares entran en contacto con el agua, mientras el extremo apolar se esconde o se recoge dentro del extremo polar formando de esta manera micelas.



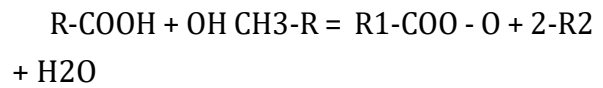
https://www.lifeder.com/wp-content/uploads/2020/03/Micelle_scheme-es-1280x720.jpg

Químicas: aquí tenemos dos propiedades químicas que son:

Esterificación. - se presente cuando un ácido graso se une a un alcohol para formar

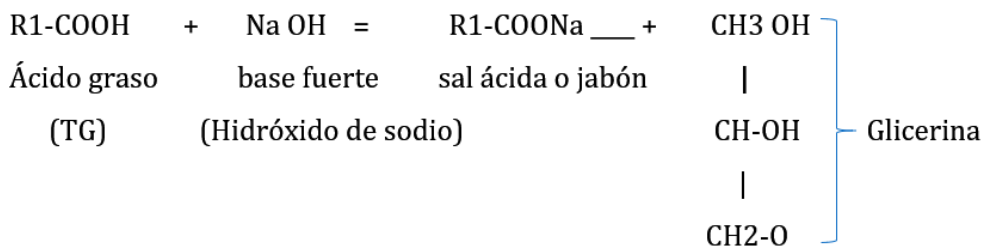
Saponificación. - esto se produce cuando un ácido graso reacciona con una base fuerte ya sea potásica o sódica formando una sal ácida que es el jabón, desprendiendo glicerina; por lo tanto, un jabón presentará

éter, desprendiendo una molécula de agua.



Ácido graso alcohol éster agua

una zona liposoluble formada por el ácido graso y otra hidrosoluble representada por los iones de sodio; de allí, que el jabón puede disolver la grasas en el agua.



Por lo tanto, el término jabón proviene del latín SAPON; es decir, saponificar es convertir un jabón, para ello se requiere de un lípido que contenga ácido graso como el triglicérido, el cual reacciona con sustancias alcalina como el hidróxido de sodio (Na OH) formando de esta manera el jabón + Na y

glicerina.

Funciones de los lípidos. – los lípidos cumplen en el cuerpo humano varias funciones importantes y elementales como son:

1. de reserva energética. - debido a que contiene moléculas con alto poder energético

como los triglicéridos; de allí, que un gramo de grasa aporta 9 kcal, en comparación con un gramo de glúcido o de proteínas que producen aproximadamente 4 kcal; es decir, menos de la mitad.

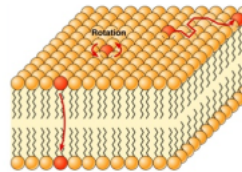
2. función estructural. - como ya es conocido, los lípidos forman parte de las membranas biológicas como las membranas citoplasmáticas en donde constituyen la doble capa fosfolipídica.


3. función aislante protectora o aislante

térmica. - hace referencia al poder aislante y protector del tejido celular subcutáneo que todos poseemos, un ejemplo más grande al respecto sería el Tejido celular subcutáneo de las focas, las ceras de las plumas de las aves que cumplen funciones impermeabilizadoras, las grasas de las palmas de las manos que nos protegen de golpes o lesiones en músculos o huesos de las manos.

FUNCIONES DE LOS LÍPIDOS

1. **Combustible.** - Son importantes portadores de energía en la alimentación
2. **Material estructural.** - Algunos lípidos anfipáticos son utilizados en la célula para la formación de la membrana.
3. **Material aislante.** - Los lípidos son materiales aislantes excelentes.
4. **Funciones especiales.** - Los esteroides, los eicosanoides y algunos metabolitos de los fosfolípidos funcionan como señales.



Koolman, J., & Röhm, K.-H. (2012). *Bioquímica Humana*. Madrid: Medica Panamericana (4ta Edicion) 

(Pág. 36)

<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcRNLYoatDmLytGRu23-yGUctoIDY4DKeQgDHL-4twrPnvq0FBwRw&usqp=CAU>

4. función activa, reguladora u hormonal.
- función que cumplen los esteroides por ejemplo.

5. función digestivas. - realizadas por los ácidos biliares

6. función coenzimática o biocatalizadora.
- las que cumplen las vitaminas liposolubles como son las A, D, E, K.

7. función de mediadores químicos. - como las que realizan las prostaglandinas (eficiencia).

Clasificación de los lípidos. - existen variadas clasificaciones de los lípidos, en esta

oportunidad, realizaremos una que incluya a la mayoría de ellos y que permita estudiarlos de mejor manera:

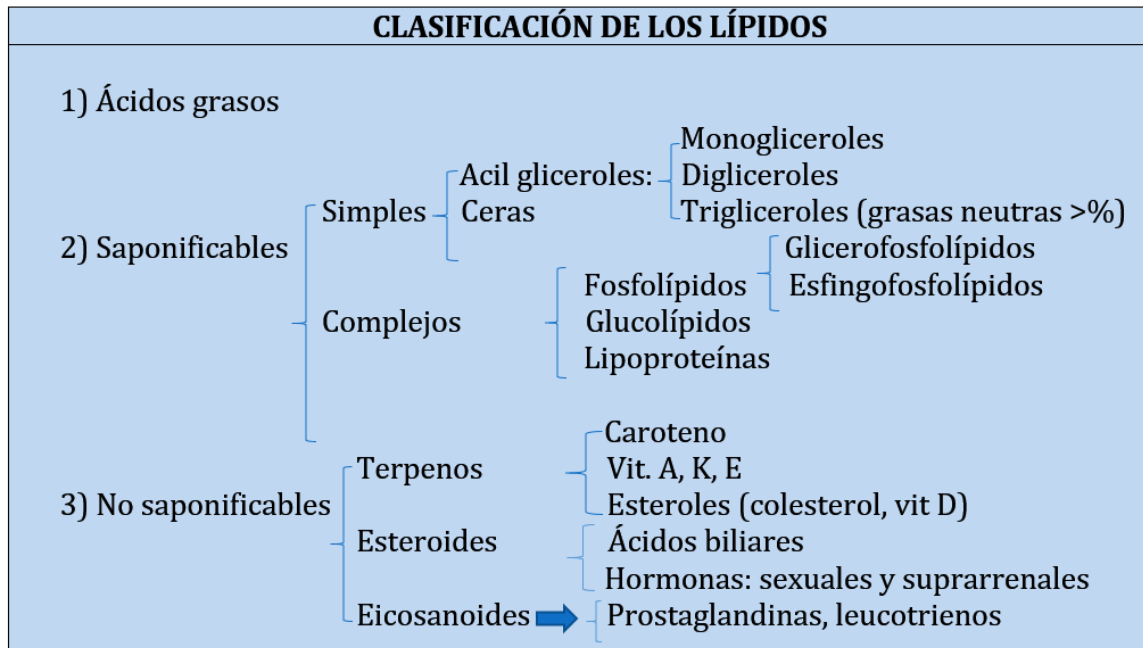
1) ácidos grasos. - son los lípidos más simples. Estructuralmente son ácidos carboxílicos (COOH) unido con una larga cola hidrocarbonada alifática, por ejemplo, el ácido palmítico (AG: 16C)

2) saponificables. - son aquellos que contiene ácidos grasos y; por lo tanto, pueden formar jabón; estos pueden ser simples o complejo. Los simples son los que tienen en su composición C, H, O; los complejos, son los que tiene en su composición además de

C, H y O, otros elementos como N, P, S, algunos glúcidos y proteínas.

3) no saponificables o insaponificables. –también llamadas sustancias asociadas a los lípidos por algunos autores, son aquellos

que no contiene ácidos grasos en su composición; por lo tanto, no pueden formar jabón. Aquí, se incluyen muchas sustancias de muy variada naturales.



Fuente. Autor

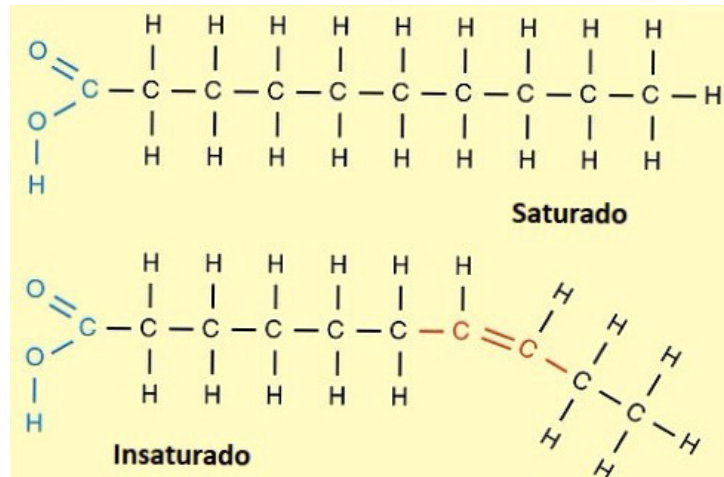
Además, en base a si son fragmentados o no por el agua, se dividen en dos grupos.

Hidrolizables (Triglicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos y glucolípidos)

No hidrolizables (Col. Y esteroides).
Menoscal pág. 169

1.- Ácidos grasos. - constituyen el compuesto principal de la mayoría de los lípidos. Es la unidad estructural más simple que se obtiene de la descomposición de las grasas y aceites. Son estructuras que en mayor porcentaje aparecen formando parte de los diferentes lípidos. Químicamente son ácidos carboxílicos y una cola hidrocarbonada generalmente lineales; y son precisamente

esas dos características que le dan el carácter de anfipáticos (doble afinidad); por lo tanto, son biomoléculas con un grupo funcional carboxílicos en el primer carbono (COOH) y una cadena de carbono lineal con un grupo metilo en el último carbono (CH₃). La gran mayoría de los AG naturales tiene números pares de AG, debido a que en su biosíntesis los átomos de carbonos se van adicionando de dos en dos, hasta completar la cadena hidrocarbonada, sin olvidar que la mayoría de los AG tienen entre 12-24 átomos de carbonos, de ellos los principales tienen entre 16-20 carbonos. La mayoría de los AG se encuentran esterificados formando parte de las grasas y membranas celulares (Menoscal pág. 170)

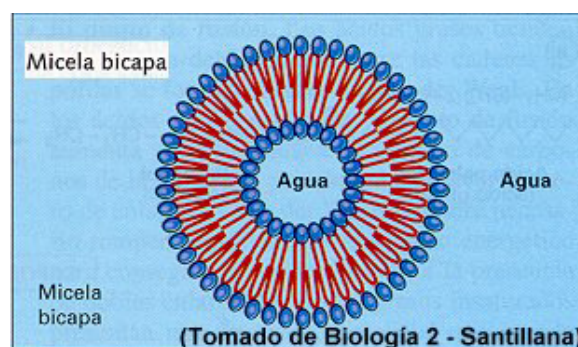


<https://www.acidosgrasos.net/wp-content/uploads/2018/03/acidos-grasos-saturados-e-insaturados.jpg>

Así, su estructura está constituida por una larga cadena de carbono (hidrocarbonada) llamada cola de dragón, la misma que no tiene oxígeno; por lo tanto, es apolar. La única parte del ácido graso que es polar es el ácido carboxílico llamada cabeza del dragón, (C=OOH), debido a este ácido, es que se llaman ácidos grasos. También lo podremos denominar ácidos mono-carboxílicos lineales.

Esto determina que en un medio acuoso, los ácidos grasos formen agrupaciones con una forma determinada llamadas MICELAS;

es decir, que los AG cuando están en contacto con el agua, sus cabezas o extremo polares estarán orientadas hacia el agua, mientras sus colas estarán orientadas hacia sí mismo, formando micelas mono capa; pero también puede ocurrir que en el interior del AG quede agua; en este caso, existirán dos capas de AG, en donde sus colas estarán orientadas hacia sí mismo, pero sus extremos polares lo estarán hacia el agua (MICELAS bicapas), lo cual constituye la base de las membranas biológicas.



<https://www.um.es/molecula/gralipi/mice2.jpg>

Clasificación de los ácidos grasos. - Los ácidos grasos se clasifican de tres maneras:

1) Por el número de carbono de sus cadenas

2) Por el grado de saturación y

3) Si son o no sintetizados por el organismo.

Por el número de carbono de sus cadenas se clasifican en: mediana cadena (7-12 C) y larga cadena (>12 C):

AG de cadena corta o volátiles (2-6 C),

CLASIFICACIÓN ÁCIDOS GRASOS



<https://booksmedicos.org/bioquimica-medica-alfredo-menoscal-ayon-4a-edicion/>

<https://booksmedicos.org/bioquimica-medica-alfredo-menoscal-ayon-4a-edicion/>

Los AG de cadena corta. - son sustancias producida por las bacterias intestinales (colon) al fermentar las fibras alimentarias (glúcidos no digeribles) y almidón resistente de la dieta, desde donde son absorbidos. Estos ácidos grasos de cadena corta sirven de fuente de energía para las células del colon, contribuyen a la consolidación de la mucosa protectora del intestino e influyen en la división celular; por lo tanto, estos ácidos grasos tienen efectos en la motilidad intestinal que influye en la salud; tienen efecto protector contra las enfermedades metabólicas y obesidad al reducir niveles de colesterol y glucosa; además, **tienen efectos antiinflamatorios sobre todo el butirato**, ayudando a las células inmunitarias; por lo tanto, ayudan a prevenir el cáncer colorectal al influir sobre la motilidad y sistema inmunitario; de allí, que tanto la flora bacteriana intestinal como la alimentación, contribuyen a mejorar nuestra salud. Entre estos ácidos grasos de cadena corta tenemos: al ácido acético, propiónico, isobutírico,

butírico, isovalérico, **caproico**. Estos productos los encontramos en el yogur que contiene **probiótico**, compuesto por bacterias vivas, ejerciendo acción beneficiosa ayudando a la flora intestinal (lactobacillus) para su buen funcionamiento. Los probióticos por lo tanto contienen organismo vivos como cepas de bacterias que se agregan a la flora bacteriana normal intestinal. Entre los probióticos están las fibras de la inulina y fruto oligosacáridos que los encontramos en raíces del ajo, cebollas, achicoria, espárrago, alcachofas etc. La fibra constituye la parte no digerible de los glúcidos, estas pueden ser fibras solubles e insolubles. Como fibras solubles tenemos a las pectinas, gomas, mucílago; las mismas que están presente en las frutas, legumbres y vegetales. Su consumo ayuda a disminuir y/o prevenir enfermedades cardiovasculares. En cambio, las fibras insolubles como la celulosa, hemicelulosa, lignina se encuentran en cereales, granos, legumbres y vegetales. Su consumo disminuye el colesterol LDL, disminuye la

agregación plaquetaria; por lo tanto, ejerce un efecto cardioprotector. No está de más, recordar que las fibras aumentan el peristaltismo intestinal y el bolo fecal;

reduciendo de esta manera, el tiempo de estancia de los cancerígenos; por lo tanto, la fibra es un protector del cáncer colon rectal.



<https://cuidemoselplaneta.org/wp-content/uploads/2019/02/Qu%C3%A9-son-los-probi%C3%B3ticos-y-prebi%C3%B3ticos-800x445.jpg>

Además, también contienen **Prebióticos**, que son aquellos compuestos que favorecen el crecimiento de las bacterias intestinales beneficiosas, no son absorbidas por el intestino delgado y posteriormente son fermentadas por las bacterias del colon produciendo ácido láctico y ácidos grasos de

cadena corta que son beneficioso para el funcionamiento del colon.

Los prebióticos por lo tanto, son fibras vegetales que favorecen el crecimiento de bacterias intestinales sanas; se las encuentran en verduras y frutas que contiene glúcidos complejos sobre todo.

PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS ¿CUÁL ES CUÁL?

ALIMENTOS PROBIÓTICOS: Son aquellos en los que existen microorganismos beneficiosos como lactobacilos, las bifidobacterias y las levaduras que ayudan a reforzar nuestro sistema inmunológico.	ALIMENTOS PREBIÓTICOS: Estimula el crecimiento en el colon de las bacterias beneficiosas. A diferencia de las bacterias vivas de los probióticos, los prebióticos son solamente sustancias, sin vida, que ayudan a nutrir las bacterias beneficiosas.
FUENTES NATURALES: La levadura de cerveza, yogurt natural, subproductos de la soja, chucrut (repollo agrio).	FUENTES NATURALES: Miel rábano, berro, cebolla, ajo, espárragos, alcachofas, soja y achicorias.

https://sanatorioparque.com/wp-content/uploads/2015/10/2015.10_02.jpg

Ácidos grasos de cadena media. - aquí encontramos como el mejor exponente a los

triglicéridos de cadena media (también hay los triglicéridos de cadena larga); cuyos

ácidos grasos, contiene entre 8-12 átomos de carbonos unido al glicerol. Estos AG se difunden pasivamente (sin consumo de energía) del trato intestinal al sistema portal sin sufrir ningún tipo de transformación, como ocurre con los AG de cadena larga; además, no requieren de sales biliares para su digestión. Estos AG de cadena media los encontramos en: aceite de palma de coco, las nueces del alcanforero; además, los AG que encontramos en los triglicéridos de

cadena media son el caprílico (C8:0), el cáprico (C10:0) y el Láurico (C12:0).

Ácidos grasos de cadena larga. -aquí encontramos a los AG saturados como el mirística (14:0); el palmítico (16:0); el esteárico (18:0), araquídico (C20). Así, como también tenemos a los insaturados como el oleico (18:1; 9), palmitoleico (C16:1; 9). Linoleico (18:2; 9,12). El linolénico (18:3; 9, 12,15). El araquidónico (20:4; 5, 8, 11,14).

NOMBRE COMUN	ABREVIATURA	PRESENCIA
Acético Propiónico Butírico Valérico Caproico	C2:0 C3:0 C4:0 C5:0 C6:0	Producto final del metabolismo de H. de C por los microorganismos del colon.
Caprílico Capricho	C8:0 C10:0	En pequeñas cantidades en muchas grasas
Láurico Mirístico	C12:0 C14:0	En los aceites de palma africana y de coco
Palmítico Esteárico	C16:0 C18:0	Muy comunes en las grasas vegetales y animales
Araquídico	C20:0	Aceite de maní

Fuente: autor

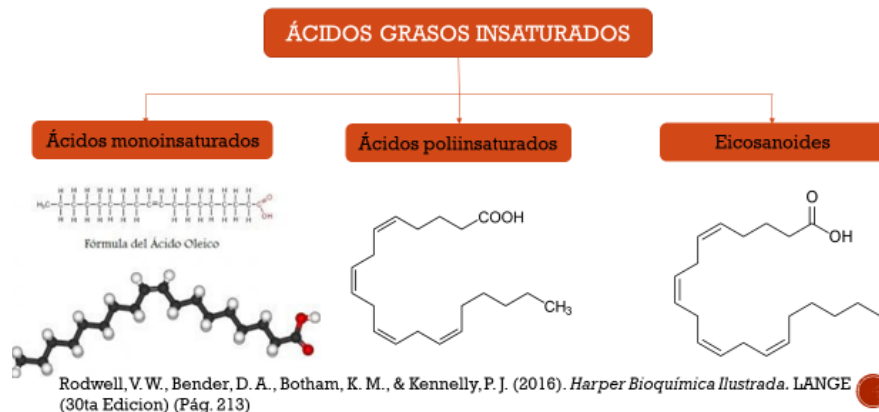
Por el grado de saturación se clasifican en:

Saturados. - su nombre se debe; a que cada átomo de carbono, sus cuatro valencias están saturadas; dos unidas a dos carbonos y dos unidades a hidrógeno; esto ocurre en todos los átomos de carbono de toda la cadena; es decir, que cada átomo de carbono está saturado de hidrógeno; por esta razón, son saturados. En estos ácidos saturados, sus cadenas hidrocarbonadas tienden a ser extendida o lineal, característica que les permite compactarse al unirse con otros AG saturados. Los principales son el palmítico

de 16 C, el esteárico de 18 C, que son muy comunes en grasas vegetales y animales; el araquídico de 20 C que se encuentra en el aceite de maní.

Son saturados cuando sus cadenas hidrocarbonadas no contienen dobles enlaces, tal como ocurre con el ácido palmítico (16 C), el cual se lo obtiene del aceite de la palma; recordando que los lípidos vegetales por lo general son líquidos y los de origen animal son sólido con sus excepciones.

ÁCIDOS GRASOS



<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/cf/Arachidons%C3%A4ure2.svg/1200px-Arachidons%C3%A4ure2.svg.png>

https://www.edualimentaria.com/images/grasas/acido_graso_monoinsaturado.jpg

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/44/Arachidonic_acid.svg/1200px-Arachidonic_acid.svg.png

Por no tener estos dobles enlaces o codos pueden compactarse varias moléculas de AG (enlaces de hidrógeno y fuerza de Van Der

Waals) transformándose en una sustancia sólida a temperatura ambiente, característica de las grasas y sebos.

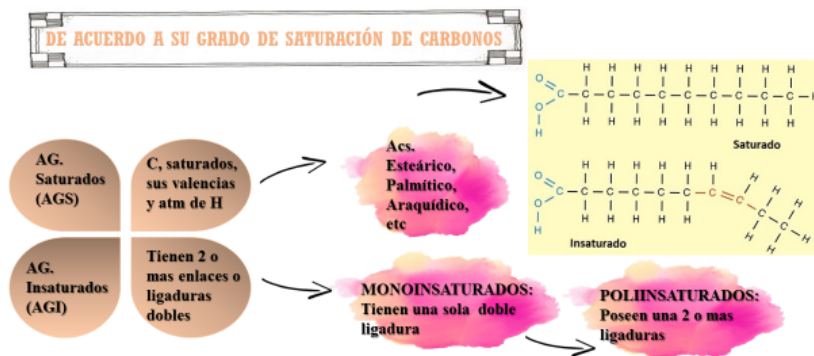
ÁCIDOS GRASOS SATURADO				
NOMBRE COMUN	NOMENCLATURA (longitud)	SERIE OMEGA	ALIMENTOS	PUNTO DE FUSIÓN °C
Láurico	12:0		Abundante en aceites y semillas palmas y leche de cocos, leche humana (6%).	44.2
Mirístico	14:0		nuez moscada, aceite de palma,	54
Palmítico	16:0		Es el primer AGS de la dieta (60%), abunda en las carnes y grasa de origen lácteos como la mantequilla, queso, nata; aceite de palma, aceite de coco, siendo el menos saludable. Eleva C-LDL.	63
esteárico	18:0		Aceites y grasa de origen vegetal y animal, utilizado en la fabricación de velas, jabones y cosméticos	69.6
araquídico	20:0		Forma parte del aceite de maní	76.5
lignocérico	24:0		Componente de las membranas de músculos y neuronas (SNC y periférico)	86

Fuente: autor

Insaturados. - cuando en sus cadenas hidrocarbonada contienen doble enlaces y esto hace que los átomos de carbono de la cadena no estén saturados de hidrogeno; estos dobles enlaces, permiten formar codos

por ejemplo el ácido oleico. Estos AG insaturados al poseer codos no permite que se compacten; por lo tanto, existirá poca fuerza o enlaces de Van Der Waals; por esta razón, esta clase de AG son líquidos a

temperatura ambiente como los aceites. Sin embargo, por hidrogenación podemos obtener grasa a partir de aceites; así se forman las margarinas, por ejemplo.



Obtenido de (Dominiczak, John Baynes y Marek, Bioquímica medica 2013) pag 27 <https://booksmedicos.org/tag/john-baynes/> (Alfredo Menoscal Ayón) 4 edición ULEAM

<https://www.acidosgrasos.net/wp-content/uploads/2018/03/acidos-grasos-saturados-e-insaturados.jpg>

Los ácidos grasos insaturados, pueden a su vez, clasificarse en mono insaturados y poliinsaturado;

Los monos insaturados, son los que tiene una sola doble ligadura o doble enlace; así, los en:

ÁCIDOS GRASOS MONO INSATURADOS				
NOMBRE COMUN	NOMENCLATURA (longitud)	SERIE OMEGA	ALIMENTOS	PUNTO DE FUSIÓN °C
palmitoleico	16:1;9	W7	Se encuentra en el TCS humano y en mayor % en el hígado	-0.5
oleico	18:1;9	W9 - CIS	Se encuentra en aceites vegetales (oliva, palta o aguacate)	13.4

Fuente: autor

Los polinsaturados, son los que tienen dos o más doble enlaces en su cadena hidrocarbonada; y que forman parte de la estructura de las membranas biológicas; entre ellos tenemos, al ácido linoleico C18:2 (w6) que se encuentra en casi todos los aceites vegetales, en las plantas; A partir de este AG, el cuerpo obtiene energía del cual se pueden obtener otros AG, como el araquidónico; además, da lugar a la formación a sustancia relacionadas con el sistema

inmune como los Eicosanoides, el tromboxanoA2, leucotrienos B4; estos AG omega 6, deben ser consumidos en menor proporción que los omegas 3 porque tiene muchas calorías. El linoléico C18:2 (w6) que se encuentra en casi todos los aceites vegetales, en las plantas etc. Su deficiencia puede producir lesiones en la piel (escamas, áspera, erupciones); y el araquidónico C20:4 (w6) que se encuentra en los aceites vegetales y en los fosfolípidos. Son muy importantes, porque son

precursores de otros ácidos grasos, prostaglandinas, leucotrienos y otras participan en la biosíntesis de sustancias parecidas a las hormonas etc.

ÁCIDOS GRASOS POLINSATURADOS				
NOMBRE COMUN	NOMENCLATURA (longitud)	SERIE OMEGA	ALIMENTOS	PUNTO DE FUSIÓN °C
linoleico	18:2;9,12	W6	Al igual que el ácido araquidónico, se lo encuentra En aceites vegetales, frutos secos, aceites de semillas (girasol, maíz, soya).	-3
linolénico	18:3;9,12,15	W3	Al igual que el DHA, se lo encuentra en Salmon, caballa, atún, arenques, sardinas, anchoas. Nueces y semillas como linaza, chía y nueces negras. Aceites de linaza, de soya, de canola. Aceite de hígado de bacalao	-11
araquidónico	20:4;5,8,11,14	W6	Forman parte de la constitución de las MC, juntos constituyen el 40%+ de nuestras neuronas. Los alimentos de los infantes vienen con estos dos AG. El DHA se lo encuentra en pescado y mariscos y el araquidónico también se lo encuentra en pequeñas cantidades en carnes, en las aves y los huevos	-49.5
Ácido decosa hexaenoico (DHA)	22:6;4,7,10,13,16,19	W3		-44

Fuente: autor

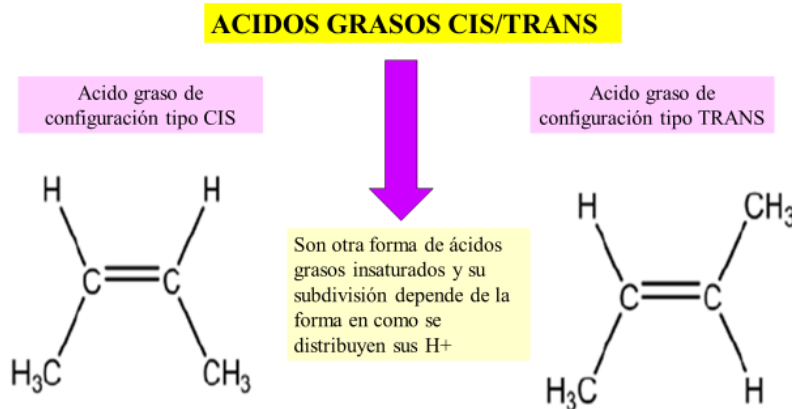
A su vez, estos AG polinsaturados, pueden presentar un fenómeno llamado isomería que pueden ser CIS Y TRANS.

Se presenta la isomería CIS (son la mayoría de los AG naturales) cuando los H están en el mismo lado de la doble ligadura y que corresponde a los productos naturales, esta forma CIS pueden convertirse en la forma TRANS mediante el proceso de calentamiento o por hidrogenación; así, los aceites vegetales que contiene formas CIS que son muy beneficiosos para nuestra salud, pueden ser hidrogenados para fabricar grasas semi sólidas y margarinas que tienen forma TRANS que son muy dañinas para nuestra salud, porque acumulan y aumentan el C - LDL en la sangre. Las cadenas hidrocarbonadas de estos AG polinsaturados presentan torceduras, dobleces o codos a nivel del doble enlace del CIS, el mismo que

produce una desviación de la cadena hidrocarbonada; no ocurriendo lo mismo con los dobles enlace del TRANS, cuyas cadenas hidrocarbonadas al tener los H uno a cada lado, los convierte en sustancias más rígida; de esta manera, tendrán un comportamiento similar al de los AG saturados, con tendencia a acumular C-LDL. (Academia Vásquez).

La isomería TRANS se presenta cuando los H están a uno y otro lado de la doble ligadura y corresponde a los productos industrializados. Las cadenas hidrocarbonadas de los AG TRANS, se parecen mucho al de los AG saturados; es decir, que al estar los H de la doble ligadura una en cada lado vuelve más recta y rígida dicha cadena; por lo tanto, alteran a los receptores del C-LDL, lo cual produce elevación del colesterol total y LDL, todo esto

lógicamente que aumenta el riesgo de producir aterosclerosis. Estos tipos de AGT los encontramos en productos naturales (carnes, grasa), en productos procesados (aceites hidrogenados, margarinas, aceites recalentados).



https://biologia-geologia.com/biologia2/3211_acidos_grasos_saturados_e_insaturados.html

Finalmente, si son sintetizados o no por el organismo, pueden ser:

Esenciales. - que son aquellos que no son sintetizados por el organismo, entre ellos tenemos al ácido linolénico, linoleico y araquidónico, corresponden a los AG polinsaturados.

No esenciales. - son aquellos que, si los sintetiza el organismo, corresponde a los AG saturados y mono insaturado.

ÁCIDOS GRASOS ESCENCIALES



Ferrier, D. R. (2014). *BIOQUÍMICA*. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS. WOLTERS KLUWER HEALTH (6ta Edición). (Pág. 364)

<https://steemit.com/spanish/@omarlybenitez/nutrientes-necesarios-en-la-alimentacion-acidos-grasos-esenciales>.

Así, los ácidos grasos saturados se encuentran en productos animales (mantequilla, tocino, carne, lácteos) y vegetales (aceite de coco y palma, alimentos procesados, que producen aumento de enfermedades coronarias al aumentar el

colesterol total y el LDL.

Los ácidos grasos insaturados TRANS se lo encuentra en: alimentos procesados, productos de rumiantes, aceites parcialmente hidrogenados, algunas margarinas; estos aumentan el colesterol LDL y disminuyen el

colesterol HDL (bueno).

Los ácidos grasos mono insaturados omega 9 (CIS), se los encuentra en: vegetales (ácido oleico) aceitunas, aceite de oliva, aguacate, frutos secos; animales como: ternera, cordero y productos lácteos; este ácido graso disminuye el colesterol sanguíneo y mejora la sensibilidad a la insulina; además, son más resistentes a la oxidación que los poliinsaturados.

Los ácidos grasos polinsaturados omega 3, se los encuentran en: vegetales (ácido linolénico) frutos secos, aceite de lino, soya, canola, nuez. El omega 6 (linoleico) en aceites vegetales (maíz, soya, girasol, cacahuete, productos procesados como margarinas, galletas, siendo uno de los ingredientes principales de la industria alimenticia); estos ayudan a disminuir enfermedades coronarias, diabetes, artritis, trastornos mentales, ayudan a la función inmune.

Entre estos dos omegas 3 y 6, debe existir un equilibrio en cuanto a la cantidad de ingesta diaria; pero debido a que en la dieta existe mayor cantidad de w 6, puede conllevar a que aparezcan las características propias del exceso de w 6 como el dolor, inflamación y cardiopatías, opacando precisamente las características de la omega 3 que es antiinflamatoria. Esto se debe a que estas dos omegas compiten entre ellos, por lo que un exceso de uno de ellos inhibirá la síntesis del otro; y esto es precisamente lo que pasa con el w 6, que inhibe las propiedades antiinflamatorias del omega 3 por encontrarse más fácilmente en concentraciones superiores. Por lo tanto, la relación de la ingesta de la omega 3 y 6 actualmente en

países industrializados es de 1:25 lo que es tremendamente dañino para nuestra salud; por lo que se debe disminuir dichas diferencias, tratando de llegar a una relación de 1:5 o 1:1. De tal manera, que la mejor forma de aumentar los AG omega 3 es consumir frecuentemente pescado y mariscos que contengan en mayor % ácidos graso w 3, que w 6; además, de aceites y semillas o frutos secos ricos en ácido alfa linolénico.

Nomenclatura. - los AG se los enumera a partir del extremo carboxílico; es decir, que el carbono del ácido carboxílico será el carbono uno; pero también existe la nomenclatura griega, en la cual no se considera el carbono uno, sino, que recién se inicia a contar desde el carbono 2, que este caso sería el carbono alfa; el carbono 3 sería el beta, el cuarto sería el gamma y así sucesivamente hasta llegar al último carbono, al cual se lo denomina omega (ω); así, tenemos al carbono alfa al inicio y al omega al final.

Por lo tanto, la abreviatura mayormente utilizada para describir a un AG consiste en poner la letra C y luego un número que indica el número de átomos de carbono del AG, luego se pone doble punto y a continuación se pone un número de 0-6, el mismo que indica el número de dobles enlaces que existe en dicha cadena hidrocarbonada. A continuación, y solo en aquellos ácidos grasos insaturados, se pone punto y coma y uno o varios números que indican la posición de una o varias dobles ligaduras o dobles enlaces (Menoscal pág. 173)

Ejemplos: C18:2; 9,12 (ácido linoleico) esto indica que se trata de un AG de 18

carbonos, polinsaturado, con dos doble enlaces ubicados después del carbono 9 y 12; C18:1; 9 (ácido oleico), este es un ácido graso de 18 carbonos, mono insaturado, con una doble ligadura o enlace ubicado después del carbono 9.

En el caso de los ácidos graso omega (ω); aquí, para determinar la posición del primer doble enlace, se debe iniciar a contar los carbonos desde el extremo metilo o último carbono; por ejemplo, el ácido alfa linolénico se lo representa como $\omega 3$ C18:3; 9,12, 15 (Menoscal pág. 173).

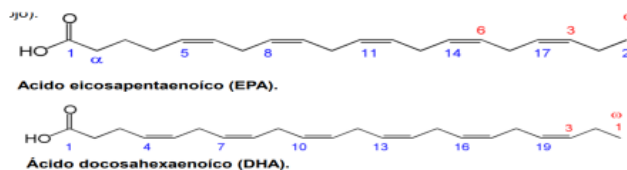
En base al símbolo omega (ω) los AG se clasifican en cuatro grupos: $\omega 3$, $\omega 6$, $\omega 7$ y

$\omega 9$, de acuerdo con el carbono donde tiene su doble ligadura, contando desde el último carbono.

- El omega 3, corresponde al ácido linolénico (polinsaturado), que no lo produce el organismo
- El omega 6 corresponde al ácido linoleico también polinsaturado no sintetizado por el organismo
- El omega 7 corresponde al ácido palmitoleico (mono insaturado) que si lo produce el organismo
- El omega 9 corresponde al ácido oleico, mono insaturado, que si lo produce el organismo.

ACIDOS GRASOS OMEGA (AGO)

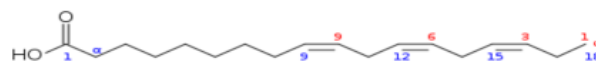
Es otra forma de terminal o se utiliza en referencia de la primera doble ligadura. describir al carbono



EJEMPLO:

C 18: 3; 9,12,15

Acido α -linolenico

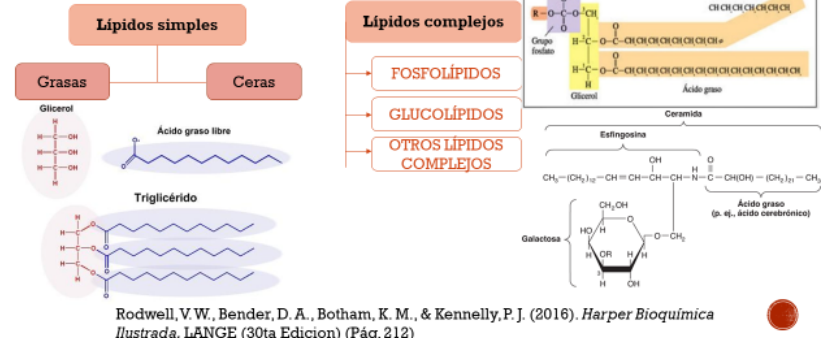


<https://www.scientificpsychic.com/fitness/aceites-grasas.html>

Actividad biológica de los ácidos grasos. - funciones biológicas de estos lípidos son diversas, por ejemplo, las grasas y aceites son las principales formas de almacenamiento de energía, los PL y esteroides constituyen aproximadamente la mitad de las masas de la MC.

2 lípidos saponificables. - entre ellos tenemos:

CLASIFICACIÓN DE LOS LÍPIDOS



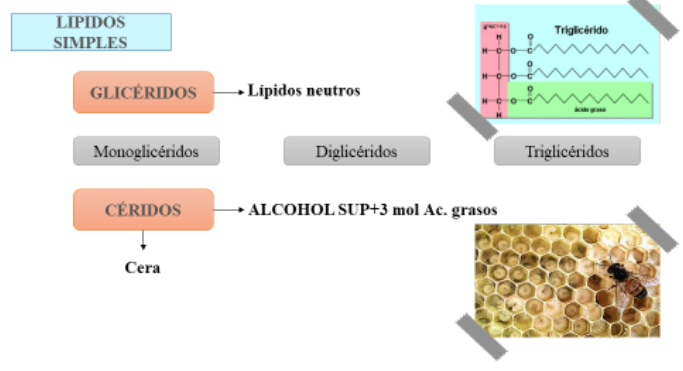
Rodwell, V.W., Bender, D. A., Botham, K. M., & Kennelly, P.J. (2016). *Harper Bioquímica Ilustrada*. LANGE (30ta Edición) (Pág. 212)

https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcS-_2aVtIzsa5BuVcEalPapY9CBAGjriBUckAeOaVbicW-jN-3wu&usqp=CAU

Lípidos simples. - Son lípidos saponificantes que incluyen grasas saturadas, aceites saturados; en cuya composición química sólo intervienen el carbono, hidrógeno y oxígeno. Representa material

de reserva energética. Cumplen funciones mecánicas y de aislamientos térmico. La hidrogenación de estos da origen a las margarinas.

CLASIFICACIÓN

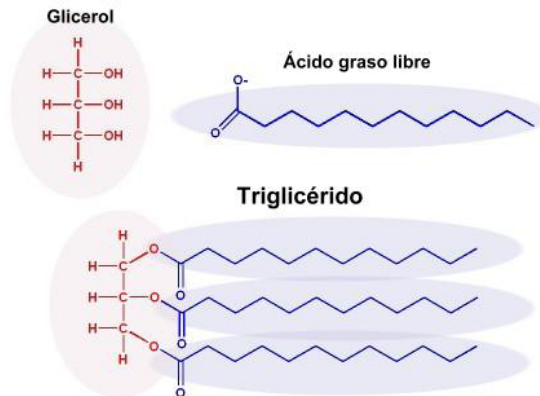


<https://booksmedicos.org/tag/john-baynes/>

Glicéridos. - Formado por la unión:

- Acil gliceroles → Un ácido graso (Mono glicéridos)
- Acil gliceroles → Dos ácidos grasos (di glicéridos)
- Acil gliceroles → Tres ácidos grasos (triglicéridos)

Los ácidos grasos de los TG pueden ser iguales o diferentes.



https://i.bp.blogspot.com/_kpjEBbq7E7o/S8ZwRd777qI/AAAAAAAAAMk/REfx8NEWfKs/s1600/trigi+1.jpg

Constituyen el principal componente de las mantecas y los aceites, por no poseer carga eléctrica, constituyen junto con el colesterol libre y el esterificado las grasas neutras.

Céridos. - Formados por la unión de un alcohol superior o de alto peso molecular más tres moléculas de ácidos grasos. Sus funciones están relacionadas con su impermeabilidad al agua y consistencia firme: Ej. Las plumas de las aves, el pelo; están cubiertos por una capa cerosa protectora. También se las utiliza en las industrias en donde constituyen las ceras.

Lípidos complejos o compuestos. - Formados por alcohol, ácidos grasos y otras sustancias. Llamados también lípidos de membrana. Son moléculas anfipáticas.

Se subdividen en:

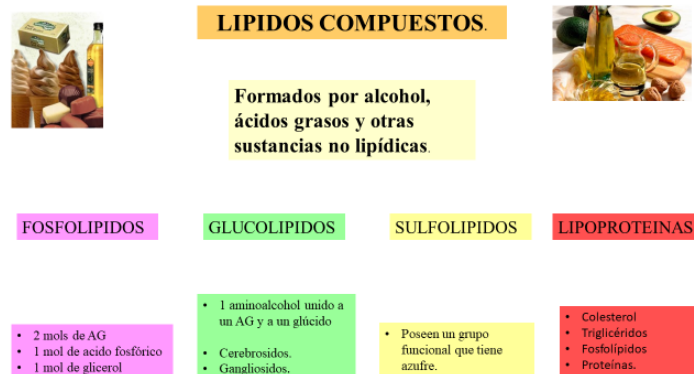
Fosfolípidos. - Formados por dos moléculas de ácidos grasos, un mol de ácido

fosfórico, uno de glicerol, forman parte de las membranas biológicas y de las lipoproteínas. Entre estos tenemos: a la lecitina, cefalina y esfingomielina ® su aumento produce la enfermedad de Nieman - Pick.

Glucolípidos. - entre estos tenemos, a los cerebrósidos (su aumento produce la enfermedad de Gaucher) y los gangliósidos (su aumento produce la enfermedad de Tay Sachs).

Esfingolípidos. - Son lípidos derivados de la esfingosina. Si el grupo amino de la esfingosina se une a un ácido graso y establece un enlace amida, se forma la ceramida. Su función es reforzar la cohesión de las células de la capa córnea de la epidermis.

Lipoproteínas. - Formados por colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas.



http://biochemistryuprrp.weebly.com/uploads/2/2/6/1/22612976/13-lipidos-l-almacenaje-estructura_bioquimica.pdf

3 lípidos no saponificables o derivados.

- Incluyen cualquier lípido que no se clasifique como simples o compuestos y que no contiene en su estructura AG, e incluye a: los esteroides, carotenoides, prostaglandinas y vitaminas liposolubles. Así, tenemos:

Terpenos. – incluye al caroteno y a las vitaminas liposolubles A. Los carotenos son hidrocarburos puros se clasifican con los lípidos por su insolubilidad en agua y su consistencia aceitosa, se distribuyen ampliamente en naturaleza especialmente como pigmentos vegetales de color rojo y amarillo con una función importante en el proceso de fotosíntesis y el fototropismo u orientación de las plantas hacia fuentes de luz.

Vitamina A.- (retinoide o antixeroftálmica) su fuente dietética más importante son los carotenos pro vitamínicos presente en vegetales y frutos amarillo como zanahoria, tomate, camote, durazno, maíz amarillo, en los alimentos animales (leche, mantequilla, yema de huevo; productos como el atún, tiburón, bacalao etc. Los requerimientos diarios son de alrededor de 5000 UI. La presencia de sales biliares es

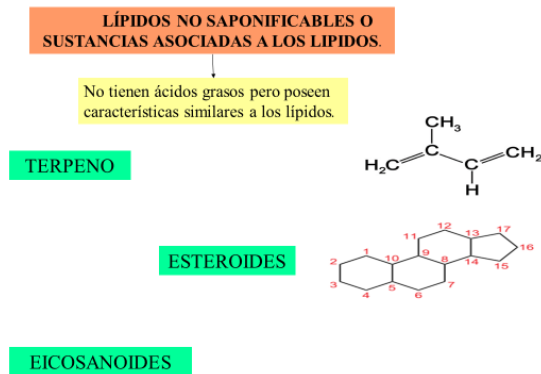
indispensable para su absorción intestinal, luego en sangre, aparece esterificada junto a los ácidos grasos; en los tejidos, el caroteno es atacado por enzimas que liberan la estructura activa de vitamina A de su molécula, almacenándose en el hígado, su deficiencia produce xeroftalmía (engrosamiento de la conjuntiva con aparición de manchas), queratomalacia con ulceración de la córnea, ceguera nocturna e hiperqueratosis folicular del epitelio cutáneo.

Vitamina K.- naftoquinonas, menadiona o vitamina antihemorrágica, los vegetales verdes son buena fuentes de esta vitamina, como alfalfa, espinaca, coliflor, también la produce la flora intestinal. Su absorción depende de la presencia de sales biliares, se almacena muy escasamente ya que es utilizada rápidamente. Esta vitamina es la precursora de la coenzima Q, que interviene en la fosforilación oxidativa. Se produce deficiencia, en caso de dificultad para la absorción y en enfermedades hepáticas, produciendo baja cantidad de protrombina con lo cual se producen hemorragias.

Vitamina E. tocoferoles, vitamina de la esterilidad. Se encuentra principalmente en las plantas y en menor proporción en la leche,

huevos, carne de res o de pescado, trigo; se recomiendan dosis diaria de 10-15 mg (400-600 ui) en adultos, se absorbe con facilidad ante la presencia de sales biliares y se

distribuye por todos los tejidos en baja proporción. Su deficiencia conduce a esterilidad.



<https://lidiakonlaquimica.wordpress.com/2015/07/03/los-terpenos/>. Principios de Bioquímica (pág. 658)

Esteroides. - Los esteroides son lípidos que comprenden dos grandes grupos de sustancias: **los Esteroles**: como el colesterol, los ácidos biliares y la vitamina D; esta, llamada también calciferol, promueve la absorción de calcio y fósforo en el aparato digestivo.

Vitamina D.- antirraquítica, la vitamina D2 (calciferol; ergosterol; ergocalciferol activado) vitamina D3 (7-dehidrocolesterol) colecalciferol. El ergosterol es la fuente más común en el reino vegetal poco absorbible; en cambio, el calciferol si se absorbe con facilidad. En el hombre es el 7-dehidrocolesterol es activado en la piel con el sol. Las fuentes más ricas son el hígado y vísceras de peces, leche y huevos, se recomiendan dosis de 10-15 mg (400-600 ui) día. Para su absorción, se necesita de las sales biliares y se deposita en el hígado, piel y huesos. Su exceso produce calcificaciones de tejidos blandos + litiasis renal.

Hormonas esteroideas: como las hormonas suprarrenales y las hormonas

sexuales;(temas que desarrollares en próximos capítulos)

Eicosanoides. - Ácidos grasos Eicosanoides derivan de los AG de 20 C (araquidónico y timnodónico), se dividen en 2 grupos según que el ácido araquidónico continúe la vía de las enzimas ciclooxigenasas (prostaglandina) o de las lipooxigenasas (leucotrienos):

Las prostaglandinas son hormonas derivadas de ácidos grasos polinsaturados de 20 carbonos con un anillo de cinco átomos de carbono es su estructura, su efecto de tipo hormonal radica en la regulación de la actividad de otras hormonas mediante estímulo o inhibición. Las prostaglandinas se sintetizan y se liberan de diferentes tejidos del cuerpo como la vesícula seminal, los pulmones, el hígado y el aparato digestivo; así, algunas prostaglandinas dilatan las vías bronquiales, inhiben la secreción gástrica, incrementan la motilidad intestinal, estimulan las contracciones del útero, eleva o reduce la presión arterial, regulan el

metabolismo y provocan inflamación.

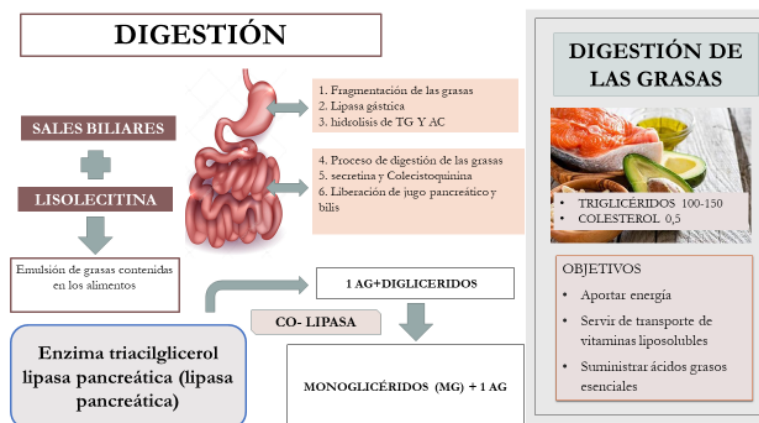
Leucotrienos. - son los inhibidores de los procesos inflamatorios.

Digestión. - Aproximadamente el 90% de las grasas de la dieta, se encuentran en forma de triglicéridos, el resto es colesterol, colesterol esterificado, fosfolípidos, ácidos grasos no esterificados y vitaminas liposolubles (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011. P, 121).

Diariamente con los alimentos una persona adulta ingiere entre 100-150 gramos de triglicéridos y unos 500 miligramos de colesterol (Menoscal. 2010. P, 173).

Los lípidos incluidos en los alimentos que

ingerimos diariamente, por ejemplo, en un seco de carne, de pollo o de pescado; allí, podemos identificar los diferentes tipos de grasas. Así, el colesterol esterificado (hace referencia a la grasa animal contenida en la carne), los triglicéridos (que están representadas por los aceites y grasas) y los fosfolípidos que están formando parte de las membranas celulares del tejido muscular etc. Que van a cumplir varias funciones en nuestro organismo, como son las de producir energía, participar en el transporte de las vitaminas liposolubles (ADEK) y aporte de AG esenciales.



Robert K. Murray, M. P. (2012). Harper. Bioquímica ilustrada, 29a edición. 29a edición.

Sánchez, D. S. (s.f.). Bioquímica aplicada. Obtenido de DOCSITY: <https://www.docsity.com/es/aplicaciones-de-la-bioquímica/4560782/>

En la boca según algunos autores no se produce ninguna modificación, otros manifiestan que actúa la lipasa salival (producida en la parte posterior de la lengua) pero con muy poca actividad.

En el esófago no se produce ninguna modificación de las grasas.

En el estómago se produce la digestión de las grasas en un 10-30%, con la participación de la lipasa gástrica (que actúa

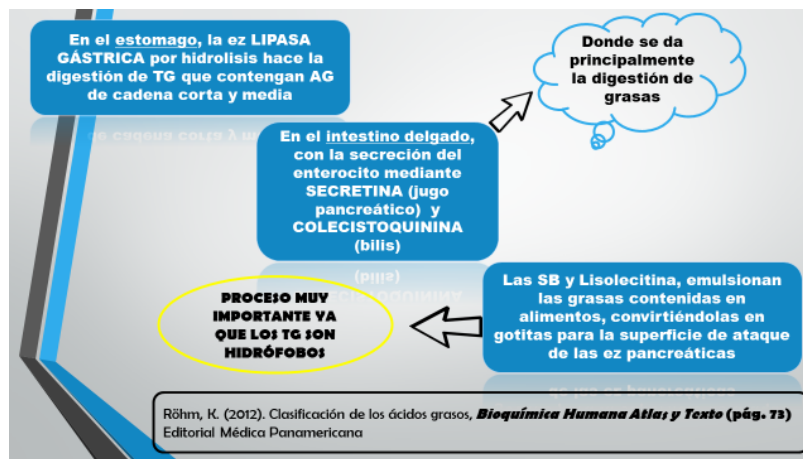
muy bien en medio ácido), en donde se degrada en un mayor % los triglicéridos.

En el intestino delgado; allí, es donde ocurre el verdadero proceso de digestión de las grasas (colesterol esterificado, fosfolípidos y triglicéridos). De tal manera, que cuando las grasas o el quimo llegan al duodeno, sus células van a producir dos sustancias u hormonas como son: la secretina y la colecistoquinina (CCK), acción que a

continuación explicaré.

Cuando las grasas o más bien el quimo muy ácido llega al duodeno, esta acidez (PH <4) estimula en el enterocito la producción de la hormona secretina, la misma que por vía sanguínea estimula a las células de los conductos pancreáticos a la producción de líquido y bicarbonato con la finalidad de combatir la acidez del quimo y proteger la

mucosa duodenal; y a su vez, crear, mejorar u obtener un PH adecuado para la acción ulterior de las enzimas pancreáticas que actúan en un PH neutro o ligeramente alcalino (óptimo 8); además, la secretina también actúa estimulando la secreción de bilis en el hígado, pero no de ácidos biliares (Guyton. 2012, pp. 96-964).



La **CCK** tiene su acción en el páncreas estimulando por vía sanguínea a las células de los acinos pancreáticos con la producción y secreción de las enzimas pancreáticas (la lipasa pancreática, esterasas, fosfolipasa, fosfatasa); que van a digerir las diferentes clases o tipos de grasas); por otra parte la **CCK** actúa a nivel del hígado y vías biliares; estimulando al hígado a que sintetice más bilis y produciendo la contracción de la vesícula biliar para que vierta su contenido de sales biliares (en donde se encuentra el ácido cólico conjugado con taurina o glicina, el fosfolípido lisolecitina) hacia el intestino delgado a través del colédoco, para emulsificar las grasas que están en el duodeno (colesterol esterificado, fosfolípidos y triglicéridos). El proceso de emulsificación

de las grasas, consiste en que las sales biliares junto con la lisolecitina recubren a las diferentes grasas haciéndola de esta manera hidrosoluble, con lo cual, ya pueden ser metabolizadas por las diferentes enzimas digestivas; de esta manera, se forman las **MICELAS**; estas micelas, posteriormente son llevadas a la vellosidades intestinales en donde liberan todas las grasas ya digeridas (micelas compuestas), metalizadas o fragmentadas (colesterol libre, ácidos grasos y glicerol) que es la manera como se absorben a través de la mucosa intestinal o membrana del enterocito por simple difusión para formar una lipoproteína grande llamada quilomicrón (**QM**), la misma que pasa luego al sistema linfático, al conducto torácico y de allí, a la circulación para finalizar en los

tejidos. El sistema de transporte de los ácidos grasos al interior del enterocito es en forma de difusión pasiva (aunque otros autores señalan que también participa el transporte activo)

La lipasa pancreática con ayuda de la enzima colipasa, actúa sobre los triglicéridos y da como resultados 1 ácidos grasos y diacilglicerol, posteriormente en ácido graso y glicerol. La fosfolipasa A2, actúa o

hidroliza a los fosfolípidos a nivel de los enlaces ésteres; dando como resultado ácido grasos, glicerol y algunos fosfatos.

La enzima colesterol esterasa, actúa sobre el colesterol esterificado, produciendo colesterol libre y ácido graso.

Como resultado del ataque de estas enzimas a las diferentes grasas de la dieta, obtenemos:

Monoacilglicerol, colesterol y ácidos grasos libres.

Absorción de los triglicéridos: La lipasa pancreática con ayuda de la enzima colipasa, actúa sobre los triglicéridos y da como resultados 1 ácidos grasos y diacilglicerol, posteriormente en ácido graso y glicerol. Estos, antes de ser absorbidos tienen que ser primero estabilizados en la luz intestinal. Esto lo logra incorporándose a las MICELAS de sales biliares, formándose así las MICELAS COMPUESTAS, que facilitan el transporte de los monos glicéridos y los ácidos grasos hacia la superficie absorbente del epitelio intestinal. Allí la MICELAS COMPUESTAS se disocian.

Liberando a los mono glicéridos y ácidos grasos cerca del borde de cepillo de los enterocitos, lo que permiten que pasen por difusión simple al interior del enterocito.

El sistema de transporte de los ácidos grasos al interior del enterocito es en forma de difusión pasiva (aunque otros autores señalan que también participa el transporte activo).

Lo que, si se ha demostrado, es la existencia en el citosol del enterocito de una molécula llamada FABP o proteína enlazante

de ácidos grasos, que aumenta con la dieta rica en triglicéridos 90% y que ayuda a su absorción.

Absorción de fosfolípidos: Los fosfolípidos tienen que ser hidrolizados en la luz intestinal en ácidos grasos y glicerol; Esto es posible por la acción de las enzimas lipasa pancreática y la fosfolipasa A2. También se unen a las MICELAS de las sales biliares, para que estas los transporten a la superficie absorbente del enterocito.

Absorción del colesterol esterificado: Tanto el exógeno (ingerido) como el endógeno (secreciones intestinales, células descamadas), para ser absorbidos también tienen que ser degradado. Esto es posible, por la acción de la enzima colesterol esterasa pancreática, luego se unen a las micelas compuestas antes de ser absorbidos por el yeyuno. En el interior del enterocito, luego de que todas las grasas (mono glicéridos, ácidos grasos, colesterol libre) son absorbidos, se vuelven a recombinar, formando nuevamente triglicéridos, fosfolípidos y colesterol esterificado (enzima acetil acil transferasa ACAT).

En el enterocito, se han identificado dos vías para sintetizar los triglicéridos:

La del monoacilglicerol, que es una vía corta, ocurre en el retículo endoplásmico liso y es el más importante, pues ocupa el 85%; y la vía del glicerol 3-fosfato, que es una vía más larga, que ocurre en el retículo endoplásmico rugoso y ocurre en un 15%. Luego todas las grasas absorbidas se unen a una gran molécula o lipoproteína llamada QUILOMICRÓN el cual está formado: en su

centro: TG (85 %), Col esterificado y en su periferia: Col libre, PL, proteínas.

Este QM, pasa por exocitosis a la circulación linfática y luego a la sanguínea. Aquí, van a suceder una serie de procesos relacionados con el transporte y metabolismo de la grasa exógena y endógena. Las sales biliares son nuevamente absorbidas en el íleon por una vía independiente y se dirige otra vez hacia el hígado por la circulación enterohepática.



Robert K. Murray, M. P. (2012). Harper. Bioquímica ilustrada, 29a edición. 29a edición.
 Sánchez, D. S. (s.f.). Bioquímica aplicada. Obtenido de DOCSITY: <https://www.docsity.com/es/aplicaciones-de-la-bioquimica/4560782/>

Resumen. - son compuestos ternarios conformados por C-H-O; dentro de este grupo, se encuentran las grasas y otras sustancias que tienen estructura parecidas. Son soluble a compuestos orgánicos no polares (éter, cloroformo, alcohol, benceno) en donde predominan los grupos no polares o no hidrofílicos; por lo tanto, la mayoría son insolubles al agua. Los lípidos tienen dos características que son: insolubles al agua y solubles a solventes inorgánicos; pero algunos lípidos son hidrofílicos como los ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato), cuerpos cetónicos y en algo el colesterol. Tanto la lipólisis como la lipogénesis están en constante equilibrio y están regulados por varios factores: función hepática, insulina, glucagón, dieta, ejercicio, secreción biliar etc. Se clasifican en saponificables y no saponificables, dependiendo si tiene o no en su constitución ácido grasos. Saponificables: simple (triglicéridos) compuestos (fosfolípidos, glucolípidos y lipoproteína). No saponificables: terpenos (caroteno, vitamina A, K, E), esteroides (colesterol, vitamina D, hormonas sexuales y suprarrenales, ácidos biliares) y eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos)

Los ácidos grasos se clasifican según el número de cadena en: ácidos grasos de cadena corta (2-6c), media (7-12c) y larga (>13c); según el número de dobles ligadura en: saturados e insaturados (mono y poliinsaturados); de acuerdo si son o no sintetizados por el organismo en: esenciales (no son sintetizados por el organismo) como el araquidónico; y no esenciales que si son sintetizados por el organismo como el ácido palmítico). Diariamente ingerimos entre 100-150 gramos de triglicéridos y 500 mg de colesterol en la dieta. En la boca no sufren ninguna modificación, en el estómago la lipasa gástrica actúa sobre todo contra los triglicéridos; pero es en el intestino donde se produce la real digestión de las grasas. Al llegar el quimo ácido al duodeno, este secreta secretina + colecistoquinina, con lo cual se logra que el páncreas secrete el jugo pancreático (enzimas + bicarbonato y agua) y que la vesícula biliar se contraiga y expulse su contenido (ácidos biliares) al intestino para emulsificar las grasas; de esta manera, los triglicéridos se convierten en glicerol y ácidos grasos, el colesterol esterificado en colesterol libre y los fosfolípidos en ácido graso y glicerol. Siendo de esta manera, absorbidos por difusión simple por la pared intestinal, en donde se volverán a unirse sus componentes, formando colesterol esterificado, triglicéridos y fosfolípidos que formarán parte de la lipoproteína llamado quilomicrón.

CAPÍTULO 15.

Lipoproteínas: tipos, sistemas enzimáticos, proteínas de transferencia y apo proteínas

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 15**



LIPOPROTEÍNAS: TIPOS, SISTEMAS ENZIMÁTICOS, PROTEÍNAS DE TRANSFERENCIA Y APO PROTEÍNAS



Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de:

- Que son las lipoproteínas, cómo se las clasifican y que función cumplen.
- Tipos de lipoproteínas y diferencia de acuerdo con su origen, densidad, tamaño, tipo de Apo que contienen y función que cumplen.
- En donde se forma el QM, como está constituido, que tipo de Apo contiene y que función cumple.
- En donde se forma las VLDL, como está constituido, que tipo de Apo contiene y que función cumple.
- De donde provienen las IDL y las LDL, que Apo contiene, como están constituidas y que función cumplen.
- Que son las HDL, en donde se forman y que función cumplen.
- Que son las apolipoproteínas, como se clasifican y que función cumplen.
- Cuáles son las enzimas que intervienen en estos procesos, cuál es su origen y que función cumplen cada una.
- Que son las proteínas de transferencia, como se clasifican y que función cumplen.
- Cuál es la importancia médico-clínica de las lipoproteínas.

Introducción y aplicación clínica. -Las lipoproteínas son estructuras formadas por lípidos y proteínas, que son transcendentales para el transporte de colesterol, triglicéridos y vitaminas liposolubles a través de los líquidos corporales del organismo (sangre, líquido intersticial y linfa) hacia y desde los tejidos (Longo, D. 2012, P. 3145). Son agregados de forma esférica o de disco formados por proteínas y lípidos (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 282)

Las anormalidades del metabolismo de los lípidos se traducen en una serie de enfermedades conocidas como DISLIPEMIAS o dislipidemias, que se producen básicamente por alteraciones en la producción, degradación o utilización de las lipoproteínas. Existen defectos en las Apo proteínas, en los receptores de las lipoproteínas (LP) y en las enzimas que intervienen en su degradación. Muchas dislipemias se caracterizan por elevadas concentraciones de ciertas lipoproteínas en la sangre, lo cual favorece la aterosclerosis. Es lo que sucede cuando hay hipercolesterolemia; en cambio, existe una relación inversa entre la cifra de colesterol HDL y la aterosclerosis. De allí, que es mejor tener cifras elevadas de dicha LP (HDL), ya que evita el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

El mecanismo mediante el cual las cifras altas de colesterol HDL ejercen su beneficio, se debe a varias funciones que realizan, como es, el de recoger el colesterol desde los tejidos periféricos y llevarlos al hígado y que

luego este, lo excreta través de las sales biliares; impedir que el colesterol depositado en las paredes sanguíneas sea oxidado y, además, producir enzimas con efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario.

Un nivel sérico de colesterol HDL reducido, actualmente es considerado como un factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, independiente de las cifras del colesterol total y LDL.

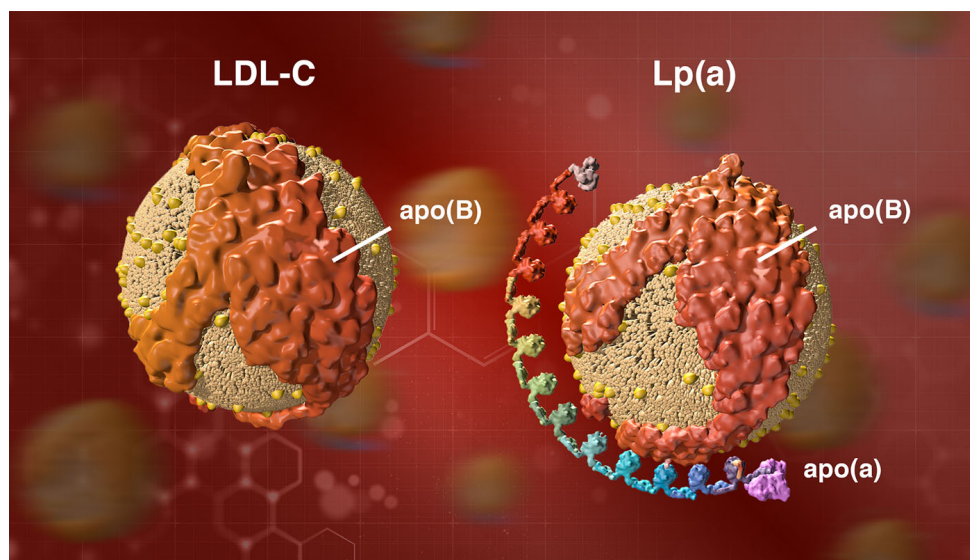
La mayoría de los lípidos de la dieta como el colesterol esterificado y los triglicéridos (TG) son sustancias no polares o insolubles en agua; por lo tanto, no pueden transportarse con facilidad en los líquidos acuosos del organismo. De allí, que deben unirse a otros elementos como las proteínas y lípidos anfipáticos (Col. Libre y fosfolípidos) para ser transportados; es decir, servirán de vehículo para que puedan transportarse por el torrente circulatorio. Al producirse esta asociación, se formarán macromoléculas complejas, de alto peso molecular llamadas LIPOPROTEÍNAS (LP). Es decir, que las grasas de la dieta (colesterol esterificado y triglicéridos) apolares, para poder circular por el torrente circulatorio deben ser empaquetadas en moléculas llamadas lipoproteínas en su lugar de absorción postprandialmente y en su lugar de síntesis (hepatocito) en ayunas; para de esta manera, llegar a los tejidos donde se los necesitan. Según Fredrickson, clasifica a las hiperlipoproteínas en varios grupos:

CLASIFICACIÓN DE FREDRICKSON DE LAS HIPERLIPOPROTEINAS						
Lp	I	IIa	IIb	III	IV	V
	QM	LDL	LDL Y VLDL	QM y algo de VLDL	VLDL	QM y VLDL
TG	+++	N	+	++	++	+++
C-TOTAL	+	+++	++	++	N/A	++
C-LDL	D	+++	++	D	D	D
C-HDL	DDD	N/D	D	N	DD	DDD
ASPECTO DEL PLASMA	LECHOSO	TRANSPARENTE	TRANSPARENTE	TURBIO	TURBIO	LECHOSO
XANTOMAS	ERUPTIVOS	TENDINOSO/ TUBEROSOS	N	PALMARES	N	ERUPTIVOS
PANCREATITIS	+++	0	0	0	0	+++
ATEROESCLEROSIS CORONARIA	0	+++	+++	+++	+/-	+/-
ATEROESCLEROSIS PERIFÉRICA	0	+	+	++	+/-	+/-

Fuente: longo, d. 2012, p. 3148). Lp: lipoproteína; D: disminuido. A: alto. N: normal.

Así, de esta manera, por ejemplo, la hiperlipidemia IIa, es aquella, que tiene los triglicéridos normales, pero tiene elevado el colesterol total y el C- LDL, con riesgo de presentar aterosclerosis coronaria, sobre

todo. Esta clasificación basada en el comportamiento electroforético de las lipoproteínas va quedando un poco en desuso; actualmente se le da mayor importancia a la clasificación genética.



https://www.amgenscience.com/wp-content/uploads/2019/02/l_242000416_graphic_1400x800.jpg

DISLIPIDEMIAS GENÉTICAS MAS IMPORTANTES				
DISLIPIDEMIAS	FRECUENCIA/HERENCIA	DEFECTO	PATRÓN LIPÍDICO PLASMÁTICO	AUMENTO RIESGO CARDIACO
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR	1:500 AUTOSÓMICA DOMINANTE	ALTERACIÓN FUNCIONAL DEL RECEPTOR DE LDL	HIPERCOLESTEROLEMIA O HIPERLIPEMIA MIXTA (IIa o IIb)	SI
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR COMBINADA	1:50 AUTOSÓMICA DOMINANTE	EXCESO PRODUCCIÓN DE APO B100	HIPERCOLESTEROLEMIA O HIPERLIPEMIA MIXTA (IIa o IIb)	SI
DISBETALIPOPROTEINEMIA (TIPO III)	1:5 000 AUTOSÓMICA RECESIVA	PRESENCIA DE REMANENTES DEFECTUOSOS DE LA ISOFORMA E2/ E2 QUE SE UNE AL RECEPTOR DE LAS LDL	HIPERLIPEMIA MIXTA (III)	SI
HIPERLIPEMIA MIXTA: AUMENTO DEL COLESTEROL Y TG				

Fuente: autor

ESTAS SON LAS TRES DISLIPIDEMIA CLÍNICAMENTE MAS IMPORTANTES
Hipercolesterolemia familiar
Hipercolesterolemia familiar combinada
Disbetalipoproteinemia (tipo III)

Fuente: autor

Para poder comprender de mejor manera este tema, es preciso conocer previamente los diferentes tipos de lipoproteínas existentes, las apoproteínas y las enzimas que participan con sus respectivas funciones:

Lipoproteínas. – son complejos macromoleculares formados como su nombre lo indica por lípidos y proteínas y se encargan de transportar las grasas ya sea de la dieta o desde el hígado hacia los tejidos periféricos. Así, el quilomicron entrega los triglicéridos de la dieta a los tejidos periféricos sobre todo a tejido muscular y adiposo y el colesterol de la dieta al hígado en forma de remanente de quilomicron. Las

VLDL entrega el triglicérido secretado por el hígado a los tejidos periféricos sobre todo al tejido adiposo. Las IDL se forman de la degradación de las VLDL y entrega los triglicéridos y colesterol al hígado. Las LDL se forman partir de las IDL y entregan el colesterol hepático a los tejidos periféricos; por lo tanto, las LDL no son dañinas (cuando no están oxidadas) y son necesarias para que entreguen colesterol a las células periféricas, para que estas sinteticen membranas celulares entre otras cosas. HDL secretada por el hígado y enterocitos, transportan colesterol desde los tejidos periféricos al hígado.

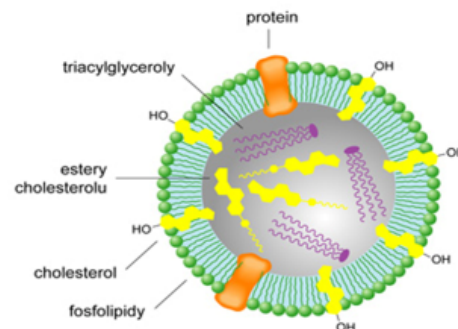
LIPOPROTEÍNAS

- Complejos macromoleculares esféricos formados por lípidos y proteínas específicas (apolipoproteínas)

• Proporcionar un mecanismo eficaz para transportar su contenido lipídico a y desde los tejidos

ESTRUCTURA:

- TAG y CE. (núcleo)
- PL y Cl. (superficie)



Ferrier, D. R. (2014). Pág.227 *Bioquímica* (6ta ed.). (R. A. Harvey, Ed., & E. Carreras, Trad.) Filadelfia, Pensilvania: Wolters Kluwer Health.
 Harper, Murray, o. (2013). Págs.237,239 *Bioquímica Ilustrada* (29va ed.). (D. B. Muñoz, Trad.) México: McGraw-Hill.
 Menoscal, A. (2015). Pág.186 *Bioquímica Médica*. Manta: 4ta Edición ULEAM.

En los diferentes tipos de lipoproteínas, debemos considerar cierta información: como densidad (está influenciada por la cantidad de lípido y proteína que contienen; y se la determina, por medio ultra centrifugación), tamaño (que se lo determina por medio de la electroforesis de gel), tipo de lípidos que contiene, tipo de Apo que la constituyen (tipo de proteínas), migración

durante la electroforesis (la movilidad electroforética de la partícula en gel de agarosa, refleja el tamaño y la carga de superficie de la partícula, donde beta es la posición de las LDL y alfa la posición de las HDL) y funciones que cumplen; características que le dan a cada una, sus particularidades.

CLASIFICACIÓN

Según su densidad o sus apolipoproteínas constituyentes.

Clases de lipoproteínas				
Partícula	Densidad (kg/l)	Componente principal	Apoproteínas*	Diámetro (µm)
Quilomicrones	<0,95	TG	B48 (A, C, E)	75-1.200
VLDL	0,95-1,006	TG	B100 (A, C, E)	30-80
IDL	1,006-1,019	TG y colesterol	B100, E	25-35
LDL	1,019-1,063	Colesterol	B100	18-25
HDL	1,063-1,210	Proteína	A1, AII (C, E)	5-12

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS.
 Dominiczak, J. W.-M. (2011). *Bioquímica Médica*. España: Elsevier España, S.L pag.239

Dominiczak, J. W.-M. (2011). *Bioquímica Médica*. España: Elsevier España, S.L pag.239

Los principales tipos de LP según su Composición Química son:

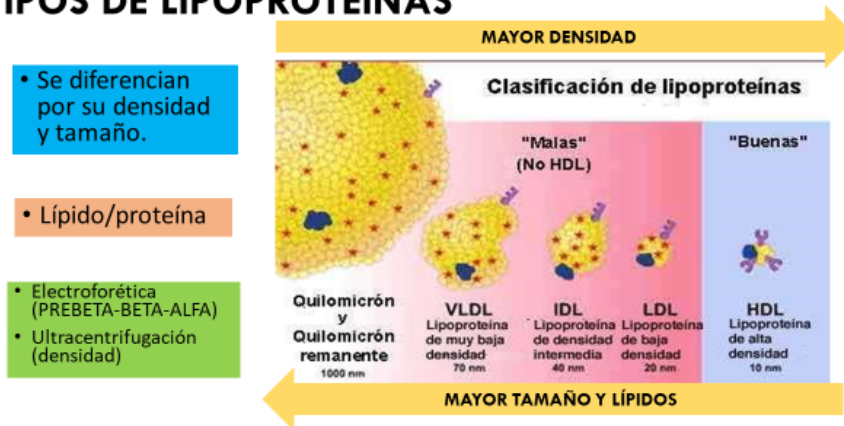
- Quilomicrones (QM) ® Su principal

componente es TG

- Remanentes de quilomicrones (RQ)® Su principal componente es el TG

- De muy baja densidad (VLDL) ® (Pre - Beta) ® Su principal componente es TG
- Densidad intermedia (IDL) ® Su principal componente es TG
- Baja densidad (LDL) ® (Beta) ® Su principal componente es Colesterol
- Alta densidad ® HDL ® (Alfa)® su principal componente es Proteína
- Lp (a) Pre - Beta, cuya función se desconoce.

TIPOS DE LIPOPROTEÍNAS



Feduchi, R. B.-H. (2015). Pág.298 *Bioquímica, conceptos esenciales*. Madrid, España: Médica Panamericana S. A.
 Ferrier, D. R. (2014). Pág.227 *Bioquímica* (6ta ed.). (R. A. Harvey, Ed., & E. Carreras, Trad.) Filadelfia, Pensilvania: Wolters Kluwer Health.
 Harper, Murray, o. (2013). Págs.238 *Bioquímica Ilustrada* (29va ed.). (D. B. Muñoz, Trad.) México: McGraw-Hill.

A medida que transcurre la metabolización de las lipoproteínas van disminuyendo su contenido de triglicéridos, su densidad va aumentando y su tamaño disminuyendo (relación inversa entre densidad y tamaño); siendo de esta manera, la HDL la lipoproteína más pesada y al mismo tiempo la más pequeña (John Baynes p. 220). De allí, que la mayor parte de los triglicéridos plasmáticos es transportada en quilomicrones y en las

VLDL; y la mayor parte del colesterol es transportado en forma de esteres, en las LDL Y HDL (Longo, D. 2012, p. 3145). A las lipoproteínas también se las puede clasificar de acuerdo su movilidad electroforética:

- Prebeta (VLDL)
- Beta (LDL)
- Alfa lipoproteínas (HDL)

VALORES NORMALES DE LAS lipoproteínas EN SANGRE (EXAMEN DEL PERFIL LIPÍDICO) EN ADULTO		
COLESTEROL TOTAL	(C-T)	<200 mg/dl
COLESTEROL LDL	(C-LDL)	<100 mg/dl
TRIGLICERIDOS	(TG)	<150 mg/dl
COLESTEROL HDL	(C-HDL)	> 45 mg/dl

Fuente: autor

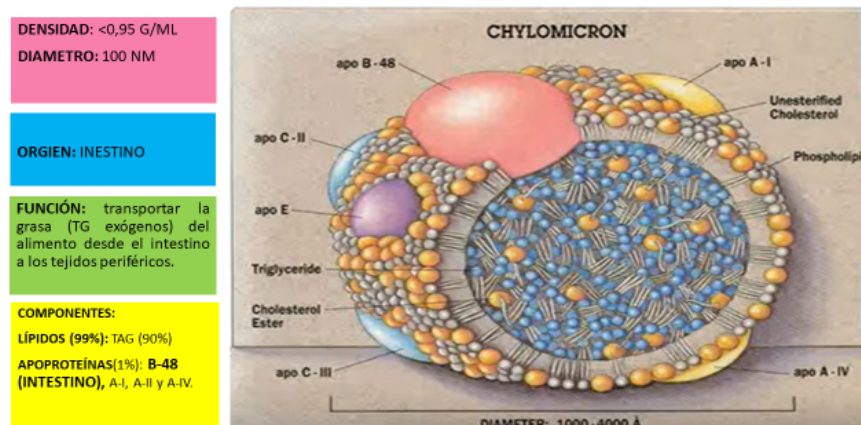
Quilomicrón. - es una lipoproteína que se forma postprandialmente en el enterocito conteniendo las grasas de la dieta, debido a que estos lípidos por su carácter apolar no pueden circular por el torrente circulatorio y para lograrlo, se deben introducir en una gran molécula llamada quilomicrón. Esta, contiene en su centro hidrofóbico TG (85-90%) y colesterol esterificado; y en su parte periférica o superficie colesterol libre, fosfolípidos y Apolipoproteínas (lípidos polares). Cuanto mayor sea el tamaño o el contenido del núcleo de lípidos apolares de una lipoproteína, menor será su densidad (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 283).

Por lo tanto, el quilomicrón se forma postprandialmente (cuando la dieta contiene lípidos) y su función es transportar el colesterol

esterificado al hígado y el TG a los tejidos periféricos, contando para aquello con una vida media de menos de 1 hora. El QM es una molécula de un diámetro aproximado de 100 nm y una densidad igual o $< 0.95\text{g/ml}$, está compuesta en un 99% de lípidos; de los cuales, el 85-90% son triglicéridos; (Laguna, J. 2002, p. 388).

Una vez formado el QM en el enterocito con sus Apo B48 y Apo A (formadas en el retículo endoplásmico rugoso) es considerada como una molécula incompleta; la misma, que es expulsada por exocitosis al sistema linfático, al conducto torácico, vena cava para finalmente pasar al torrente circulatorio, allí, (en los vasos sanguíneos), las HDL3 les entregan al QM las Apo CI, CII, CIII y la Apo E, convirtiéndose en una LP completa o madura.

QUILOMICRONES



<https://slideplayer.es/slide/12258185/72/images/14/Quilomicrones%3A+lipoprote%C3%ADnas+ricas+en+TG.jpg>

Remanente de quilomicrón (QM). - es el mismo quilomicrón, que por acción enzimática se reduce de tamaño; además, de perder en estas circunstancias su Apo A y C, el QM es una LP que contiene TG (en muy poca cantidad) colesterol esterificado, Apo E y B48, cuya función es transportar colesterol al hígado; al llegar al

hígado, se une a los receptores específicos existente en la membrana celular del hepatocito a través de la Apo E. En el hígado por acción de la enzima colesterol esterasa hepática (**acil CoA acilcolesterol transferasa ACAT**), este colesterol esterificado es convertido en colesterol libre y ácido graso.

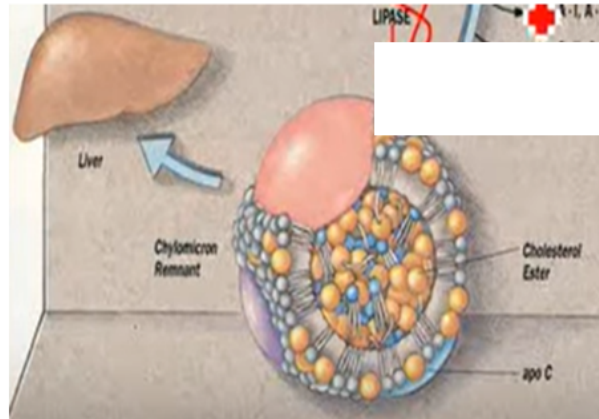
QUILOMICRON REMANENTE

DENSIDAD: Aumenta
DIAMETRO: disminuye

ORIGEN: CIRCULACION (QM)

FUNCIÓN: Se degrada el TAG y es retirada por el hígado

COMPONENTES:
LÍPIDOS: Degradado TAG (90%)
APOPROTEÍNAS: B-48 (INTESTINO)



<https://slideplayer.es/slide/12258185/72/images/15/Metabolismo+del+quilomicr%C3%B3n.jpg>

VLDL. - Las VLDL formadas en el hepatocito en ayuna, contienen triglicéridos, colesterol esterificados, fosfolípidos y vitamina E; además, poseen la Apo estructural B100, con una vida media de 2-4 horas; mas tarde, cuando la VLDL esta en sangre, la HDL3 les otorga las Apo CI-II-III, E y colesterol esterificado y cumplen la funcion de

transportar triglicéridos a los tejidos periféricos. La VLDL es una molécula de un diámetro aproximado de 30-70 nm y una densidad 0.95 - 1.006 g/ml, están compuesta en un 88-90% de lípidos; de los cuales, el 55% son triglicéridos, 20% colesterol, 15% fosfolípidos y un 10-12% proteínas (Laguna, J. 2002, pp. 389-390).

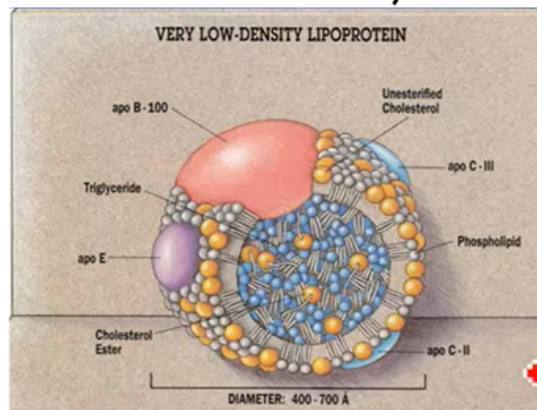
VLDL (DE MUY BAJA DENSIDAD)

DENSIDAD: <1.006G/ML
DIAMETRO: 30-70 NM

ORIGEN: INESTINO E HIGADO

FUNCIÓN: transportar grasa (TG endógeno) desde el hígado hasta los tejidos periféricos.

COMPONENTES:
LÍPIDOS (88-90%): TAG (60%)
COLESTEROL (20%)
FSOFOLÍPIDOS (15%)
APOPROTEÍNAS(10-12%): Apo B-100(HIGADO), E, C y A-I



<https://slideplayer.es/slide/12258185/72/images/15/Metabolismo+del+quilomicr%C3%B3n.jpg>

IDL. - se forma por la acción de la enzima Lipoproteína lipasa 1 sobre las VLDL. Estas lipoproteínas IDL o de densidad intermedia (1.006-1.019 g/ml) y diámetro intermedio (25 nm), contiene Apo B100 y Apo E; de las cuales, una parte se dirigen hacia el Hígado

(40-60%) uniéndose a los receptores específicos para su Apo E localizados en la membrana de los hepatocitos. Por lo tanto, transportan triglicéridos y colesterol al hígado, sin olvidar que de estas IDL se forman las LDL.

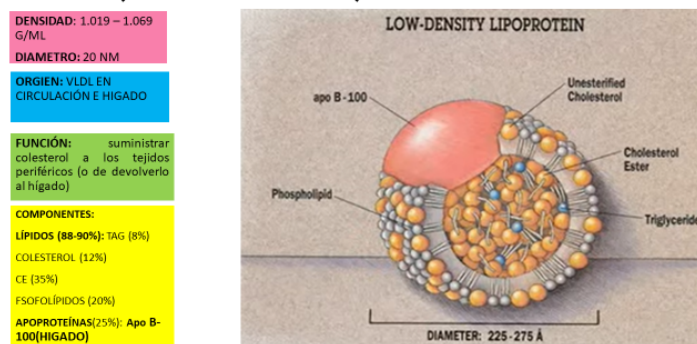
IDL (DENSIDAD INTERMEDIA O REMANENTE)

DENSIDAD: INTERMEDIO DIAMETRO: INTERMEDIO	FUNCIÓN: Captadas por el hígado y permanecer en la sangre para originar LDL.
ORIGEN: VLDL E HIGADO	
COMPONENTES: TG: MENOR CANTIDAD APOPROTEÍNAS: Apo B-100 (HIGADO) y Apo E	

Fuente: autor

LDL. - esta lipoproteína proviene de la degradación enzimática de las IDL y que, en estas circunstancias, solo tiene una sola Apo (B100), una parte se dirige al hígado; pero otra parte de esta lipoproteína rica en colesterol esterificado se dirige a las células de los tejidos periféricos para entregarles este colesterol esterificado para que las células puedan cumplir con sus funciones tales como, sintetizar membranas biológicas, hormonas etc. La LDL es una molécula de un diámetro

aproximado de 20 nm y una densidad de entre 1.019-1.063 g/ml, está compuesta en un 35% de esteres de colesterol, 12% de colesterol, 8% de triglicéridos y 20% de fosfolípidos. Constituyendo los lípidos el 75% aproximadamente de la molécula; de tal manera, que son las moléculas que transportan la mayor cantidad de colesterol en los humanos, es decir, dos terceras partes del colesterol plasmático total (Laguna, J. 2002, p. 390).

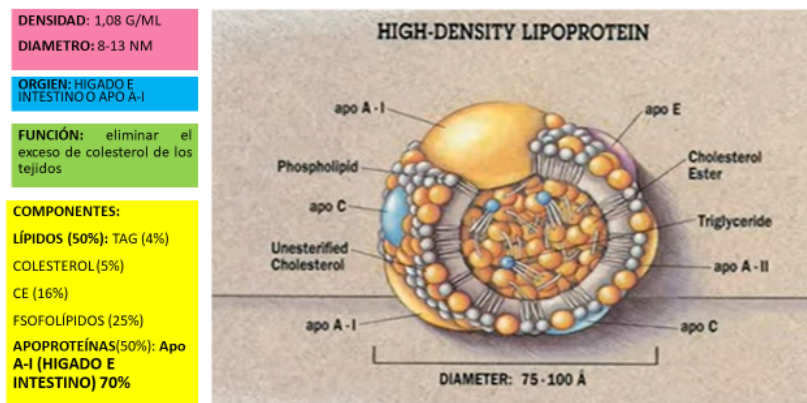
LDL (BAJA DENSIDAD) COLESTEROL

<https://slideplayer.es/slide/12258185/72/images/15/Metabolismo+del+quilomicr%C3%B3n.jpg>

HDL. - Las HDL son sintetizada a nivel hepático e intestinal; sus Apo principales son: AI, AII, CI, CII, CIII, E. La función que tienen las partículas de las HDL es transportar el colesterol desde las células periféricas hasta el hígado. La HDL en general, es una molécula de un diámetro aproximado de 8-13

(muy pequeñas) nm y una densidad muy alta (1.063-1.210 g/ml) en promedio 1.080; las Apo A y C representa casi la mitad de su peso; contiene 25% de fosfolípidos, 16% de esteres de colesterol, 5% de colesterol y 4% de triglicéridos (Laguna, J. 2002, p. 391).

HDL (ALTA DENSIDAD) COLESTEROL



<https://slideplayer.es/slide/12258185/72/imagenes/15/Metabolismo+del+quilomicr%C3%B3n.jpg>

Apoproteínas o Apolipoproteínas (APO): son proteínas que se ubican en la superficie de las LP (componentes proteicos de las lipoproteínas) y se las nombran con las letras del alfabeto. Son necesarias para el ensamblado, para la estructura y función de las lipoproteínas.

Las principales son:

La Apo A (Presente en las HDL);

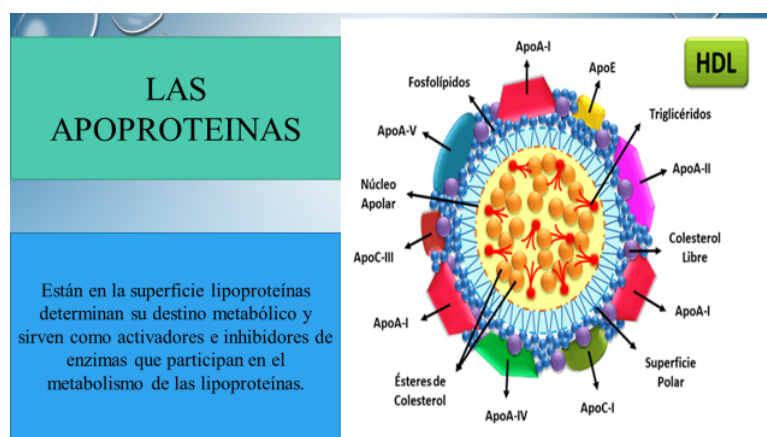
La Apo B (B100 controla el metabolismo de las LDL y la B48 controla a los QM);

La Apo C (actúa como activadores e inhibidores enzimáticos y se intercambian

ampliamente entre las diferentes LP) y

La Apo E (controla la unión de los remanentes a su receptor) etc.

Su porcentaje (proteínas) presente en las lipoproteínas es variable desde 2% en los QM hasta 47% en la HDL. Al encontrarse en la superficie de las LP, determinan su metabolización, al interactuar con los receptores celulares; de allí, que actúan como elementos que permiten ser reconocida por las diversas enzimas que participan en estos procesos. Así tenemos:



https://lh3.googleusercontent.com/proxy/rx2wLoedUMBSFQ_U5qea4MO4sfz9itzU3awLRTnhnFpnmFd40LyK7LquBE5r-G8CgTRcmfe_dxOF0LH7-Lz3nowFKZVIcy3BHBiksyw8TyLFnmcyKpszuA

TIPOS de APOLIPROTEINAS			
APO	SÍNTESIS	FUNCIÓN	DISTRIBUCIÓN
A-I	Hígado e intestino	Activa a la enzima L-CAT	HDL, QM
A-II	hígado	INHIBE A LA L-CAT y activa a la lipoproteinlipasa 2	HDL, QM
A-IV	intestino	Ayuda la absorción intestinal de lípidos y activa L-CAT	HDL, QM
B-48	intestino	Depura el colesterol	QM, RQM
B-100	hígado	Depura el colesterol	VLDL, IDL, LDL
C-I	hígado	ACTIVA L-CAT	QM, VLDL
CII	hígado	Activa a la lipoproteinlipasa I	QM, VLDL
CIII	hígado	Inhibe a la lipoproteinlipasa I y activa a la L-CAT	QM, VLDL
E	hígado	Depura el colesterol	QM, VLDL, HDL
Apo(a)	hígado	¿Receptor de fibrinógeno?	Asociada a la Lp. (a), posiblemente interfiere con la fibrinólisis

Fuente: autor

Todas las lipoproteínas tienen una Apo B en su estructura; siendo, una de las Apo principales que no se intercambia entre las diferentes Lp.

El QM, cuya grasa principal es el TG de la dieta, contiene en su inicio una APO estructural llamada APO B48 (forma truncada, 48% de Apo B100), APO AI y AII, (algunos autores consideran también a la AIII). Posteriormente en el torrente sanguíneo adquiere (otorgada por la HDL3) la Apo CI, CII, CIII; y la APO E. su función es transportar el TG de la dieta a los tejidos. EL Remanente de QM cuya grasa principal es el colesterol esterificado, contiene solo Apo B48 y E, su función es transportar el colesterol esterificado al hígado.

LAS VLDL cuya grasa principal es el triglicérido hepático; en su inicio contiene una Apo estructural llamada Apo B100, luego las HDL3 le otorga en el torrente sanguíneo las Apo CI, CII, CIII, y la Apo E. su función es

transportar el TG hepático a los tejidos.

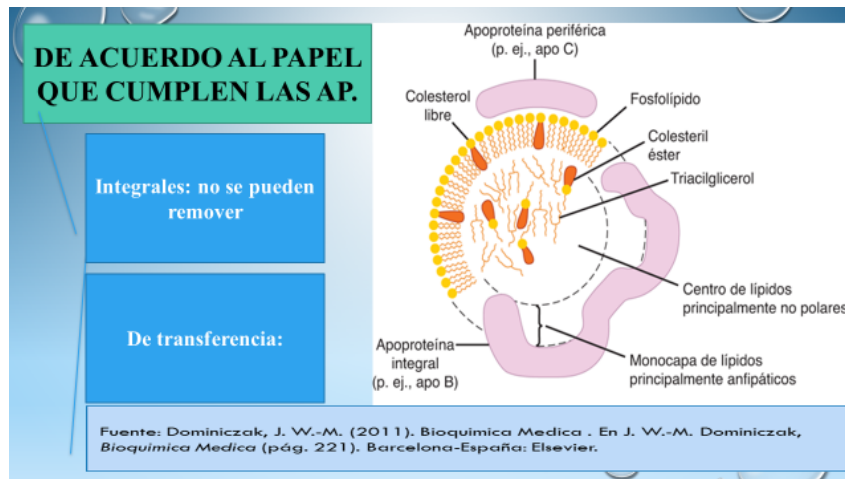
Las IDL cuya grasa principal es el TG y el colesterol esterificado; contiene las Apo B100 y E. Su función es transportar el TG y colesterol esterificado al hígado.

Las LDL cuya grasa principal es el colesterol esterificado; contienen las Apo B100. Su función es transportar el colesterol esterificado a los tejidos periféricos.

Las HDL cuya grasa principal es el colesterol esterificado; contiene las Apo AI, AII, (algunos autores consideran también a la AIII) CI, CII, CIII, y E. Su función es transportar el colesterol esterificado al hígado.

Estas apoproteínas se pueden clasificar también en:

Integrales: (Las que no son removidas ej. APO: AI de las HDL; APO B 100 de la LDL; B48 del QM) y de Transferencia (Pueden ser transferidas de una lipoproteína a otra: APO CI - II - III del QM y VLDL; APO E etc.



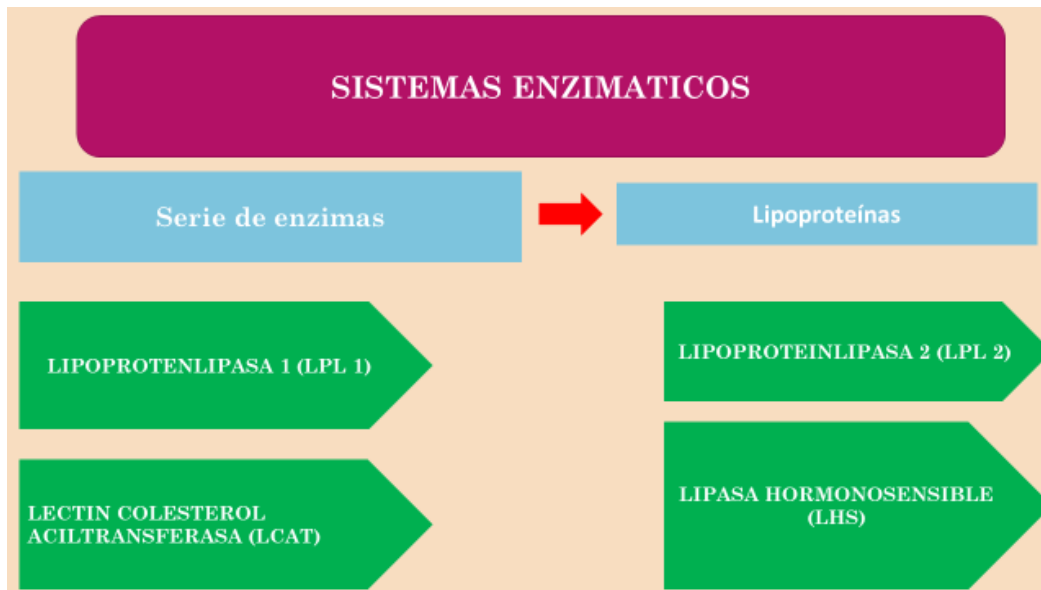
Funciones de la APO: Las Apolipoproteínas pueden activar e inhibir a las enzimas participantes, Permitir que las lipoproteínas puedan ser reconocidas por sus receptores, permite y ayuda el intercambio de sus

componentes entre las diferentes lipoproteínas y finalmente, contribuye con la formación de otras LP llamadas remanentes; tanto del QM como de las VLDL.

PORCENTAJES DE PROTEÍNAS TOTALES							
APO	HDL2	HDL3	LDL	IDL	VLDL	QM	RQM
A-I	85	70-75	trazas	0	0-3	03	0
A-II	5	20	trazas	0	0	0-1.5	0
B	0-2	0	95-100 (B100)	50-60 (B100)	40-50 (B100)	20-22 (B48)	20-22 (B48)
CI	1-2	1-2	0-5	<1	5	5-10	0
CII	1	1	0.5	2.5	10	15	0
CIII	2-3	2-3	0-5	17	20-25	40	0
E	trazas	0-5	0	15-20	5-10	5	5

Fuente: biomodel.uah.es

Enzimas. - Existen una serie de enzimas, que actúan sobre las lipoproteínas, produciendo su degradación progresivamente y el mutuo intercambio de sus componentes; entre estas, tenemos:



Fuente: autor

1.- la lipoproteína lipasa 1 (LPL1). - Es un complejo enzimático formado por tres enzimas, triacil glicerol lipasa, monoacilglicerol lipasa y fosfolipasa. Es sintetizada por el adipocito, se ubica en la superficie de la célula del endotelio de los vasos sanguíneos de los tejidos muscular y adiposo (principalmente), que es donde actúan. Son activadas por la APO CII; además de la insulina y la heparina (triada de

activación) e inactivada por la Apo CIII; Su función es atacar y digerir el núcleo de la LP ricas en triglicéridos exógenos (quilomicrones) y TG endógenas o LP de muy bajas densidad (VLDL); pues, estos, no pueden ser captados por las células; sino, que tienen que ser degradados y de esta manera, liberar ácidos grasos y glicerol a las células.

Lipoproteína Lipasa (LPL 1)

LIPOPROTEIN LIPASA (LPL)

+ CII

Pared de Cél. endoteliales

- Produce quilomicrones remanentes e IDL.
- Activada por la Apo C-II
- Hiperquilomicronemia y aumento de VLDL
- Formado por tres enzimas: Triacilglicerol lipasa, monoglicerol lipasa y fosfolipasa.
- Insulina


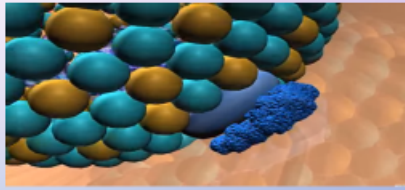
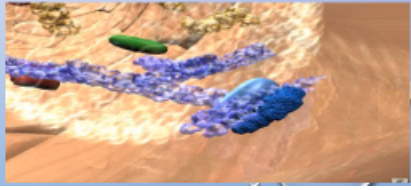
Triacilglicerol lipasa

+

Monoacilglicerol lipasa

+

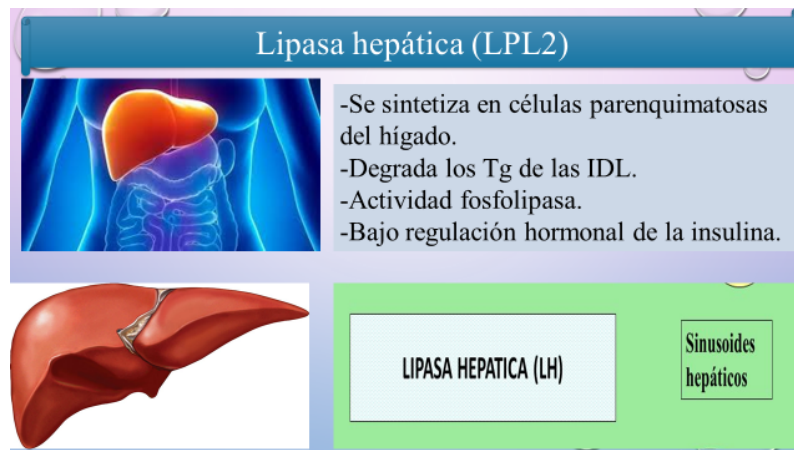
Fosfolipasa

Baynes, J. W.-M. (s.f.). Bioquímica médica. En J. W.-M. Baynes, bioquímica médica, pág. 222.

2.- la lipoproteína lipasa 2 (LPL2) o lipasa hepática. -Es sintetizada por las células endoteliales de los sinusoides hepáticos, es activada por la heparina y por la Apo AII está adherida a la membrana del hepatocito; actúa dentro de estas células (cumpliendo una acción similar a la LPL1)

y en los capilares sanguíneos, degradando las diferentes LP que capta el hígado; es decir, que actúa sobre las partículas parcialmente digeridas por las LPL1 como es la IDL, ya que al succionar el poco TG que le quedaba facilita su conversión de IDL en LDL (Jon Baynes pág. 222)

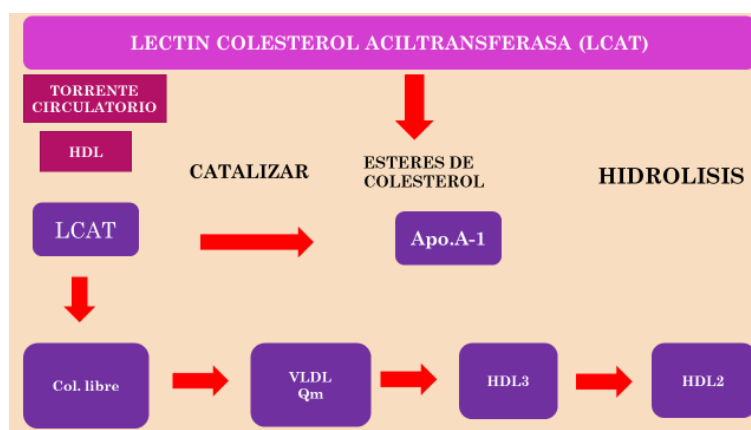


Baynes, J. W.-M. (s.f.). Bioquímica médica. En J. W.-M. Baynes, bioquímica médica, pág. 222. <https://www.redaccion-medica.com/images/destacados/recomiendan-la-deteccion-de-higado-graso-en-personas-con-diabetes-tipo-2-2544.jpg>. <https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcQTPJWuACGH2n10M9hCJDyN6OSIc8Zgm8jqOCI-QMiCYsiDjHApj&usqp=CAU>

3.-la lecitincolesterol o acil transferasa LCAT. -De síntesis hepática, actúa en el torrente circulatorio asociada con la HDL y su función es esterificar el colesterol libre de las HDL3 (que lo obtienen de las células periféricas principalmente), permitir el paso o ayuda el intercambio entre las HDL3 y las

VLDL, IDL, QM Y RQM; a quienes les entrega colesterol esterificado y recibe a cambio TG, PLs; ayuda, además, al desprendimiento de fragmentos de la superficie de las VLDL y QM formando nuevas HDLd.

Esta enzima, es activada por la Apo AI, CI y CIII; es inhibida por la Apo AII.

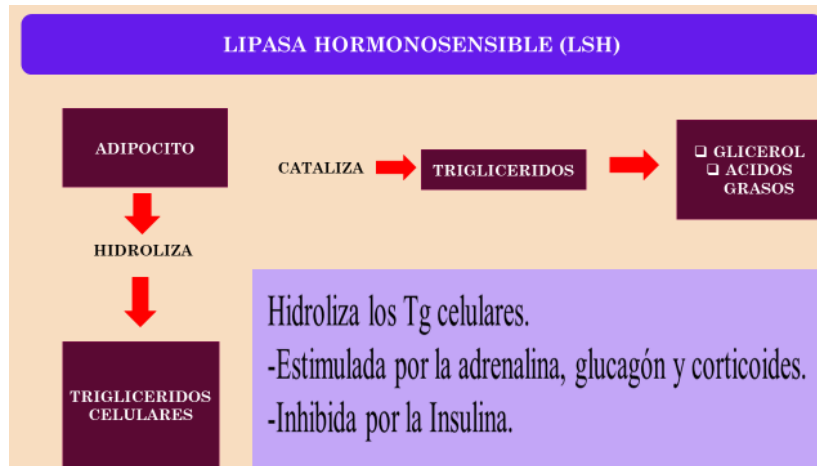


Fuente: autor

4.- La lipasa hormona sensible LHS (Triacilglicerol lipasa)

Es sintetizada por el adipocito, se ubica en su membrana, donde se encarga de hidrolizar los triglicéridos celulares. Su

acción está regulada por varias hormonas como la insulina (inhibe); glucagón, adrenalina y corticoides (estimulan).



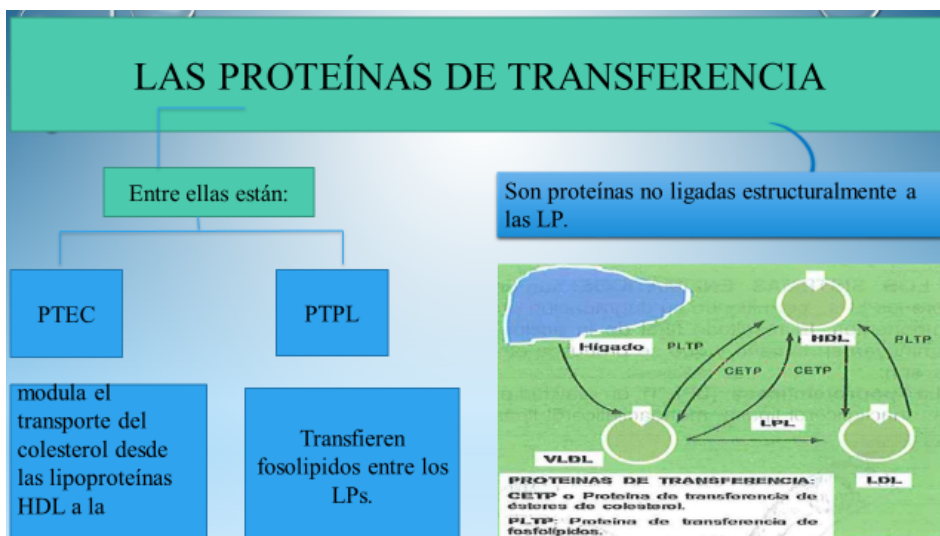
Fuente: autor

Proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC). - son aquellas proteínas cuya función es transferir COLESTEROL ESTERIFICADO desde las HDL al QM, RQM y VLDL, IDL a su vez, estas les entrega TG.

y VLDL IDL a las HDL.

Proteína de transferencia de fosfolípidos. - son aquellas que transfieren fosfolípidos entre las diferentes LPs. De esta manera, existe intercambio de fosfolípidos desde el QM, RQM

Todos estos procesos tienen como finalidad, enriquecer levemente a las HDL con TG, permitiendo que por acción de la lipasa hepática se produzca un remodelado de las HDL. Los quilomicrones intactos se convierten en la única LP que no es alergénico o ateromatosa, ya que debido a su tamaño no se infiltra en el espacio subendotelial (biomodel.uah.es).



Fuente: Thomas, D. M. (2008). lipoproteínas plasmáticas. En D. M. Thomas, bioquímica libro de texto con aplicaciones médicas (pág. 749). Barcelona-España: Reverte.

Resumen. - antes de hablar de transporte de las grasas, debemos mejor hablar de las lipoproteínas y las enzimas participantes. Los lípidos (colesterol esterificado y los triglicéridos) son hidrofóbicos, por lo tanto, tiene que unirse a las proteínas y lípidos antipáticos (colesterol libre y fosfolípidos) que servirán de vehículos para transportarse por la sangre y esta unión, se llama lipoproteínas. Esta tiene un núcleo central formado por lípidos no polares (colesterol esterificado y triglicéridos) y una capa superficial formada por colesterol libre. Mono y di glicéridos, fosfolípidos y proteínas. Tipos de lipoproteínas: quilomicrón (> de triglicéridos en su composición), remanente de quilomicrón (> % de triglicéridos en su composición), lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL o pre beta (> % de triglicéridos en su composición), lipoproteínas de baja densidad o LDL o beta (>% de colesterol en su composición), lipoproteína de alta densidad o HDL (HDL-d; HDL-1, HDL-2; HDL-3) o alfa (>% de proteínas en su composición). ENZIMAS. - son aquellas que actúan sobre las lipoproteínas para degradarlas e intercambiar sus componentes mutuamente: 1.-Lipoproteínlipasa-1 (LPL-1) sintetizada por el adipocito, su función es atacar al núcleo de las lipoproteínas rica en triglicéridos exógenos (QM) y endógeno (VLDL), para ir degradando su TG en ácido graso y glicerol. 2.-Lipoproteínlipasa-2 (LPL-2) sintetizada en el hígado, cumple función similar a la primera en el hígado. 3.-Lecitin colesterol acil transferasa (L-CAT) de síntesis hepática, permite el paso del colesterol y apoproteína desde una lipoproteína a otra y desprenden fragmentos de la superficie de la lipoproteína atacada (QM Y VLDL) dando lugar a la formación de una nueva lipoproteína de alta densidad llamada HDL. 4.-Lipasa hormono sensible (LHS) sintetizada en el adipocito, hidroliza a los triglicéridos del TCS. La función de todas estas enzimas es la formación de lipoproteínas de menos tamaño y producción de otras de alto densidad. Apoproteínas. - se ubican en la superficie de las lipoproteínas, se las nombran con las letras del alfabeto. El % de proteínas presente en las lipoproteínas es variable y va desde 2% en el QM hasta un 47% en las HDL. Se clasifican en integrales, que son aquellas que no son removibles como la Apo AI de las HDL, Apo B100 de las LDL y B48 del QM. De transferencias. - son aquellas que pueden ser transferidas de una a otra lipoproteína como son: la Apo CI-CII –CIII del QM y VLDL. Funciones. - activar sistemas enzimáticos, permitir que las lipoproteínas sean reconocidas por sus receptores, favorecen el intercambio de sus componentes entre las lipoproteínas, estabilizan a los TG en un medio acuoso.

CAPÍTULO 16

Lipoproteínas: Transporte y metabolismo de las grasas exógenas, endógenas y transporte en reversa del colesterol

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 16**



**LIPOPROTEÍNAS: TRANSPORTE DE GRASAS
EXÓGENAS, ENDÓGENAS Y TRANSPORTE EN
REVERSA DEL COLESTEROL**



Objetivos de aprendizaje.

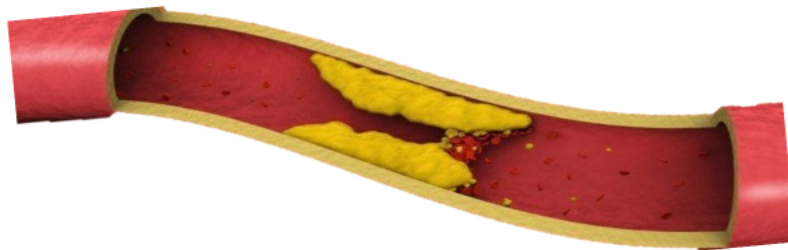
Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es el transporte de grasas exógenas.
- El quilomicrón. - composición, función: explique.
- Que es el transporte de grasas endógena.
- VLDL. - composición, función: explique.
- IDL composición, función: explique.
- LDL. - composición, función: explique.
- Que es el transporte en reversa del colesterol.
- HDL. – composición, tipos, función: explique.
- Cómo funcionan las proteínas de transferencia de esteres de colesterol y de fosfolípidos: explique.
- Cuál es la importancia clínica de este tema.

Introducción y aplicación clínica. – el proceso de transporte y metabolismo de las lipoproteínas, están relacionada con la producción de energía, ya que normalmente las lipoproteínas transportan triglicéridos y colesterol entre los órganos y tejidos. Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas juegan papel importante en el desarrollo de aterosclerosis, afectando de

esta manera, el aporte de sangre y oxígeno al corazón (infarto agudo de miocardio) o al cerebro (ACV) y a otras grandes arterias (vasculopatía periférica). Siendo la enfermedad cardiovascular relacionada con la aterosclerosis, la causa más frecuente de muertes en el mundo industrializado (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011. P, 219).

PLACA DE ATEROMA EN EL ENDOTELIO ARTERIAL CON OBSTRUCCIÓN AL FLUJO SANGUÍNEO Y PRODUCCIÓN DE ISQUEMIA



<https://media4.picsearch.com/is?dWVL9dqu5h9tlyBeAw3HdjHVzozoAtWxTFKAPHRMbaiE&height=193>

Alteraciones o aumento de la síntesis y transporte de grasas exógenas y endógenas, se debe al incremento de la cantidad de VLDL, tal como ocurre en la obesidad, diabetes mellitus (esta; además, también afecta a la vía de las HDL) y el alcohol; en estas patologías, encontramos incremento de TG y disminución de HDL, por lo común los diabéticos tiene las LDL normales, porque la vía de su metabolización se encuentra funcionando normalmente, pero es posible que las LDL de los pacientes diabéticos sean más aterogénica que las de los no diabéticos, porque son más pequeñas y más densas. Esta vía disminuye su velocidad al disminuir o perder peso corporal. El abuso del alcohol, si es verdad que aumenta las VLDL, pero

también aumenta a las HDL.

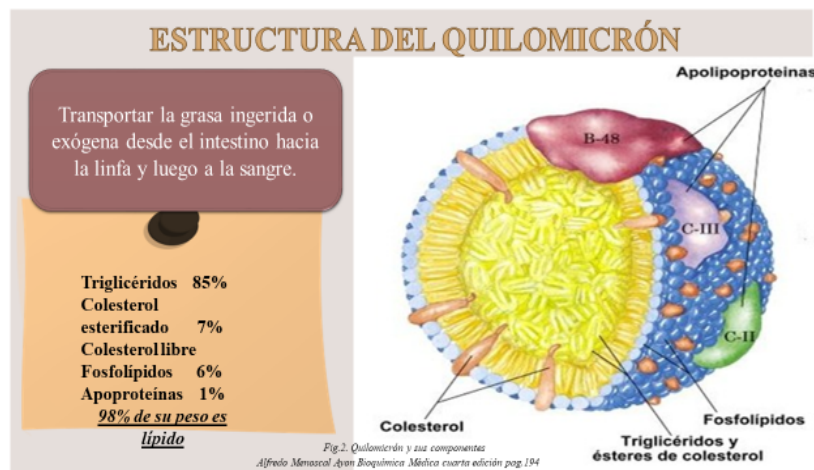
Esta vía también puede estar sobrecargada, si la hidrólisis (lipasas) de las VLDL y QM están disminuidas; esto puede suceder también en el diabético por la falta de insulina (inhibición de las LPL1). Además, existe una enfermedad un poco rara causada por la deficiencia de la enzima LPL1, lo cual produce concentraciones muy altas en el plasma de TG (John Baynes pp. 225-226).

Conclusión. - los trastornos del transporte y metabolismo de los lípidos a través de las diferentes lipoproteínas plasmáticas (por alteración en sus receptores, por alteración de sus APO, de sus enzimas, malos hábitos alimenticios, genéticos etc.) tienen fundamental importancia en el desarrollo

de enfermedades ateromatosas, que constituye una de las principales causas de mortalidad.

Proceso de transporte y metabolismo de las grasas exógenas. – diariamente en la dieta ingerimos además de carbohidratos y proteínas, cierta cantidad de lípidos; así, se considera que ingerimos alrededor de 300-500 mg de colesterol (de los cuales los huevos representan 30%, las carnes 30% y lácteos 40%) y 100-150 g de triglicéridos (aceites y mantecas), para tener una idea al respecto por ejemplo 1 huevo frito tiene

en promedio 250mg de colesterol. Estas grasas, van a ser metabolizadas en el tubo digestivo, específicamente en el duodeno y convertidas en colesterol libre, glicerol, ácidos grasos y vitaminas liposolubles (ADEK); los mismos, que se absorberán por simple difusión por el enterocito; en donde el retículo endoplásmico liso y rugoso sintetizan triglicéridos a partir de los ácidos grasos de cadena larga (>13C), se volverán a formar colesterol esterificado (por la enzima: acil CoA acilcolesterol transferasa ACAT).



<https://sociedadmente.files.wordpress.com/2014/09/quilomicron.jpg>

Estos lípidos, por su carácter apolar no podrán circular por el torrente circulatorio; y para lograrlo, se deben introducir en una gran molécula llamada quilomicrón. Esta, contiene en su centro hidrofóbico TG (85-90%) y colesterol esterificado; y en su parte periférica o superficie contiene colesterol libre, fosfolípidos y Apolipoproteínas (lípidos polares). Cuanto mayor sea el tamaño o el contenido del núcleo de lípido apolares de una lipoproteína, menor será su densidad (Koolman, J., y Rohm, K. 2012, p. 283).

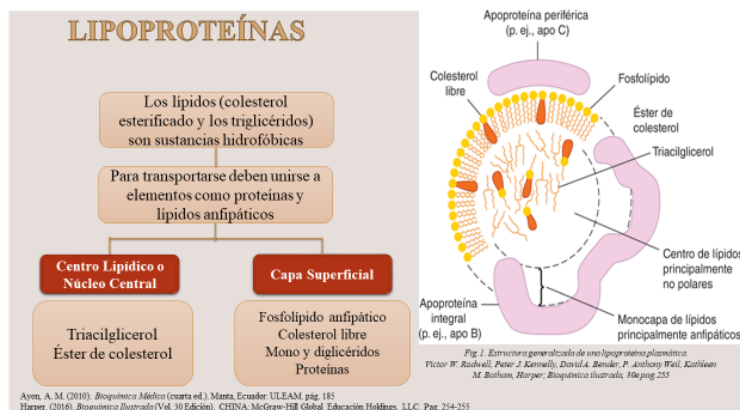


Fig.1. Estructura generalizada de una lipoproteína plasmática.

Victor W. Rodwell, Peter J. Kennelly, David A. Bender, P. Anthony Weil, Kathleen M. Botham, Harper; Bioquímica ilustrada, 30e pag.255

Por lo tanto, el quilomicrón se forma postprandialmente (cuando la dieta contiene lípidos) y su función es transportar el colesterol esterificado al hígado y el TG a los tejidos periféricos, contando para aquello con una vida media de menos de 1 hora. El QM es una molécula de un diámetro aproximado de 100 nm y una densidad igual o $< 0.95\text{g/ml}$, está compuesta en un 99% de lípidos; de los cuales, el 90% son triglicéridos (Laguna, J. 2002, p. 388).

Una vez formado el QM en el enterocito con sus Apo B48 y Apo A (formadas en el retículo endoplásmico rugoso) es considerada como una molécula incompleta; la misma, que es expulsada por exocitosis al sistema linfático, pasa al conducto torácico, vena cava, para finalmente pasar al torrente circulatorio, allí, (en los vasos sanguíneos), las HDL3, les entregan al QM las Apo CI, CII, CIII y la Apo E, convirtiéndose en una LP completa o madura.

De tal manera, que en esta circunstancia la Apo CI y CII activan a la enzima lipoproteína lipasa 1 (la insulina y la heparina también la activa) que se encuentran adheridas en las células del endotelio vascular de los tejidos adiposo, corazón y muscular y que por acción

de la heparina se desprende para unirse a la APO CII (del QM) principalmente; Apo que actúa como cofactor (John Baynes pág. 221).

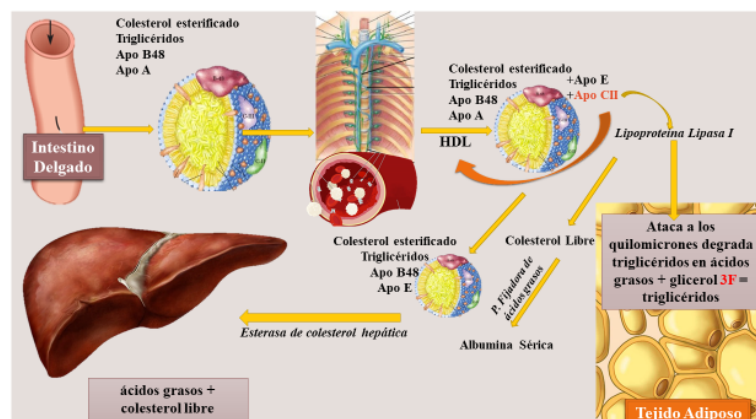
Finalmente, la insulina entra en acción estimulando a la enzima lipoproteinlipasa 1. Esta unión Apo-enzima, permite que el TG se internalice en la enzima y se produzca su degradación; es decir, que la enzima extraiga o succione el TG al QM, cuyo resultado es la presencia de ácidos grasos libres y glicerol en la circulación; los ácidos grasos (de cadena larga) unidos a la albumina (según las necesidades del organismo) pueden ser almacenados como triglicéridos en el tejido adiposo, otros unidos a la albumina, pueden dirigirse al hígado o pueden también dirigirse a otros tejido como el muscular, para su beta oxidación y obtención de energía o formar parte de los fosfolípidos de la membrana celular; por otra parte, el glicerol se transformará en glicerol 3 P, luego en gliceraldehído 3P, que según las necesidades del organismo pueden seguir la vía de la glucólisis y formar piruvato o seguir la vía de la gluconeogénesis y formar glucosa.

Una vez cumplida la acción de la enzima lipoproteína lipasa 1, esta es inhibida por la Apo

CIII. Todas estas Apos C, una vez realizada su acción o participación regresan a las HDL para reiniciar el ciclo.

Además, el QM también es atacado por la HDL3 ayudado por la LCAT, por la proteína transportadora de esteres de colesterol y de fosfolípidos (que es estimulada por el hipercolesterolemia de la dieta), al transferir TG desde el QM a las HDL3; y de esta HDL3,

transfiere colesterol esterificado al QM (promoviendo de esta manera, el desplazamiento de colesterol esterificado al hígado para su metabolización). Por otra parte, también interviene la proteína de transferencia de fosfolípidos, al intercambiar fosfolípidos desde el QM a las HDL3 y desde esta LP, transfiere colesterol esterificado al QM.



Harper. (2016). *Bioquímica Ilustrada* (Vol. 30 Edición). CHINA: McGraw-Hill Global Educación Holdings, LLC. Pag. 254-255
<https://sociedadmente.files.wordpress.com/2014/09/quilomicron.jpg>
<https://i.pinimg.com/originals/ce/cl/el/cecl137aaad61dc5b36a37bca5b077.jpg>

Por acción de estas enzimas, el QM se reduce de tamaño; además, de perder en estas circunstancias su Apo A, se convierte en una LP que contiene TG (en muy poca cantidad) colesterol esterificado, Apo E y B48 llamada remanente (o residuo) de QM (el cual también es atacado por las HDL3, la misma que actúa de forma similar como en al QM). Este Remanente de QM al llegar al hígado se une a los receptores específicos existente en la membrana celular del hepatocito a través de la Apo E. En el hígado, por acción de la enzima colesterol esterasa hepática (acil CoA acilcolesterol transferasa ACAT), este colesterol esterificado es convertido en colesterol libre y ácido graso. Este mismo colesterol, posteriormente es utilizado para la

síntesis de ácidos biliares o salen del hígado como VLDL. La HDL3, a medida que se llena de Colesterol esterificado y TG va aumentando de tamaño y se transforma en HDL2. Así mismo, gracias a la acción de dicha enzima, se empiezan a desprender fragmentos de la superficie del QM, dando así origen a las HDLd. De tal manera, que después de un ayuno de 10-12 horas quedan muy pocos QM en sangre.

El resultado final de la acción de estas enzimas sobre el QM es el siguiente:

- Formación de la HDL2.
- Formación de la HDLd.
- Formación del remanente del QM

Las lipoproteínas remanentes de QM, al contener colesterol esterificado pueden pasar a través de la capa endotelial de los vasos sanguíneos; por lo tanto, es aterogénica.

La única lipoproteína que no es aterogénica es el QM por su tamaño.

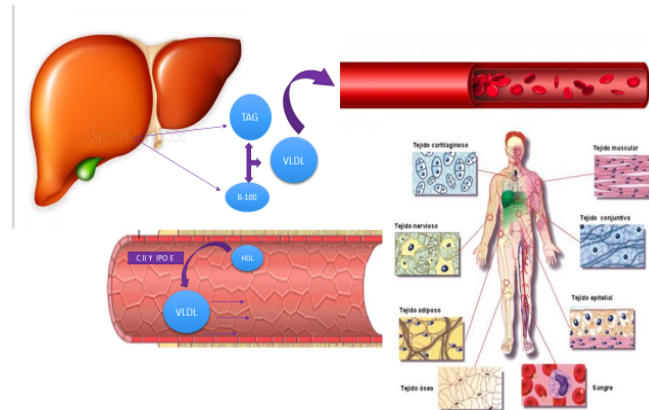
Proceso de transporte y metabolismo de las grasas endógenas. -El principal órgano de síntesis de colesterol (todas las células nucleadas lo sintetizan) y triglicéridos es el hígado, proceso que se realiza en los retículos endoplásmico liso y rugoso; así como en el de Golgi. Este, los envía al espacio de Disse juntamente con proteínas y fosfolípidos formando las lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL (Menoscal pág. 197).

Metabolismo de las VLDL. -Las VLDL formadas en el hepatocito en ayuna, contienen triglicéridos (formado a partir de los ácidos grasos del plasma o de la acetil coenzima proveniente del metabolismo de los glúcidos), colesterol esterificados, fosfolípidos (ensamblados a la VLDL en el retículo endoplásmico liso) y vitamina E; además, poseen la Apo estructural B100 (que se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso), con una vida media de 2-4 horas; mas tarde cuando la VLDL esta en sangre (así, el hígado ayuda a prevenir la esteatosis hepática), la HDL3 les otorga las Apo CI-II-III, E y colesterol esterificado. En estas condiciones la Apo CI y CII de estas lipoproteínas activan a la enzima lipoproteinlipasa 1 ubicadas en el endotelio capilar, allí sufren el ataque de esta enzima, con el objeto de degradar sus triglicéridos y que

estos liberen ácidos grasos y glicerol, que seguirán el mismo trayecto tal como se lo explicó en la vía exógena. Las VLDL es una molécula de un diámetro aproximado de 30-70 nm y una densidad 0.95-1.006 g/ml, están compuesta en un 88-90% de lípidos; de los cuales, el 55% son triglicéridos, 20% colesterol, 15% fosfolípidos y un 10-12% proteínas (Laguna, J. 2002, pp. 389-390).

Las VLDL (en comparación con los QM) la proporción entre colesterol/triglicéridos es mayor (cerca 1mg de colesterol por cada 5 mg de TG (Longo, D. 2012, P. 3147).

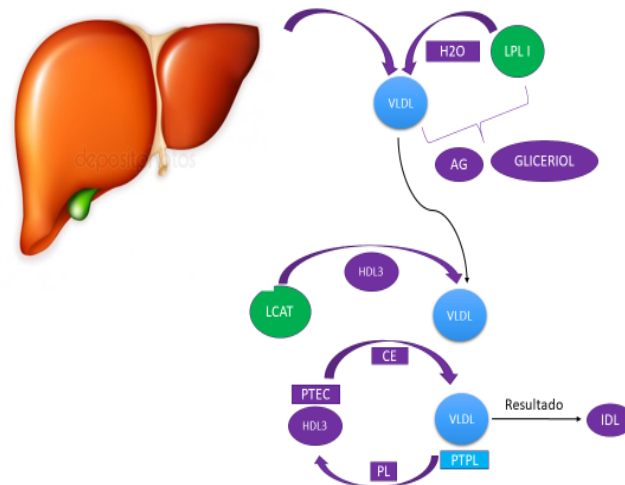
Las VLDL también son atacadas por la HDL3 ayudado por la LCAT, por la proteína transportadora de esteres de colesterol y de fosfolípidos, que se le pega o adhiere a la superficie para intercambiar sustancias; así, las VLDL les entrega TG, PLs y la HDL3 les entrega colesterol esterificado de forma similar a lo que ocurrió con el QM con la finalidad de mantener la estabilidad de las LP. Por acción de estos ataques a las VLDL, se desprenden fragmentos de su superficie que sirven para formar las HDLd. Finalizado la acción de la lipoproteinlipasa 1, las Apo C regresan a la HDL; de esta manera, al ir perdiendo TG las VLDL van reduciendo su tamaño y se convierten en un remanente llamado lipoproteína IDL. Debido a la conformación de las Apo B100 y E en las VLDL, no les permite unirse a los receptores de Apo B/E de las células periféricas; sin embargo, al transformarse en IDL estas Apo se modifican también, lo cual permite su unión.



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

https://st.depositphotos.com/1765462/1282/v/450/depositphotos_12820603-stock-illustration-human-liver-vector.jpg

Las lipoproteínas VLDL al contener de la capa endotelial de los vasos sanguíneos; colesterol esterificado pueden pasar a través por lo tanto, es aterogénica.

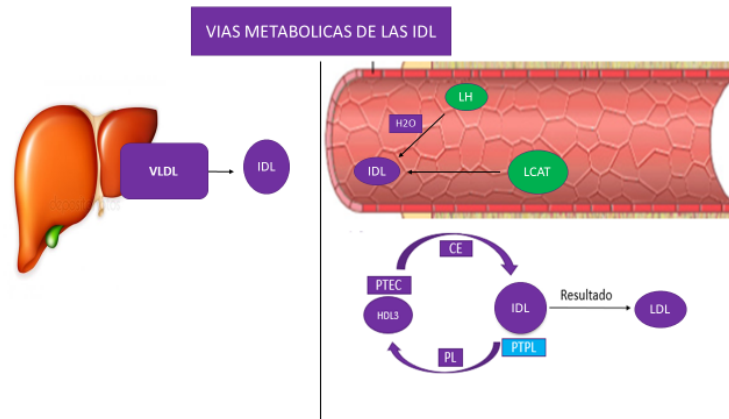


Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

https://st.depositphotos.com/1765462/1282/v/450/depositphotos_12820603-stock-illustration-human-liver-vector.jpg

Por otra parte, esta vía se relaciona estrechamente con la alimentación diaria y con el ciclo ayuno-comida; de allí, que determinar los TG en sangre postprandialmente se relaciona con riesgo cardiovascular, más que determinarlo en ayunas.

Metabolismo de las IDL (remanente de las VLDL). –se forma por la acción de la enzima Lipoproteína lipasa 1 sobre las VLDL.



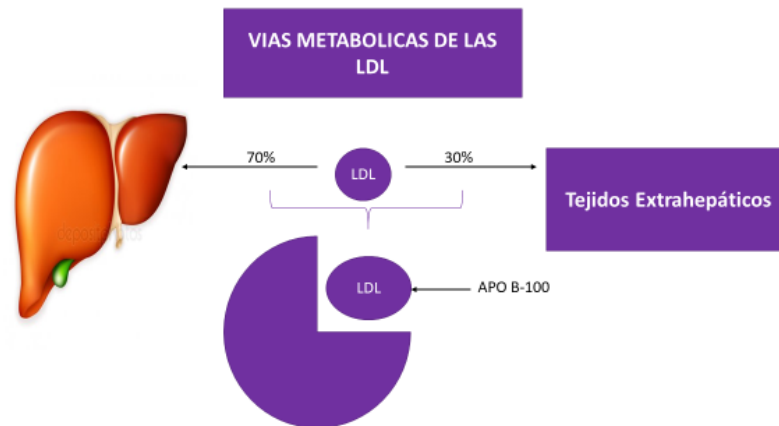
Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

https://st.depositphotos.com/1765462/1282/v/450/depositphotos_12820603-stock-illustration-human-liver-vector.jpg

Estas lipoproteínas IDL o de densidad intermedia (1006-1019 g/ml) con un diámetro intermedio también (25nm), contiene Apo B100 y Apo E, de las cuales, una parte se dirigen hacia el Hígado (40-60%) uniéndose a los receptores específicos para su Apo E localizados en la membrana de los hepatocitos. Otra parte, es degradada en la circulación por la enzima lipoproteinlipasa 2 (cumpliendo la misma función que la lipoproteinlipasa 1), la misma que succiona el poco TG que aún le queda; además, también es atacada por la HDL3 ayudado por la LCAT, por la proteína transportadora de ésteres de colesterol y de fosfolípidos, quienes les entrega colesterol esterificado a cambio de TG y PLs, en estas circunstancias, pierde su Apo E, la cual regresa a la HDL3 para repetir el ciclo y finalmente con muy poco o nada de TG, transformarse en una LP de baja densidad o LDL rica en colesterol esterificado y con una sola Apo (B 100). Cabe señalar que la lipoproteinlipasa 2, no necesita de la Apo C para actuar. Estas IDL al ser más

pequeñas que las VLDL y contener colesterol esterificado puede pasar a través de la capa endotelial de los vasos sanguíneos; por lo tanto, es aterogénica (John Baynes pág. 223).

Metabolismo de las LDL. – esta lipoproteína, que en estas circunstancias solo tiene una sola Apo (B100), una parte se dirige al hígado; pero otra parte de esta lipoproteína rica en colesterol esterificado se dirige a las células de los tejidos periféricos para entregarles este colesterol esterificado para que puedan cumplir con sus funciones tales como, sintetizar membranas biológicas, hormonas etc. La LDL es una molécula de un diámetro aproximado de 20 nm y una densidad de entre 1.019-1.063 g/ml, está compuesta en un 35% de ésteres de colesterol, 12% de colesterol, 8% de triglicéridos y 20% de fosfolípidos. Constituyendo los lípidos el 75% aproximadamente de la molécula; de tal manera, que son las moléculas que transportan la mayor cantidad de colesterol en los humanos, es decir, dos terceras partes del colesterol plasmático total (Laguna, J. 2002, p. 390).



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

https://st.depositphotos.com/1765462/1282/v/450/depositphotos_12820603-stock-illustration-human-liver-vector.jpg

De tal manera, que se constituye en el principal transportador de colesterol en el plasma, permanecen más tiempo en circulación que las IDL (1-2 días) y son captadas por las células periféricas a través de los receptores para las Apo B/E (receptores duales) o conocido también con el nombre de receptor de LDL. (John Baynes pág. 223).

La mayoría de las células sintetizan su propio colesterol; de tal manera, que su síntesis y la captación plasmática de colesterol son interdependiente. De allí, que cuando la síntesis de colesterol disminuye, lo captan del plasma a través de las LDL.

Las células periféricas gracias a sus receptores para las Apo B/E, se unen a la Apo B100 de la LDL, luego el complejo LDL-receptor es internalizado por endocitosis, formándose una vesícula que es digerida por las enzimas lisosomales; formando de esta manera, ácidos grasos y colesterol libre; este, atraviesa la membrana lisosomal y pasa al citosol donde servirá para diferentes funciones. De esta manera, es un regulador por retroalimentación de su propia

síntesis, el colesterol puede ser esterificado y almacenado; en cambio el componente proteico del receptor regresa nuevamente a la membrana para repetir el ciclo

Cuando las células periféricas están llenas de colesterol, empieza a disminuir el número de receptores de su membrana para así, no seguir captando más colesterol-LDL y simultáneamente la célula deja de producir su propio colesterol inhibiendo a la enzima limitante de este proceso como es la hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA-R); de esta manera, es como se metaboliza alrededor del 70% del colesterol LDL en una persona sana. Por lo tanto, el colesterol intracelular ayuda a:

1. Inhibir a la enzima hidroximetilglutaril CoA-reductasa, enzima clave para la síntesis de colesterol.

2. Activa a la enzima acil-CoA-aciltransferasa, para esterificar el colesterol y poder almacenarlo.

3. Inhibe la síntesis de más receptores para la LDL, para evitar que siga entrando más colesterol.

El otro 30% del colesterol LDL es metabolizado por otra vía que no necesita de receptores de Apo B/E; sino, que están relacionados con los receptores de membrana SCAVENGER que son inespecíficos; y, por lo tanto, pueden unirse a varias sustancias. Además, están presente en los macrófagos y no responden a ningún control por retroalimentación; de esta manera, pueden sobrecargar de cualquier sustancia como el colesterol LDL a la célula (vía del basurero).

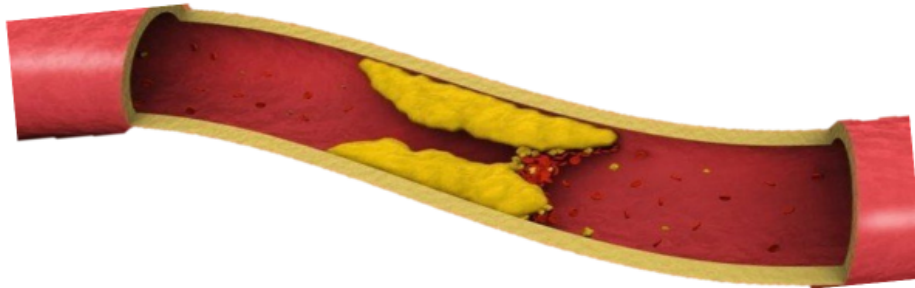
Cuando existen receptores defectuosos para las LDL o disminución del número de estos, se producirá hipercolesterolemia con alto riesgo cardiovascular; es decir, que el aumento del colesterol sanguíneo (LDL) induce al depósito de colesterol en la íntima de las arterias o túnica interna (es la capa más interna de las arterias y venas, constituida por una capa de células endoteliales que están en contacto directo con el flujo sanguíneo) sobre todo en aquellas bifurcaciones vasculares (coronarias y bifurcación de las carótidas), en donde se forman turbulencias circulatorias, produciéndose la oxidación de las LDL, lo cual, facilita la instalación de procesos inflamatorios.

Proceso inflamatorio. - es una respuesta o defensa del organismo ante una injuria causada por un agente extraño (virus, bacterias, parásitos, hongos); por lo tanto, la inflamación es una respuesta inmunológica innata que actúa rápidamente, en ella se observan tres etapas que son: 1) cambios hemodinámicos. - vasodilatación,

enrojecimiento, aumento de la temperatura, aumento del flujo sanguíneo con hiperemia, aumento de la permeabilidad de la micro vasculatura que produce edema. 2) aumenta la permeabilidad del endotelio vascular. - permitiendo el paso de proteínas, líquidos y células desde la sangre al espacio intersticial produciendo un exudado. 3) intervención de los leucocitos. - los primeros que actúan son los macrófagos, que reconocen al intruso y producen citoquinas IL-1 y TNFa, que son los que desencadenan la inflamación propiamente dicha, actuando sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos lesionados. El mastocito al reaccionar ante el frío, calor o presión de los tejidos afectados, producen serotonina e histamina que altera la permeabilidad de los vasos sanguíneos atrayendo a los macrófagos que captan a las LDL oxidadas convirtiéndose en células espumosa; las mismas, se encuentran en la íntima de las arterias constituidas por LDL oxidadas (por los radicales libres de macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas), macrófagos y células musculares lisas de la pared arterial.

Estas células, constituyen la base para la formación de la placa de ateroma, la misma que puede progresar y ocluir la luz del vaso sanguíneo o puede desprenderse de la íntima de la arteria, formando tromboembolias, que da como resultado, un cuadro clínico de isquemia, que contribuye a un ACV (accidente cerebro vascular) y a aun IAM (infarto agudo de miocardio).

PLACA DE ATEROMA EN EL ENDOTELIO ARTERIAL CON OBSTRUCCIÓN AL FLUJO SANGUÍNEO Y PRODUCCIÓN DE ISQUEMIA



<https://media4.picsearch.com/is?dWL9dqu5h9tlyBeAw3HdjHVzozoAtWxTFKAPHRMbaiE&height=193>

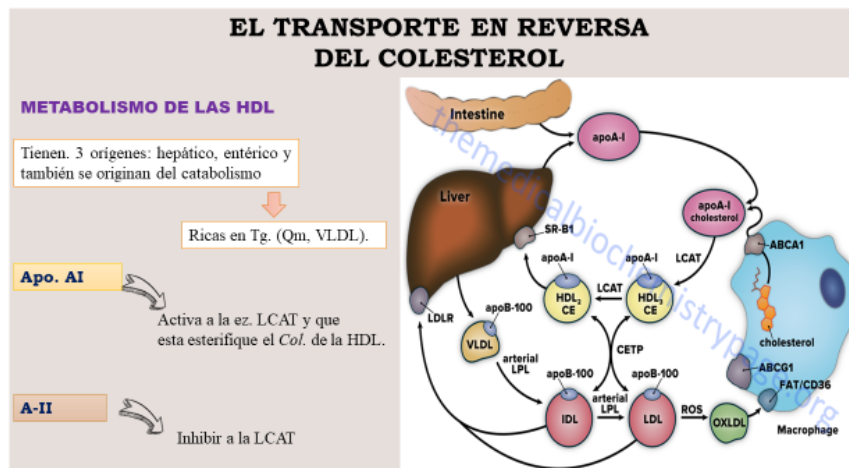
Por esta razón, al colesterol LDL se lo conoce como colesterol malo, término mal utilizado, porque las LDL (no oxidadas) en condiciones normales cumplen con una buena labor, que es llevar colesterol esterificado a las células para que cumplan con su función.

Las lipoproteínas LDL, al tener alto contenido de colesterol esterificado, el mismo que puede pasar a través de la capa endotelial de los vasos sanguíneos; es considerado como el más aterogénico.

Alteraciones de las LDL o vía de rebosamiento. - las alteraciones de esta vía, producen hipercolesterolemias familiares clásicas. Aquí, el defecto más importante con las LDL es su captación celular defectuosa, por mutaciones en los receptores B/E. por lo tanto, estos pacientes tienen concentraciones elevadas en el plasma de C-LDL; pero también se puede deber a una

síntesis exagerada de VLDL y su consecuente transformación en IDL y LDL, tal como ocurre en las dislipidemias combinadas. La ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas afecta lógicamente la concentración plasmática del C-LDL; de allí, que una buena dieta baja en grasas disminuye desde luego el C-LDL en un a 10-15% (John Baynes p. 226).

Metabolismo de las HDL (trasporte en reversa del colesterol). - la función que tienen las partículas de las HDL es transportar el colesterol desde las células periféricas hasta el hígado y para cumplirlo, se ayuda de la L-CAT, PTEC y PTPL. La HDL en general, es una molécula de un diámetro aproximado de 8-13 (muy pequeñas) nm y una densidad muy alta (1.063-1210); las Apo A y C representa casi la mitad de su peso (50%); contiene 25% de fosfolípidos, 16% de esteres de colesterol, 5% de colesterol y 4% de triglicéridos (Laguna, J. 2002, p. 391).



Isabel Carrero, A. H. (s.f.). Biomodel. Obtenido de biomodel: <http://biomodel.uah.es/model2/lip/lipoprot-papel-2.htm>

Las HDL como hemos visto anteriormente, son sintetizadas a nivel hepático, intestinal y de los sobrantes de fosfolípidos de las VLDL y QM durante el ataque de la enzima lipoproteín lipasa 1; sus Apo principales son: AI, AII, CI, CII, CIII, E. Tiene la capacidad de intercambiar apoproteínas, fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol con los QM, RQM, las VLDL y su remanente (IDL).

Las HDL se forman como partículas discoidales con escaso lípidos (compuestas por una doble capa de fosfolípidos y colesterol libre rodeadas de Apo A, C, E) a partir de los sobrantes de fosfolípidos de las VLDL y QM durante el ataque de la enzima lipoproteín lipasa 1; en estas condiciones, reciben el nombre de HDL d o HDL naciente; estas, reciben el colesterol libre de las células periféricas gracias a la ayuda de la proteína de membrana llamada ABCA1 (ATP-binding cassette transporte A1); por lo tanto, es la reguladora de la velocidad de salida del colesterol libre hacia la Apo A1 y la otra proteína llamada ABCG1, transfiere colesterol desde las células a las partículas de HDL maduras. Una vez que las HDL nacientes

adquieren el colesterol libre de las células periféricas, este colesterol es transferido a la enzima L-CAT quien lo esterifica; esta enzima, para poder actuar se incorpora a una fracción de la HDLd siendo activada por la Apo CI que actúa como cofactor; en estas condiciones, esterifica el colesterol libre de la superficie de la lipoproteína (que lo obtuvo al nacer) y el proveniente de las células periféricas; posterior a esto; este colesterol ya esterificado vuelve a las HDL la misma que aumenta de tamaño y se vuelve esférica; de esta manera, se forman las HDL 3. Esta lipoproteína HDL3 ayudada por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol y de fosfolípidos, transfiere o intercambia su colesterol esterificado con las VLDL IDL, QM y su remanente, las mismas que a su vez les entregan triglicéridos y fosfolípidos; de esta manera, la HDL3 adquiere TG volviéndose aún más grande y densa denominándose HDL2.

Las lipoproteínas HDL3 por ser más pequeñas pueden atravesar las paredes de los vasos sanguíneos y rescatar el exceso de colesterol desde los tejidos; el mismo, que

como ya hemos visto será esterificado por la L-CAT.

Las HDL2, llevan el colesterol esterificados y TG al hígado uniéndose a los receptores SCAVENGER tipo B presente en la membrana del hepatocito, pero una vez que entregan la carga de lípidos, se encogen transformándose en HDL d o naciente nuevamente; reiniciando de esta manera, el ciclo (John Baynes pág. 224).

Así, las HDL d (HDL1), contienen colesterol libre

Las HDL3, contienen colesterol esterificado

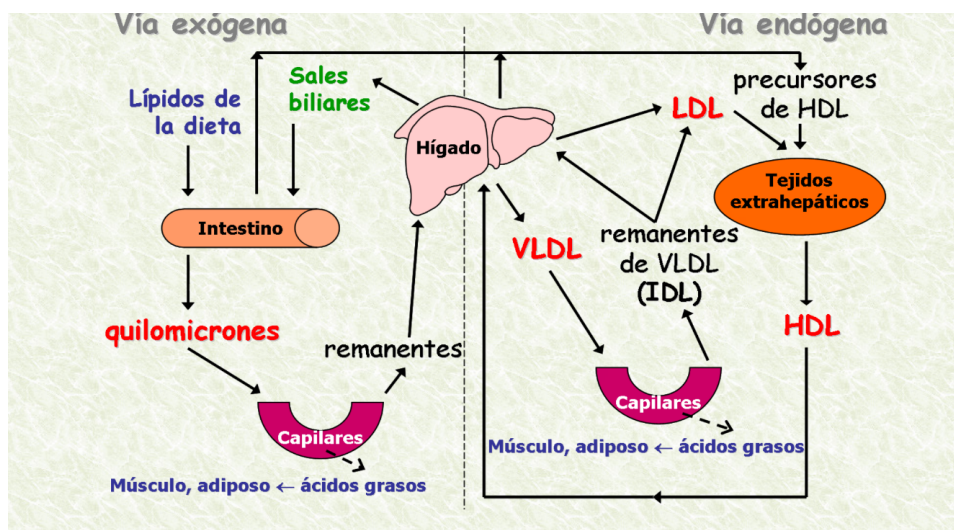
Las HDL 2, contienen TG y colesterol esterificado.

Por lo tanto, las HDL cumplen con varias funciones beneficiosas para la salud como

son:

1. Transportar el exceso de colesterol desde las células periféricas al hígado.
2. Esterificar el exceso de colesterol libre, que es dañino para las células.
3. Impedir que el colesterol depositado en el endotelio vascular se oxide.
4. Estimular la producción de óxido nítrico (potente vasodilatador) por parte del endotelio vascular.
5. Intercambiar lípidos con las otras lipoproteínas.
6. Ser un reservorio de Apo C y Apo E para las VLDL Y QM.

El resultado final de la acción de las enzimas sobre la lipoproteína VLDL es: formación de HDLd, HDL2, IDL, LDL.



https://lh3.googleusercontent.com/proxy/oW2pPQfw3X0N3c1C4ddTV4jNZR0-5bd_2vt517rbH54HUBtPhlowQhfuD_DAS0jUG6b21IOX5v-t8XgYOjRCZSd0KzX0_OAum3soF4qUw

Lipoproteína (a). - No esta demás, mencionar la existencia de una lipoproteína (a) Lp (a), muy similar a la LDL en cuanto a su composición de lípidos y proteínas, pero contiene una proteína adicional que es la apolipoproteína (a). Esta Apo (a), es

sintetizada en el hígado y se adhiere a la Apo B100. El sitio de su depuración es hepático, pero se desconoce la vía de captación. Esta Apo, tiene propiedades ateroscleróticas y se eleva en sangre en pacientes con vasculopatía aterosclerótica coronaria,

cerebral o periférica, diabetes mellitus no insulino dependiente e insuficiencia renal. La dieta no modifica significativamente a la LP (a) y los fármacos hipolipemiantes

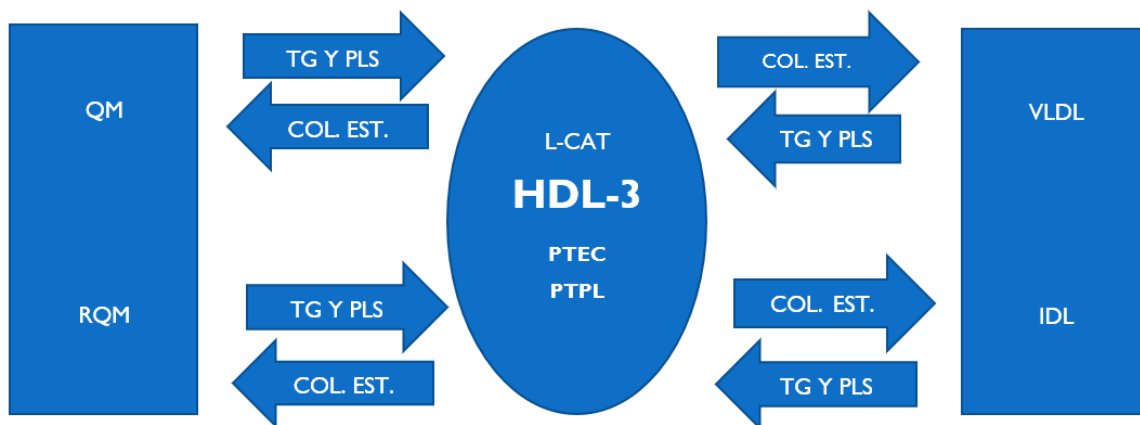
actuales son ineficaces; de allí, que el tratamiento actualmente se enfoca o está limitado al control estricto de los factores de riesgo concurrentes.

DIFERENCIAS ENTRE EL QM Y LAS VLDL		
	QM	VLDL
Origen	intestinal	Hepático
Expulsión	A la linfa	A la sangre
Apo (al inicio)	B48 AI, AII	B100 NO

Fuente: autor

Conclusión. - los trastornos del transporte y metabolismo de los lípidos a través de las diferentes lipoproteínas plasmáticas (por alteración en sus receptores, por alteración de sus APO, de sus enzimas, malos hábitos

alimenticios, genéticos etc.) tiene fundamental importancia en el desarrollo de enfermedades ateromatosas, que constituye una de las principales causas de mortalidad.



Resumen. - en el metabolismo de las lipoproteínas es necesaria estudiar previamente los tipos de lipoproteínas, las Apolipoproteínas y las enzimas que participan.

Así, tenemos las siguientes lipoproteínas: quilomacrón (Apo B48, AI, AII, CI, CII, CIII, E) Remanentes de quilomacrón (Apo B48 y E), VLDL (Apo B100, CI, CII, CIII E), IDL (Apo B100, E), LDL (Apo B100) y HDL (Apo AI, AII, C, E).

Existen varias enzimas como son la lipoproteína lipasa I y 2, la lecitin colesterol acil transferasa, la hormona sensible, la proteína de transferencia de esteres de colesterol y fosfolípidos.

El transporte de las grasas exógenas se inicia con la dieta diaria que contiene lípidos, estos son degradados en tubo digestivo sobre todo a nivel del duodeno por las enzimas pancreática y transformándolos en ácidos grasos libres, colesterol libre y glicerol, los mismos que son absorbidos por el intestino por simple difusión, en el enterocito se vuelven a formar colesterol esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Estos deben ser transportado por la sangre hacia los tejidos (Los TG) y hacia el hígado (colesterol esterificado), pero como el colesterol esterificado y el TG son apolares deben ir incluidos en el interior de una gran molécula llamada Quilomacrón (QM); por lo tanto, estas lipoproteínas tienen un centro apolar (colesterol esterificado y TG) y una parte periférica polar (fosfolípidos, colesterol libre y apoproteínas B48 y AI, AII). De esta manera, es expulsado a la linfa, luego pasa a la sangre en donde las HDL3 les entregan las Apo CI, CII y E transformándose en una molécula completa o madura. En estas condiciones en la sangre es atacada por la enzima lipoproteína lipasa I, quien le extrae el TG; además, también es atacada por las HDL3 quien apoyada por la proteína de transferencia de colesterol y fosfolípidos intercambia sustancias. De esta manera, el QM se vuelve más pequeño y se convierte en remanente de QM, conteniendo solo Apo B48 y E que previa a sufrir ataque de las HDL3 se dirige al hígado a depositar su material lipídico.

El transporte del colesterol endógeno se inicia con la síntesis de TG, colesterol y fosfolípidos por parte del hígado, lípidos que son empaquetados en una lipoproteína llamada VLDL, esta contiene Apo B100, luego es expulsada al torrente circulatorio y allí, las HDL3 les entrega Apo CI, CII, CIII E, convirtiéndose en una lipoproteína completa. Por lo que es atacada por la enzima lipoproteína lipasa I, que le extrae el TG; por esta razón, se hace más pequeña y se transforma en lipoproteína IDL. Estas son atacadas por la lipoproteína lipasa 2 extrayéndole lo poco de TG que tiene convirtiéndose en lipoproteínas LDL, cabe señalar que tanto las VLDL y IDL son atacadas también por las HDL3 junto con las proteínas de transferencia de esteres de colesterol y fosfolípidos.

Las LDL llevan el colesterol esterificado a las células de los tejidos periféricos para que ellas puedan cumplir con sus funciones. Las HDL tienen síntesis hepática e intestinal, al inicio son discoideas con pocos lípidos llamándose HDLd, luego estas adquieren colesterol libre de las células periféricas. Las HDLd ayudadas por la enzima C-LAT que se adhiere a su superficie le extrae el colesterol, lo esterifica y luego se lo devuelve convirtiéndose en HDL3, en estas condiciones las HDL3 intercambian colesterol esterificados con los QM remanentes de QM, con las VLDL, IDL y extrae de ellas TG y fosfolípidos, transformándose en HDL2, la misma que se dirige al hígado a depositar su carga lipídica.

CAPÍTULO 17

Catabolismo de los ácidos grasos (beta-oxidación) y cuerpos cetónicos.

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 17**



**CATABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS
(BETA-OXIDACIÓN) Y CUERPOS
CETÓNICOS.**



Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es la beta oxidación y origen de ácidos grasos que se beta oxidan.
- Que es la activación de los ácidos grasos y sus pasos.
- Cuáles son las enzimas que participan en la beta oxidación. Que es la carnitina.
- Explique los pasos de la beta oxidación.
- Cuál es la producción de ATP de un ácido graso: Explique.
- Que son los cuerpos cetónicos y en qué estado patológico se producen.
- Que es la Cetogénesis. Pasos: Explique.
- Que es la cetólisis. Pasos: Explique.
- Producción energética de los cuerpos cetónicos.
- Importancia clínica de la beta oxidación y cuerpos cetónicos.

Introducción y aplicación clínica. - normalmente los lípidos son la principal fuente energética de las células hepáticas y musculares y en el resto de las células humanas, con excepción de los eritrocitos y células neuronales; sabiendo que las grasas se almacenan como triglicéridos, su degradación (proceso regulado por hormonas como insulina, glucagón, corticoides) y oxidación, las convierten en la fuente de energía inmediata. Los ácidos grasos de los triglicéridos se liberan por lipólisis del tejido adiposo, pasan a la sangre, entran a las células y son beta oxidados en la matriz mitocondrial y un menor % (20%) en los peroxisomas para producir energía. Así, en el músculo el acetil coenzima-A, se metaboliza siguiendo la ruta energética del ciclo de Krebs y fosforilización oxidativa; en cambio, en el hígado el acetil coenzima-A, se convierte en cuerpos cetónicos a través de un proceso llamado cetogénesis; cuerpos cetónicos que son expulsados desde el hígado a la sangre y captados por las células para oxidarlos y obtener energía.

El acetil coenzima-A deshidrogenasa de ácidos grasos, no es una sola enzima, si no, un complejo enzimático que se encarga de la oxidación de los ácidos grasos de cadena corta, mediana y larga; de allí, que la deficiencia de la acetil coenzima-A deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (sucede clínicamente algo parecido con las de cadena corta y larga), produce una enfermedad caracterizada por elevación de ácidos carboxílicos de cadena media, de acil- carnitina y acil glicinas en el plasma y orina, hiperamonemia con daño hepático;

además, limita la beta oxidación intra mitocondrial a nivel hepático; de tal manera, que la incapacidad de metabolizar las grasas en ayunas es mortal, porque limita la gluconeogénesis produciendo severos y graves estado de hipoglicemia. Esta patología se trata con ingestiones alimenticias frecuentes, evitando el ayuno y aportando suplemento de carnitina. (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p188).

El incremento en la oxidación de los ácidos grasos, se puede observar en la inanición (ayunos prolongados, alcoholismo) diabetes mellitus, que conduce a la producción exagerada de cuerpos cetónicos por el hígado, llevando a un estado de cetoacidosis metabólica (cetoacidosis) que puede resultar mortal; si recordamos que la gluconeogénesis depende de la oxidación de los ácidos grasos en gran medida, cualquier alteración de dicho proceso de oxidación o a degradación, conduce a estados de hipoglicemia, como ocurre en caso de deficiencia de carnitina o deficiencias enzimáticas que interviene en la beta oxidación, como la carnitina palmitoil transferasa, o la inhibición de la oxidación de los ácidos grasos por venenos como la hipoglicina. (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p.184).

Defecto de la beta oxidación. - aciduria di carboxílica y beta oxidación de ácidos grasos: diversos trastornos del metabolismo de las grasas como ya hemos visto (alteración en el transporte de carnitina, deficiencia de acil CoA deshidrogenasa y el síndrome de Zellweger [un defecto en la biogénesis de los peroxisomas]), se asocian con la presencia en la orina de ácidos di carboxílicos de

cadena media. Cuando se altera la beta oxidación de los ácidos grasos; estos, se oxidan carbono por carbono mediante la alfa oxidación, o desde el carbono omega mediante la participación de enzimas hidroxilasas y deshidrogenasas microsomales del citocromo P-450; estos ácidos di carboxílicos son sustratos para la beta oxidación peroxisómica que continua hasta ácidos di carboxílicos de cadena corta, luego son excretados del peroxisoma y eliminados por la orina. (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p189).

La deficiencia de carnitina muscular, debido a la imposibilidad de que dicha sustancia penetre en el miocito, clínicamente se traduce en calambres, dolores, debilidad, y fatiga muscular durante el ejercicio; en cambio, el déficit de la carnitina hepática, debido a la imposibilidad de este tejido de sintetizarla, clínicamente produce una hipoglucemia que se puede corregir con la administración intravenosa u oral de dicha sustancia.

Puede también producirse el déficit de la enzima carnitinpalmítico transferasa (CPT), cuando esto existe, el metabolismo intermedio puede realizarse normalmente, pero cuando estas personas realizan ayunos o ejercicios prolongados, el déficit enzimático se hace evidente, ya que en estas situaciones el organismo necesita con prioridad de la oxidación de AG.

Cuando la enzima CPT hepática es la deficiente, se va a traducir en una hipoglucemia. Y cuando es la muscular, produce debilidad muscular, adinamia, calambres, mioglobinuria (Menoscal, A. 2012, p. 214).

Definición. – oxidación = remoción de

electrones; beta = hace referencia al carbono 3; por lo tanto, la beta oxidación (HÉLICE DE LYNNEN), es un proceso catabólico de los ácidos grasos, en el cual se van oxidando sus átomos de carbonos de dos en dos de manera continua en la matriz mitocondrial, hasta que todos sus carbonos se conviertan en acetil CoA + NADH + FADH, elementos que posteriormente serán oxidados en el ciclo de Krebs y cadena respiratoria para producir energía o ATP.

Proceso metabólico en el cual, los ácidos grasos sufren la separación de un par de átomos de carbono en cada ciclo de oxidación, hasta que el ácido graso se descomponga por completo, formando acetil CoA + NADH Y FADH. (FlipYourLearning.2016).

Proceso de tipo degradativo de los ácidos grasos que, por sucesivas oxidaciones, en las cuales se van escindiendo moléculas de acetil CoA, hasta su completa oxidación. (Eficiencia. 2017).

De esta manera; además, de los ácidos grasos (AG) producidos por las propias células, les llegan los proceden del catabolismo de las LP ricas en triglicéridos (TG) y también del tejido adiposo (95% TG y 5% mono y di glicéridos), quien los libera por el proceso de lipólisis, en el cual interviene la enzima triacilglicerol lipasa o lipasa hormosensible. Recordando que estos ácidos grasos, se encuentran en circulación en mayor % en estado de ayuno; lógicamente disminuyen con la alimentación. (Menoscal, A. 2012, p. 209).

En la circulación, estos ácidos grasos libres de cadena larga sobre todo el ácido oleico y palmítico, (NEFA), circulan unidos a la

albumina (cada molécula de albúmina puede llevar entre 6-9 moles de ácido grasos), con una vida media muy corta de aproximadamente 2-3 minutos. Estos ácidos grasos atraviesan la membrana celular periférica por difusión pasiva,

inmediatamente en el interior de la célula periférica se fijan a la proteína fijadora de ácidos grasos llamada proteína Z; para posteriormente producir su catabolismo nivel de la matriz mitocondrial con el objetivo básico de producir ATP.



Koolman, J. (2012). Bioquímica: texto y atlas (4ta ed.). Panamericana. Obtenido de <https://booksmedicos.org/tag/bioquimica-humana-texto-y-atlas-koolman-descargar/>

Existen tejidos que Beta-oxidar AG en mayor proporción: hepático, renal, cardiaco, adiposo pardo, y músculo aerobio. Y tejidos en baja proporción como: cerebral, adiposo blanco, y músculo anaerobio (Menoscal, A. 2012, p. 209).

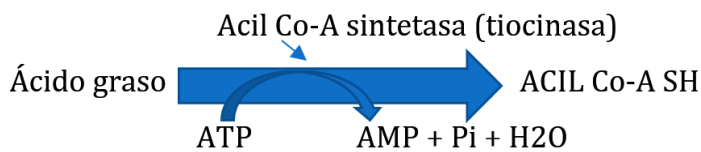
Los ácidos grasos de cadena corta y media pueden atravesar la membrana mitocondrial por difusión pasiva y se activan dentro de la mitocondria. Los ácidos grasos de cadena muy larga aportado por la dieta se acortan a ácidos grasos de cadena larga en los peroxisomas. Los ácidos grasos de cadena larga son los principales componentes de los triglicéridos almacenados y de las grasas de la dieta, son activados y se transportan a la matriz de la mitocondria con la ayuda de la carnitina.

(Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p186).

Activación. - Previo a la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga; estos, deben pasar por un proceso llamado activación, el cual consiste en unir al ácido graso con la acetil CoA SH formando el complejo acil CoA SH, el cual debe pasar las membranas mitocondriales y llegar a la matriz para su oxidación, proceso que consume 2 moléculas de ATP, se lo realiza de la siguiente manera:

1.- Al entrar un ácido graso al citoplasma celular, como por ejemplo el ácido palmítico que tiene 16 carbonos; este ácido graso, su grupo carboxílico (cabeza) o grupo ácido (COOH), al ceder el OH permite unirse con la CoA SH citoplasmática o extra mitocondrial con la ayuda de la enzima **acetil CoA sintetasa**, formando el complejo Acil-

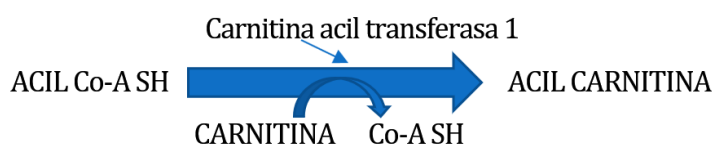
CoA SH o extra mitocondrial (R-CO-SCoA), con el consumo de 2ATP.



2.-Este complejo Acil CoA SH de cadena larga atraviesa la membrana externa mitocondrial; pero no puede penetrar la membrana interna de la mitocondria al ser impermeable; pero en presencia de carnitina (molecular transportadora) y por acción de la enzima carnitina acil transferasa -1 (carnitinpalmityl transferasa 1) ubicada en la membrana mitocondrial externa (cara interna) convierte a la Acil CoA SH en el

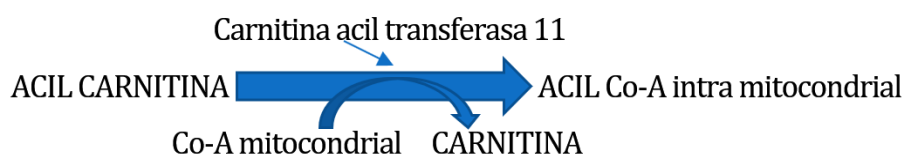
complejo acil carnitina, quedando libre Co-A SH que regresa al citoplasma para repetir el ciclo (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well. 2009, p.184)

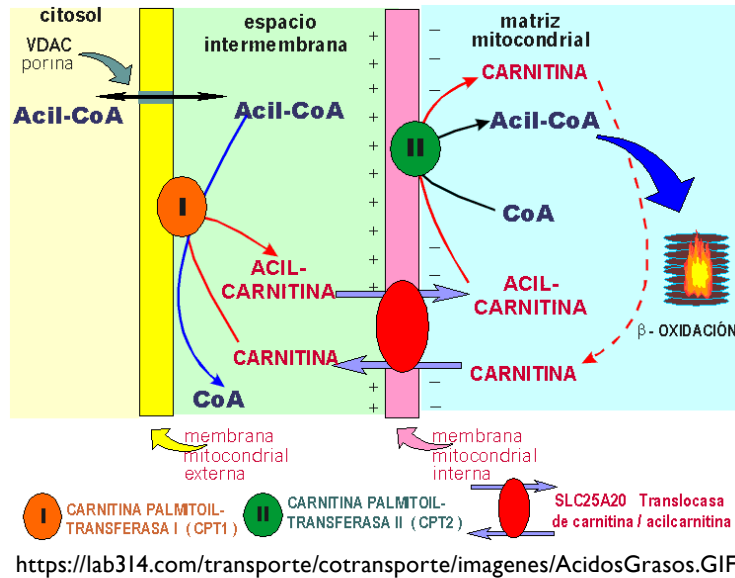
La carnitina es la sustancia sintetizada por el hígado y el riñón, a partir de los aa. Lisina y metionina, luego se distribuye en muchos tejidos, siendo más abundante en el músculo (Menoscal, A. 2012, p. 210).



3.-Allí, la Acil carnitina, a través de un sistema de lanzadera y con la participación de una enzima transmembrana o traslocasa (carnitinacilcarnitina- traslocasa), atraviesa la membrana interna mitocondrial llegando a la matriz; (esta entrada de la acil carnitina o lanzadera, funciona por un mecanismo anti transporte; en el cual, la carnitina libre y la acil carnitina se mueven en sentido contrario a través de la membrana interna mitocondrial; es decir, que existe un

acoplamiento con el transporte hacia afuera de una molécula de carnitina). En donde, la acil carnitina con la ayuda de la enzima carnitina acil transferasa 2 (ubicada en la matriz mitocondrial) se une a la Co-A intramitocondrial, formando de esta manera, un nuevo complejo llamado Acil-CoA intra mitocondrial, quedando libre la carnitina, que regresa a la cara interna de la membrana externa para repetir el ciclo; de esta manera, queda listo para la beta oxidación.





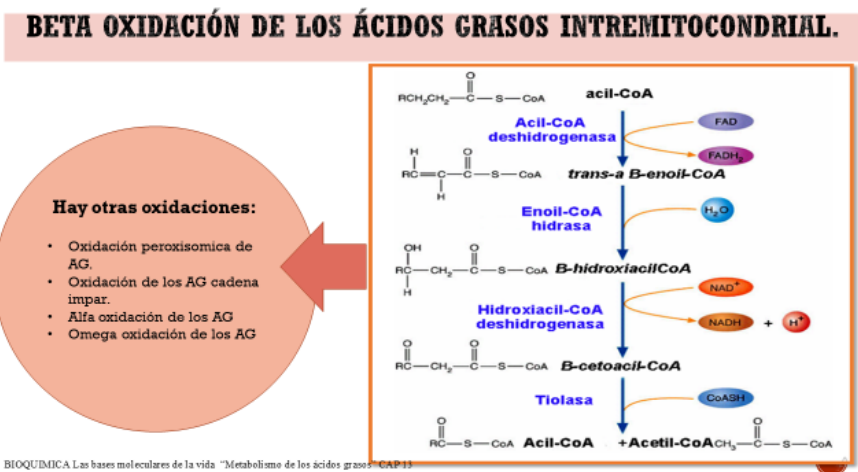
beta-oxidación intra mitocondrial. - este proceso catabólico, consiste en la eliminación progresiva de unidades de 2 C. a partir del extremo carboxilo del AG, con la

finalidad de formar acetil coenzima A, FADH₂ + NADH+H⁺; se realiza en cuatro fases que se repiten cíclicamente:

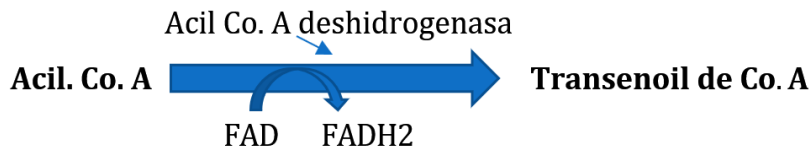
1.-formación del complejo acetilado transinsaturado de Ac graso ligado a Co. A' o transenoil de Co. A, (deshidrogenación).

Después que el ácido graso ha sido activado y se ha formado la Acil Co-A intra mitocondrial, va a sufrir una deshidrogenación (oxidación) enzimática, en sus carbonos 2 y 3 (alfa y beta), por acción de la enzima Acil Co. A deshidrogenasa, dando lugar a la formación

del “complejo acetilado transinsaturado de Ac graso ligado a Co. A” o transenoil de Co. A los 2 H⁺ que se desprenden en este paso son transferidos al FAD, al Co enzima Q, luego a la cadena respiratoria.



https://encrypteddn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AAND9GcTPIHvN4aFoaMNa6YuliA_Stx5DRSc-ru-p_VlpjkzhiNllv-FI&usqp=CAU

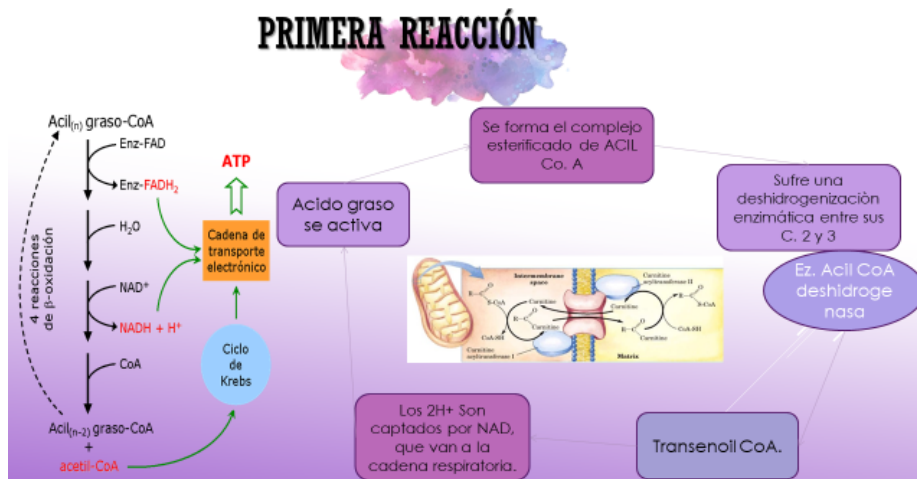


CH₃- (CH₂)₁₁- CH₂-CH₂-CH₂-COOH (ácido graso palmítico saturado: C16:0), al unirse con la Co. A, forma Acil Co. A:

CH₃- (CH₂)₁₁- CH₂-CH₂-CH₂-CO SCoA (**Acil Co. A**), al perder 2H (en el carbono 2 y 3), se convierte en transenoil de Co. A:

CH₃- (CH₂)₁₁- CH₂-**CH**-**CH**- CO SCoA (**transenoil de Co. A**)

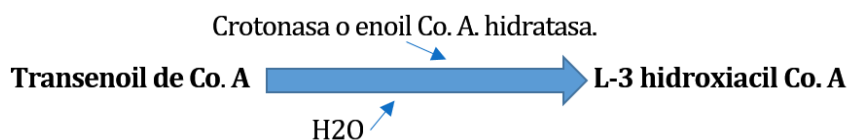
Salen 2H captados por el FAD que se convierte en FADH₂.



https://lh3.googleusercontent.com/proxy/g2nYcprS3QpvFQAYtOoL5SOVOBs4ZHA9V4LKm9Z8R8e0Q7qmACrh4zcNzD65Dz9oGpQWMAAtKuerO50fh8HIBkWOeDtiZaEt_IOyPmTOetHFQqM6ng

2.-formación del L-3 Hidroxiacil Co. A (hidratación).

Es un paso de hidratación en el doble enlace del complejo, para formar el L-3 Hidroxiacil Co. A, esta reacción esta catalizada por la enzima crotonasa o enoil Co. A. hidratasa.



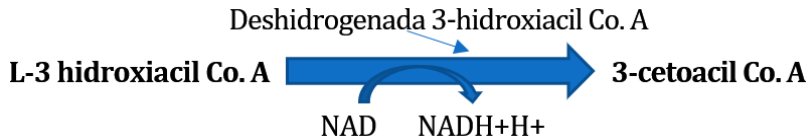
Transenoil de Co. A: CH₃- (CH₂)₁₁- CH₂-**CH**-**CH**- CO SCoA, al hidratarse en el carbono 3 se transforma en **L-3 hidroxiacil Co. A:**

CH₃- (CH₂)₁₁- CH₂- **COH**-**CH**- CO SCoA (**L-3 hidroxiacil Co. A**)

ENTRA H₂O EN EL CARBONO 3.

3.- formación del 3-cetoacil Co. A (deshidrogenación).

El L-3 hidroxiacil Co. A es deshidrogenado (oxidación) y transformado en 3-cetoacil Co. A. Esta reacción ocurre gracias a la enzima deshidrogenada 3-hidroxiacil Co. A. Los 2 H⁺ que se desprenden son captados por el NAD que luego los cede a la cadena respiratoria.

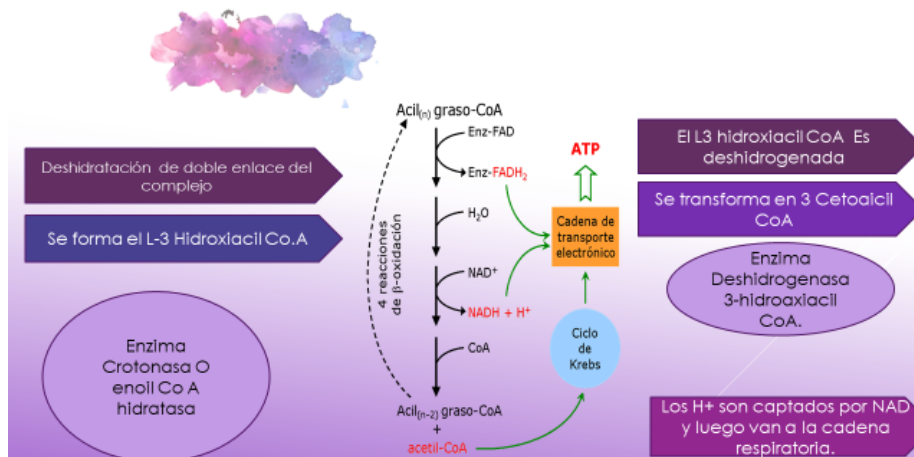


L-3 hidroxiacil Co. A: CH₃- (CH₂)₁₁- CH₂-COH2 - CH₂ - CO SCoA, al perder 2 H⁺ en el carbono 3, se convierte en:

3-cetoacil Co. A: CH₃- (CH₂)₁₁- CH₂-CO - CH₂ - CO SCoA

Salen 2H que son captados por el NAD que se convierte en NADH+H⁺

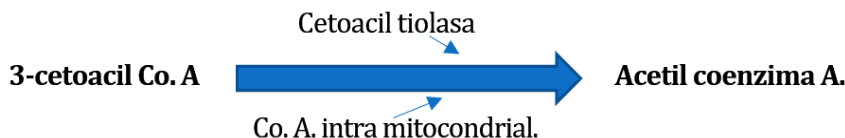
SEGUNDA Y TERCERA REACCIÓN



https://lh3.googleusercontent.com/proxy/g2nYcprS3QpvFQAYtOoL5SOVOBs4ZHA9V4LKm9Z8R8e0Q7qmACrh4zcNzD65Dz9oGpQWMAtkuerO50fh8HIBkWOeDtiZaEt_IOyPmTOetHFQQm6ng

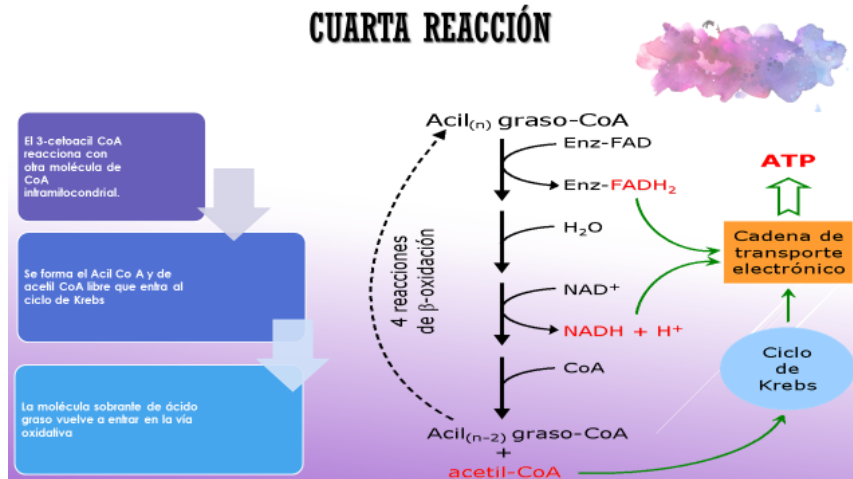
4.-formación de una molécula de acetil coenzima A (fragmentación tiolítica)

El 3-cetoacil Co. A, por acción de la enzima cetoacil tiolasa, reacciona con otra molécula de Co. A intramitocondrial, dando lugar a la formación de: un ácido graso con 2C menos en su cadena y de acetil Co. A libre, que luego entrará al Krebs o formará cuerpos cetónicos



3-cetoacil Co. A: $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{11}\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CO SCoA}$, al reaccionar con una nueva molécula de Co A, se fragmenta (tiólisis) formando una mol de acetil CoA: $(\text{CH}_2\text{-CO SCoA})$ y un ácido grado incompleto que seguirá beta oxidándose hasta el final.

$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{11}\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CO SCoA}$ (Acetil Co. A),
(Ácido graso incompleto). **(Acetil Co.A)**



https://lh3.googleusercontent.com/proxy/g2nYcprS3QpvFQAYtOoL5SOVOBs4ZHA9V4LKm9Z8R8e0Q7qmACrh4zcN-zD65Dz9oGpQWMAAtKuerO50fh8HIBkVWOeDtiZaEt_IOyPmTOetHFQQm6ng

El mol de ácido graso sobrante, vuelve a entrar sucesivamente en la vía B-OXIDATIVA hasta que se degrade por completo. De tal manera que, en cada vuelta del ciclo oxidativo de los ácidos grasos a partir de cada 2 carbonos, se formaran:

- 1 molécula de acetil Co. A
- 1 de ácido graso incompleto.
- 1NADH
- 1FADH

De allí, que, para poder metabolizar al ácido graso palmítico de 16 carbonos, se necesitan de 7 vueltas y no 8; porque en la última vuelta, al quedar los 4 últimos carbonos y dividirse, se formas al mismo tiempo 2 moles de acetil coenzima A.

Rendimiento energético de los ácidos grasos. - considerando que una mol de acetil coenzima A en el Krebs produce 12 ATP, un NADH = 3ATP y 1FADH = 2 ATP.

Por lo tanto, la beta oxidación del ácido graso palmítico de 16 carbonos tendrá la siguiente producción de ATP:

- 1) Los 16 carbonos producen 8 mol de Acetil Co. A. (porque cada dos carbono produce 1 Acetil CoA.)
- 2) En 7 vueltas, porque al final, al quedar el ácido graso con 4 carbonos, se forman al mismo tiempo dos mol de Acetil CoA.
- 3) En cada vuelta de forma 1 FADH₂ y 1 NADH+H⁺.

Por lo tanto, tenemos:

En cada vuelta 1 FADH₂ = 2 ATP y 1 NADH+H⁺ =3 ATP TOTAL 5ATP

5X 7 vueltas =35 ATP.

8 moles de Acetil Co. A: 8 x 12 = 96 ATP + 35 = 131 (- 2 ATP de la activación)

Total, rendimiento energético del ácido palmítico: 129 ATP. Recordando que no se ha considerado el glicerol (que es parte del

triglicérido) que se metaboliza en la vía glucolítica, que puede seguir la ruta energética aerobia y convertirse en piruvato y este en acetilcoenzima A, entrar al Krebs y producir energía.

Si fuera un ácido graso de 20 carbonos,

producirían 10 moles de Acetil Co. A, en 9 vueltas, estas producirían en cada vuelta 1 FADH₂ y 1 NADH + H⁺; 5 x 9 = 45 ATP; + 12 x 10 = 120 + 45 = 165 ATP (-2 ATP de la activación). Total, rendimiento energético de ácido graso: 163 ATP.

Vías alternativas de oxidación de los ácidos grasos:

Los ácidos grasos insaturados, al estar parcialmente oxidados, su oxidación, produciría menos FADH₂ y por consiguiente menor cantidad de ATP. Los dobles enlace de los ácidos grasos poliinsaturados tienen una geometría CIS y se producen a intervalo de 3 carbonos, mientras que los intermediarios de la beta oxidación tienen una geometría TRANS y, por lo tanto, su reacción es en pasos de 2 carbonos. Por lo tanto, el metabolismo de los ácidos grasos insaturados, precisa la participación de varias enzimas adicionales en su metabolismo.

Oxidación de ácidos grasos de cadena impar. - existen ciertos AG que tienen un número impar de carbono, que son también son B-oxidados, pero al final producirá un

residuo de 3C, llamado propionil Co. A, que se transforma en succinil Co. A, que es un intermediario del Krebs.

Oxidación peroxisómica. - es una forma modificada de B-oxidación, ocurre en los peroxisomas (20%) y sirve para degradar solo AG de cadena muy larga, este proceso no está ligado a la fosforilación y da como resultados el acetil Co. A y H₂O₂.

Alfa oxidación. - Es un proceso, que consiste en la eliminación sucesiva de 1 carbono cada vez del extremo carboxilo de la cadena del ácido graso; ocurre en el retículo endoplásmico del encéfalo no requiere Co. A y no produce energía en forma de fosfatos (Menoscal, A. 2012, p. 212).

OXIDACIÓN PEROXISÓMICA

- Sirve para degradar el 20% de los AG.
- No requiere carnitina
- No está ligado a la fosforilación
- Sus productos finales son el Acetil CoA Y H₂O₂

OXIDACIÓN DE LOS AG DE CADENA IMPAR.

- AG con número impar de carbono.
- Se origina 1 mol de Acetil CoA de 2C+ un residuo de 3C llamado propionil.
- Intermediario en el ciclo de Krebs.

ALFA OXIDACIÓN DE LOS AG

- Degrada AG con en su C beta un grupo metilo.
- Ocurre en los peroxisomas del encéfalo.
- No produce energía en forma de fosfatos.

Baynes, j., & dominiczak, m. (2015). *Bioquímica médica* (cuarta ed.). (Elsevier, ed.) Elsevier. Obtenido de <https://booksmedicos.org/bioquimica-medica-baynes-4a-edicion>

Los ácidos fitánicos, son lípidos polinsaturados de cadena ramificada, que

se los obtienen en el consumo de ciertos alimentos como son productos lácteos, grasa

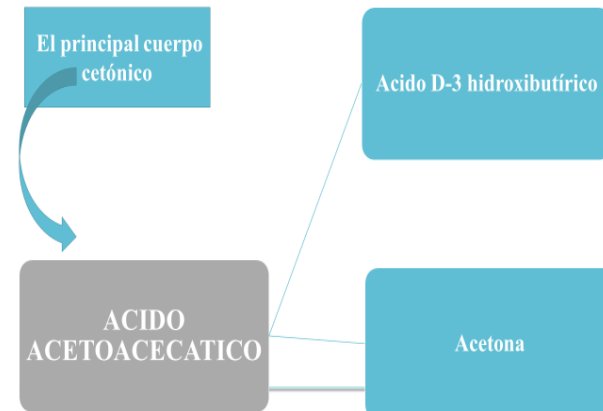
animal de rumiantes y ciertos pescados, cuyo carbono beta se encuentra en el punto de ramificación, por tal motivo, no es posible oxidarlo; por esta razón, se realiza la alfa oxidación a ácido pristánico, liberando el carbono alfa como dióxido de carbono; por lo tanto, se liberan acetil Co. A y propionil CoA alternativamente en cantidades similares. La enfermedad de REFSUM, es un trastorno neurológico por acumulación de depósito de ácido fitánico en tejidos nervioso por defecto genético en la alfa oxidación. (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, pp, 188-189).

Cuerpos cetónicos (cc). - proceso metabólico por el cual se producen los cuerpos cetónicos, como resultado del catabolismo de los ácidos grasos, con el fin de proveer a los tejidos periféricos (cerebro, músculo riñón, corazón, útero, intestino, proceso del parto etc.) energía; proceso realizado exclusivamente en la mitocondria hepática (Merlini, L. 2014).

La cetogénesis o síntesis de cuerpos cetónicos, ocurre fisiológicamente en ayuna en muy poca cantidad y patológicamente en muy altas cantidades en situaciones de hipoglicemia secundario a: ayunos prolongados (varios días) la inanición, trabajo y ejercicio físico excesivo y agotador, alcoholismo, diabetes descompensada sobre todo la tipo 1 (en la cual se produce una complicación llamada cetoacidosis), en la alimentación pobre en glúcidos y rica en

grasas; de esta manera, cuando se agotan las reservas de glucógeno y no se puede producir la gluconeogénesis en todas sus fuentes (piruvato, ácidos del Krebs, aminoácidos cetogénicos, lactato etc.) , se activa el glucagón y epinefrinas que activan a la enzima lipasa hormona sensible en el adipocito, la misma que degrada a los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos; estos en sangre viajan unido a la albúmina, entran a las células periférica y en este caso, al hepatocito, en cuyas mitocondria se beta oxidan produciendo Acetil Co A, que constituye la base o materia prima para la síntesis de cuerpos cetónicos.

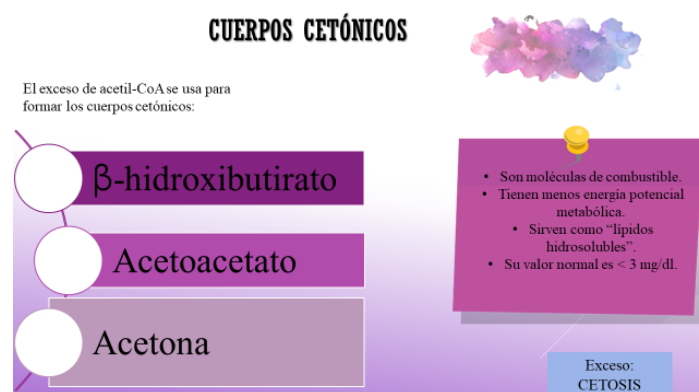
Siendo el principal cuerpo cetónico, el ácido acetoacetato $(\text{CH}_3) - (\text{CO}) - (\text{CH}_2) - (\text{COO})$ cuyo valor normal en sangre se dé $< 0.1 \text{ mg/dL}$; el cual, ayuda a los tejidos periféricos sobre todo a los músculos a obtener energía; y puede transformarse en la mitocondria del hepatocito en otros cuerpos cetónicos como el ácido B-hidroxiacetato $(\text{CH}_3) - (\text{CHOH}) - (\text{CH}_2) - (\text{COO})$ cuyo valor normal en sangre se dé $< 0.1 \text{ mg/DL}$; el cual, otorga al cerebro buen aporte de energía en estado hipoglicémico (recuerde que en estado de normo glicemia; es decir, cuando estamos sanos, el aporte de energía al cerebro lo da la glucosa) y la acetona $(\text{CH}_3) - \text{CO} - (\text{CH}_3)$ que no tiene ninguna función y se elimina con al espiración. El valor de los ácidos graso en sangre normalmente en $< \text{de } 0.6 \text{ mg/DL}$.



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Normalmente existe en la sangre pequeñas cantidades de cuerpo cetónico cuyo valor normal es de 1mg/dl.; cifra que aumenta en los periodos de ayuno, para que ellos sirvan de combustible al músculo riñón, intestino, cerebro, etc. Cuando por circunstancias patológicas los cuerpos cetónicos se producen en exceso; y al alcanzar una concentración en sangre de aproximadamente 70mg/dl, sobrepasa la cantidad de los tejidos periféricos para oxidarlos. Inicialmente los tejidos periféricos usan esos cuerpos cetónicos como fuente

de energía, pero llega un momento en que es tanta la producción de los cuerpos cetónicos, que las células no logran usarlos, produciendo una hipercetonemia. Estos a su vez, producen un descenso del PH sanguíneo por ser sustancias ácidas, llevando al paciente a un estado de cetoacidosis metabólica. La hipercetonemia en la que el D-hidroxibutirato es el cuerpo cetónico dominante, lleva a su exagerada eliminación por la orina, lo que se denomina cetonuria (Menoscal, A. 2012, p. 221)



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Pero, además de la beta oxidación; también provee de Acetil Co A, el metabolismo de los aminoácidos cetogénicos como la leucina y lisina. La glucosa como ya es

conocido produce piruvato (glucólisis) y este por acción de la enzima piruvato deshidrogenasa se convierte en Acetil Co A; pero en el estado de hipoglicemia por ayuno

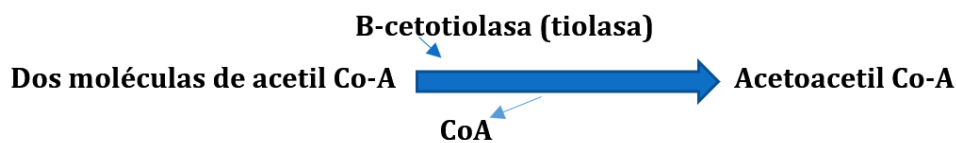
prolongado y diabetes descompensada, la enzima piruvato deshidrogenada se encuentra inhibida; por tal razón, las fuentes de Acetil Co A para producir cuerpos cetónicos son la beta oxidación de los ácidos graso y el metabolismo de aminoácidos cetogénicos.

Cuerpos cetónicos en la orina (cetonuria). - su presencia en la orina es indicativo de un metabolismo graso activo y de gluconeogénesis; la cetonuria, también aparece en concisiones normales en dieta rica en grasas y baja en glúcidos; de allí, que algunos programas para bajar de peso indican dietas bajas en glúcidos y de calorías, hasta la aparición de cuerpos cetónicos en orina, determinada mediante tirillas reactivas.

Además, la presencia clínica de las deficiencias del metabolismo de la carnitina, que ocurre en la infancia, puede poner en peligro la vida; los elementos característicos de esta patología son: hipoglicemia hipocetósica, hiperamoniemia y alteración de la concentración plasmática de carnitina libre + daño hepático, miocardiopatía y debilidad muscular. (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 191)

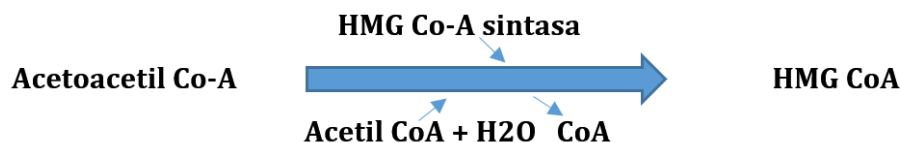
Cetogénesis. - este proceso es exclusivo de las mitocondrias hepáticas, se produce mediante varios pasos:

1.- Se inicia con la condensación de dos moléculas de acetil Co-A, por la acción de la enzima. B-cetotiolasa (tiolasa) y forma el acetoacetil Co-A, quedando libre un mol de CoA.



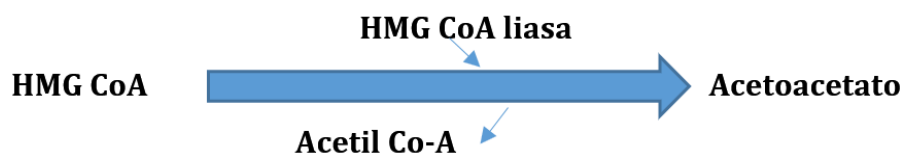
2.- luego al acetoacetil Co-A (4C) se le une una tercera molécula de acetil Co-A, más un mol de H₂O y por acción de la enzima HMG

Co-A sintasa (hidroxi metil glutaril Co A sintasa) se forma: 3-hidroxi 3- metil glutaril CoA o simplemente **HMG CoA**.



3.- la HMG CoA por acción de la enzima HMG CoA liasa, hidroliza a la HMG CoA, se forma el primer cuerpo cetónico llamado

acetoacetato, con la salida de una mol de acetil CoA.

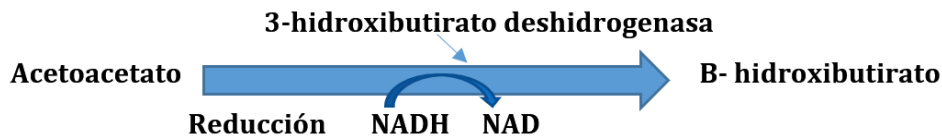


4.- el acetoacetato, puede dar origen a dos nuevos cuerpos cetónicos llamado:

3-hidroxi butirato (B- hidroxibutirato) y a la cetona. Cuando el acetoacetato se reduce

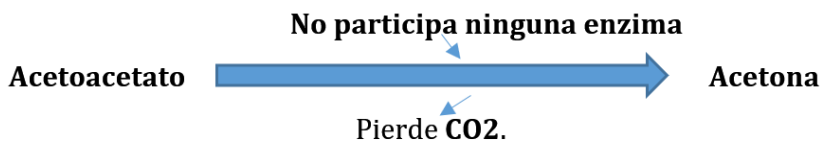
produce B- hidroxibutirato por la acción de la enzima 3-hidroxibutirato deshidrogenasa (B- hidroxibutirato deshidrogenasa); y cuando el acetoacetato presenta una descarboxilación (pierde 1 carbono) se forma la acetona. Así: cuando el acetoacetato se

reduce y forma B- hidroxibutirato; esta reducción tiene su importancia cuando se hable de cetólisis; ya que el B- hidroxibutirato provee más cantidad de energía que el acetoacetato.



Cuando el acetoacetato presenta una descarboxilación no enzimática, pierde un carbono en forma de CO₂, con lo cual se convierte en acetona. Esta acetona, es la

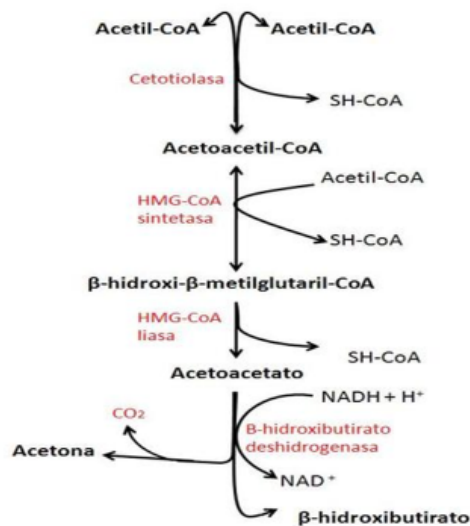
causante del aliento que tenemos en las mañanas en ayuna. La acetona luego pasa a la sangre y se elimina con CO₂ con la espiración.



CETOGENESIS

SE PRODUCE EN SITUACIONES DE AYUNO E HIPOGLUCEMIA

SE DA DESPUES QUE LA GLUCONEOGENESIS SE AGOTE



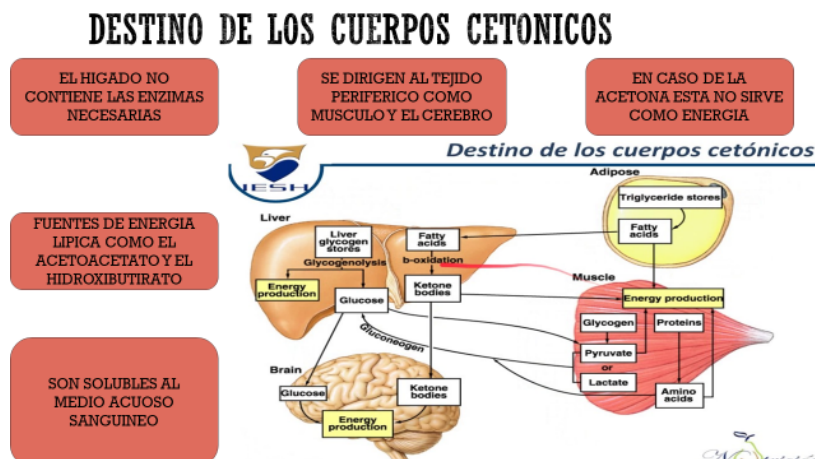
Medellín, a. m. (2010). Cetogénesis. en a. m. Medellín, educación bioquímica (págs. 114-115). México: José Víctor calderón salinas. https://lh3.googleusercontent.com/proxy/Oiohr-eXfaMejc9KMaYlh2FH8lZ20 hX6LP9gVajXcbowoDY4FFMdl-vmloOJR9V_UtgKcBdfaguCd4vL9nXit8RR9N6mPBO3KGS82qIjtcY7ld7rq6QXno57drKnAYq_qs

La relación beta hidroxibutirato/ acetoacetato es regulada por la relación NADH/NAD; cuando es mayor la relación NADH/NAD mayor será la relación beta hidroxibutirato/acetoacetato; porque si hay

altos niveles de NADH (como ocurre en el ayuno por la beta oxidación) mayor será la reducción del acetoacetato a beta hidroxibutirato, por lo que los niveles de beta hidroxibutirato aumentaran.

Hay que señalar que:

- Acetoacetato se oxida en las células periféricas, no así D-hidroxiacetato
- CC no necesitan la albúmina para transportarse en la sangre; como los AG.
- CC traspasan fácilmente las membranas celulares musculares (mejor que la glucosa) y barrera hematoencefálica para proporcionar energía.



<https://i.ytimg.com/vi/TebrE10FCLI/maxresdefault.jpg>

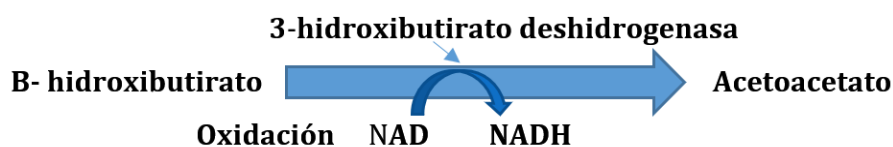
Cetólisis. – proceso que se desarrolla en los tejidos extra hepáticos. Como el hígado no tiene las enzimas (transferasas) necesarias para metabolizarlas y aprovechar la energía de los CC; estos, migran; así, la acetona, se

elimina por vía pulmonar. Las otros 2 CC van a los tejidos periféricos para ser usado como energía (músculo, cerebro, riñón, intestino, corazón etc.).

Pasos de la oxidación de los cuerpos cetónicos en células periféricas:

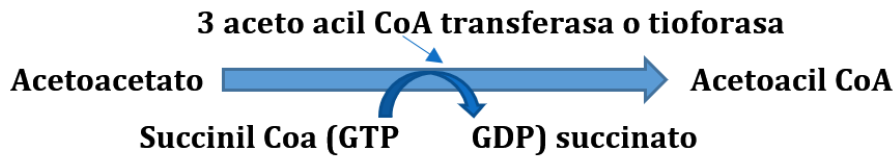
1.-Primero tiene que transformarse el B-hidroxiacetato (paso inverso a su síntesis) en acetoacetato, en esta reacción

de oxidación interviene la enzima B-hidroxiacetato deshidrogenasa.

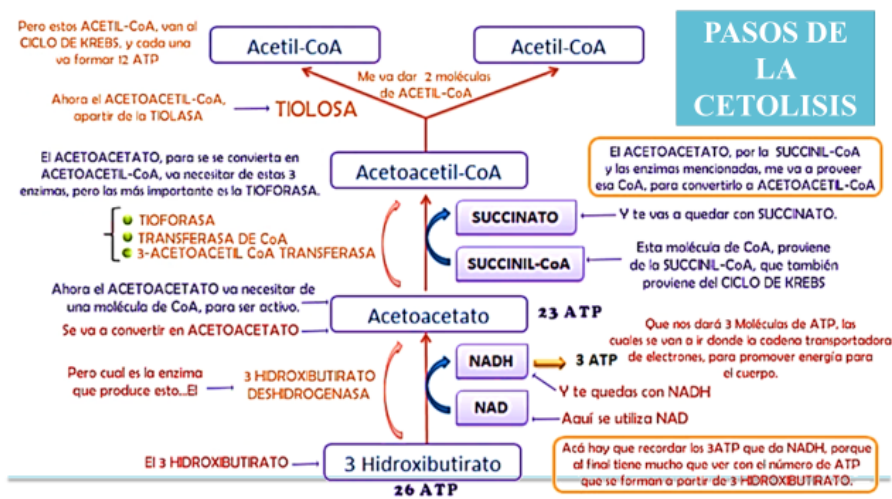
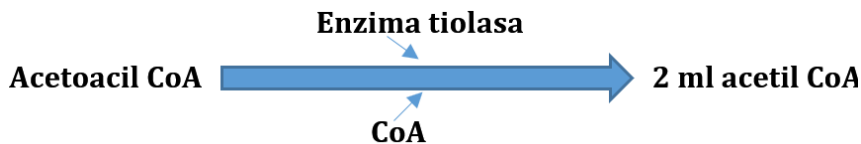


2.- A continuación, el Acetoacetato por acción de la enzima tioforasa, (también conocida como transferasa CoA; 3 aceto acil CoA transferasa o **Succinil CoA acetoacetato transfera**) se convierten en acetoacil CoA; con la utilización de 1mol de energía en

forma de GTP que se transforma en GDP, la misma que procede de la succinil CoA (que proviene del Krebs) que se transforma en succinato.



3.- el acetoacil CoA (4C) por acción de la enzima tiolasa reacciona con una nueva mol de CoA, formando 2 moles de Acetil CoA.



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Los cuerpos cetónicos son un combustible importante en ciertos tejidos.

- como sabemos, el hígado es el centro de producción de cuerpos cetónicos, como el acetoacetato y el B- hidroxibutirato; los mismos, que difunden desde el hepatocito a la sangre y transportados a los tejidos periféricos. Estos dos cuerpos cetónicos, son combustibles normales en el metabolismo aeróbico y son, por lo tanto, fuente de energía. El músculo cardíaca y la corteza renal, utilizan acetoacetato como preferencia a la glucosa; en cambio, en las personas bien alimentadas y con una dieta equilibrada, la glucosa es el combustible principal para el

cerebro y eritrocitos. El cerebro se adapta a la utilización de acetoacetato durante ayunos y diabetes; en el ayuno prolongado, el acetoacetato aporta con el 75% de las necesidades energéticas del cerebro. (Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. 2008, pp. 632-633).

Rendimiento energético de los cuerpos cetónicos. - el B- hidroxibutirato produce 26 ATP netos y el acetoacetato 23 moles de ATP:

Acetoacetato: produce 2 moles de acetil CoA, cada una en el Krebs produce 12 ATP = 24 ATP, -1 ATP que otorga la succinil CoA en forma de GTO al convertirse el acetoacetato en acetoacil Co A, dan un gran

total neto 23 ATP

B- hidroxibutirato: produce igualmente 2 mol de acetil CoA, que equivalen a 24 ATP, + 1 mol de NADH = 3ATP, menos -1 ATP que otorga la succinil CoA en forma de GTO al convertirse el acetoacetato en acetoacil Co A, dan un gran total neto, de 26 ATP.

Como se observa, los cuerpos cetónicos al ser usados como fuente de energía en los tejidos periféricos, terminan dando como producto final, la misma sustancia que el hígado usó para iniciar la síntesis de ellos, es decir el acetil Co A. (Menoscal, A. 2012, p218).

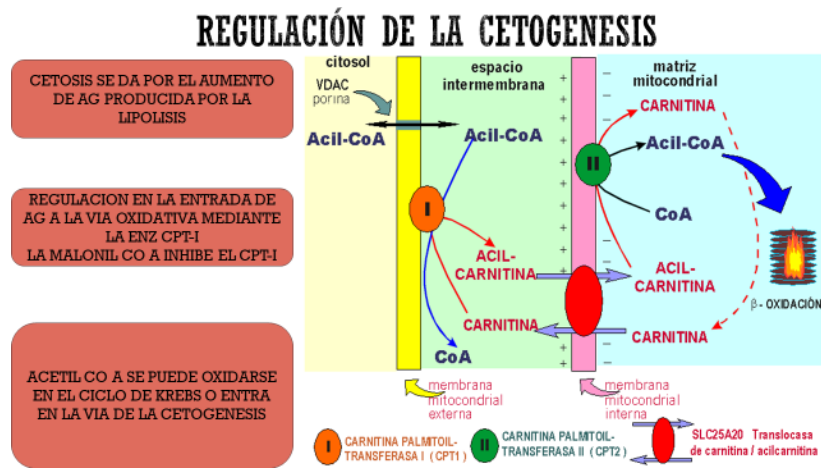
Regulación. – el ayuno, por varios motivos disminuye los niveles de insulina y aumenta los niveles de glucagon, esto provoca que la relación insulina/glucagón disminuya, produciendo de esta manera, lipólisis en el tejido adiposo, con liberación de ácidos grasos desde los triglicéridos que van a la matriz mitocondrial hepática a beta oxidarse con la producción de Acetil CoA. Por otra parte, esta disminución de la relación insulina/ glucagon a nivel hepático, provocará el aumento de la gluconeogénesis y en esta situación, disminuye los niveles del oxalacetato en la mitocondria; porque lógicamente se irán hacia la ruta de la gluconeogénesis; es en estas condiciones; en que al estar bajo los niveles de oxalacetato, aumentan los niveles de Acetil CoA en la mitocondria; la Acetil CoA no tendrá con quien condensarse (recuerde que la acetil Co A se une al oxalacetato para

formar citrato en el Krebs), acumulándose; y desviándose hacia la ruta de la cetogénesis. De esta manera, son varios los factores que intervienen:

1. Lipólisis de tejido adiposo (libera ácidos grasos)
2. Capacidad del músculo para recibir ácidos grasos
3. Capacidad del hepatocito para captar ácidos grasos
4. El destino que dé, el hepatocito como: esterificar o B-oxidarlos y producir acetil Co-A y producir C.C.
5. La capacidad del ciclo de Krebs para que no se formen más C.C.
6. La concentración sanguínea de ciertas hormonas que intervienen en lipólisis (glucagon y la insulina)
7. Disponibilidad de la enzima carnitina palmitoil transferasa I y de la carnitina en la activación de los ácidos grasos (Menoscal. 2012, p. 221).

Beneficio de los cuerpos cetónicos. – el hígado se aprovecha de la energía de la obtención de las coenzimas NADH; y los tejidos periféricos, obtienen energía al metabolizar los cuerpos cetónicos.

Hipercetonemia. – cuando existe en sangre elevación de los cuerpos cetónicos por encima de lo normal, situación que produce un descenso del PH sanguíneo (cetoacidosis metabólica); y se caracteriza por Hipercetonemia, cetonuria y aliento cetónico.



Murray, r. k. (2012). La cetogénesis regulada. En r. k. Murray, harper bioquímica ilustrada (págs. 212-213). México: Javier de león fraga. <https://lab314.com/transporte/cotransporte/imagenes/AcidosGrasos.GIF>

Cetonuria. – cuando en una cetoacidosis metabólica se eliminan cuerpos cetónicos (B-hidroxibutirato) por la orina.

Resumen. - Los ácidos grasos (AG) que llegan a las células proceden de los mismos ácidos grasos que ellas procesan, del catabolismo de las LP ricas en triglicéridos (TG) y también del tejido adiposo (95% TG Y 5% Mono y di glicéridos) quien los libera por el proceso de lipólisis, en el cual interviene la enzima triacilglicerol lipasa o lipasa hormosensible. En la circulación recibe el nombre de AGL o (ácidos grasos libres) también NEFA porque no están esterificados y viajan en la sangre unidos a la albúmina, con una vida media de menos de 2 minutos, aumentando su concentración sanguínea en el ayuno y disminuyendo con la alimentación. Los principales AGL de cadena larga presentes en la sangre son el oleico y el palmítico. Los AG penetran por difusión pasiva al interior de la célula periférica donde se va a fijar a la proteína fijadora de AC. Grasos o proteína z, pasando al citoplasma y luego a la mitocondria, donde se va a producir su catabolismo con el objetivo básico de producir ATP o energía, este se realiza mediante el proceso de Beta-oxidación, cuyo producto final es la Acetil Co A, que, en este caso, pasa al ciclo de Krebs. El proceso oxidativo de los AG es mitocondrial, se realiza mediante la sucesiva separación de fragmentos de 2 C. desde la molécula completa de ácido Graso, que se separa bajo la forma de Ac. Acético o grupo acilo. Previa a su catabolismo los ácidos grasos, tiene que activarse; proceso que consiste en pasar (el ácido graso) desde el citoplasma a la matriz mitocondrial, con consume de 2 mol de ATP. La Beta- oxidación es intramitocondrial, este proceso catabólico que esta acoplado a la fosforilación, consiste en la eliminación progresiva de unidades de 2 C. a partir del extremo carboxilo del AG y se realiza en cuatro fases. En resumen, en cada vuelta del ciclo oxidativo de los ácidos grasos, a partir de cada mol de ácido graso, se va a formar 1 mol de acetil Co. A, + IMADH + IFADH₂, más un ácido graso con dos carbonos menos. Por eso, para que el ácido Palmítico que tiene 16 C se oxide totalmente, se necesita 7 vueltas.

Cuerpos cetónicos (cc). - proceso metabólico por el cual se producen los cuerpos cetónicos, como resultado del catabolismo de los ácidos grasos con el fin de proveer a los tejidos periféricos (cerebro, musculo riñón, corazón, útero, intestino, proceso del parto etc.), de energía; proceso realizado exclusivamente en la mitocondria hepática. La cetogénesis o síntesis de cuerpos cetónicos ocurre fisiológicamente en ayuna en muy poca cantidad y patológicamente muy altas cantidades en situaciones de hipoglicemia secundario a: ayunos prolongados (varios días) la inanición, trabajo y ejercicio físico excesivo y agotador, alcoholismo y diabetes descompensada sobre todo la tipo I (en la cual se produce una complicación llamada cetoacidosis), la alimentación pobre en glúcidos y rica en grasas; de esta manera, cuando se agotan las reservas de glucógeno y no se puede producir la gluconeogénesis, se activa el glucagón y epinefrinas que activan a la enzima lipasa hormona sensible en el adipocito, la misma que degrada a los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos; estos en sangre viajan unido a la albumina, entran a las células periférica y en este caso, al hepatocito, en cuyas mitocondria se beta oxidan produciendo Acetil Co A, que constituye la base o materia prima para la síntesis de cuerpos cetónicos. Siendo el principal cuerpo cetónico el ácido acetoacetato; el ácido B- hidroxibutirato y la acetona, Pero, además de la beta oxidación; también provee de Acetil Co A, el metabolismo de los aminoácidos cetogénicos como la leucina y lisina. Cetogénesis. - este proceso es exclusivo de las mitocondrias hepáticas, se produce mediante varios pasos: 1.- Se inicia con la condensación de dos moléculas de acetil Co-A, por la acción de la enzima. B-cetotilasa (tiolasa) y forma el acetoacetil Co-A, queda libre un mol de CoA. 2.- luego al acetoacetil Co-A (4C) se le une una tercera molécula de acetil Co-A, más un mol de H₂O y por acción de la enzima HMG Co-A sintasa (hidroxi metil glutaril Co A sintasa) se forma: 3-hidroxi 3- metil glutaril CoA o simplemente HMG CoA. 3.- la HMG CoA por acción de la enzima HMG CoA liasa, hidroliza a la HMG CoA, se forma el primer cuerpo cetónico llamado acetoacetato, con la salida de una mol de acetil CoA. 4.- el acetoacetato puede dar origen a dos nuevos cuerpos cetónicos: Cuando el acetoacetato se reduce produce B- hidroxibutirato y cuando el acetoacetato presenta una descarboxilación se forma la acetona. Cetólisis. – proceso que se desarrolla en los tejidos extra hepáticos. 1.-Primero tiene que transformarse el B-hidroxibutirato (paso inverso a su síntesis) en acetoacetato, en esta relación de oxidación interviene la enzima hidroxibutirato deshidrogenasa. 2.- A continuación, el Acetoacetato por acción de la enzima tioforasa, se convierten en acetoacil CoA; con la utilización de 1mol de energía en forma de GTP 3.- el acetoacil CoA (4C) por acción de la enzima tiolasa reacciona con una nueva mol de CoA, formando 2 moles de Acetil CoA. Rendimiento energético de los cuerpos cetónicos. - el B- hidroxibutirato produce 23 ATP y el B- hidroxibutirato: produce 26 ATP

CAPÍTULO 18

Biosíntesis de los lípidos saponificables: Ácidos grasos y triglicéridos

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

BIOQUÍMICA → **BIOSÍNTESIS DE LÍPIDOS SAPONIFICABLES: ÁCIDOS GRASOS Y TRIGLICÉRIDOS**
TEMA 18



Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que es la biosíntesis de ácidos grasos, en que células y organelo ocurre.
- Porque razón y en qué condiciones, se sintetizan ácidos grasos.
- Cuáles son los sustratos o elementos básicos necesarios para su síntesis.
- Explique, el proceso intramitocondrial de la síntesis de ácidos grasos.
- Explique, el proceso citoplasmático de la síntesis de ácidos grasos.
- Como se sintetizan los ácidos grasos insaturados.
- Que son los triglicéridos y porque razón se forman.
- Síntesis: vía del glicerol 3 fosfatos, explique.
- Síntesis: vía del monoacilglicerol, explique.
- Cuál es la importancia clínica de su elevación en sangre.

Introducción y aplicación clínica. - Los ácidos grasos, son sustancias que se sintetiza en el citoplasma celular a partir de la Acetil CoA, siendo por lo general, la glucosa el sustrato para la lipogénesis. Los ácidos grasos insaturados contenidos en los fosfolípidos de la membrana, tienen su importancia, porque del % de estos ácidos grasos saturados dependerá el grado de rigidez de dichas membranas; de allí, que una relación de ácidos grasos insaturados/saturados alta en la dieta, es importante para prevenir enfermedades cardiovasculares, sobre todo, infarto agudo del miocardio. Los ácidos grasos insaturados de la membrana celular, como lo es el araquidónico de 20 carbonos (esenciales) sirven además, para formar los eicosanoides, que son sustancias con una estructura parecida al de las grasas, son precursoras de las prostaglandinas (median en la inflamación, dolor, coagulación sanguínea, reproducción e inducen al sueño) y los leucotrienos (contracción muscular y quimio tácticas, reacciones alérgicas e inflamación) Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 193

En el ser humano, una gran parte de los lípidos se los obtienen de la dieta y el resto se sintetiza en el citoplasma de las células como el hígado (principal), riñón, cerebro, glándulas mamarias, pulmones, tejido adiposo pardo etc., sobre todo, cuando existe exceso de glúcidos en la dieta; en este contexto, los glúcidos se convierten en ácidos grasos y estos, en triglicéridos que se

depositan en el tejido adiposo. En relación con la lipogénesis no se han encontrado enfermedades con riesgo vital asociada con su alteración; pero tiene mucho que ver con la obesidad.

Estilo de vida y obesidad. - un hombre de 50 años de edad de 1,75 metros de alto, ex docente de educación física ha sufrido aumento de peso en los últimos años, desde que dejó su trabajo de docente hace 5 años; refiere que cuando se retiró pesaba 78 kg y actualmente 130 kg, al momento trabaja de taxista; comenta, que su alimentación ha sido la misma (grasosa + HC) pero no hace ninguna actividad física. Se dispone un régimen dietético saludable con ingesta de grasa del 30% + ejercicios como natación 3-4 veces por semana; empieza a disminuir de peso al inicio un poco rápido, después más lento en promedio de 3-4 kg al mes, hasta llegar a los 100 kg de peso, después, se hace una dieta alta en proteínas y baja en HC y lípidos; con lo cual, sigue bajando de peso por un año más, llegando a los 80kg; todo en relación al índice de masa corporal. (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 202).

Biosíntesis de ácidos grasos. - La síntesis de los ácidos grasos no es simplemente la vía inversa a la degradativa, ya que, consta un nuevo grupo de reacciones, constituyéndose un principio; de que las vías de síntesis y de degradación en los seres vivos son generalmente distintas, así:

LÍPIDOS	BIOSÍNTESIS	CATABOLISMO
síntesis	Citoplasma	Matriz mitocondria
intermediario	Unidos a proteína portadora de grupos acilos	Unido a la coenzima A.
Las enzimas	Asociado en un complejo ácido graso sintasa	No están asociadas
Reductor	NADPH (ciclo pentosas)	El oxidante es el NADH y FADH

Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L.2008, p. 634

SINTESES DE LIPIDOS

- Estructural
- Almacenamiento de energía
- Cofactores
- Hormonas
- Transportadores intracelulares

SINTESES= FORMACION

ACIDOS GRASOS: moléculas pequeñas de los lípidos



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019 <https://www.notas-d-prensa-gratis.com/data/fotos/lipidos.jpg>

Es un proceso realizado en citosol de las células, sobre todo hepática y se realiza en dos partes:

1.- formación del precursor clave que es la malonil-CoA.

2.- Elongación de la cadena de ácidos grasos con incremento de 2 carbonos, mediante el complejo sintetasa de ácidos graso.

El exceso de glúcidos (glucosa) en la dieta, una vez llenas las reservas (glucógeno) se convierte en ácidos grasos en el hígado; y estos ácidos grasos, se unen en grupo de 3 moles junto con el glicerol formado triglicéridos, que se almacenan en el tejido celular subcutáneo como reserva energética. El exceso de glucosa como ya conocemos entra en las células y pasan al glucólisis formando piruvato; el cual, por acción de la

enzima piruvato deshidrogenasa se convierte en acetil coenzima A en la mitocondria.

La producción de ácidos grasos por parte de nuestro organismo se realiza en el citoplasma; y se encarga básicamente de sintetizar al ácido Palmítico (C16:0) y luego a partir de esta molécula, se sintetizarán otros AG. Para este proceso, se necesita de 1 mol de Acetil Coenzima-A, 7 moles de malonil Co. A, que serían los sustratos, los cuales gracias al complejo enzimático sintetiza de ácidos grasos forman el ácido palmítico. Existen también en las células un sistema mitocondrial para la formación de los ácidos grasos, pero este solo sirve para alargar las cadenas de los ya existentes (Menoscal, A. 2012, pp. 123-124).

El NADPH proveniente de las vías de las pentosas, es el primer donador de

equivalentes reductores (H⁺) en la síntesis de ácidos grasos; son la principal fuente de los hidrógenos necesarios para la síntesis reductiva de ácidos grasos. Es importante el hecho, de que los tejidos especializados en la lipólisis como el hígado, tejido adiposo y glándula mamarias en lactancia, tienen una vía de pentosas fosfato activa y coincidentalmente, ambas vías son

citoplasmáticas; existiendo de esta manera, ninguna barrera para la transferencia de NADPH; además, existe, otras fuente de NADPH, como la reacción que convierte al malato en piruvato catalizada por la enzima malato deshidrogenasa y la reacción de isocitrato deshidrogenasa extra mitocondrial (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, pp.194-195).

BIOSINTESIS DE ACIDOS GRASOS O LIPOGENESIS

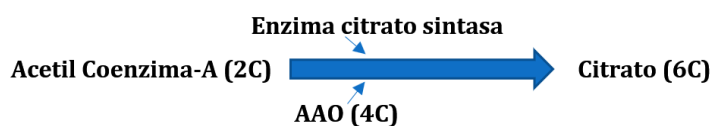
- A.G. vienen de la dieta
- Hidratos de carbono y
- Proteínas **exceso**= ácidos grasos
- Almacenados en triacilgliceroles

LA MAYORÍA DE LOS ÁCIDOS GRASOS QUE NECESITAN LAS CÉLULAS PARA CUBRIR SUS NECESIDADES METABÓLICAS PROVIENEN DE LA INGESTA DE LÍPIDOS. ESTOS SE UTILIZAN COMO FUENTE DE ENERGÍA CUANDO LA CÉLULA REQUIERE ATP. SIN EMBARGO, CUANDO LA CÉLULA TIENE SUS NECESIDADES ENERGÉTICAS CUBIERTAS, EL EXCESO DE ÁCIDOS GRASOS y de glúcidos SE ALMACENA COMO TRIACILGLICÉRIDOS.

Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

1.- Aquí se inicia realmente la síntesis de ácidos grasos, con el Acetil Coenzima-A intramitocondrial (proveniente del exceso de glúcidos) que reacciona con el ácido

oxalacético (OAA) y por acción de la enzima citrato sintasa se convierte en citrato (tal como ocurre en el primer paso del ciclo de Krebs).

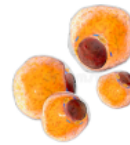


LIPOGENESIS

- Proceso extramitocondrial
- Forma ácido palmítico a partir de Acetil-CoA
- Hígado, Glándulas mamarias, tejido adiposo
- Riñones, SNC, pulmones, grasa parda e intestino

Sus enzimas necesitan:

- Biotina
- ATP
- Bicarbonato
- NADPH



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019.

<https://previews.123rf.com/images/fightingfear/fightingfear1608/fightingfear160800086/61611265-de-dibujos-animados-de-h%C3%ADgado-humano.jpg>

<https://mejorconsalud.com/wp-content/uploads/2017/10/Partes-de-la-gl%C3%A1ndula-mamaria.jpg>

El citrato, en condiciones en que se necesite energía seguirá la ruta del Krebs; pero en nuestro caso, que hay exceso de energía, el citrato lógicamente se desviará hacia la ruta de la síntesis de ácidos grasos; por lo tanto, el citrato debe pasar desde la mitocondria al citoplasma, convirtiéndose en un medio de transporte para la Acetil Coenzima-A; de tal manera, que, el citrato con ayuda de una molécula transportadora de ácidos tricarboxílicos atraviesa la pared de la mitocondria hacia el citosol. Aquí, reacciona con la Co-A y el ATP por acción de la enzima ATP citrato liasa, formando la Acetil

Coenzima-A SH (citoplasmática o extra mitocondrial), más el oxalacetato. Este proceso en el cual, el Acetil CoA + oxalacetato se convierten en citrato en la matriz mitocondrial y luego, pasa el citrato al citoplasma y se convierte en oxalacetato y Acetil Co A; seguidamente el oxalacetato se convierte en malato, luego en piruvato y este, en Acetil Co A, que en la mitocondria se une nuevamente al oxalacetato y forma ácido cítrico etc. se lo conoce como **lanzadera del citrato - piruvato**; así, por cada mol de citrato que sale de la mitocondria, debe ingresar una mol de piruvato.



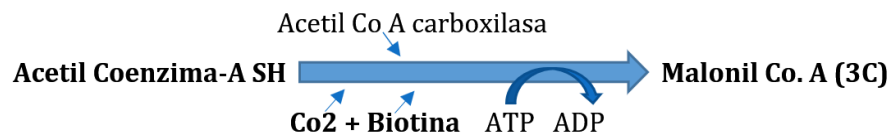
2.- la Acetil Co. A SH, sufre una carboxilación al reaccionar con el CO₂ y el ATP, por la acción de la enzima alostérica acetil Co A carboxilasa (es una enzima A-B-C; porque contiene ATP, Biotina [vitamina B7]

que actúa como coenzima y CO₂), cuya acción es estimulada por la insulina. El producto que se forma en esta reacción es la malonil Co. A (3C), que es la sustancia que procede de la Acetil. Co-A (2C) y que la célula utiliza

como fuente de grupos acilo, que los irá uniendo para producir ácidos grasos. El CO₂ que interviene en esta reacción carboxilando primero a la Biotina y luego al acetil Co A, es aportado por el Bicarbonato (HCO₃).

En tanto, que el oxalacetato que también

se formó en el paso anterior, se transformará en Malato por acción del enzima malato deshidrogenasa, este malato entra a la mitocondria. Por cada mol de citrato que sale de la mitocondria, tiene que entrar un mol de malato.



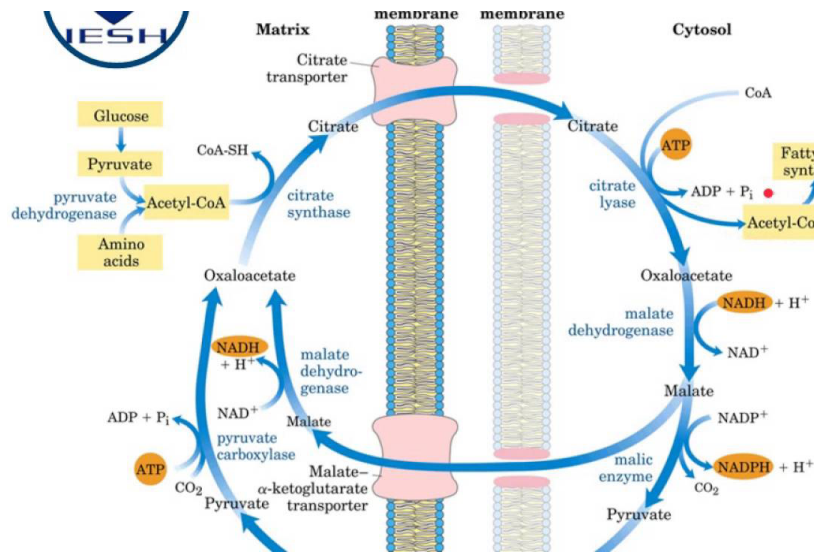
3.- La Malonil-Co-A, empieza a ceder unidades de 2 carbonos (grupos acilos) que sucesivamente se unen a otras unidades similares, creando cadenas, hasta que quede totalmente formada la mol del ácido graso.

Este proceso es realizado por proteína transportadora de grupo acilo o ACP (traslada el grupo acilo desde la Malonil Co-A hasta la cadena del ácido graso), que es ayudado por 6 enzimas:

Proteína transportadora de grupo acilo o ACP	
1) Malonil Co-A transacilasa	2) 3-cetoacil reductasa
3) tioesterasa	4) enoil reductasa
5) hidroxiacil deshidratasa	6) 3- cetoacil sintetasa

Estos 7 elementos forman el complejo sintetasa de ácidos graso, que es el encargado de una serie de reducciones y deshidrataciones, con el objeto de que la Malonil Co. A, ceda el grupo acilo y este, se pueda incorporar a la cadena del ácido graso que se está formando. El ácido Palmítico (C16) y al esteárico (C18) son los que sirven de base para la formación de los ácidos grasos monos insaturados (palmitoleico (C16:1) y el Oleico C18:1). Esto se logra introduciéndole a los ácidos palmítico y esteárico un doble enlace entre los C9 y C10. Lo cual es posible por la acción de la Co-A, NADP y O₂. En este proceso interviene la enzima desaturasa Acil Co A (Menoscal. 2012, pp. 224-225).

La elongación de las cadenas de ácidos grasos. – este proceso sucede en el retículo endoplásmico principalmente (< % en la mitocondria), esta vía, alarga de dos en dos carbonos a los ácidos grasos saturados e insaturados, desde el carbono 10 en adelante, usando malonil Co-A como donador de grupos acilos y NADPH como reductor, catalizado por el sistema enzimático de ácidos grasos elongasa; así, la elongación de los ácidos grasos en el cerebro, es rápida durante la mielinización; con la finalidad de proporcionar ácidos grasos de 22C y 24C para los esfingolípidos (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p.196).

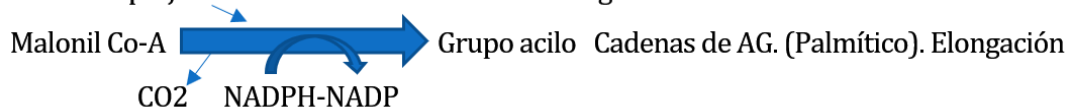


<https://ciclodekrebs.net/wp-content/uploads/2018/12/lipog%C3%A9nesis.jpg>

Estas reacciones, son similares a las que se realizan en la síntesis de los ácidos grasos, excepto en que el ácido graso está unido al Co-A, en lugar de la ACP. Normalmente se van adicionando grupos acilos de manera sucesiva, alargando la cadena de ácidos grasos hasta que se forma el ácido palmítico; allí, se detiene; es decir, hasta cuando se llega a 16 carbonos. Pero el organismo aún puede formar ácidos grasos de cadena más largas; tanto, en el hepatocito como en el adipocito,

debido que tiene las respectivas enzimas a nivel de su mitocondria y retículo endoplásmico; de esta manera, **si se quiere alargar al ácido palmítico y si se realiza en la mitocondria será la acetyl Co-A, la donadora de grupos acilo; y si es en el retículo endoplásmico, será la malonil Co-A, la donadora de grupos acilos;** de esta manera, en el adipocito pueden existir ácidos grasos de 18, 20, 22 24 etc., carbonos (Menoscal. 2012, p.228).

Complejo enzimático sintetasa de ácidos grasos



Cada vez que la malonil Co-A incorpora 1 grupo acilo a la cadena de ácidos grasos, se elimina 1 mol de CO₂; proceso que se repite varias veces, hasta que se forme el ácido palmítico, allí, se detiene.

Síntesis de los ácidos grasos instaurados. – el organismo para su buen funcionamiento, necesita no solo de ácidos graso saturados; si no, también de ácidos

grasos mono insaturado y poli insaturados (linoleico, linolénico y araquidónico) o esenciales que permitirán mayor fluidez y flexibilidad a nuestras membranas celulares; estos últimos, no los puede sintetizar el organismo por falta de las enzimas desaturasas respectivas; porque los humanos, solo tenemos enzimas desaturasas Acil Co-A que actúan en los carbonos 4, 5, 6, y 9; por

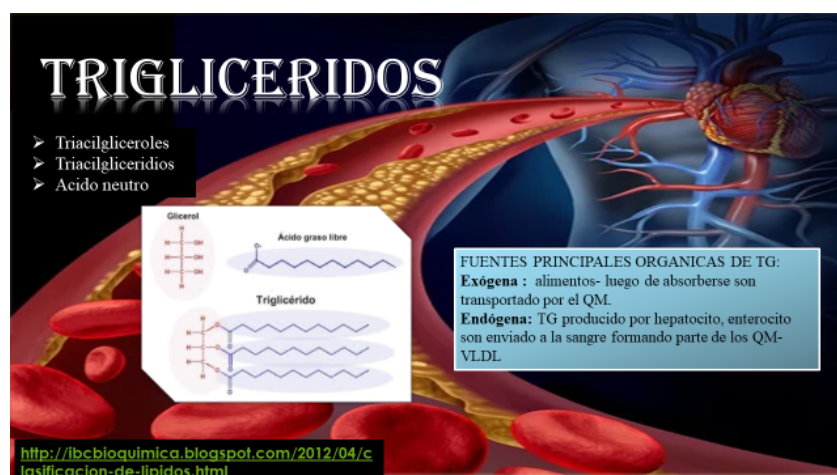
esta razón, no se pueden sintetizar, porque estos ácidos tienen sus dobles enlaces, más allá del carbono 9; por tal razón, deben ser ingeridos con la dieta, para que sirvan de precursores de otros ácidos grasos poliinsaturados.

Siendo el ácido palmítico, el ácido graso base que sintetiza la malonil Co-A; cuando a este ácido palmítico se le alarga dos carbonos más, se obtiene el ácido esteárico; por lo tanto, en la síntesis de los ácidos grasos monoinsaturados; como es el ácido palmitoleico (C16:1;9) que deriva del ácido saturado palmítico (16C:0) se produce una desaturación (salida o pérdida de un H⁺) en el carbono 9; y en cuanto a la síntesis del ácido oleico (18C:1;9) derivado del ácido graso saturado esteárico (18C:0) se produce una desaturación (salida o pérdida de un H⁺) en el carbono 9 a cargo de la enzima desaturasa Acil Co-A. Varios tejidos, entre ellos el hígado, se encargan de formar los ácidos grasos monoinsaturados no esenciales a partir lógicamente de ácidos grasos

saturados. En estos ácidos grasos saturados el primer doble enlace o doble ligadura, por lo general va ubicado a nivel del carbono 9 o entre el 9 y 10; este proceso, es catalizado por la enzima desaturasa Acil Co-A, a nivel del retículo endoplásmico, con utilización de O₂ y NADPH.

Los triglicéridos (TG) o grasas neutras. – constituyen la mayor parte de los lípidos en el cuerpo humano; son, por lo tanto, los principales lípidos en depósito de grasas y en los alimentos (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 205).

Son todas aquellas grasas, que están constituidas por 3 moles de ácidos grasos (oleico, palmítico y esteárico) unidos a 1 molécula de alcohol (glicerol) y almacenados principalmente en el tejido celular subcutáneo como reserva energética; de allí, que un adulto de 70kg de peso, contiene aproximadamente 15 kg de TG, que al ser metabolizados pueden producir energía por unas 10-12 semanas.



<https://heraldodemexico.com.mx/cdn-cgi/image/width=1200,fit=contain/https://cdn.heraldodemexico.com.mx/wp-content/uploads/2018/12/Triglic%C3%A9ridos.jpg>

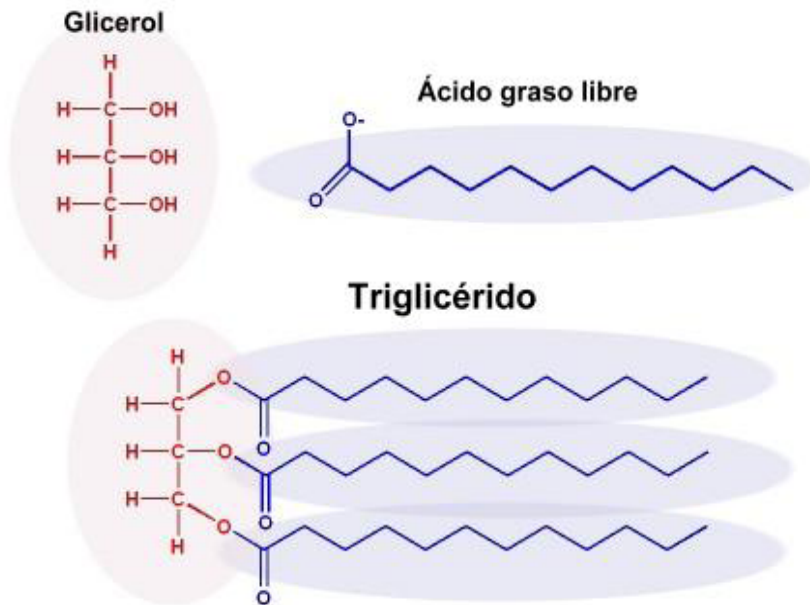
En el cuerpo humano podemos encontrar dos tipos de tejido adiposo o tejido graso: La blanca, que es la mayoritaria, supone el 20-25% del peso del cuerpo y es un reservorio de energía, acumulación de ácidos grasos que, en caso de necesidad, se metabolizan para obtener glucosa para las células. La grasa blanca se acumula principalmente a nivel de la pared abdominal en los hombres; en la zona de las caderas y los glúteos en las mujeres y aumenta con una dieta inadecuada rica en ácidos grasos y glúcidos excesivos, produciendo sobre peso u obesidad, con los consiguientes riesgos para la salud que eso conlleva, sobre todo, a nivel vascular. Por su parte, la grasa parda está más presente en los recién nacidos (5% del total de la grasa corporal), cuyo porcentaje va disminuyendo a medida que crecemos. La grasa parda se localiza sobre todo alrededor de los órganos, de las arterias renales, del mediastino, de las arterias carótidas, del tiroides y en la zona axilar, tiene como principal función la termogénesis, es decir, generar calor en respuesta al frío exterior. Esto es especialmente importante en los recién nacidos, por uso su proporción es más elevada al nacer. Se llama grasa marrón o parda a causa de su coloración por la concentración de mitocondrias, en contraposición con el color amarillento pálido de la grasa blanca (Cañadas, D. 2019). Como todos conocemos, la ingesta alimenticia en exceso sin el gasto energético correspondiente, conlleva a la obesidad; de allí, este tejido adiposo lejos de una reserva inerte de almacenamiento, es hormonalmente activo, las hormonas llamadas adipocinas

(leptina, adiponectina, y la resistina), factores de crecimiento (factor de crecimiento del endotelio vascular) y las citoquinas pro inflamatoria (factor de necrosis tumoral [TNF], interleucina 6 [IL-6], son todas producidas por los adipocitos; de esta manera, confirmamos que el tejido adiposo es un órgano endócrino activo. ((Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 201).

Tal como vimos en la primera parte de este capítulo, en exceso de glúcidos en la dieta diaria, una vez lleno las reservas de glucógeno, seguirá la vía del glucólisis y formará piruvato, acetyl Co-A y ácidos grasos, los cuales se almacenarán en el tejido celular subcutánea unido al glicerol como TG. Son sintetizados por los adipocitos (grasa parda), la piel, el enterocito y sobre todo el hepatocito; tanto, el hepatocito como el enterocito, pueden producir triglicéridos a partir de aminoácidos y glúcidos, proceso llevado acaba a nivel del retículo endoplásmico; porque allí, están las enzimas necesarias para su síntesis. Por lo tanto, tenemos dos fuentes de triglicéridos que son: exógena (proveniente de la dieta diaria, que se transporta en la sangre como QM) y la fuente endógena (hepática principalmente, que pasa a la circulación como VLDL). La elevación de los triglicéridos en la sangre por encima de los 150mg/dl, se denomina hipertrigliceridemia, que es causa posiblemente de aterosclerosis; además, pueden estar asociado con elevación de ciertas lipoproteínas aterogénicas como la LDL y niveles bajos de HDL, que aumentan considerablemente el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

Para la síntesis se necesita por lo tanto de:

- 1.- Glicerol activado y
- 2.- ácidos grasos activados.



https://i.bp.blogspot.com/_kpjEBbq7E7o/S8ZwRd777qI/AAAAAAAAAMk/REfx8NEWfKs/sl600/trigi+1.jpg

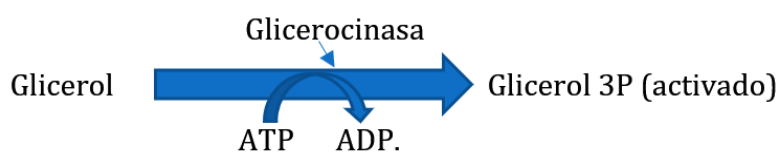
En el hígado como en el tejido adiposo, los TG se sintetizan por una vía con la participación del ácido fosfatídico; aclarando, que el glicerol 3P tiene origen diferente en cada uno de estos tejidos; así, en el hígado, es el propio glicerol el precursor del ácido fosfatídico; pero en el tejido adiposo (por no tener la enzima glicerocinasa), la fuente de glicerol es la glucosa, específicamente un intermediario de la vía glucolítica como es el dihidroxiacetona fosfato; por esta razón, el almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo solo se produce cuando está activa la glucólisis; es decir, en estado de alimentación. Por lo tanto, el **glicerol activado o fosforilado** se lo puede obtener por dos vías: A través del metabolito dihidroxi acetona fosfato (DAP), que es un metabolito intermediario de la vía glucolítica (tejido adiposo); el cual, con una reacción de

deshidrogenación catalizada por una enzima glicerol 3P deshidrogenasa se convierte en glicerol 3P (activado). También, se lo puede obtener a partir del propio glicerol o glicerina, que proviene de la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta (hígado); al cual, mediante una fosforilación en el carbono 3 realizado por una enzima quinasa, se convierte en glicerol 3P (activado). Los TG sintetizados en el retículo endoplásmico liso del hepatocito, no se almacenan en el hígado; si no, que son expulsados a la sangre como VLDL para ser captados por otros tejidos; igual sucede con los triglicéridos de la dieta sintetizados por el retículo endoplásmico liso y rugoso del enterocito; quien los expulsa a la sangre como QM; de esta manera, en estas circunstancias de alimentación, el tejido adiposo capta mucho ácidos grasos, almacenándolo como triglicéridos; en donde

la insulina juega un papel importante, al estimular la captación de glucosa por parte de la célula que entra a la glucólisis con producción de glicerol, facilitando la síntesis de triglicéridos. (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, pp. 200-201).

Nuestras células pueden sintetizar TG por dos vías:

Vía del glicerol 3 fosfato y por la vía del monoacilglicerol.

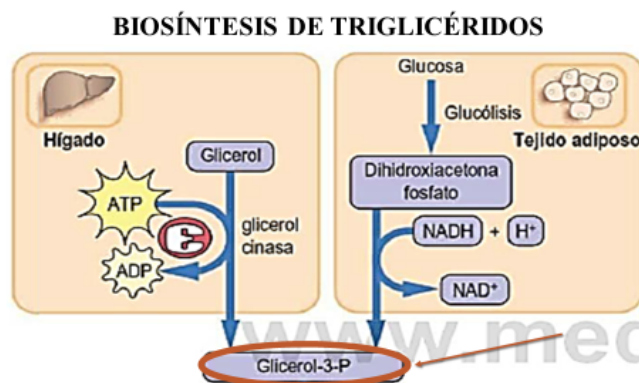
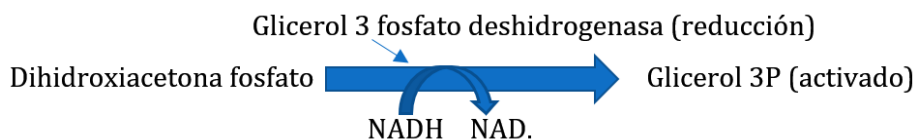


Como el músculo y el tejido adiposo blanco no poseen esta enzima glicerocinasa en cantidad importante, estos obtienen el glicerol 3 fosfato, a partir de la reducción

Previamente deben estar activado el glicerol y los ácidos grasos, de la siguiente manera:

La activación del glicerol por el ATP da lugar a la formación del glicerol 3 fosfato. Esta reacción está regulada por la enzima glicerocinasa. Esta, se la encuentra solo en ciertos tejidos: hígado, riñón, intestino delgado, grasa parda y glándula mamaria en lactancia.

de uno de los intermediarios de la vía glucolítica, como es el dihidroxiacetona fosfato, con intervención de la enzima glicerol 3 fosfato deshidrogenasa:



Baynes, J., & Dominiczak, M. (2015). Biosíntesis de Triglicéridos. En J. W. Baynes, & M. H. Dominiczak, *Bioquímica Médica* (Cuarta ed., pág. 197). S.A. ELSEVIER ESPAÑA.

La activación de los ácidos grasos se produce cuando su grupo carboxílico (cabeza) o grupo ácido (COOH), al ceder el

OH permite unirse con la Co-A con la ayuda de la enzima **acetil Co-A sintetasa**, formando el complejo Acil-CoA.

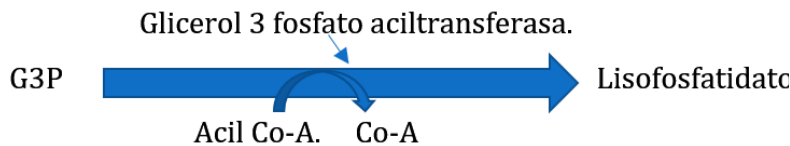
Esta reacción está regulada por la enzima acil Co-A sintetasa, utilizándose en este proceso

ATP, esta reacción se realiza 3 veces; es decir se deben formar 3 moles de acil Co-A:



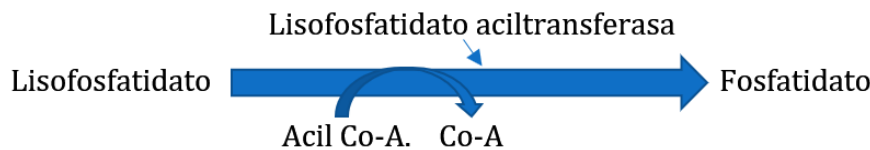
Vía del glicerol 3 fosfato. (G3P). - es una vía larga, es general (la realizan el hepatocito, intestino etc.), consiste en lo siguiente:

1. formación del lisofosfatidato. - se forma, cuando el glicerol 3 fosfato (activado) se une a un mol de Acil Co-A:



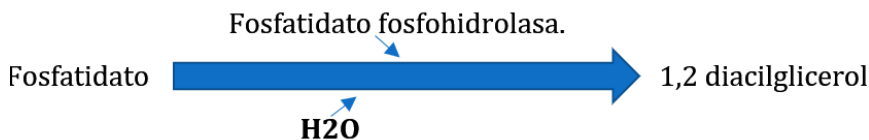
2. formación del ácido fosfatídico. - consiste en la reacción del lisofosfatidato con la 2da molécula de acil Co A (unión de la 2da mol de ácido graso con la Co-A). El producto

que se forma es el fosfatidato o ácido fosfatídico, la enzima que interviene es la lisofosfatidato aciltransferasa.



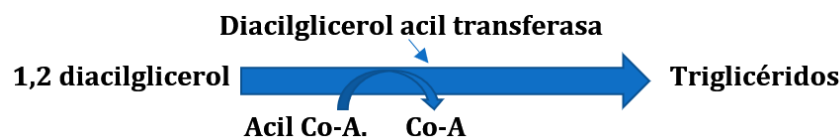
3. formación del 1.2 diacilglicerol. -el fosfatidato al sufrir una hidratación, se transforma en 1,2 diacilglicerol (diglicérido),

por acción de la enzima, fosfatidato fosfohidrolasa.



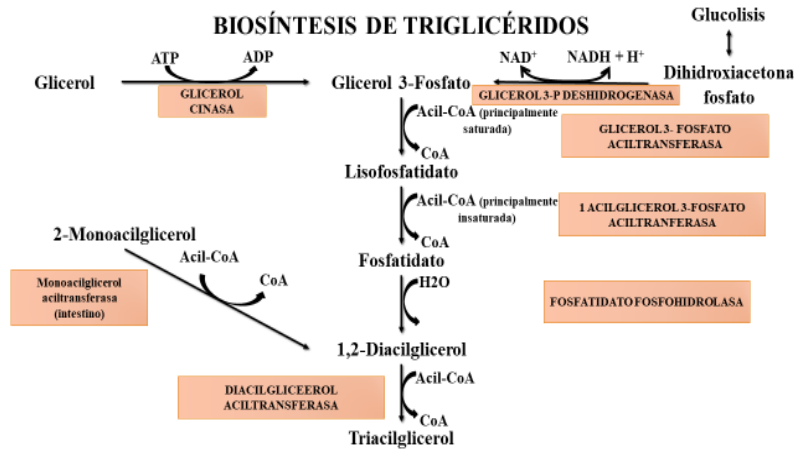
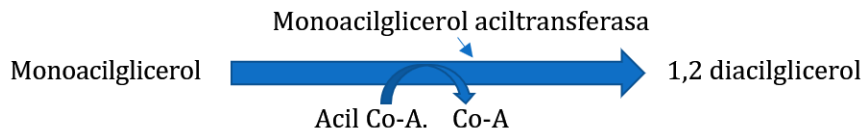
4. formación del triglicérido. - el 1,2 diacilglicerol, reacciona con la 3era mol de Acil Co A (unión de la Co-A con la tercera

mol de AG) formando triacilglicerol o TG. Gracias a la acción de la enzima diacilglicerol acil transferasa



Vía del monoacilglicerol. - es exclusiva de la vía intestinal (enterocito), se realiza sobre todo en el retículo endoplásmico liso en un 85%; es, por lo tanto, una vía más corta, que se inicia o parte del monoacilglicerol,

debido a que posee la enzima Monoacilglicerol aciltransferasa, convierte al monoacilglicerol en 1,2 diacilglicerol con la entrada de un mol de Acil Co-A:



RODWELL, P. (2017). Biosíntesis de Triacilgliceridos. En P. RODWELL, *Bioquímica Ilustrada-Harper* (Trigesima ed., pág. 246). MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • MADRID • NUEVA YORK: MCGRAW-HILL.

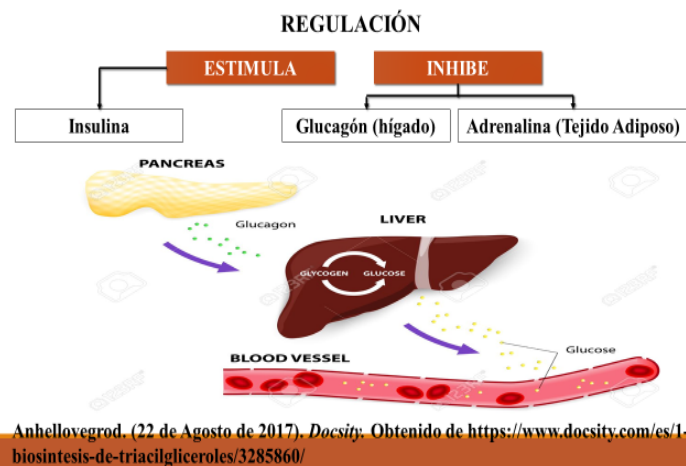
Luego el 1,2 diacilglicerol, se convierte en triglicérido siguiendo los mismos pasos que en la vía del glicerol 3P.

El enterocito está en capacidad de sintetizar TG tanto, por la vía del monoacilglicerol en un 85% (retículo endoplásmico liso) como por la vía del glicerol 3P en un 15% (retículo endoplásmico rugoso).

Regulación por glucagón y adrenalina.

- si, por ejemplo, una persona que se acaba de despertar de un sueño nocturno y

comienza a hacer ejercicio, tendrá las reservas de glucógeno bajas, pero los lípidos están disponibles para su movilización. Al estar las dos hormonas presentes en ayuno y ejercicio, estimularán la liberación de ácidos grasos de los triglicéridos del tejido adiposo, que serán liberados a la sangre y capturados por el tejido muscular, para ser usados como combustible. Estas mismas hormonas, inhibirán la síntesis de ácidos grasos, al inhibir a la enzima Acetil Co-A carboxilasa.



Anhelovegrad. (22 de Agosto de 2017). *Docsity*. Obtenido de <https://www.docsity.com/es/1-biosintesis-de-triacilgliceroles/3285860/>

Regulación de la insulina.- siguiendo con el mismo ejemplo, el ejercicio ahora ha terminado y el paciente ha comido; en este caso, la insulina inhibe la movilización de los ácidos grasos y estimula la acumulación de triglicéridos en el músculo y en el tejido adiposo; también, estimula la síntesis de los ácidos grasos, al activar a la enzima Acil Co-A carboxilasa; por lo tanto, estas hormonas (glucagón, adrenalina e insulina), actúan coordinadamente sobre el metabolismo de los triglicéridos y sobre la Acil Co-A carboxilasa, para regular con precisión el uso

y almacenamiento de los ácidos grasos (Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. 2008, pp. 641-642).

Por lo tanto, la insulina favorece la síntesis de TG estimulando varios de sus pasos:

Favoreciendo la entrada de glucosa al interior del adipocito, aumentando la concentración del glicerol 3 fosfato, (estimula la actividad de la enzima acilglicerol acil transferasa), Aumentando la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa, estimulando la actividad de la enzima acetil Co-A carboxilasa, favoreciendo la esterificación de los AG.

Resumen. -La producción de ácidos grasos por parte de nuestro organismo que se realiza en el citoplasma, se encarga básicamente de sintetizar al ácido Palmítico (C16:0) y luego a partir de esta molécula, se sintetizarán otros AG. Para este proceso se necesita de 1 mol de Acetil Coenzima-A, 7 moles de malonil Co. A, que serían los sustratos, los cuales gracias al complejo enzimático sintetiza de ácidos grasos forman el ácido palmítico. Existen también en las células un sistema mitocondrial para la formación de los ácidos grasos, pero este solo sirve para alargar las cadenas de los ya existentes. Proceso: **1.-**Empieza con la producción del sustrato ACETIL CO-A MITOCONDRIAL, pero como esta sustancia no difunde con facilidad hacia el citoplasma, primero tiene que, mediante un proceso de condensación, reaccionar con el ac. Oxalacético para formar el ac. Cítrico. Este citrato con ayuda de una molécula transportadora de ácidos tricarbóxicos atraviesa la pared de la mitocondria hacia el citosol, pues allí es donde se sintetizan los ac. Graso. Aquí reacciona con la Co. A y el ATP, por acción de la enzima ATP citrato liasa, formándose la ACETIL CO. A SH (CITOPLASMÁTICA o extramitochondrial), más el oxalacetato. **2.-** la Acetil Co. A SH sufre una carboxilación al reaccionar con el CO₂ y el ATP, por la acción de la enzima. Alostérica acetil Co-A carboxilasa, cuya acción es estimulada por la insulina y que requiere de la vitamina Biotina como Coenzima. El producto que se forma en esta reacción es la MALONIL Co. A, que es la sustancia que procede de la Acetil. Co-A y que la célula utiliza como fuente de grupos acilo, que los irá uniendo para producir ac, grasos. El CO₂ que interviene en esta reacción carboxilando primero a la Biotina y luego al acetil Co-A es aportado por el Bicarbonato (CO₃H). **3.-** La Malonil Co-A empieza a ceder unidades de 2 carbonos (grupos acilos), que sucesivamente se unen a otras unidades similares creando cadenas, hasta que quede totalmente formada la mol del ac grado. Este proceso es realizado por la proteína ACP, que se encarga de trasladar el grupo acilo desde la Malonil Co. A hasta la cadena del AG, ayudado por 6 enzimas: malonil coenzima A transacilasa, 3-cetoacil sintetasa, enoil reductasa, hidroxiacil dehidratasa, 3-cetoacil reductasa y tioesterasa.

Estos 7 elementos forman el COMPLEJO SINTETASA DE AC. GRASO, que es el encargado de una serie de reducciones y deshidrataciones, con el objeto de que la Malonil Co-A, ceda el grupo acilo y este se pueda incorporar a la cadena del ac graso que se está formando. El ac. Palmitoleico (C16) y al esteárico (C18) son los que sirven de base para la formación de los ac grasos mono insaturados: el palmitoleico (C16:1) y el Oleico (C18:1). Esto se logra introduciéndole a los ácidos palmítico y esteárico un doble enlace entre los C9 Y 10. Lo cual es posible por la acción de la Co. A. NADP y O₂. En este proceso interviene la enzima desaturasa Acil Co A.

Triglicéridos. - Conocidos también con triacilglicerol o grasas neutras, están formados por 3 moles de ácidos grasos (oleico, palmítico y esteárico) y 1 mol de alcohol (glicerol). Son dos las principales fuentes orgánicas de Triglicéridos (TG): la **exógena** que es la aportada con los alimentos ingeridos forman parte de las mayorías de las grasas animal y vegetal que luego de absorberse son transportados por el QM y la **endógena** que son aquellos producidos principalmente por el hepatocito y que luego este los expulsa formando parte de la VLDL. El hepatocito y adipocito del hombre tienen capacidad de producir TG a partir de aminoácidos y glúcidos. En el cuerpo humano podemos encontrar dos tipos de tejido adiposo o tejido graso: la grasa blanca y la grasa parda o marrón. Tanto el glicerol como los 3 ácidos grasos (la materia prima para producir TG) primero tienen que ser activados o energizados por el ATP. La mayor parte de estos pasos se realizan en el retículo endoplásmico; pues allí, se ubican la mayoría de las enzimas. Nuestras células pueden sintetizar TG por dos vías: Vía del glicerol 3fosfato y la vía monoacilglicerol. Previamente deben estar activados el glicerol y los ácidos grasos, de la siguiente manera: la activación del glicerol por el ATP da lugar a la formación del glicerol 3 fosfatos.

Esta reacción está regulada por la enzima glicerocinasa. Esta, se la encuentra solo en ciertos tejidos: hígado, riñón, intestino delgado, grasa parda y glándula mamaria en lactancia. Como el músculo y el tejido adiposo blanco no poseen esta enzima glicerocinasa en cantidad importante, estos obtienen el glicerol 3 fosfato a partir de la reducción de uno de los intermediarios de la vía glucolítica, como es el dihidroxiacetona fosfato, con intervención de la enzima glicerol 3 fosfato deshidrogenasa. La activación de los ácidos grasos se produce cuando el ácido graso libera un grupo acilo y se combina con la Co-A, para producir Acil Co-A. Esta reacción está regulada por la enzima acil Co-A sintetasa, utilizándose en este proceso ATP, esta reacción se realiza 3 veces; es decir se deben formar de moles de acil Co-A. **Vía del glicerol 3 fosfatos (G3P).** - es una vía larga, es general (la realizan el hepatocito, intestino etc.), consiste en lo siguiente: **1. formación del lisofosfatidato.** - se forma, cuando el glicerol 3 fosfato (activado) se une a una mol de Acil Co-A. **2. formación del ácido fosfatídico.** - consiste en la reacción del lisofosfatidato con la 2da molécula de acil Co A (grupo acilo de una 2da mol de ácido graso con la Co-A).

El producto que se forma es el fosfatidato o ácido fosfatídico, la enzima que interviene es la lisofosfatidato aciltransferasas. **3. formación del 1,2 diacilglicerol.** -el fosfatidato al sufrir una hidratación, se transforma en 1,2 diacilglicerol (di glicérido), por acción de la enzima, fosfatidato fosfohidrolasa. **4. formación del triglicérido.** - el 1,2 diacilglicerol, reacciona con una nueva y 3era mol de Acil Co A (unión de la Co-A con el grupo acilo de la tercera mol de AG.) Formando triacilglicerol o TG. Gracias a la acción de la enzima diacilglicerol acil transferasa. **Vía del monoacilglicerol.** - es exclusiva de la vía intestinal (enterocito), se realiza sobre todo en el retículo endoplásmico liso en un 85%; es, por lo tanto, es una vía más corta, que partiendo del monoacilglicerol, debido a que posee la enzima Monoacilglicerol aciltransferasas, convierte al monoacilglicerol en 1,2 diacilglicerol con la entrada de una mol de Acil Co-A. Luego el 1,2 diacilglicerol, se convierte en triglicérido siguiendo los mismos pasos que en la vía del glicerol 3P. El enterocito está en capacidad de sintetizar TG. Tanto, por la vía del monoacilglicerol en un 85% (retículo endoplásmico liso) como por la vía del glicerol 3P en un 15% (retículo endoplásmico rugoso).

CAPITULO 19

Biosíntesis de lípidos complejos saponificables:
Fosfolípidos: fosfogliceroles, esfingolipidos, glucolípidos
Lípidos no saponificables: terpenos, vitaminas a-d-e-k,
hormonas suprarrenales y sexuales

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 19**



**BIOSÍNTESIS DE LÍPIDOS COMPLEJOS SAPONIFICABLES:
FOSFOLÍPIDOS: FOSFOGLICEROLES, ESFINGOLÍPIDOS,
GLUCOLÍPIDOS.**

**LÍPIDOS NO SAPONIFICABLES: TERPENOS, VITAMINAS A-
D-E-K, HORMONAS SUPRARRENALES Y SEXUALES**



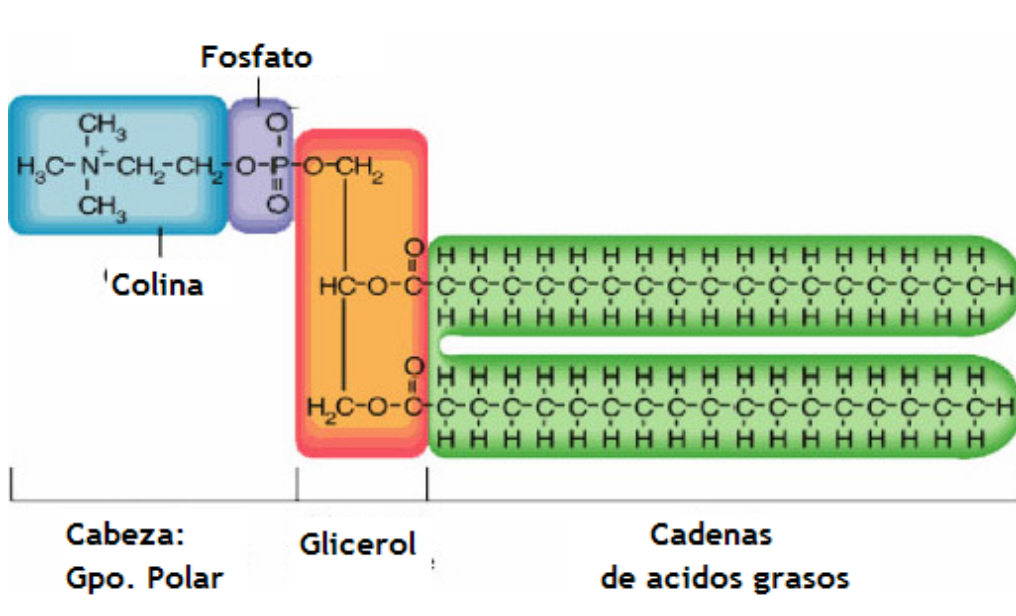
Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que son los fosfolípidos, como están constituidos y donde se sintetizan.
- Como se clasifican: Explique.
- Biosíntesis. - Cual es el elemento base y rutas a seguir para su síntesis: explique.
- Importancia clínica de los fosfolípidos.
- Que son los terpenos, importancia y funciones que cumple.
- Tipos y clasificación de los terpenos.
- Cuáles son las vitaminas liposolubles y cuál es su importancia clínica.
- Glándulas suprarrenales: que secretan y cuál es su importancia clínica.
- Que patología se producen, cuando existe exceso o deficiencia de hormonas suprarrenales.
- Biosíntesis de hormonas suprarrenales y sexuales.

Introducción y aplicación clínica. -Los lípidos saponificables complejos o lípidos de membranas; son aquellos, que a más de tener C-H-O en su composición, tiene también N-S y /o un glúcido; además, tienen una estructura anfipática; por tal razón, son la base en la formación de las membranas celulares al organizarse formando la doble capa lipídica; entre estos elementos tenemos a los fosfolípidos; que son lípidos compuestos, formados por 2 moléculas de ácidos grasos, 1 mol de ácido fosfórico, ambos elementos están esterificados con 1 molécula de alcohol

(glicerol), sintetizados por todas las células (excepto los eritrocitos), principalmente por enterocito y hepatocito. Se los obtiene de la dieta contenidos en la yema de huevos, hígado (lisolecitina), trigo, mantequilla, carne magra, aguacate, aceite de oliva, pescado, atún etc. Las características físico-química de los fosfolípidos también dependen del tipo de ácido graso que ellos posean, ya que pueden ser saturados o insaturados; de allí, que, entre mayor sea el porcentaje de ácidos grasos saturados que posean, mayor será la rigidez de las membranas celulares que ellos conformen y viceversa.



<https://www.orthonat.es/wp-content/uploads/2017/06/fosfolipido.png>

FOSFOLIPIDOS

Tienen una parte polar y no polar

Son sustancias anfipáticas

Cabeza polar

Colas no polares

Grupo fosfato

Glicerol

Ácido graso

Formado por:

- 2 mols AC
- 1 mol Af
- 1 mol alcohol

https://lh3.ggpht.com/RPfqR6yi38A/Uil6uunKSZI/AAAAAAAAASNI/Lzf2SL8jMDU/clip_image001_thumb%-25255B1%25255D.jpg?imgmax=800. Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019.

Composición de los fosfolípidos:

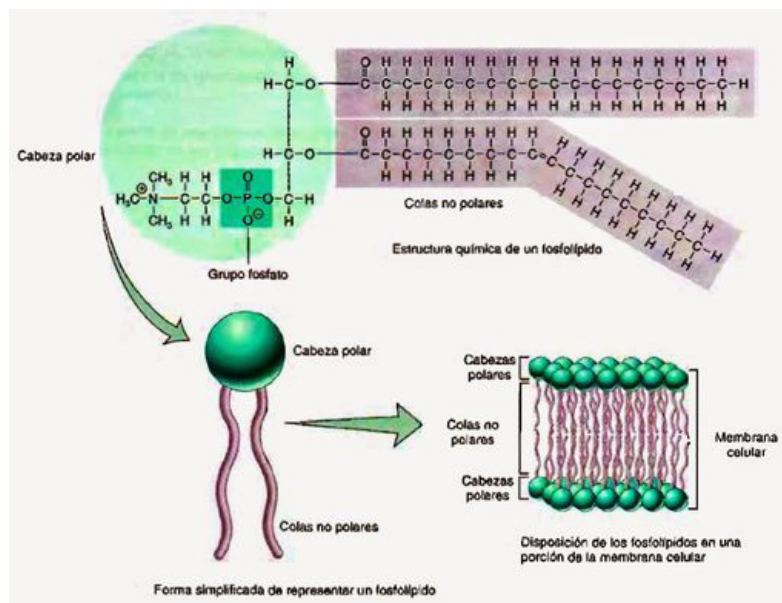
Glicerina contiene 3 carbonos:

C-1 esterificado con ácido graso saturado

C-2 esterificado con ácido graso insaturado

C-3 esterificada con un grupo fosfato

R- aminoalcohol o polialcohol



https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcRcphO9D5-pf-_H7i33lBpQjqjNoVhKfGedhTAs6DvIXlCu-pzpl&usqp=CAU

Los fosfolípidos son sustancias anfipáticas, pues poseen una cabeza hidrofílica y una cola hidrofóbica, no obstante, son sustancias que preferentemente actúan como polares y que cumplen varias funciones en el organismo, entre ellas tenemos:

1.- componente estructural de la membrana celular (principal función) y de las lipoproteínas.

2. Activación de enzimas. - participan como 2do mensajeros en la transmisión de señales al interior de la célula como el diacilglicerol o la fosfatidilcolina.

3. componente del surfactante pulmonar: - el funcionamiento normal de los pulmones, requiere de fosfolípidos como el dipalmitoilfosfatidilcolina, que, junto con

proteínas y esfingomielinas, forma parte del surfactante pulmonar; que se sintetiza en el epitelio alveolar fetal e impiden la atelectasia. El síndrome de dificultad respiratoria aguda es responsable del 15-20% de las muertes neonatales prematuros.

4. componente detergente de la bilis. - la fosfatidilcolina de la bilis, solubiliza el colesterol, evitando la formación de cálculos biliares de colesterol. Además, también de la lecitina deriva la liolecitina, fosfolípidos que, formando parte de la bilis, interviene en la emulsificación de las grasas ingeridas

5. síntesis de sustancias de señalización celular. - como la fosfatidilcolina, actúan como donadores de ácido araquidónico para la síntesis de prostaglandinas,

tromboxano, leucotrienos etc.

6. interviene en la transferencia de electrones y fosforilación oxidativa como la cardiolipina (difosfatidilglicerol) ubicado en la membrana interna de la mitocondria.

7.-Intervienen en la coagulación sanguínea, a través del factor activador de plaquetas (FAP), fosfolípido que es sintetizado por las células sanguíneas y otros tejidos; cuya función es favorecer la agregación plaquetaria. Este FAP, es uno de los principales mediadores de las reacciones de hipersensibilidad (alergia), de las reacciones inflamatorias agudas y del choque anafiláctico, influyendo sobre la permeabilidad de las membranas celulares, aumentando la agregación plaquetaria; originando de esta manera, cambios cardiovasculares y pulmonares con edema e hipotensión.

Hay algunas enfermedades que se producen por el depósito de cantidades anormales de lípidos en los tejidos especialmente en el sistema nervioso. Así, por ejemplo, la Esclerosis múltiple, que se caracteriza por déficit de fosfolípidos en la sustancia blanca y elevación de estos en el líquido cefalorraquídeo. Otras de estas enfermedades se producen por el déficit genético de enzimas lisosomales encargadas de la degradación de ciertos lípidos, como la enfermedad de Niemann-Pick producida por falta de la enzima esfingomielinasa.

De acuerdo con el tipo de alcohol que los constituye los (PL) se dividen en 2 clases:

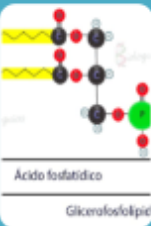
Fosfogliceroles o glicerofosfolípidos. - son aquellos que poseen el glicerol como alcohol y son los PL más abundantes de las

membranas celulares.

Esfingolípidos. - son los que poseen la esfingosina. Constituyen entre un 5-10% de la membrana celular. Es un aminoalcohol, cuya unidad funcional es la ceramida (esfingosina + ácido graso). Existen unos 60 tipos esfingolípidos en la membrana celular. La ceramida, se sintetiza en el retículo endoplásmico a partir del aminoácido serina, la ceramida es una importante molécula emisora de señales (segundo mensajero) que regulan algunas vías, incluso participa en la apoptosis celular (muerte celular) programada, el ciclo celular, en la diferenciación y senescencia celular. Existen 3 grupos de esfingolípidos son:

1. esfingomielina. - son fosfolípidos que se forman cuando la ceramida reacciona con fosfatidilcolina formando esfingomielina y diacilglicerol en el aparato de Golgi; contiene, por lo tanto, fosfatidilcolina (lecitina) o fosfatidiletanolamina (cefalina) en sus cabezas, están formando parte de las membranas celulares, retículo endoplásmico y mitocondria y de la vaina de mielina. Representa el 5-20% de los fosfolípidos totales, es el único que contiene fósforo; siendo, por lo tanto, el principal fosfolípido de la vaina de mielina de los nervios.

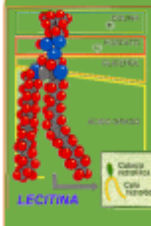
2. glucoesfingolípidos o glucolípidos. - los más simples son los cerebrosidos (un solo azúcar) entre ellos tenemos: Galactosilceramida (es un lípido importante de la mielina, se forma por la reacción entre la ceramida y la UDP-Galactosa) y la glucosilceramida (es un glucoesfingolípidos de los tejidos extra neurales y precursor de casi todos los glucoesfingolípidos más complejos). Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, pp. 208-209).



Glicerofosfolípidos:

- PL poseen glicerol & ácido fosfatídico.
- Principales y más abundantes de la MC.

- AF + Serina = Fosfatidilserina.
- AF + Etanolamina = Fosfatidilamina.
- AF + colina = fosfatocolina.
- AF + Inositol = Fosfatidilinositol.
- AF + Glicerol = Fosfatidiglicerol.



Esfingofosfolípidos:

- P= poseen esfingosina; constituye el 5-10% MC.
- FORMADO: AG & GRUPO AMINO X enlace amida =ceramida.
- Esfingosina + fosforilcolina = esfingomielina.

La esfingomielina es un constituyente de la vaina de mielina

Glucoesfingolípidos: participan de reconocimiento en la superficie celular

Ferrier, D. R. (2014). *circulacion enterohepatico* . En D. R. Ferrier, *Bioquímica* (págs. 225-226). EE.UU: mK.

Por lo tanto, pueden poseer 1 azúcar (cerebrósidos) o 2 azúcares (globósidos) en sus cabezas, no poseen fósforo, están en la cara externa de las membranas celulares y participan en el proceso de reconocimiento en la superficie celular, sirven, por lo tanto, para definir los grupos sanguíneos.

3. gangliósidos. – llamados así; porque fueron identificados en grandes cantidades en células ganglionares del sistema nervioso central. Se sintetizan a partir de la ceramida mediante la adición de azúcares activados (UDPGlc y UDPGl) al ácido siálico. Por lo tanto, tienen en sus cabezas oligosacáridos y ácido siálico, se ubican en la cara externa de las membranas celulares, sirven como punto de reconocimiento para las moléculas extracelulares. Existen otros tipos de glucoesfingolípidos, como son: el sulfo galactosil ceramida, sulfo (galacto)-glicerolípidos, esteroide sulfatos etc.

La enfermedad de Tay-Sachs, es una

gangliosidosis; enfermedad degenerativa que afecta al SNC, es una enfermedad por depósito lisosomal, por falta de la enzima hexosaminidasa-A que participa en la degradación de los gangliósidos. Los pacientes con esta enfermedad presentan temblor de las manos, dificultad para hablar, debilidad muscular, pérdida del equilibrio, retraso mental, ceguera epilepsia etc. Mueren ante de los 5 años de edad.

La enfermedad de Fabry. - también es una enfermedad por depósito lisosomal; por lo tanto, es una cerebrosidosis debido a una deficiencia de la enzima alfa galactosidasa que conlleva a la acumulación de ceramida; afecta, por lo tanto, al SNC, gastrointestinal, cardiovascular, renal, piel, y oftalmológico; así, presentan erupciones dérmicas, fallo renal, dolor en las extremidades, ceguera, con afectación vascular en cerebro, riñón y corazón etc.

Biosíntesis. -El ácido fosfatídico o

fosfatidato, es el punto de partida para la síntesis de fosfolípidos para la membrana celular (como de los triglicéridos para almacenamiento de energía), proceso que se realiza en el retículo endoplásmico y en la membrana externa mitocondrial, que se

origina por la adición de 2 ácidos grasos (uno saturado y otro insaturado) al glicerol 3P; este glicerol, a la vez procede, ya sea de la dihidroxiacetona fosfato o del glicerol del hidrólisis de los triglicéridos.



Menoscal, D. A. (2012). Biosíntesis . En D. A. Menoscal, *Química Médica* (pág. 237).

En general, son sintetizados en la membrana mitocondrial y retículo endoplásmico y utilizados por la misma célula, excepto el hepatocito y enterocito que los envían a la sangre formando parte de las lipoproteínas de muy baja densidad y QM respectivamente. El elemento básico para su síntesis es el Fosfatidato o ácido fosfatídico, el cual por una vía va a formar fosfatidilinositol y por otra vía, a través del 1,2 Diacilglicerol (el cual primero reacciona con la Etanolamina activa o con la colina activa, para formar respectivamente otros 2 PL) la fosfatidiletanolamina o Cefalina y la fosfatidilcolina o Lecitina (Menoscal. 2012, p. 237).

La lecitina es quien se encarga de esterificar el colesterol que se encuentra formando parte de los fosfolípidos que están circulando en la sangre, en donde interviene

la enzima lecitincolesterol acil transferasa. Así tenemos:

1. síntesis de fosfolípidos a partir del 1.2 diacil glicerol. - el fosfatidato reacciona con la CTP (trifosfato de citidina) y forma diacil glicerol activado; es decir, la citidina difosfodiacil glicerol (CDP-diacilglicerol) reacción favorecida por la hidrólisis del pirofosfato. Este producto, reacciona con el alcohol inositol y forma a los fosfolípidos fosfatidilinositol y citidina mono fosfato; el fosfatidilinositol, mediante reacciones consecutivas realizadas por quinasas específicas, dan origen al fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, molécula precursora de los mensajeros intracelulares como son el diacilglicerol y el inositol 1, 4,5-trifosfato. Cuando el CDP-diacilglicerol, reacciona con otro tipo de alcohol como el fosfatidilglicerol se formarán los fosfolípidos

2. Síntesis de fosfolípidos a partir de un alcohol activado.

La fosfatidiletanolamina (cefalina), un fosfolípido que puede sintetizarse a partir de la etanolamina; para poder activar este alcohol (etanolamina); este, se fosforila con el ATP para formar el precursor, la fosforiletanolamina; posteriormente este precursor (fosforiletanolamina) reacciona con CTP y forma alcohol activado, citidindifosfatoetanolamina (CDP-etanolamina). Posteriormente, la unidad fosforiletanolamina de la CDP- etanolamina, se transfiere a un diacilglicerol y de esta manera, se origina la **fosfatidiletanolamina** (cefalina, que tiene por lo general: 1 ácido graso palmítico o esteárico + el araquidónico); por otra parte, la colina procedente de la dieta (mediante una serie de reacciones idénticas a la activación de la etanolamina), se activa con ATP formando fosfocolina, el cual reacciona con el CTP y forma citidindifosfocolina (CDP-colina), esta reacciona con el diacilglicerol, dando lugar de esta manera, a la formación de otro fosfolípido llamado fosfatidilcolina (lecitina que tiene por lo general: 1 ácido graso palmítico o esteárico + un insaturado de 18C); que es el fosfolípido más abundante. Pero, el hígado con la ayuda de la enzima fosfatidiletanolamina metiltransferasa, convierte a la fosfatidiletanolamina en fosfatidilcolina; por lo tanto, la fosfatidilcolina puede ser sintetizada por dos vías, para que no exista carencia de este fosfolípido muy importante (Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. 2008, pp. 732-736).

Además, la fosfatidilcolina como la fosfatidiletanolamina, pueden reaccionar con

la serina libre y formar fosfatidilserina, quedando libre la colina o etanolamina.

Los fosfolípidos, se hallan en constante recambio en las membranas celulares (como consecuencia del daño oxidativo durante el proceso de inflamación), por medio de la activación de las enzimas fosfolipasas en respuesta a estímulos hormonales; así, las fosfolipasa A2 (PLA2) y la fosfolipasa C (PLC), son activas durante la respuesta inflamatoria; la fosfolipasa B (PLB) es una enzima lisofosfolipasa que elimina el segundo grupo acilo después de la acción de la PLA1 o de la PLA2, los lípidos y otros productos del catabolismo de los fosfolípidos son reciclados.

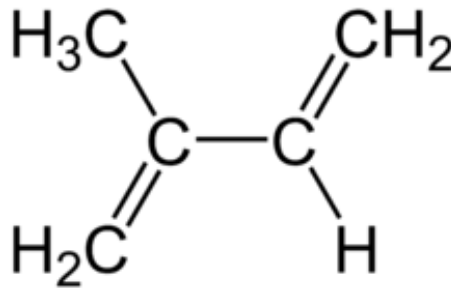
Terpenos. - Son lípidos no saponificables (junto con los esteroides y protanoides); es decir, que no tienen ácidos grasos; están formados por la polimerización de un hidrocarburo de 5 carbonos llamado isopreno (unidad básica); y son menos abundante que los lípidos saponificables; son lípidos, que se forman de la unión de 2 o más unidades de isopreno, formando moléculas lineales (cadenas) o cíclicas (anillos) de diversas formas y tamaño (colmenares, P. 2018).

El isopreno se forma a partir de la Acetil Co-A; así, cuando se unen 6 moléculas de Acetil Co-A, forma un compuesto de 6C, llamado mevalonato (síntesis del colesterol), que por una descarboxilación se forma el isopreno (5C), también llamados unidades isoprenoides.

Son compuestos orgánicos aromáticos que se encuentran en gran cantidad en los vegetales y poseen olores y sabores

característicos; por lo tanto, son productos aromáticos de ciertas plantas como los aceites esenciales de la mayoría de las

plantas, flores, frutos y en el cannabis; químicamente el isopreno es el 2 metil 1,3 butadienos:



https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcT2bMxTbUDL-WSWo0Mp5xxU_ZOTsmvLr5gLyr9knHX-gwEnRpE-d&usqp=CAU

Están constituidas por unidades de isopreno, que son los encargados en parte de dar el olor y aroma de las flores. Se los encuentran en las plantas, son hidrofóbicos (el isopreno está formado por carbono e hidrógeno; por esta razón, son hidrofóbico y están incluidos en el grupo de los lípidos) y cumplen con varias funciones entre ellas:

- 1.- responsables de olores y aromas de flores
- 2.- transporte de electrones (coenzima-Q)
- 2.- forman el pigmento rojizo o anaranjado de frutas y vegetales
- 3.- precursores biológicos (escualeno)
- 3.- forman las vitaminas liposolubles A-E-K.

Por ejemplo, tenemos al eucalipto, clavo de olor, jengibre, mentol, alcanfor etc.

Clasificación. - es de acuerdo con el número de unidades de isopreno o de carbonos que tienen:

- 1.- hemiterpeno. - es el isopreno propiamente dicho, formado por 1 mol de isopreno; es decir, por 5 carbonos; es volátil, es el más pequeño.

2. monoterpeno. - son los terpenos de 10 carbonos o de 2 unidades isopreno, estos forman las esencias y aromas volátiles de las flores. Ejemplo geraniol, mentol etc.

3. sesquiterpeno. - son terpenos de 15 carbonos o un monoterpeno y medio. Aquí tenemos al ácido abscísico, que es una fitohormona, que se forma de la desecación de los vegetales. También incluye a la fitolexina, que forma parte de los antibióticos naturales de las plantas. En general, intervienen en la producción de perfúmenes como el farnesol.

4. diterpeno. - son los terpenos de 20 carbonos o 4 unidades de isopreno, constituye el taxol, que es un compuesto de un fármaco anticancerígeno y la forskolina, que se la utiliza en el tratamiento del glaucoma y forma parte de la vitamina A. En general, forman pigmento y vitaminas como las vitaminas A-E-K.

5. Triterpeno. - son terpenos formados 30 carbonos o seis unidades de isopreno, conforman el escualeno, que es un precursor del colesterol, se los encuentran en el aceite de girasol y de soja, cumpliendo una función

parecida al del colesterol.

6. tetraterpeno. – son terpenos formados por 40 carbonos u ocho unidades de isopreno; dentro de este grupo el más importante es la betacaroteno precursor de la vitamina A; además, les da el color rojizo a los vegetales y frutas como tomate, zanahoria; entre más betacaroteno tiene, más rojiza será. Cuando se divide o se rompe la betacaroteno, se convierte en dos moléculas

de 20 carbonos, cada una representa a una vitamina A. Por lo tanto, la betacaroteno son dos vitaminas A juntas.

7.-Politerpeno. – son terpenos formados por más de 8 isopreno; es decir, por más de 40 carbonos, tiene importancia porque incluyen a la ubiquinona (Coenzima Q) que interviene en el transporte de electrones en la mitocondria; aquí, encontramos: el caucho, el látex, aislante etc.

PRINCIPALES TERPENOS DEL CANNABIS	
NOMBRE	PROPIEDADES
MIRCENO	Antiinflamatoria, relajante o analgésica
PINENO	Antibiótico, broncodilatador y mejora la memoria
LIMONENO	Ansiolítico
LINADOL	Analgésico, anticonvulsivo y ansiolítico
EUCALIPTO	Antiasmático, sinusitis y analgésico local
ESENCIAS DE LOS TERPENOS	
MENTA	Se encuentra en la menta
GERANIOL	Se la encuentra en la esencia del geranio
ALCANFOR	Se la encuentra en el alcanforero
LIMONENO	En el limón
VAINILLINA	En la esencia de la vainilla

Vitaminas. - derivan de los terpenos; así, tenemos a las vitaminas:

- A.- que interviene en la visión y en la piel
- E.- que interviene como antioxidante
- K.- interviene en la coagulación de la sangre.

Pigmentos. - Todos los vegetales y frutos que tienen color rojo o rosado como el tomate, zanahoria, están formados por betacaroteno (son terpenos); es decir, el terpeno forma el pigmento rojizo de las frutas y vegetales; estos pigmentos son de 2 tipos:

- Amarillo o xantófitos o luteína. - son aquellos vegetales y frutos de color amarillo.

- Color naranja o ladrillo. - son los alfa, beta y gamma carotenos, que abundan por ejemplo en la zanahoria, el tomate tiene el pigmento licopeno.

Vitamina A.- (retinoide o antixeroftálmica) su fuente dietética más importante son los carotenos pro vitamínicos presente en vegetales y frutos amarillo como zanahoria, tomate, camote, durazno, maíz amarillo, en los alimentos animales (leche, mantequilla, yema de huevo; productos como el atún, tiburón, bacalao etc. Los requerimientos diarios son de alrededor de 5000 UI. La presencia de sales biliares son indispensables para su absorción intestinal, luego en sangre aparece esterificada junto

a los ácidos grasos, en los tejidos el caroteno es atacado por enzimas que liberan la estructura activa de vitamina A de su molécula, almacenándose en el hígado, su deficiencia produce xeroftalmía (engrosamiento de la conjuntiva con aparición de manchas), queratomalacia con ulceración de la córnea, ceguera nocturna e hiperqueratosis folicular del epitelio cutáneo o descamación de la piel. (Laguna, J. 2002, p.235). La deficiencia de la vitamina A, puede ser el resultado de una deficiente dieta, mala absorción de lípidos y alteraciones hepáticas; esta deficiencia altera la inmunidad y produce exantemas cutáneos, xeroftalmía y ceguera nocturna. El diagnóstico, se basa en lesiones oculares y baja concentración de vitamina A en sangre; y su tratamiento es la administración de vitamina A por vía oral; y si el problema es por mala absorción, por vía parenteral.

Vitamina E. tocoferoles, vitamina es de la esterilidad. Se encuentra principalmente en las plantas y en menor proporción en la leche, huevos, carne de res, pescado, trigo; se recomiendan dosis diaria de 10-15 mg (400-600 UI) contenidos en la dieta en adultos saludables; se absorbe con facilidad ante la presencia de sales biliares y se distribuye por todos los tejidos en baja proporción. Su deficiencia se relaciona con la esterilidad. Además, cumple función antioxidante. Esta vitamina, actúa como antioxidante previniendo la hiperoxidación de los ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares. Su deficiencia se relaciona con la deficiencia de absorción de lípidos; sus síntomas son: anemia hemolítica

y déficit neurológico. El diagnóstico se basa, en la medición en sangre. Su tratamiento consiste en administrar vitamina E.

Vitamina K.- Es una vitamina dietética; llamada también naftoquinonas, menadiona, vitamina antihemorrágica; los vegetales verdes son buena fuentes de esta vitamina como alfalfa, espinaca, coliflor, también la produce la flora intestinal. Su absorción depende de la presencia de sales biliares, se almacena muy escasamente ya que es utilizada rápidamente. Esta vitamina, es la precursora de la coenzima Q, que interviene en la fosforilación oxidativa. En el hígado la vitamina K controla la síntesis de los factores de coagulación II (protrombina), factor VII (proconvertina), IX (anti hemofílico B, o chrisma) y X (stuart-prower). Su deficiencia, se produce por una dieta escasa de vitamina K, en enfermedades hepáticas, mala absorción de lípidos o ingesta de anticoagulantes orales; esta deficiencia, produce trastorno de la coagulación, produciendo baja cantidad de protrombina; con lo cual, se producen hemorragias. Su diagnóstico se sospecha por estudio de los factores de la coagulación y se confirma con la prueba de la vitamina K; el tratamiento consiste en administrar una dieta conteniendo vitamina K y cuando el déficit es por mala absorción de lípidos, se administra por vía parenteral.

Vitamina D.- antirraquítica; la vitamina D2 (calciferol; ergosterol; ergocalciferol activado) y vitamina D3 (7-dehidrocolesterol) colecalciferol, derivan del colesterol y tienen gran participación en el metabolismo del calcio. El ergosterol es la fuente más común

en el reino vegetal poco absorbible, en cambio el calciferol si se absorbe con facilidad. En el hombre, la vitamina D₂ es sintetizada en la piel por la radiación ultravioleta a partir del ergosterol; La vitamina D y sus metabolitos son transportados en la sangre (desde la piel) unido a la globulina hacia el hígado; y el de la dieta en los quilomicrones; en el hígado, es hidroxilada en la posición 25, formando 25-hidroxicolecalciferol o caldiol, que es la principal forma de almacenamiento de la vitamina D en el hígado; además, una proporción importante del 25-hidroxicolecalciferol presenta circulación entero hepática, se excreta por la bilis y se reabsorbe en el intestino delgado; de allí, que cualquier trastorno en esta circulación entero hepática puede conllevar a deficiencia de vitamina D. Este metabolito (25-hidroxicolecalciferol), por acción de la enzima 25 (OH) D₃ 1-alfa-hidroxilasa en las mitocondrias de las células renales (>%), placenta y huesos, lo convierten en un metabolito activo llamado 1-alfa, 25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂ D₃), conocido como calcitriol, es el más potente de los metabolitos de la vitamina D y la única forma de vitamina D activa en concentraciones fisiológicas. La actividad de la enzima 25(OH)D₃ 1-alfa-hidroxilasa es estimulada por: la PTH (paratohormona), hipocalcemia, hipofosfatemia, deficiencia de vitamina D, la calcitonina, hormona de crecimiento, prolactina y estrógenos; por otra parte, esta enzima queda inhibida: por el calcitriol, hipercalcemia, hiperfosfatemia y el hipoparatiroidismo. 1-alfa,25-

dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂ D₃) metabolito activo de la vitamina D, aumenta la absorción de calcio y fósforo intestinal y junto con la PTH, estimula la reabsorción ósea por los osteoclastos; por lo que produce o tiende a producir hipercalcemia e hiperfosfatemia; de allí, que una deficiencia de calcitriol, causa desmineralización ósea por deficiencia de fósforo, calcio e hipofunción de los osteoblastos, llevando de esta manera al raquitismo (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, pp. 342-343). Por otra parte, la calcitonina, un polipéptido secretado por las células C de la glándula tiroides, interviene también en la regulación de los niveles de calcio en sangre, siendo su secreción directamente proporcional a los niveles de la calcemia; así, aumenta su secreción en sangre en hipercalcemia y disminuye en hipocalcemia, teniendo como función principal, inhibir la reabsorción ósea osteoclástica.

Las fuentes más ricas de vitamina D, son el hígado y vísceras de peces, en la leche y huevos, se recomiendan dosis de 10-15 mg (400-600 UI) día. Para su absorción se necesita de las sales biliares y se deposita en el hígado, piel y huesos. Su exceso puede producir calcificaciones de tejidos blandos + litiasis renal.

Hormonas suprarrenales. - Son producidas por las glándulas suprarrenales, ubicadas en la parte superior de los riñones, con un peso de aproximadamente 4-5 gramos; las hormonas son sintetizadas a partir del esteroide colesterol; todas las hormonas son compuestos esteroides y la suprarrenal los sintetiza a partir del acetil

Co-A o del colesterol formado en otras partes del cuerpo.

Constan de dos partes bien diferenciadas que son: la corteza (80% del espesor) cuya actividad o síntesis esta estimulada o es dependiente del eje hipófisis-hipotálamo; y la médula (20 % del espesor), cuya actividad depende del sistema autónomo simpático. Los glucocorticoides + las catecolaminas, son hormonas, que nos ayudan en caso de estrés, tensión; es decir, preparan el organismo para situación de estrés. La corteza suprarrenal tiene 3 capas que, desde afuera hacia adentro son: glomerular, fascicular y reticular.

Capa glomerular. – representa el 15% del espesor de la corteza; produce mineralocorticoides (**aldosterona**); este nombre se debe, a que estas hormonas actúan sobre los electrolitos extracelulares (sodio, potasio, cloro). Cuando esta hormona falta, aumenta mucho la concentración de potasio y bajan el cloro y sodio extracelular, esto produce disminución de la volemia y sangre; a la aldosterona se debe el 95% de la actividad mineralocorticoides de la corteza suprarrenal. Su acción es inhibida por la espironolactona (diurético).

Capa fascicular. – representa el 75% del espesor de la corteza; produce glucocorticoides (**cortisol**); se llaman así por que elevan a la glucosa sanguínea, a pesar, que también tienen efecto sobre las grasas

y proteínas de importancia. La actividad glucocorticoides de la corteza suprarrenal se debe en un 95% al cortisol, también llamado hidrocortisona; estos corticoides, tienen efectos sobre la gluconeogénesis hepática; así, incrementa el transporte de aminoácidos desde el líquido extracelular y del tejidos extra hepáticos (músculo principalmente) al citoplasma del hepatocito para conversión de glucosa; procesos en el cual, estimulan a las enzimas alostéricas respectivas a producir glucosa; de igual manera estimulan la lipólisis, incrementando el nivel de ácidos grasos libres en plasma, estimulan la beta oxidación y producción en exceso de acetyl coenzima-A, cuerpos cetónicos etc. Además, es un potente mediador de la inflamación.

Capa reticular. – representa el 10% del espesor de la corteza; produce andrógenos; que son hormonas sexuales masculinas, de las cuales, la más importante es la dehidroepiandrosterona en la vida fetal; en condiciones fisiológica, el desarrollo inicial de los órganos sexuales masculinos se debe a la secreción de andrógenos suprarrenales durante la infancia; en la mujer actúan toda la vida; parte de estos andrógenos son convertidos en testosterona (la principal hormona sexual masculina) en tejidos fuera de la suprarrenal; lo cual, explica gran parte de su actividad andrógena.

CORTEZA 80%		MEDULA 20%
glomerular	aldosterona	Catecolaminas: norepinefrina y epinefrina
fascicular	cortisol	
reticular	andrógenos	

La médula de la glándula suprarrenal, producen las catecolaminas (adrenalina y

noradrenalina) que se secretan ante un estímulo del sistema nervioso simpático.

Los glucocorticoides poseen numerosas funciones, entre las que se destacan: el aumento del gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, aumento en la eliminación del nitrógeno, inhibición de la respuesta inmune, protección contra el estrés y aumento de la eliminación renal de agua exenta de solutos. Su producción está regulada por la ACTH (adrenocorticotropina) que deriva de la hipófisis; que es a su vez es regulada y controlada por la CRH (hormona liberadora de hormona adrenocorticotropina del hipotálamo), concentración plasmática de cortisol libre, el estrés, y el ciclo sueño-vigilia; la secreción de andrógeno también está regulada por la ACTH. La secreción de mineralocorticoides está controlada y regulada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, influenciada fundamentalmente por la volemia, la osmolaridad plasmática y la regulación del potasio plasmático (Amir 2. 2015, p.31).

El síndrome de Cushing; es un proceso patológico producido por el exceso de glucocorticoides, específicamente a un exceso de cortisol en sangre (que no se frena), se puede deber a la:

Hipersecreción patológica de ACTH (por la hipófisis o tumores ectópicos), en este caso será un Cushing ACTH dependiente o a la hipersecreción primaria de cortisol por la suprarrenal (en este caso la ACTH está normal o disminuida) o por la administración iatrogénica (exógena) de corticoides (en este caso la ACTH estará disminuida o indetectable), estos dos últimos casos, estamos ante un Cushing ACTH independiente.

Las manifestaciones clínicas dependerán del:

1.- del exceso de corticoides: Obesidad, cara de luna llena, giba de búfalo, estrías, hipertensión arterial, acné, edema, dolor óseo + hiperglicemia, osteoporosis, hipercalciuria, litiasis renal, poliglobulia, neutropenia, linfopenia, eosinopenia etc.

2.- del exceso de mineralocorticoides de los glucocorticoides: hipernatremia, hipopotasemia, alcalosis metabólica etc.

3.- del exceso de andrógenos: en la mujer alteraciones menstruales y signos de virilización, en el hombre atrofia testicular; además, el exceso de ACTH producen hiperpigmentación.

El hiperaldosteronismo. - Es otra patología de la suprarrenal, que se presenta por aumento en la secreción de aldosterona, debido a la presencia de adenomas o hiperplasia de la suprarrenal, produciendo: Hipertensión arterial secundaria, hipocalemia, debilidad muscular, intolerancia a los glúcidos, diabetes etc.

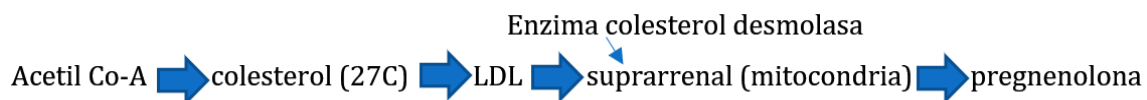
Insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison). - aquí, se destruyen las tres capas de la suprarrenal por causa inmunológica, produce: astenia, anorexia, gran pérdida de peso, dolor abdominal, hipotensión, disminución del vello púbico y axilar, hiperpigmentación de piel y mucosas (cuando la causa es primaria).

Biosíntesis de hormonas suprarrenales. - se originan del colesterol (el cual a la vez procede del acetyl Co-A), es una molécula de 27 carbonos, que procede principalmente del hígado, contenido en las lipoproteínas de baja densidad LDL; estas LDL, se unen a

las células de la glándula suprarrenal por medio de los receptores específicos y pasa de esta manera, el colesterol esterificado al interior de la célula, en los lisosomas queda libre el colesterol, el cual entra a la mitocondria y por acción de la enzima colesterol 20,22 desmolasa se convierte en pregnenolona, que es el precursor de todas las hormonas suprarrenales; proceso de síntesis, que es estimulado por la ACTH. La conversión del colesterol en hormonas esteroides se produce solo en tres órganos que son: corteza suprarrenal, ovarios y testículos; estos tres órganos pueden secretar un poco de estrógenos, andrógenos y corticoides; pero para ser más práctico, se

puede simplificar y decir **que, los corticoides son el producto de la corteza suprarrenal, los estrógenos son los productos de los ovarios y los andrógenos de los testículos.**

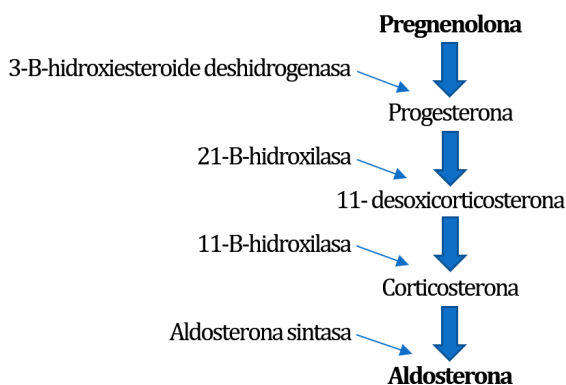
La mayoría de las enzimas que participan en la esteroidogénesis, pertenecen al citocromo P-450 que requieren oxígeno y NADPH; en su forma más simple, estas enzimas catalizan la sustitución de un enlace carbono- hidrógeno, por un enlace carbono -hidroxilo; a estas enzimas se las denominan monooxigenasas. Este proceso de biosíntesis consiste principalmente en la rotura de los enlaces carbono-carbono y las reacciones de hidroxilación (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, pp. 214-215).



Síntesis en la zona glomerular. - la pregnenolona por acción de la enzima 3-B-hidroxiesteroide deshidrogenasa se convierte en progesterona (por otra vía, y por acción de la enzima 15-alfahidroxilasa, se convierte en 17- hidroxiprogesterona); esta, por acción de la enzima 21-B-hidroxilasa se convierte en 11- desoxicorticosterona; esta, por acción de la enzima 11-B-hidroxilasa

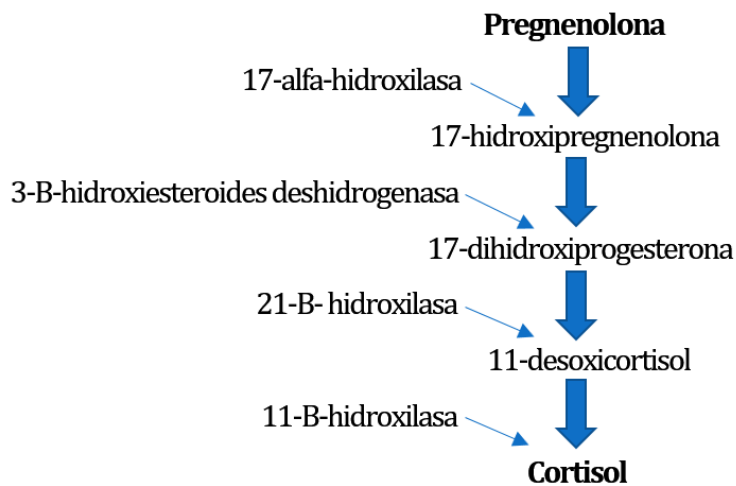
se convierte en corticosterona; y esta, por acción de la enzima aldosterona sintasa (que es exclusiva de la zona glomerular), se convierte en aldosterona, molécula de 21 carbonos sin hidroxilación en el carbono 17, la cual pasa a la sangre.

La pregnenolona, por otra vía se puede convertir también en 17-hidroxipregnenolona.



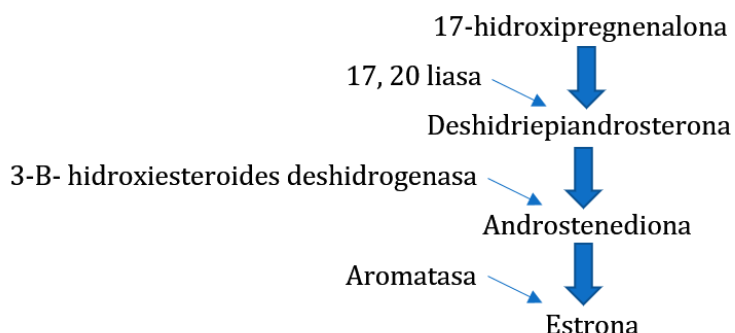
Síntesis en la zona fascicular. -la pregnenolona por acción de la enzima 17-alfa-hidroxilasa se convierte en 17-hidroxi pregnenolona; esta, por acción de la enzima 3-B-hidroxiesteroides deshidrogenasa se convierte en 17-dihidroxi progesterona (este metabolito por otra vía y por acción de la enzima 17, 20

liasa, se convierte en androstenediona [reticular], de la cual, se forma estrona y testosterona); esta, por acción de la enzima 21-B- hidroxilasa, se convierte en 11-desoxicortisol; esta, por acción de la enzima 11-B-hidroxilasa, se convierte en cortisol, molécula de 21 carbonos, la cual pasa a la sangre.



Síntesis en la zona reticular. - la 17-hidroxi pregnenalo (fascicular), pasa a la zona reticular, en donde por acción de la enzima 17, 20 liasa, se convierte en deshidriepiandrosterona; esta, por acción

de la enzima 3-B- hidroxiesteroides deshidrogenasa, se convierte en androstenediona; esta, por la acción de la enzima aromatasa, se convierte en estrona.

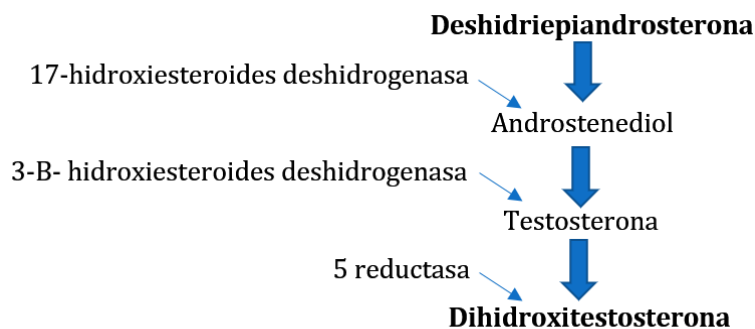


Tanto la deshidriepiandrosterona como la androstenediona pueden formar testosterona, su metabolito activo (dehidrottestosterona) y estrógeno; estos procesos, se realizan en los tejidos periféricos como las gónadas (ovario y testículos), hígado, tejido adiposo etc. Así:

El deshidriepiandrosterona (reticular) por acción de la enzima 17-hidroxiesteroides deshidrogenasa se convierte en androstenediol; este, por acción de la enzima 3-B- hidroxiesteroides deshidrogenasa, se convierte en testosterona; este por acción de la enzima 5 reductasa, se convierte en el metabolito activo; es decir, en la

dihidroxitestosterona; la testosterona, también por acción de la enzima aromatasa se convierte en estradiol.

La conversión de los corticoides en andrógenos requiere de la enzima 17-20 liasa/desmolasa y un sustrato que contiene el grupo 17alfa-hidroxilo; esta enzima abunda, en las células de Leydig de los testículos y en las células granulosas de los ovarios. Pero, además, el paso limitante de la rotura de la cadena lateral del colesterol es estimulada por las hormonas luteinizante (LH) en los testículos y la hormona estimuladora del folículo (FSH) en los ovarios.



La conversión de andrógenos en estrógenos conlleva la eliminación del grupo metilo en carbono 19 por acción de la enzima 19-aromatasa, dicha enzima, es abundante en las células granulomatosas del ovario y en menor cantidad, en el tejido adiposo.

Las hormonas esteroideas una vez que cumplen con su función, son eliminadas por vía renal.

Resumen. - los fosfolípidos, son lípidos compuestos formados por 2 moléculas de ácidos grasos, 1 mol de ácido fosfórico, ambos elementos están esterificados con 1 molécula de alcohol, sintetizados por todas las células (excepto los eritrocitos), principalmente por enterocito y hepatocito. Cumplen varias funciones en el organismo, entre ellas tenemos: 1.- componente estructural de la membrana celular (principal función) y de las lipoproteínas. 2. Activación de enzimas. 3. componente del surfactante pulmonar. 4. componente detergente de la bilis. 5. síntesis de sustancias de señalización celular. 6. interviene en la transferencia de electrones y fosforilación oxidativa como la cardiolipina (Difosfatidilglicerol) ubicado en la membrana interna de la mitocondria. 7.-Intervienen en la coagulación sanguínea, a través del factor activador de plaquetas (FAP).

De acuerdo al tipo de alcohol que los constituye los (PL) se dividen en 2 clases: fosfogliceroles o glicerofosfolípidos. - son aquellos que poseen el glicerol como alcohol y son los PL más abundantes de las membranas celulares. Esfingolípidos. - son los que poseen la esfingosina. Constituyen entre un 5-10% de la membrana celular. Es un aminoalcohol, cuya unidad funcional es la ceramida (esfingosina + ácido graso). Existen unos 60 tipos esfingolípidos en la membrana celular.

Existen 3 grupos de esfingolípidos son: 1. esfingomielina. – son fosfolípidos que se forman cuando la ceramida reacciona con fosfatidilcolina formando esfingomielina y diacilglicerol en el aparato de Golgi; contiene, por lo tanto, fosfatidilcolina (lecitina) o fosfaetanolamina (cefalina) en sus cabezas, están 2. Glucoesfingolípidos o glucolípidos). – los más simple son los (cerebrósidos – un solo azúcar) entre ellos tenemos. Galactosilceramida (es un lípido importante de la mielina se forma por la reacción entre la ceramida y la UDP-Galactosa) y la glucosilceramida (es un glucoesfingolípidos de los tejidos extra neurales y precursor de casi todos los glucoesfingolípidos más complejos). Biosíntesis. -El ácido fosfatídico o fosfatidato, es el punto de partida para la síntesis de fosfolípidos. Así tenemos: síntesis de fosfolípidos a partir del 1,2 diacil glicerol. - el fosfatidato reacciona con la CTP (trifosfato de citidina) y forma diacil glicerol activado; es decir, la citidina difosfodiácil glicerol (CDP-diacilglicerol) reacción favorecida por la hidrólisis del pirofosfato.

Este producto, reacciona con el alcohol inositol y forma a los fosfolípidos fosfatidilinositol y citidina mono fosfato; el fosfatidilinositol, mediante reacciones consecutivas realizadas por quinasas específicas, dan origen al fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, molécula precursora de los mensajeros intracelulares como son el diacilglicerol y el inositol 1,4, 5-trifosfato. Cuando el CDP-diacilglicerol, reacciona con otro tipo de alcohol como el fosfatidilglicerol se formarán los fosfolípidos difosfatidilglicerol (cardiolipina) y CDP. Las cardiolipinas, se ubican en la en las membranas internas de las mitocondrias e interviene en el transporte de electrones y fosforilación oxidativa. Síntesis de fosfolípidos a partir de un alcohol activado. - La fosfatidiletanolamina (cefalina), un fosfolípido que puede sintetizarse a partir de la etanolamina; para poder activar este alcohol (etanolamina); este, se fosforila con el ATP para formar el precursor, la fosforiletanolamina; posteriormente este precursor (fosforiletanolamina) reacciona con CTP y forma alcohol activado, citidindifosfatoetanolamina (CDP-etanolamina). Posteriormente, la unidad fosforiletanolamina de la CDP- etanolamina, se transfiere a un diacilglicerol y de esta manera, se origina la fosfatidiletanolamina (cefalina, que tiene por lo general: 1 ácido graso palmítico o esteárico + el araquidónico); por otra parte, la colina procedente de la dieta (mediante una serie de reacciones idénticas a la activación de la etanolamina), se activa con ATP formando fosfocolina, el cual reacciona con el CTP y forma citidindifosfocolina (CDP-colina), esta reacciona con el diacilglicerol, dando lugar de esta manera, a la formación de otro fosfolípido llamado fosfatidilcolina (lecitina que tiene por lo general: 1 ácido graso palmítico o esteárico + un insaturado de 18c); que es el fosfolípido más abundante. Pero, el hígado con la ayuda de la enzima fosfatidiletanolamina metiltransferasa, convierte a la fosfatidiletanolamina en fosfatidilcolina; por lo tanto, la fosfatidilcolina puede ser sintetizada por dos vías, para que no exista carencia de este fosfolípido muy importante. Además, la fosfatidilcolina como la fosfatidiletanolamina, pueden reaccionar con la serina libre y formar fosfatidilserina, quedando libre la colina o etanolamina.

Terpenos. - Son lípidos no saponificables (junto con los esteroides y protanoides); es decir, que no tiene ácidos grasos; están formados por la polimerización de un hidrocarburo de 5 carbonos llamado isopreno (unidad básica); cumplen con varias funciones entre ellas: 1.- responsables de olores y aromas de flores. 2.- transporte de electrones (coenzima-Q). 2.- forman el pigmento rojizo o anaranjado de frutas y vegetales. 3.- precursores biológicos (escualeno). 4.- forman las vitaminas liposolubles A-E-K. Clasificación. - es de acuerdo al número de unidades de isopreno o de carbonos que tienen: 1.- hemiterpeno. - 2. Monoterpeno. - 3. Sesquiterpeno. 4. diterpeno. 5. Triterpeno. 6. tetraterpeno. Politerpeno. Vitaminas. - derivan de los terpenos; así, tenemos a las vitaminas: A.- que interviene en la visión y en la piel E.- que interviene como antioxidante K.- interviene en la coagulación de la sangre. Vitamina D.- antirraquítica, Deriva del colesterol y tiene gran participación en el metabolismo del calcio. Hormonas suprarrenales. - son producidas por las glándulas suprarrenales, las hormonas son sintetizadas a partir del esteroide colesterol; Capa glomerular. - produce mineralocorticoides (aldosterona); Capa fascicular. - produce glucocorticoides (cortisol); Capa reticular. - produce andrógenos; La médula producen las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). El síndrome de Cushing; es un proceso patológico, producido por el exceso de glucocorticoides, específicamente a un exceso de cortisol en sangre (que no se frena), El hiperaldosteronismo. - se presenta por aumento en la secreción de aldosterona, Insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison). - aquí, se destruyen las tres capas de la suprarrenal por causa inmunológica, Biosíntesis de hormonas suprarrenales. - se originan del colesterol (el cual a la vez procede del acetil Co-A), es una molécula de 27 carbonos, que procede del principalmente del hígado contenido en las lipoproteínas de baja densidad LDL; estas LDL, se unen a las células de la glándula suprarrenal por medio de los receptores específicos y pasa de esta manera, el colesterol esterificado al interior de la célula, en los lisosomas queda libre el colesterol, el cual entra a la mitocondria y por acción de la enzima colesterol 20,22 desmolasa se convierte en pregnenolona, que es el precursor de todas las hormonas suprarrenales; proceso de síntesis, que es estimulado por la ACTH. La conversión del colesterol en hormonas esteroides se produce solo en tres órganos que son: corteza suprarrenal, ovarios y testículos; estos tres órganos pueden secretar un poco de estrógenos, andrógenos y corticoides; pero para ser más práctico, se puede simplificar y decir que, los corticoides son el producto de la corteza suprarrenal, los estrógenos son los productos de los ovarios y los andrógenos de los testículos.

CAPÍTULO 20

Biosíntesis de lípidos no saponificables: colesterol y ácidos biliares.

BIOQUÍMICA CLÍNICA “LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER”

**BIOQUÍMICA
TEMA 20**



**BIOSÍNTESIS DE LÍPIDOS NO
SAPONIFICABLES:
COLESTEROL Y ÁCIDOS BILIARES**



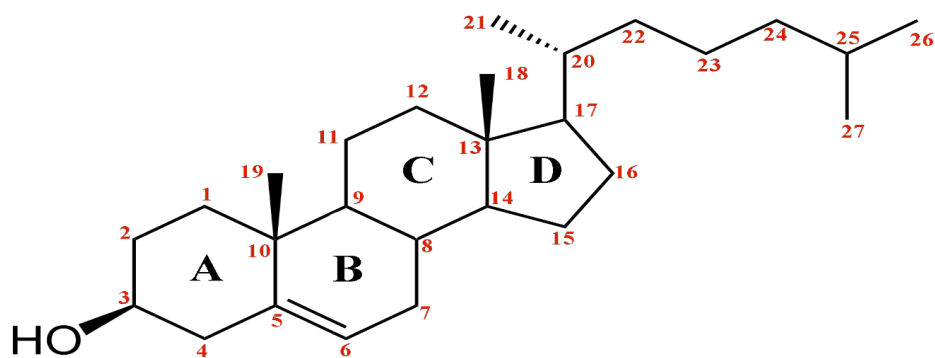
Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

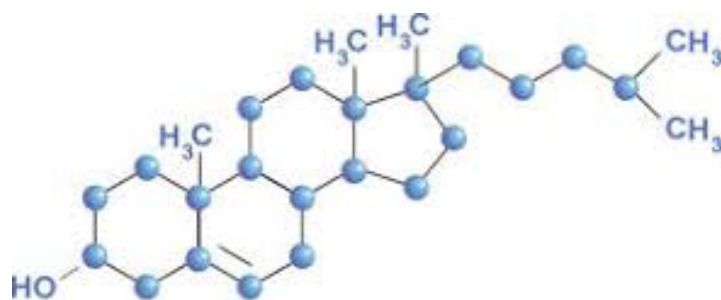
- Que es el colesterol, origen y funciones: explique.
- Porque se relaciona el colesterol con la aterosclerosis.
- Fuentes de colesterol: dieta saludable.
- Biosíntesis: pasos, enzimas, regulación, fármacos.
- Que son los ácidos biliares, importancia clínica.
- Síntesis de los ácidos biliares: explique.
- Composición de la bilis: Hepática y biliar. – explique.
- Función de los ácidos biliares y de la bilis.
- Recirculación enterohepática, pérdidas de colesterol y sales biliares.
- Importancia clínica del colesterol y ácidos biliares.

Introducción y aplicación clínica. -el colesterol es un lípido anfipático, presente en los tejidos y plasma en forma libre o combinado con ácidos grasos (esterificado) que es su forma de almacenamiento; son productos de origen animal y el organismo lo sintetiza a partir de la Acetil Co-A. Sin embargo, participa en la génesis del

ateroesclerosis, que conlleva a enfermedades cerebrovasculares, coronarias y vascular periféricas. El colesterol es una molécula de dos caras: la misma propiedad que lo hace útil en las membranas celulares, a saber, su absoluta insolubilidad en el agua, lo hace fatal (Brown, M., Goldstein, J. 1985).



<https://lacienciasdetodos.files.wordpress.com/2014/10/estructura-colesterol.png>



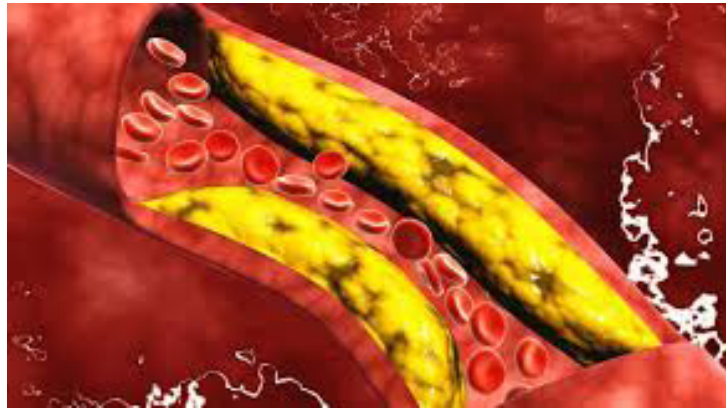
Cholesterol
© Can Stock Photo

<https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcREGUfKQnjqPwMUJGrGM1zua0swoodlxVZur-9KH0tkBg3hetoGs&usqp=CAU>

El colesterol es un componente lipídico muy importante para el buen funcionamiento del cuerpo humano; formando parte de las membranas de todas las células y organelos; es precursor de muchos componentes biológicos como los ácidos biliares, vitamina D, hormonas suprarrenales, sexuales etc. De allí, que tener en equilibrio los niveles del colesterol, previene muchas enfermedades como la aterosclerosis. Por lo tanto, es

importante mantener un nivel de colesterol sanguíneo adecuado y equilibrado, su elevada concentración puede producir su oxidación en la capa interna de los vasos sanguíneos (endotelio) e inflamación de la pared arterial, formando la placa de ateroma que obstruye poco a poco la luz del vaso sanguíneo, dicha placa se puede desprender (trombo) y obstruir letalmente la luz del vaso sanguíneo y producir infarto a nivel del corazón (IAM),

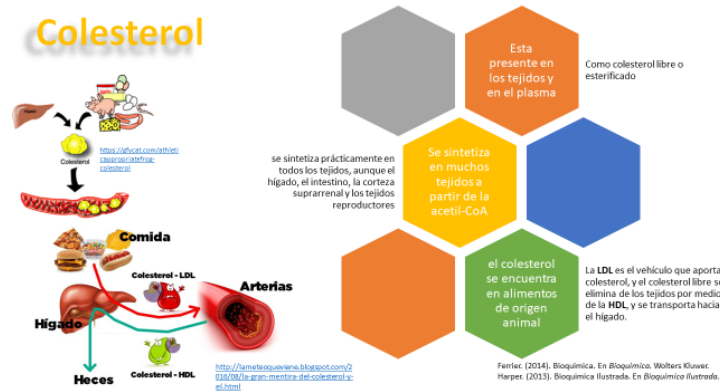
a nivel del cerebro (ACV) o en cualquier otra arteria del organismo.



https://www.gethealthystayhealthy.com/sites/default/files/styles/article_image_default/public/2019-04/high-cholesterol-and-your-risk-for-heart-disease.jpg?itok=KZAZBGdF

Patología que es de alta gravedad y letalidad; y en caso de sobrevivencia, deja gran discapacidad con disminución de la calidad de vida; de allí, que es necesario una dieta equilibrada, sana y realizarse controles frecuentes de los niveles en sangre del colesterol cada 6 meses o mínimo 1 vez al año, para las personas adultas aparentemente

sanas y sin enfermedad concomitante; donde esperamos que el colesterol total esté en valor < de 200mg/dl, las HDL > 45 mg/dl y las LDL < de 100 mg/dl; en caso de tener las LDL > de 130, se necesitará atención médica en atención primaria, entre las indicaciones a seguir están:



<http://lameteoqueviene.blogspot.com/2016/08/la-gran-mentira-del-colesterol-y-el.html>

1.- dieta baja en grasa saturadas (grasa de las carnes, el cuero del pollo, choncho, alimentos precocidos, embutidos, productos industrializados etc.), ejercicios, cambio del estilo de vida, evitar el sedentarismo, controlar factores de riesgos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad,

tabaquismo, alcohol, sedentarismo, factores genéticos etc.), si con esto no se consiguen los resultados esperados, se pasa a fármacos. Una dieta para bajar el colesterol o mantenerlo en niveles fisiológicos, sería consumir una variedad de lo siguiente, por ejemplo:

Alimentos que disminuyen el colesterol: aceite de oliva o aceituna (grasa insaturada, comer unas 6 por día) verduras (vitaminas, fibras, minerales y baja en caloría), nueces (ricas en fibra y grasas insaturadas), semillas (lino, calabaza), salmón (omega 3 poliinsaturado), la cúrcuma, ajo (vasodilatador y regulador de la presión arterial), patatas dulces, té verde (rico en anti oxidantes) frejoles-legumbres-garbanzo-lentejas (al comerlos, hay que mezclarlos con frutos ácidos y maduros, para que el hierro que contienen se absorba mejor), aguacate (grasa insaturada), cereales integrales sin gluten, brócoli (al vapor), avena (fibra) aguacate o palta (grasa insaturada), linaza (antioxidante, omega 3, hormonal, vitamina E; 1 cucharada de linaza en 1/2 taza de agua, se lo deja la noche anterior y en la mañana se lo toma con el desayuno mezclado con jugo o solo), maní (omega 3, antioxidante).

Evitar alimentos que aumentan el colesterol: azúcar en exceso, carbohidratos refinados, alcohol en exceso (una copa de vino por día es beneficioso), caféina, bebidas energéticas, grasas trans (alimentos procesados, horneados, preembasados). Lo mejor es disminuir las grasas saturadas, minimizando la ingesta de alimentos procesados y los alimentos poco saludables (hamburguesas, papa fritas, chatarra etc.

Suplementos: estos trabajan bien reduciendo el colesterol sanguíneo; así tenemos: aceite de pescado (omega 3 disminuye el colesterol LDL y aumenta en HDL) dosis de 1000 -2000mg día en adulto, coenzima-Q (disminuye el colesterol LDL, previene aterosclerosis), dosis de 200-

300mg día, niacina o ácido nicotínico o vitamina B3, arroz de levadura roja (derivado del arroz blanco que ha sido fermentado.

Ejercicios. - todos los días, ya sea aeróbicos o de resistencia (Landívar, A. 2018).

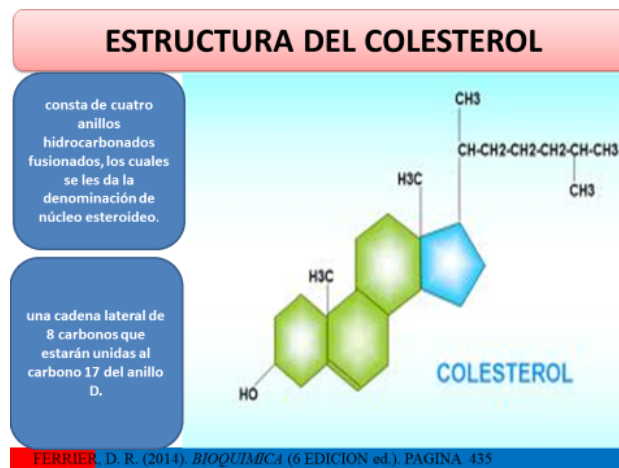
2.- estatinas. - aquí, encontramos a la atorvastatina (lipitor), fluvastatina (lescol), lovastatina (altoprev) pitavastatina (lívalo) pravastatina (pravachol), simvastatina (zocor), rosuvastatina (crestor); están también mezclados con ezetimiba (inhibidor de la absorción intestinal de colesterol) produciendo doble efecto: por una parte, la ezetimiba bloquea la absorción intestinal; y, por otra parte, la estatina bloquea a la enzima HMG Co-A reductasa inhibiendo la síntesis de colesterol. Así tenemos: ezetimiba + atorvastatina, ezetimiba + rosuvastatina, ezetimiba + simvastatina.

Colesterol. – es un compuesto con un peso molecular de 386 Da (Dalton), formado por 4 anillos (núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno) y 27 carbonos (17C se encuentra incorporados en los cuatro anillos fusionados; 2C se encuentran en los grupos metilos angulares enlazados en las intersecciones entre los anillos AB y CD y 8C se encuentran en la cadena lateral periférica); 1 OH en el carbón 3; 2 grupos metilo en el carbono 10 y 13; 1 doble enlace entre el C5-C6 y una cadena lateral hidrocarbonada de 8C que sale del C17. Por lo tanto, el colesterol está compuesto principalmente por átomos de carbonos e hidrógeno; de allí, su insolubilidad con el agua; es casi totalmente saturado.

Es una grasa de la familia de los esteroides,

cuya proporción varía en todas las células nucleadas de nuestro organismo y lipoproteínas. Se lo puede encontrar en forma libre o esterificada, esta última unida a un

ácido graso constituye la forma de depósito; siendo una grasa de origen animal exclusivamente (Menoscal. 2012, p.259).



<https://encryptedtbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSu6n5Lrtc8f4DCsBu8xxh9ITpuDa50wDZq6o-d9R-zc2qzK987g&usqp=CAU>

Las cifras del colesterol total en sangre cambian a lo largo de la vida.

EDAD	VALOR EN SANGRE
Recién nacido	valor plasmático 60 mg/dl
Primer año	< 120 mg/dl
aumenta de 2-3 mg/dl por año	
Adulto	Actualmente < a 200 mg/ dl

La cantidad total de colesterol en el organismo de un adulto es de 140g, de los cuales 120g se encuentran en la membrana celular interviniendo en su fluidez y 20g formando parte de las LP. La cantidad de colesterol sanguíneo depende de varios factores como:

Dieta, balance entre síntesis y excreción hepática a través de bilis y factores genéticos (Menoscal. 2012, p.259).

Fuentes: Exógena o alimentación. - diariamente en una dieta sana equilibrada de un adulto, se ingieren entre 500mg de colesterol (contenidos en carnes, lácteos y huevos), que esta inversamente relacionada

con su síntesis; así, si ingiere más colesterol en la dieta, su síntesis por los tejidos será menor y viceversa; además, también se absorben junto con el colesterol de la dieta, el colesterol que llega al intestino con las sales o ácidos biliares para emulsificar las grasas de la dieta y ayudar a su absorción. Se cree, que se absorben un promedio del 60%; en la absorción del colesterol intervienen dos transportadores: 1.- es una proteína similar a la de Nieman-Pick C1 (NPC1L1). 2.- el complejo que incluye dos semitransportadores ABCG5 y ABCG8); de allí, el fármaco ezetimibe que se lo utiliza para el tratamiento de las dislipidemias,

bloquea al transportador mediado por la NPC1L1. Una vez en el enterocito, es empaquetado dentro de la lipoproteína QM (por ser hidrofóbico), quien lo transporta al hígado (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 206).

Endógena. - el organismo humano sintetiza colesterol aproximadamente 2 gramo día, de los cuales más de 1.5 gramos lo sintetiza el hígado, de hecho, la mayoría de las células nucleadas pueden sintetizarlo, pero principalmente lo hace el hígado, intestino, gónadas (ovarios y testículos), corteza suprarrenal, SNC, piel, riñones etc., a partir de la Acetil-Co-A. El colesterol que llega al hígado a través del QM, es utilizado para sintetizar ácidos biliares (en este caso), se excreta colesterol por la bilis en forma de ácidos biliares o en forma libre; la mayoría de estos ácidos biliares son reabsorbido en el íleon terminal, regresando nuevamente al hígado (ciclo de recirculación entero

Beta oxidación de los ácidos grasos.

Oxidación de los aminoácidos cetogénicos puro, como la leucina y lisina; oxidación de aminoácidos mixtos (cetogénico y glucogénicos) como la treonina, isoleucina, fenilalanina, tirosina y triptófano.

Glucólisis (por la reacción de la piruvato deshidrogenasa que convierte al piruvato en Acetil-Co-A.

Del acetato (el acetato por acción de la enzima acetato tioquinasa + Co-A + ATP) se convierte en Acetil-Co-A.

Funciones: sirve para la síntesis de membranas citoplasmáticas, en donde representa hasta el 25% del contenido lipídico (de la cantidad de colesterol y

hepática) o es introducido en otra lipoproteína llamada VLDL y enviada a la circulación; por acciones enzimáticas se transforman progresivamente en IDL, luego en LDL y esta última lipoproteína, es la que lleva el colesterol a todos los tejidos periférico, quienes la utilizan para síntesis de membranas, de hormonas, vitamina etc.

Las células, sintetizan colesterol para su propio consumo, excepto el hígado (VLDL) e intestino (QM) que lo expulsan a la sangre a través de sus lipoproteínas respectivas.

Las enzimas que participan en su síntesis se localizan en el citoplasma y en retículo endoplásmico y **requiere como sustrato:** Acetil-Co-A, ATP y NADPH. Como la Acetil-Co-A se forma en la matriz mitocondrial, necesita pasar al citoplasma y esto lo logra gracias al sistema de transporte llamado lanzadera del citrato (ver pág. 292-293).

Por lo tanto, las fuentes de Acetil-Co-A son o provienen de la:

fosfolípidos, dependerá, la mayor o menor rigidez), precursor de hormonas suprarrenales (glucocorticoides, mineralocorticoides), hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos), vitamina D, ácidos biliares. Por lo tanto, el colesterol es una sustancia vital para las células, algunas de las cuáles sintetizan su propio colesterol, otras lo obtienen de las LDL circulantes. En las células el colesterol se puede esterificar en su citosol por acción de la enzima colesterol acil transferasa, para formar colesterol esterificado, que es su forma de almacenamiento; pudiendo transformarse otra vez en colesterol libre (cuando el organismo lo necesite), con la ayuda

de la enzima colesterol esterasa. La acción de estas dos enzimas proporciona un mecanismo que permite regular con exactitud la concentración intracelular de colesterol (Menoscal. 2012, p.263).

Biosíntesis. - Todas las células nucleadas del organismo pueden sintetizar el colesterol, este se da en el citoplasma y retículo endoplásmico a partir del acetil Co. A que es su principal fuente de átomos de carbono.

Los tejidos que tienen la capacidad de producir más colesterol son: Hígado, Intestino, Riñón, Piel, Suprarrenales, Gónadas, SNC etc.

El hígado sintetiza 1.5 g y los tejidos extrahepático 0.5 g/ día, su biosíntesis está en relación inversa con su ingesta diaria, esta última es en promedio de 0.5 g/día (500mg). Debido a la generación de múltiples enlaces carbono-carbonos y carbono-hidrógeno presente en la estructura del colesterol, requiere para su síntesis una fuente de átomos de carbono (acetil-Co-A), una fuente de poder reductor (NADPH) y energía (ATP); de allí, que, para sintetizar una mol de colesterol se necesite: 18 moles de Acetil Co-A, 36 moles de ATP y 16 moles de NADPH (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 207).

Su síntesis se realiza por la unión de fragmentos de 2C en forma de acetil Co A, con la formación de:

- 1.- formación del mevalonato
- 2.- formación de las unidades isoprenoides
- 3.- formación del escualeno
- 4.- formación del lanosterol
- 5.- formación del colesterol.

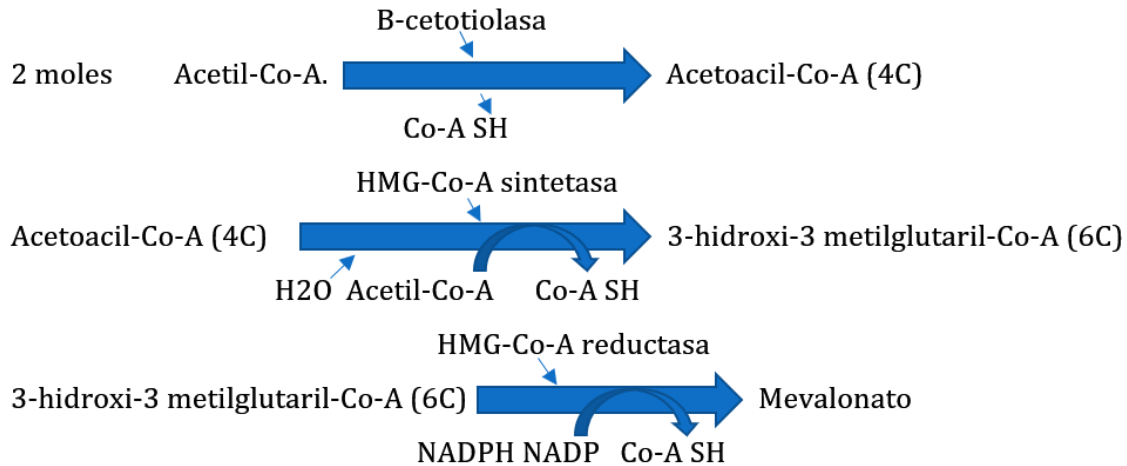
1.- formación del mevalonato (6C). - Consiste en la condensación de 6C, a partir de 3 moles de Acetil-Co-A.

Al inicio, dos moléculas de Acetil-Co-A se unen formando acetoacil Co-A, gracias a la enzima B-cetotiolosa (esta enzima citoplasmática, es una isoenzima de la enzima tiolasa de la citogénesis mitocondrial), con la salida de una mol de Co-A SH. Luego a la Acetoacil-Co-A (4C) se le une una nueva o 3era molécula de Acetil-Co-A por acción de la enzima HMG-Co-A sintetasa, formando 3-hidroxi-3 metilglutaril-Co-A (6C), con la salida de una mol de Co-A SH. El 3-hidroxi-3 metilglutaril-Co-A es un metabolito que puede seguir la vía de síntesis de cuerpos cetónicos o la vía del colesterol (hasta aquí, el proceso es muy similar al de la cetogénesis, con la diferencia que la cetogénesis es un proceso mitocondrial y la síntesis del colesterol es citoplasmática). El 3-hidroxi-3 metilglutaril-Co-A (6C), sufre una reducción por acción de la enzima HMG-Co-A reductasa (esta enzima, es la más importante de la síntesis, es regulatoria; es estimulada por la insulina y es inhibida por el glucagón y las estatinas), formando el mevalonato, paso irreversible.

Los inhibidores de la HMG-Co-A reductasa, conocidos como estatinas, son fármacos que se utilizan para disminuir la concentración sanguínea del colesterol LDL en paciente con o sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica; estos medicamentos (estatinas), cumplen su función inhibiendo competitivamente a la enzima HMG-Co-A reductasa a nivel hepático principalmente, produciendo lógicamente, una disminución de la concentración intracelular del colesterol, lo que conlleva un incremento en la expresión de los receptores de LDL. Esto,

aumenta la eliminación de LDL y reduce el colesterol LDL circulante y plasmático total. Recordemos que esta enzima HMG-Co-A reductasa, tiene mayor actividad 6 horas después del anochecer y un mínimo de

actividad 6 horas después del amanecer; de allí, que las estatinas se deben tomar por las noches (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 207).



BIOSINTESIS DE COLESTEROL

Formación del Mevalonato

Necesita 3 moléculas de Acetil Co. A.

A partir de 3 moléculas de Acetil CO. A se forma el Mevalonato.

Rodwell, V. (2016). *Harper. Bioquímica Ilustrada* (Treintava ed.). México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. Pág. 267

<https://2.bp.blogspot.com/-7W-Y5IFPzGY/U2-LdpSEBNl/AAAAAAAAAfc/JE3XcztDPqU/s1600/ETAP+I+COLESTEROL.png>

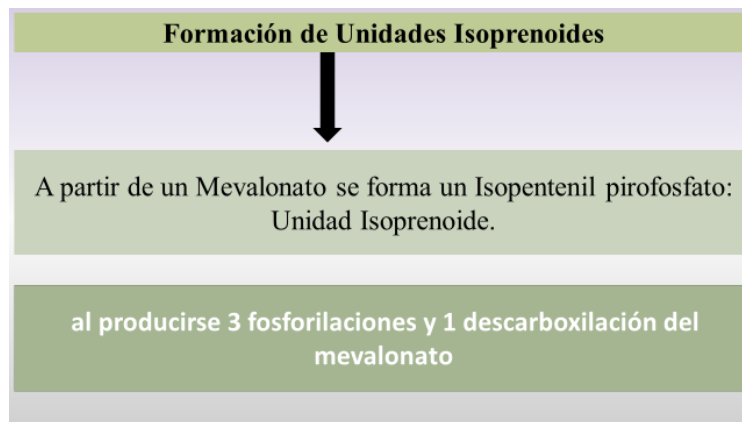
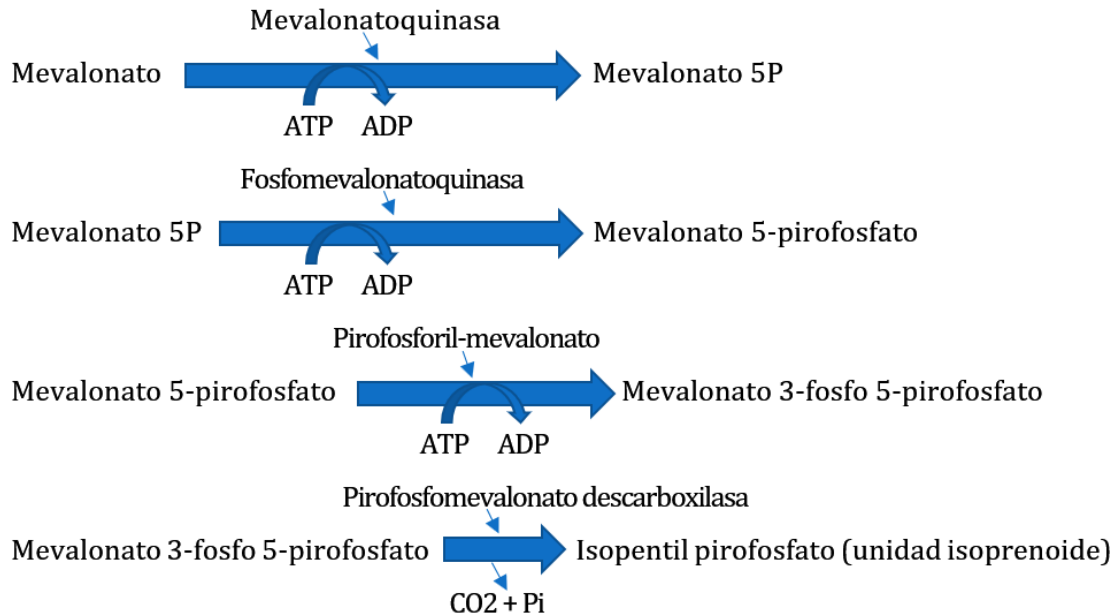
2.- formación de las unidades isoprenoides (5C). - En ella, se van a formar las unidades isoprenoides, al producirse 3 fosforilaciones y 1 descarboxilación del mevalonato.

Primero, el mevalonato es fosforilado a nivel del carbono 5 por el ATP con la ayuda

de la enzima Mevalonatoquinasa, formando mevalonato 5 fosfatos. Luego, el mevalonato 5-P es por segunda ocasión fosforilado por el ATP con la ayuda de la enzima fosfomevalonatoquinasa formando, mevalonato 5-pirofosfato; posteriormente el mevalonato

5-pirofosfato es fosforilado por el ATP gracias a la ayuda de la enzima Pirofosforil-mevalonato formando, mevalonato 3-fosfo 5-pirofosfato; finalmente, el mevalonato 3-fosfo

5-pirofosfato pierde un carbono por acción de la enzima Pirofosfomevalonato descarboxilasa formando, isopentil pirofosfato (unidad isoprenoide).



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019.

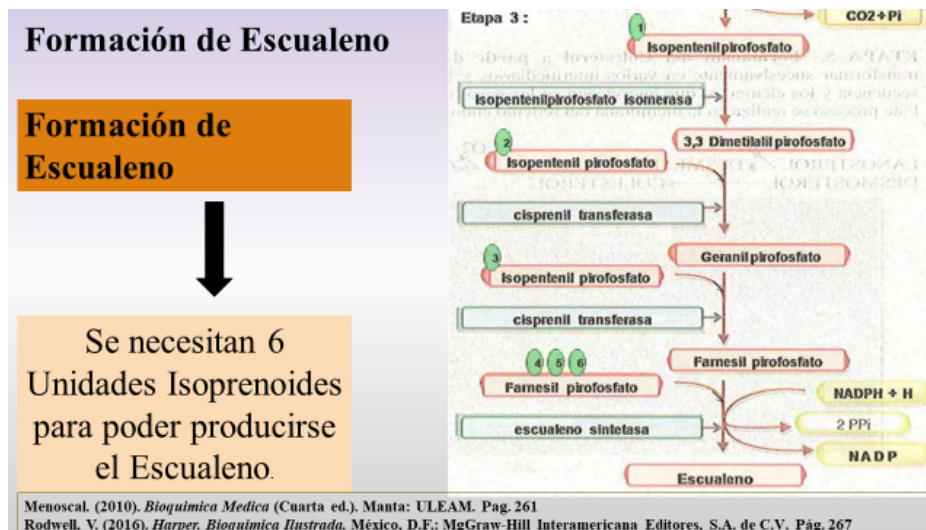
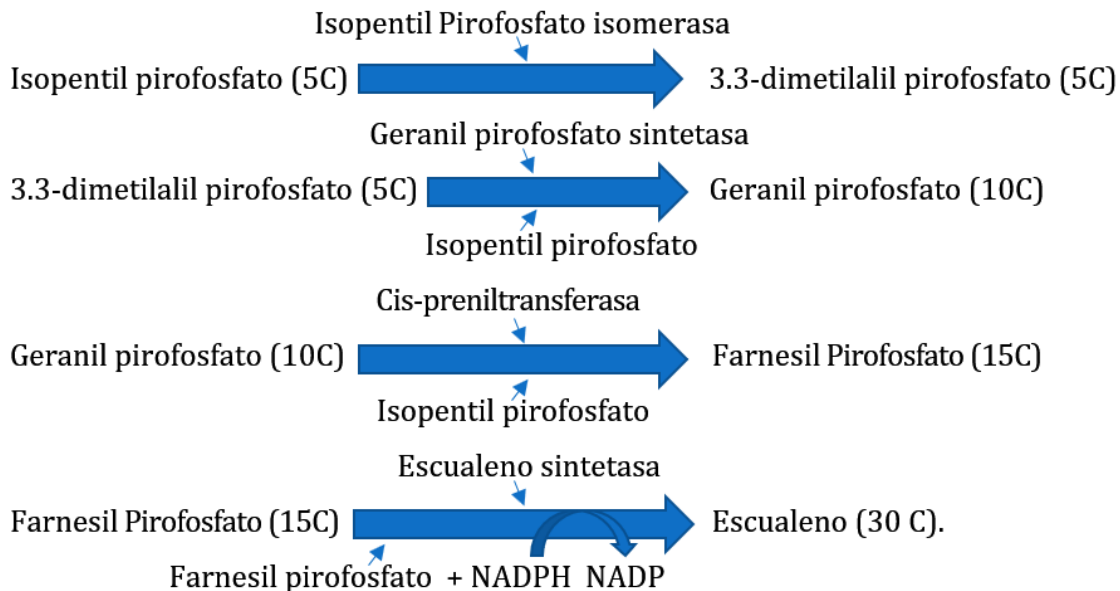
3.- formación del escualeno (30C). – Primeramente, una molécula de isopentil pirofosfato (5C) gracias a la enzima isopentil Pirofosfato isomerasa, que al cambiar la posición del doble enlace se transforman en 3.3-dimetilalil pirofosfato (5C); este, se une a una 2da molécula de isopentil pirofosfato por acción de la enzima geranil pirofosfato sintetasa para formar geranil pirofosfato

(10C); este, se une a una 3ra molécula de isopentil pirofosfato, para formar farnesil pirofosfato (15C) con la ayuda de la enzima cis-preniltransferasa. El Farnesil Pirofosfato, es el punto de partida hacia la ruta biosintética del dolicol (poliisoprenoides) y de la ubiquinona por medio de la adición de hasta 16 (dolicol) o 3-7 (ubiquinona) residuos isopentil pirofosfato.

Por última, el farnesil pirofosfato se

condensa con una segunda molecular de farnesil pirofosfato + una reducción; y con la ayuda de la enzima escualeno sintetasa, forma el Escualeno (30 C). El escualeno, es una molécula lineal capaz de formar anillo;

al ser un hidrocarburo de 30 átomos de carbonos y 6 doble enlaces, puede plegarse formando un anillo similar al núcleo esteroideo.



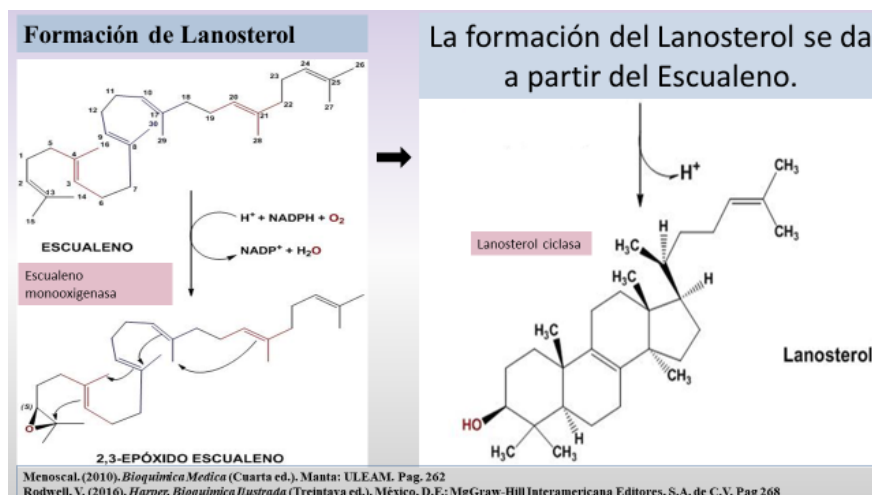
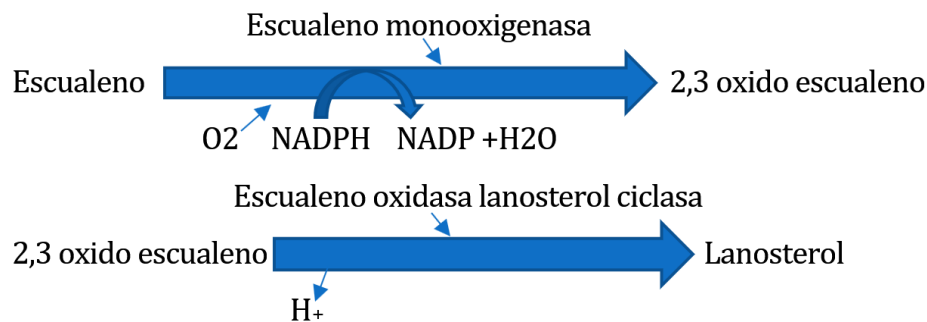
4.- formación del lanosterol (30C). – este proceso ocurre en el retículo endoplásmico (a diferencia de los otros pasos que son citoplasmáticos); antes de cerrarse el anillo, el escualeno de 30 carbonos se convierte en un núcleo de esteroides de 4 anillos por la acción de por lo menos 2 enzimas; una

de ella, es la **escualeno monooxigenasa**, que requiere del citocromo P450, O₂ y NADPH, para formar el 2,3 óxido (o epóxido) de escualeno con la incorporación de una molécula de O₂ en el C2 del escualeno y salida de una mol de agua; luego, el 2,3 óxido (o epóxido) escualeno, es ciclado con la ayuda de la enzima escualeno

oxidasa lanosterol ciclasa o simplemente ciclasa, con la pérdida de una mol de hidrógeno; es decir, se produce el cierre de los anillos; y de esta manera, forma al lanosterol, pasando el O₂ del C2 al C3.

En resumen, el escualeno es hidroxilado

a 2,3 óxido escualeno por la acción de la enzima **escualeno monooxigenasa**, luego es ciclado por la enzima escualeno oxidasa lanosterol ciclasa y convertido en lanosterol. Es el primer producto de ciclación del escualeno.

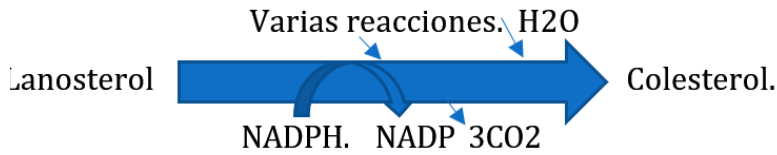


https://lh3.googleusercontent.com/proxy/fC8SrgSla4XstNUeag3bDlpioDC4wG_EdkmjmlJjz4DZ2H8wgIVfBfU-fPrsHr9K7pFtnnA3iKnte6owv_gOqUc_cgNY0AWUJmLDL4mS9rF82jo3ixoC7j0chvjzAlAw4SrDRQla0vhZngiAsP-VRI3DnKwc6g9c2Eln-PSwKAGCElxtopH_iTdyoHxFcfTqK5U3wvlat2iA9

5.- formación del colesterol (27C). - la conversión del lanosterol en colesterol, incluye unas series de reacciones que se realizan en la membrana del retículo endoplásmico no muy bien conocidas, que terminan formando un compuesto de 27C llamado colesterol. De tal manera, que al ser el lanosterol de 30C y el colesterol de 27C, se necesita de 3 reacciones de descarboxilación, una isomerización y 1

reducción, con el consumo de NADHP. Así, los grupos metilo en C14 y C4, son eliminados, formando de esta manera, 14-desmetil lanosterol y después convertido en zimosterol. El doble enlace entre los C8-C9 son trasladados a los C5-C6 en dos reacciones formando desmosterol, a continuación, se reduce el doble enlace de la cadena lateral, formando de esta manera al colesterol; es decir, se producen cambios en el núcleo y en

la cadena lateral de la estructura del lanosterol.



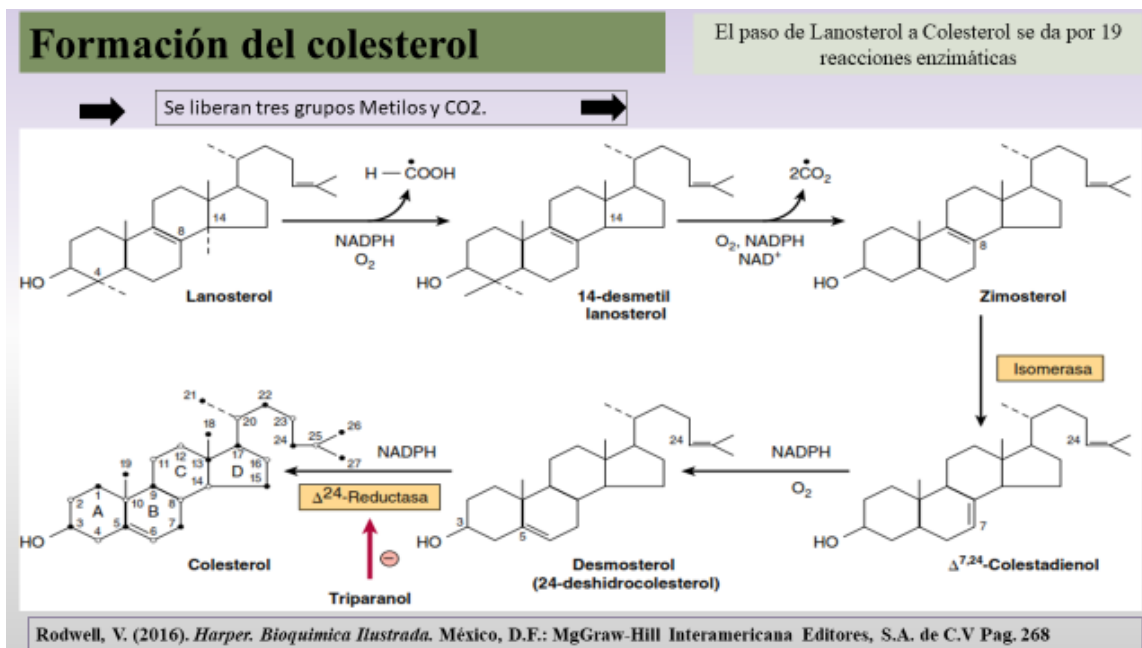
De esta manera, se logra formar el colesterol de 27 átomos de carbonos, con su núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno característico.

Una vez que el colesterol se ha sintetizado, su destino más importante es incorporarse a las membranas celulares. También es un importante precursor de sales biliares, hormonas, esteroides y ciertas vitaminas etc.

La principal vía de eliminación del colesterol es la bilis, solo o formando parte de las sales

biliares que van al intestino a emulsionar las grasas. El 90% de dichas sales son reabsorbidas en el íleon y por la circulación entero portal, llegan al hígado unida a la albúmina.

El colesterol puro se elimina a través de la bilis, la mitad se reabsorbe en el yeyuno y el resto se pierde en las heces. Otra forma de eliminarlo es como coprostanol que se produce por la acción bacteriana intestinal sobre el colesterol (Menoscal. 2012, p.265).



<https://image.slidesharecdn.com/expolidosfinal-130519140956-phpapp01/95/clasificacin-de-lpidos-sntesis-de-colesterol-y-derivados-del-colesterol-59-638.jpg?cb=1429479404>

Regulación de la síntesis del colesterol.

- normalmente en condiciones fisiológicas existe una relación inversa entre ingesta y síntesis. La concentración del colesterol al interior de la célula se debe a: la síntesis que

realiza la propia célula y el colesterol de la dieta que le llega a través de las LDL, estas dos fuentes se relacionan recíprocamente; de allí, que un factor fundamental en la regulación de la síntesis es el nivel de su

concentración intracelular. Su elevación, por lo tanto, producirá:

Reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa, limitando la síntesis del colesterol.

Una disminución de los receptores LDL, limitando la entrada del colesterol hepático.

Un incremento del paso del colesterol y

fosfolípidos desde la célula a las apoproteínas A.

Un incremento en la tasa de conversión de colesterol a ácidos biliares y su excreción

Factores que incrementan la concentración intracelular del colesterol:

FACTORES QUE INCREMENTAN LA CONCENTRACIÓN INTRACELULAR DEL COLESTEROL:
Biosíntesis de Novo (síntesis de nuevas moléculas complejas a partir de moléculas simples)
Hidrólisis de los esteres del colesterol intracelular por la enzima colesterol esterasa
Aporte dietético de colesterol y captación por los quilomicrones
Captación de lipoproteínas portadoras de colesterol LDL mediada por receptores
FACTORES QUE REDUCEN LA CONCENTRACIÓN INTRACELULAR DEL COLESTEROL:
Inhibición de la biosíntesis del colesterol
Disminución de los receptores de LDL
Esterificación intracelular del colesterol por la enzima colesterol acil transferasa
Cesión del colesterol a las lipoproteínas de alta densidad (HDL)
Conversión del colesterol a ácidos biliares o a hormonas esteroides
FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD DE HMG-Co-A REDUCTASA
Concentración intracelular de HMG Co-A
concentración intracelular de colesterol
Hormonas: insulina y triyoditironina estimulan la síntesis de colesterol, al desfosforilar a la enzima HMG Co-A reductasa (activación); en cambio, el glucagón y cortisol inhiben la síntesis de colesterol, al fosforilar a la enzima HMG Co-A reductasa (inactivación) (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 211).

Pérdidas de colesterol. – el colesterol se pierde de varias maneras que son:

1. contenido en la bilis. – la bilis contiene alrededor de 1 gramo de colesterol libre, de los cuales 500 mg son reabsorbidos por el yeyuno; la otra parte se elimina por las heces.

2. como esteroides neutros. - Se pierde colesterol también de las células descamativas de la mucosa intestinal (también de la piel), llamados esteroides neutros, como el coprostanol (5beta) y coprosterol o colestanol (5alfa), formados

en la luz intestinal por acción de las bacterias, por esta vía se pierde < de 50mg día.

3. como sales biliares. - Los ácidos biliares se reabsorben en el intestino en un 98%; menos, el ácido lito cólico (por su insolubilidad) que representa unos 50 mg; por lo tanto, de los 500 mg que diariamente se sintetizan, se pierde uno 50 mg, que representa el 10% de las sales biliares; Lo que se elimina por las heces; el hígado lo repone para mantener siempre la cantidad total normal de 3 gramos de

ácidos o sales biliares.

LOS ÁCIDOS BILIARES.- son compuestos de naturaleza lipídica, forman parte de la bilis, pertenecen al grupo de los esteroides, derivados del colesterol. Son de producción hepática, el cual forma unos 500 mg por día en el citosol y retículo endoplásmico. Existen 4 ácidos biliares principales, cada uno tiene 24 carbonos, ya que 3 átomos de carbonos de la cadena terminal se eliminan durante su síntesis; además, tienen un núcleo esteroideo similares que difieren por la posición y número de los grupos hidroxilo adicionales (Baynes, J., Dominiczak, M. (2011, p. 211).

El hígado produce y secreta entre 600-

1000cc de bilis diariamente y sintetiza y secreta unos 500 mg de sales biliares al día a partir del colesterol, cuya cantidad total y normal es de aproximadamente 3 gramos, por lo tanto, tienen que recircular 7-10 veces al día, de los cuales se reabsorbe el 98% (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p 213).

Los ácidos biliares forman parte de la bilis, que es un líquido verdoso claro formado por agua, ácidos biliares, minerales, colesterol, fosfolípidos y lecitina; la bilirrubina es la que da el color verdoso a la bilis, es un compuesto derivado del metabolismo de la hemoglobina, cuando los eritrocitos después de sus 120 días de vida son destruidos en el bazo principalmente.

COMPOSICIÓN DE LA BILIS	
Agua	82%
Ácidos biliares	12%
Lecitina y fosfolípidos	4%
Colesterol libre	0.7%
Bilirrubina conjugada, Proteínas, electrolitos (Na, K, Cl, Ca, HCO ₃ etc.(por tener Na + K se los llaman sales)	1.3%
total	100%

La bilis se almacena en la vesícula biliar, que tiene capacidad para unos 50-60cc, pero su capacidad de almacenamiento es mayor y equivale a unos 450cc, lo que corresponde más o menos a lo que produce el hígado en unas 12 horas; esto es debido, a que la vesícula biliar, tiene una gran capacidad de reabsorción, concentrando la bilis hasta 15 veces; disminuyendo de esta forma y de manera significativa el volumen biliar. Este proceso de secreción se inicia en primera instancia a nivel del hepatocito, que forma y secreta los ácidos biliares más iones de sodio, calcio, cloro, potasio agua y colesterol (una bilis sobrecargada de colesterol facilita

la formación de cálculos biliares); luego, en las células epiteliales de los conductillos biliares intrahepáticos se secreta agua, sodio, cloro y bicarbonato. Cuando la bilis llega a la vesícula, se reabsorbe el sodio, cloro, el bicarbonato y agua; pero el calcio y potasio no se reabsorben, esto explica la diferencia entre la concentración de la bilis hepática y vesicular; por tal razón, lo que se reabsorbe disminuye en la vesícula y lo que no se reabsorbe aumenta su concentración.

Por lo tanto, la bilis está constituida principalmente por sales biliares, bilirrubina, colesterol, ácidos grasos, lecitina, iones, agua; por tener en su composición electrolitos, es

que se llaman también sales.

DIFERENCIA	BILIS HEPÁTICA	BILIS VESICULAR
Agua	97.5 g/dl	92 g/dl
Sales biliares	1.1 g/dl	6 g/dl
Bilirrubina	0.04 g/dl	0.3 g/dl
Colesterol	0.1 g/dl	0,3-0,9 g/dl
Ácidos grasos	0.12 g/dl	0.3-1.2 g/dl
Lecitina	0.04 g/dl	0.3 g/dl
Na.	145 mEq/l	130 mEq/l
K	5 mEq/l	12 mEq/l
Ca	5 mEq/l	23 mEq/l
Cl	100 mEq/l	25 mEq/l
HCH3	28 mEq/l	10 mEq/l

Caso clínico. - Mujer de 45 años de edad, con dolor en el cuadrante superior derecho + vómitos post ingesta de alimentos grasos, llega a urgencia, le hacen examen de sangre, presenta elevación de la fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), la ecografía abdominal reporta presencia de litiasis vesicular; por lo que la paciente es derivada a cirugía. Comentario. - esta enfermedad es el resultado de la formación de piedras con alto contenido de colesterol en el interior de la vesícula biliar; de tal manera, que, en esta circunstancia, el colesterol se encuentra elevado en la bilis, agravado por la reabsorción de agua y electrolitos que realiza normalmente la vesícula biliar, situación que complica poderlo solubilizar; con tendencia a que el exceso cristalice y se formen cálculos o piedras dentro de la vesícula biliar. El tratamiento es conservador; consiste en disminuir los niveles de colesterol de la dieta y sangre y aumentar la cantidad de ácidos biliares, los cuales aumentarán la solubilidad del colesterol en la bilis y su excreción por vía digestiva (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011,

p 212).

Funciones de la bilis. - cumple principalmente con dos funciones que son:

1. digestión y absorción de las grasas.

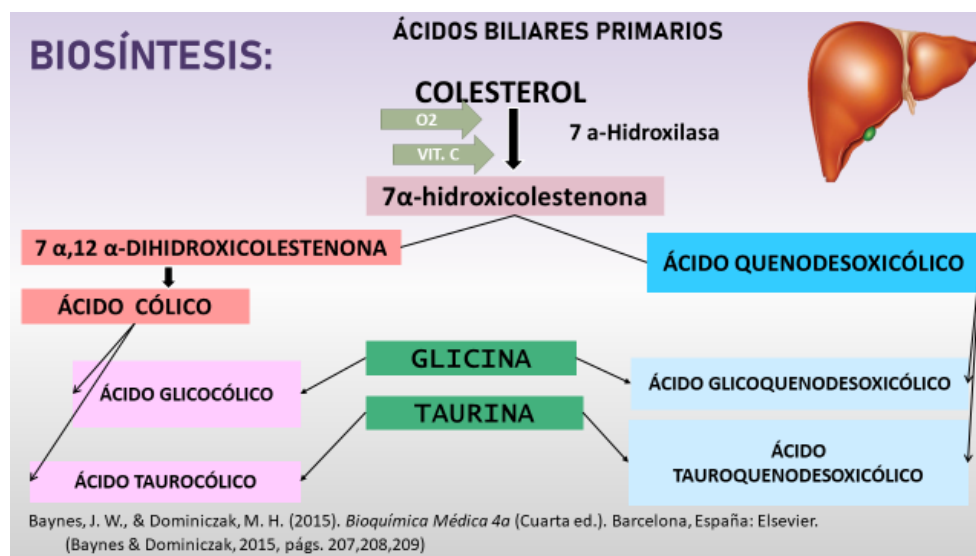
- esta función la cumple gracias a los ácidos biliares; que emulsifican las grasas de la dieta (son prácticamente detergentes), permitiendo de esta manera, que las grandes partículas de lípidos se conviertan en moles más pequeñas para que pueda actuar la lipasa pancreática; además, forman micelas al unirse las sales biliares a los ácidos grasos, colesterol o al glicerol etc., lo que permite y ayuda la absorción a nivel intestinal de las grasas y también de las vitaminas liposolubles (ADEK).

2. la bilis como medio de excreción de desechos.

- como la bilirrubina, que representa el producto final de la destrucción de la hemoglobina; elimina el exceso de colesterol. También ayudan con la expulsión de sustancias dañinas como son los xenobióticos (sustancia química que están en nuestras células pero que no es producida por ellas, por ejemplo, los fármacos), antibióticos etc. Una manera de disminuir

el colesterol plasmático, es tratar que el colesterol que llega al intestino con la bilis no sea reabsorbido, para ello, se utiliza un tipo de medicamentos llamados resinas como la colestiramina (activa a la 7alfa hidroxicolesterol); estas resinas, se unen al colesterol y se eliminan por las heces, produciendo esteatorrea (heces grasosas); al producirse esto, la enzima 7alfa hidroxilasa que estaba inhibida por la cantidad de ácidos biliares primarios se activa y comienza a sintetizar más ácidos biliares primarios utilizando para ello colesterol hepático; logrando de esta manera, disminuir el colesterol plasmático.

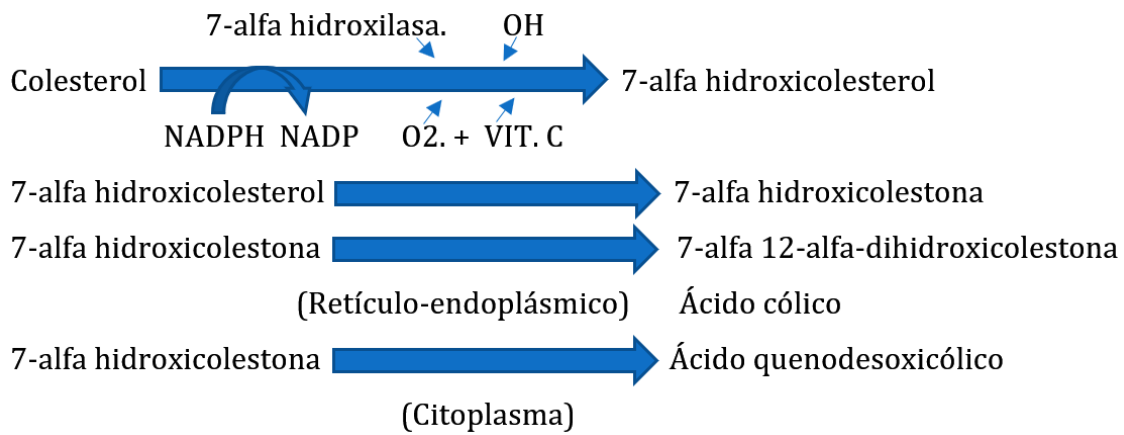
Biosíntesis de los ácidos biliares. - cuando el colesterol hepático es atacado por la enzima monooxigenasa microsomal llamada 7alfa hidroxilasa (que introduce un grupo OH en el C7 del colesterol) también llamada CYP7A1, que requiere de una reducción por el NADPH + O₂ y citocromo P450 (los pasos de hidroxilación subsiguientes también son catalizados por monooxigenasas), lo convierte **en el 7-alfa hidroxicolesterol**; esta enzima, es regulatoria e inhibida por la cantidad de ácidos biliares primarios que regresan al hígado por la vena porta y por la secreción biliar.



https://st.depositphotos.com/1765462/1282/v/450/depositphotos_12820603-stock-illustration-human-liver-vector.jpg

La actividad de la enzima 7-alfa hidroxilasa se incrementa por el colesterol de origen endógeno y de la dieta; y está regulada por la insulina, glucagón, glucocorticoides y hormonas tiroideas. La 7-alfa hidroxicolesterol que se formó en la reacción anterior formará el **7-alfa hidroxicolestenona**. Este metabolito puede seguir 2 rutas: seguir en el retículo

endoplásmico y formar 7-alfa-12-alfa dihidroxicolestenona y a partir del cual se formará el ácido cólico (el más abundante de los AB); o pasar al citosol y formar el ácido quenodesoxicólico. Estos son los ácidos biliares primario no conjugados y que son sintetizados por el hombre (Menoscal, 2012 p.267).



ÁCIDOS BILIARES PRIMARIOS	
ácido quenodesoxicólico	
ácido cólico	

Posteriormente, estos dos ácidos biliares primarios se conjugan con 2 aminoácidos llamados glicina y taurina (existiendo una mayor tendencia de alrededor de 3:1 a favor de los conjugados de la glicina), en cuya

reacción desprenden a la Co-A, formando de esta manera, 4 ácidos biliares primarios conjugados, que están ionizados; por lo tanto, se presentan como sales sódicas o potásicas y que son:

ÁCIDOS BILIARES PRIMARIOS CONJUGADOS			
AMINOÁCIDOS		Acido Biliar Primario	Acido Biliar Primario Conjugado
Glicina	+	Quenodesoxicólico	glicoquenodesoxicólico
Glicina	+	cólico	glicocólico
Taurina	+	Quenodesoxicólico	tauroquenodesoxicólico
taurina	+	cólico	taurocólico

De esta manera (conjugados) es que luego pasan a los canalículos biliares, vesícula biliar, colédoco y duodeno, en donde por acción bacteria sufrirán un proceso de desconjugación, sacando del C7 el grupo OH;

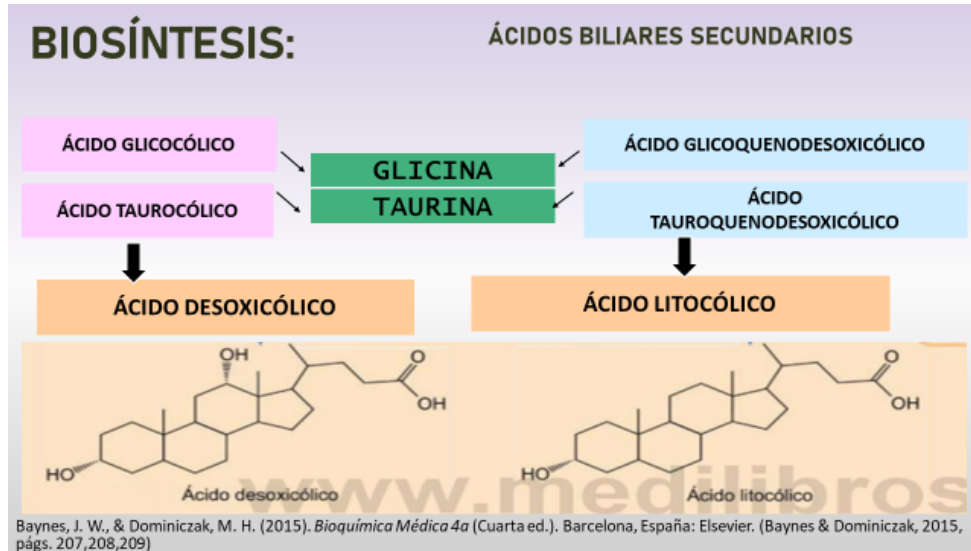
de esta manera, separan a la taurina y a la glicina y se convierten en ácidos biliares secundarios, por la acción de las bacterias intestinales anaerobias principalmente (bacteroides).

ÁCIDOS BILIARES SECUNDARIOS		
glicoquenodesoxicólico	ACCIÓN BACTERIANA	litocólico
tauroquenodesoxicólico		desoxicólico
Taurocólico		
glicocólico		

También se considera como ácidos biliares, a los ácidos ursodesoxicólico (que se lo usa para disolver cálculos de colesterol en la vesícula biliar). Cuando existe mucho

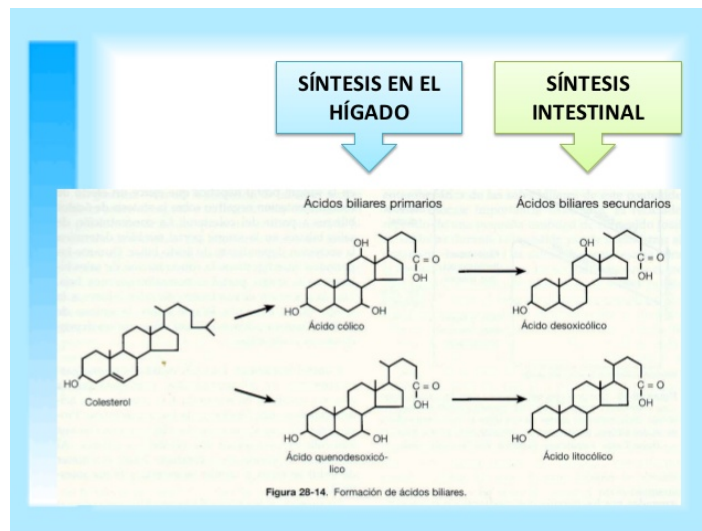
colesterol en la bilis se puede cristalizar o consolidar en la vesícula biliar formando cálculos o litiasis; para ello, se utiliza el ácido biliar ursodesoxicólico (que lo disuelve en

algunos casos), los naturistas también puede tratar quirúrgicamente utilizan plantas como el diente de león, el (colecistectomía). extracto de naranja, el boldo y también se lo



Ambos tipos de ácidos biliares (primarios y secundarios) son anfipáticos, gracias al grupo OH tiene cierta afinidad con el agua y tiene efecto emulsificantes; además, es una

buena vía de eliminación de colesterol, a pesar de que los ácidos biliares son reabsorbidos en un 98% a través del proceso de recirculación enterohepática.



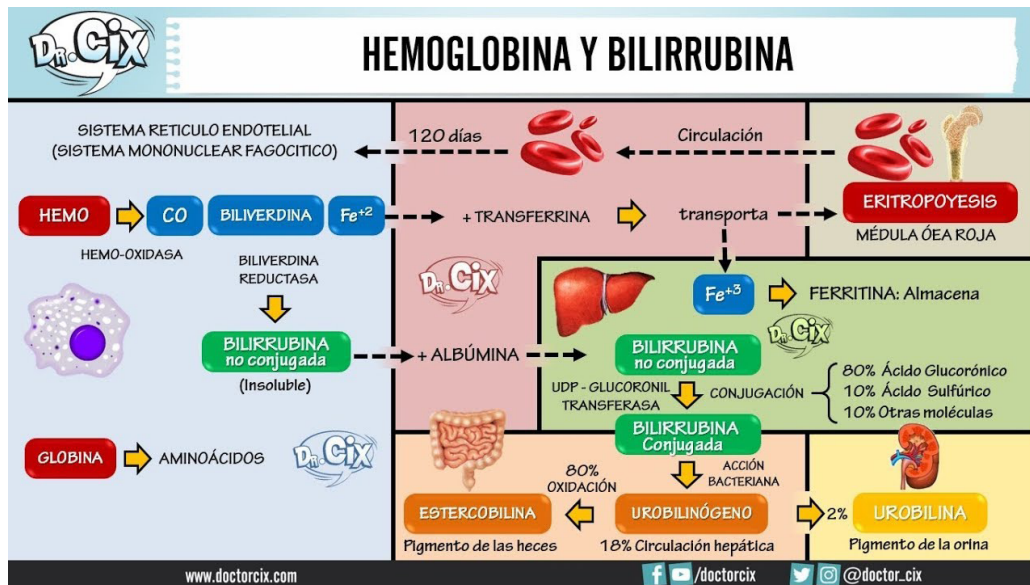
<https://www.google.cl/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fpt.slideshare.net%2Ffarimolina%2Facidosbiliales%2F5&sig=AOvVaw2tTVa5Xm9JdVNryLGhBccF&ust=1598893530487000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQ-jRxpFwoTCNDQxtq0w-sCFQAAAAAdAAAAABA6>

Bilirrubina. – es un producto de excreción que forma parte de la bilis; es una sustancia producto del catabolismo del grupo HEMO de la hemoglobina del eritrocito en un mayor

%. Así, el 80 % del grupo HEMO (protoporfirina + hierro) proviene del hemólisis que se produce en el sistema mononuclear fagocitario (sistema retículo

endotelial) principalmente en el bazo, hígado y médula ósea; un 20% proviene de la eritropoyesis ineficaz en la médula ósea (destrucción de eritrocitos nuevamente

formados), de la rotura de hemoproteína hepáticas como las catalasas, citocromo oxidadas etc.



<https://i.ytimg.com/vi/jsHzPBGJos8/maxresdefault.jpg>

Normalmente, después de los 120 días de vida de los eritrocitos, son destruidos en el bazo principalmente y se libera la hemoglobina que se desprende en sus dos componentes: la globina (que entra al metabolismo de las proteínas) y el grupo HEMO, que por acción de la enzima hemo-oxigenasa forma biliverdina, hierro ferroso (que se transforma en férrico, se une a la transferrina y es llevado a la médula ósea para la síntesis de eritrocitos) y liberación de una mol de CO₂. La biliverdina por acción de la enzima biliverdina reductasa se convierte en bilirrubina no conjugada o indirecta (BNC); esta, sale del macrófago y por ser hidrofóbica (toxica) se une a la albúmina, siendo transportada hasta el hígado; ya, dentro del hepatocito, se une con el ácido glucorónico gracias a la ayuda de la enzima UDP- glucoronil transferasa

formando monoglucoronil de bilirrubina (85%), este proceso se repite otra vez, formando diglucoronil de bilirrubina (15%), tanto el mono como el diglucoronil de bilirrubina son hidrosolubles; luego, por transporte activo pasan a los canalículos biliares intra hepáticos, luego a la vesícula biliar, al duodeno; allí, la bilirrubina es desconjugada, reduciéndose por acción de las bacterias intestinales y transformándose en urobilinógeno (estercobilinógeno). El urobilinógeno en un 80% se oxida en el colon y se convierte en estercobilina, que es la sustancia que le da color a las heces; el otro 20% del urobilinógeno: sufre un proceso de reabsorción en el íleon terminal en un 18%, pasando luego a la circulación portal y al hígado varias veces (circulación entero portal); el otro 2% del urobilinógeno se filtra y se elimina por vía renal, previamente se

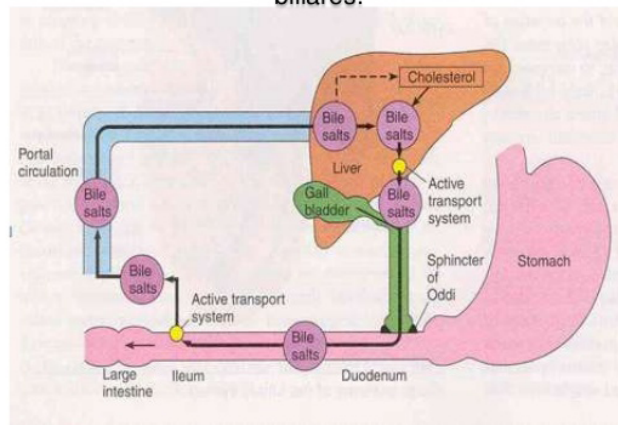
oxida y se transforma en urobilina; que es el pigmento que da el color a la orina.

UROBILINÓGENO O ESTERCOBILINÓGENO (100%)	80%	estercobilina
	20%	Circulación enterohepática 18%
		Urobilina 2%

Circulación enterohepática. – hasta 30g de los ácidos biliares pasan al día (recirculan 7-10 veces al día) desde el colédoco al duodeno, pero solo el 1.5-2% (500-600 mg) se pierden por las heces; el 98% de las sales biliares se reabsorben en el íleo terminal. De este 98% que se reabsorbe, la mitad lo hace por difusión pasiva a nivel del yeyuno

y colon; la otra mitad, lo hace por transporte activo a nivel del íleon terminal; luego, las sales biliares, pasan a la vena porta y son captados por los hepatocitos. De tal manera, que la recirculación enterohepática, explica porque la bilis contiene ácidos primarios y secundarios

Circulación enterohepática de las sales biliares.



<https://image.slidesharecdn.com/secrecionbiliar-140814201013-phapp01/95/secrecion-biliar-15-638.jpg?cb=1431742919>

Estimulo del vaciamiento vesicular. – al igual que la regulación pancreática interviene dos factores:

1.- regulación nerviosa.- dado por el parasimpático con liberación de acetilcolina, que produce contracción leve de la versícula biliar.

2.- regulación hormonal. - después que los alimentos lipídicos, sobre todo, llegan al intestino, la acción pancreática aumenta mucho, en respuesta a la acción de las

hormonas secretina y colecistoquinina.

La secretina es una hormona que está en la mucosa del duodeno en forma inactiva (prosecretina), al entrar el quimo ácido al duodeno (<4.5), la acidez la libera y la activa, pasando por vía sanguínea al páncreas, donde estimula la secreción pancreática de grande cantidad de líquido con alto contenido bicarbonato (sirve para contrarrestar la acidez producida por el quimo en el duodeno y crea un ambiente propicio para que actúen

las enzimas pancreáticas), con muy pocas enzimas, debido a que la secretina no actúa en las células acinares; asimismo, pero en menor intensidad, la secretina estimula la secreción acuosa de bicarbonato por las células epiteliales de los conductillos y conductos biliares y tiene leve efecto sobre la contracción y secreción de la vesícula biliar.

La colecistoquinina.- la presencia de alimento en el duodeno (principalmente lípidos y proteínas) también provoca la secreción de esta 2da hormona; una vez activada y liberada, pasa por vías sanguínea al páncreas, donde estimula las células acinares con la producción de gran cantidad de enzimas digestivas; además, la colecistoquinina también actúa sobre la vesícula biliar, produciendo la contracción rítmica de sus paredes, vaciando su contenido a través del conducto cístico y colédoco, relajando el esfínter de oddi, pasando de esta manera, su contenido bilioso al duodeno para emulsificar las grasas de la dieta principalmente. Por tal razón, se considera el estímulo más potente para el vaciamiento vesicular, a la colecistoquinina; y en segundo plano, al estímulo producido por la

acetilcolina.

Pérdidas de colesterol. – el colesterol se pierde por varias maneras que son:

1. contenido en la bilis. – la bilis contiene alrededor de 1gramo de colesterol libre, de los cuales 500 mg son reabsorbidos por el yeyuno; la otra parte se elimina por las heces.

2. como esteroides neutros. - Se pierde colesterol también de las células descamativas de la mucosa intestinal (también de la piel), llamados esteroides neutros, como el coprostanol (5beta) y coprosterol o colestanol (5alfa), formados en la luz intestinal por acción de las bacterias, por esta vía se pierde < de 50 mg día.

3. como sales biliares. - Los ácidos biliares se reabsorben en el intestino en un 98%; menos, el ácido lito cólico (por su insolubilidad) que representa unos 50 mg; por lo tanto, de los 500 mg que diariamente se sintetizan, se pierde uno 50 mg, que representa el 10% de las sales biliares; Lo que se elimina por las heces, el hígado lo repone, para mantener siempre la cantidad total normal de 3 gramos de ácidos o sales biliares.

Resumen. – El colesterol es un lípido anfipático, presente en los tejidos y plasma en forma libre o combinado con ácidos grasos (esterificado) que es su forma de almacenamiento; son productos de origen animal y el organismo lo sintetiza a partir de la Acetil Co-A. su elevada concentración puede producir su oxidación en la capa interna de los vasos sanguíneos (endotelio) e inflamación de la pared arterial, formando la placa de ateroma que obstruye poco a poco la luz del vaso sanguíneo, dicha placa se puede desprender (trombo) y obstruir letalmente la luz del vaso sanguíneo y producir infarto a nivel del corazón (IAM), a nivel del cerebro (ACV) o en cualquier otra arteria del organismo. de allí, que es necesario una dieta equilibrada, sana y realizarse controles frecuentes de los niveles en sangre del colesterol. Lo mejor es disminuir las grasas saturadas, minimizando la ingesta de alimentos procesados y los alimentos poco saludables (hamburguesas, papa fritas, chatarra etc.).

Fuentes: Exógena o alimentación. - diariamente en una dieta sana equilibrada de un adulto se ingieren entre 500mg de colesterol (contenidos en carnes, lácteos y huevos), **Endógena.** - el organismo humano sintetiza colesterol aproximadamente 2 gramo día, de los cuales más de 1.5 gramos lo sintetiza el hígado, de hecho, la mayoría de las células nucleadas pueden sintetizarlo, pero principalmente lo hace el hígado, intestino, gónadas (ovarios y testículos), corteza suprarrenal, SNC, piel, riñones etc., a partir de la Acetil-Co-A.

Funciones: sirve para la síntesis de membranas citoplasmáticas, en donde representa hasta el 25% del contenido lipídico (de la cantidad de colesterol y fosfolípidos, dependerá, la mayor o menor rigidez), precursor de hormonas suprarrenales (glucocorticoides, mineralocorticoides), hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos), vitamina D, ácidos biliares. **Biosíntesis.** -requiere para su síntesis una fuente de átomos de carbono (acetil-Co-A), una fuente de poder reductor (NADPH) y energía (ATP); de allí, que, para sintetizar una mol de colesterol, se necesite: 18 moles de Acetil Co-A, 36 moles de ATP, y 16 moles de NADPH Su síntesis se realiza por la unión de fragmentos de 2C en forma de acetil Co A, con la formación de: 1.- formación del mevalonato. 2.- formación de las unidades isoprenoides. 3.- formación del escualeno. 4.- formación del lanosterol. 5.- formación del colesterol. **Regulación de la síntesis del colesterol.** - Reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa, limitando la síntesis del colesterol. Una disminución de los receptores LDL, limitando la entrada del colesterol hepático. Un incremento del paso del colesterol y fosfolípidos desde la célula a las apoproteínas A. Un incremento en la tasa de conversión de colesterol a ácidos biliares y su excreción Factores que incrementan la concentración intracelular del colesterol: La principal vía de eliminación del colesterol es la bilis solo o formando parte de las sales biliares que van al intestino a emulsionar las grasas. El 90% de dichas sales son reabsorbidas en el íleon y por la circulación entero portal llegan el hígado unidas por la albúmina. El colesterol puro se elimina a través de la bilis, la mitad se reabsorbe en el yeyuno y el resto se pierde en las heces. Otra forma de eliminarlo es como coprostanol que se produce por la acción bacteriana intestinal sobre el colesterol. Los ácidos biliares son compuestos de naturaleza lipídica, forman parte de la bilis, pertenecen al grupo de los esteroides, derivados del colesterol. Son de producción hepática, el cual forma unos 500 mg por día en el citosol y retículo endoplásmico. Los ácidos biliares forman parte de la bilis, que es un líquido verdoso claro formado por agua, ácido biliares, minerales, colesterol fosfolípidos lecitina; la bilirrubina es el que da el color verdoso a la bilis, es un compuesto derivado del metabolismo de la hemoglobina, cuando los eritrocitos después de sus 120 días de vida son destruidos en el bazo principalmente.

Cuando el colesterol hepático es atacado por la enzima 7-alfa hidroxilasa (que introduce un grupo OH en el C7 del colesterol) más una reducción por el NADPH, lo convierte en el 7-alfa hidroxicolesterol; esta enzima, es regulatoria e inhibida por la cantidad de ácidos biliares primarios. La 7- alfa hidroxicolesterol que se formó en la reacción anterior formará el 7- alfa hidroxicolestonona. Este metabolito puede seguir 2 rutas: seguir en el retículo endoplásmico y formar 7-alfa-12-alfa- dihidroxicolestonona y a partir del cual se formará el ácido cólico (el más abundante de los AB); o pasar al citosol y formar el ácido quenodesoxicólico. Estos son los AB primario no conjugados y que son sintetizados por el hombre. Posteriormente, estos dos ácidos biliares primarios se conjugan con 2 aminoácidos llamados glicina y taurina, en cuya reacción desprenden a la Co-A, formando de esta manera, 4 ácidos biliares conjugados que son: glicoenodesoxicólico, glicocólico, tauroquenodesoxicólico, taurocólico. el colesterol se pierde por varias maneras que son: 1. contenido en la bilis. - bilis contiene alrededor de 1 gramo de colesterol libre, de los cuales 500mg son reabsorbidos por el yeyuno; la otra parte se elimina por las heces. 2. como esteroides neutros. - Se pierde colesterol también de las células descamativas de la mucosa intestinal y de la piel, llamados esteroides neutros, como el coprostanol y coprosterol (colestanol), formados en la luz intestinal por acción de las bacterias, por esta vía se pierde < de 50mg día 2. Como sales biliares. - Los ácidos biliares se reabsorben en el intestino en un 98%; menos, el ácido lito cólico que representa unos 50 mg; por lo tanto, de los 500mg que diariamente se sintetizan, se pierde uno 50mg, que representa el 10% de las sales biliares; De esta manera (conjugados) es que luego pasan a los canalículos biliares, vesícula biliar, colédoco y duodeno, en donde por acción bacteria sufrirán un proceso de desconjugación, sacando del C7 el grupo OH; de esta manera, separan a la taurina y a la glicina y se convierten en ácidos biliares secundarios.

CAPÍTULO 21

Ácidos grasos no saponificables: eicosanoides: prostaglandinas y leucotrienos

BIOQUÍMICA CLÍNICA "LA BIOQUÍMICA QUE LOS ESTUDIANTES DE MEDICINA DEBEN CONOCER"

BIOQUÍMICA
TEMA 21

→

ÁCIDOS GRASOS NO SAPONIFICABLES:
EICOSANOIDES: PROTAGLANDINAS Y
LEUCOTRIENOS



Objetivos de aprendizaje.

Tras leer este capítulo el estudiante debe ser capaz de conocer:

- Que son los eicosanoides, cuáles son sus características generales.
- En que consiste el proceso de la inflamación.
- Biosíntesis de los eicosanoides y activación de la fosfolipasa-A2.
- Que son las prostaglandinas, nomenclatura y síntesis.
- Explique la función de las enzimas ciclooxigenasas (cox-1 y cox-2).
- Como actúan las prostaglandinas en los órganos.
- Que son los leucotrienos y que enzimas participan.
- Biosíntesis de los leucotrienos.
- Que son los leucotrienos peptídicos y no peptídicos.
- Cuál es la importancia clínica de las prostaglandinas y leucotrienos.

Introducción y aplicación clínica. – los Eicosanoides son un grupo de moléculas perteneciente a los lípidos no saponificables (sin ácido grasos); también conocidas como moléculas señalizadoras (se unen a receptores celulares específicos); estas moléculas lipídicas, se originan de la oxidación de los ácidos grasos polinsaturados o esenciales de 20C, que están contenidos en los fosfolípidos de la membrana celular, como el ácido araquidónico; el cual se forma del ácido linoleico de la dieta o simplemente proviene de la dieta; se considera, que se ingieren unos 10 gramos al día, pero solo una parte mínima se convierte en araquidónico a nivel hepático, por alargamiento y desaturación. Se producen, ante una injuria o lesión física (trauma), química (toxina, fármacos) o biológica (bacteria, hongo, parásito, virus etc.); son producidas o sintetizadas por todas las células nucleadas (excepto los eritrocitos), tienen las siguientes **características:** Todas son moléculas de 20C que incluyen a las prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), tromboxano sobre todo al A₂ (TX-A₂), prostaciclina (PGI₂), lipoxinas, lipoxenos, prostaciclina. Los eicosanoides, son un grupo diverso de moléculas similares a la hormonas, muy potentes, son producidas por los tejidos, actúan sobre las mismas células que los producen, por eso se las llaman hormonas locales (efecto autócrino), forman parte de los llamados AUTACOIDES, es decir, que se sintetizan y se liberan localmente, no se almacenan, sus concentraciones sanguíneas son muy bajas, se sintetizan de acuerdo a la demanda, vida media corta (< de 1 minuto),

son degradadas en hígado, riñón y pulmón (Menoscal, A. 2012, p. 241). Son hormonas locales que funcionan por medio de receptores enlazados a proteínas-G, para desencadenar sus efectos bioquímicos (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 200).

Los lactantes que reciben dieta con leche artificial con bajo contenido de grasa y los enfermos que se mantiene durante largo tiempo con nutrición parenteral con bajo contenido de ácidos grasos poliinsaturados, muestran síntomas de deficiencia, como lesiones en la piel y alteración en el transporte de lípidos; situación que pueden prevenirse, por medio de una dieta equilibrada que contenga ácidos grasos esenciales. Así mismo, la alteración en los niveles de estos ácidos poliinsaturados se los observa no solo en dieta hipo grasa; si no también, en la fibrosis quística, acrodermatitis enteropática, en el síndrome hepatorenal, síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Crohn, cirrosis, alcoholismo, síndrome de Reyes etc.

Proceso inflamatorio agudo. - Cuando nuestras células son agredidas, se produce una reacción inflamatoria aguda (minutos, horas, hasta varios días), como mecanismo de defensa, tratando de eliminar al agente agresor. Es un proceso tisular constituido por una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares; o complejos cambios secuenciales en los tejidos, en respuesta a lesiones, que pretende proteger la zona dañada, destruir los gérmenes dañinos y reparar el tejido dañado; acción causada por la inmunidad innata o inespecífica; es decir, aquella inmunidad que actúa por igual, ante

cualquier germen.

Entre las causas tenemos: Agentes biológicos: (parásitos, virus, bacterias y hongos); Agentes o condiciones que producen necrosis de los tejidos afectados (ácido úrico, ADP, ADN); Agentes físicos (radiaciones UV, frío, calor); Agentes químicos (venenos, toxinas); Traumatismos y cuerpos extraños; Alteraciones Vasculares (por ejemplo, isquemia); Alteraciones inmunitarias (hipersensibilidad o las autoinmune). Así, cuando entra un cuerpo extraño a la piel, como por ejemplo una espina; se produce:

1. - una lesión local + gérmenes infecciosos que se introducen.

2.- estas células lesionadas, producen **citoquinas** (moléculas mediadoras que sirven de comunicación entre células); además, también producen otra sustancia llamadas patrones moleculares asociadas al peligro (DAMPS).

3.-Las citoquinas atraen a los **mastocitos** (que siempre están patrullando los tejidos conectivos) que reconocen a las moléculas de DAMPS, que los estimula a producir más citoquinas; y vierten sus gránulos (que contiene histamina, heparina, serotonina, prostaglandinas) con lo que se consigue: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, hiperemia, edema, inflamación y dolor en el sitio de la lesión; es decir, las arterias y venas del sitio se dilatan produciendo congestión, dando los 5 signos de la inflamación: dolor, rubor, calor, tumefacción y pérdida de función; (también intervienen otras células como: los basófilos [gránulos], plaquetas, el endotelio vascular

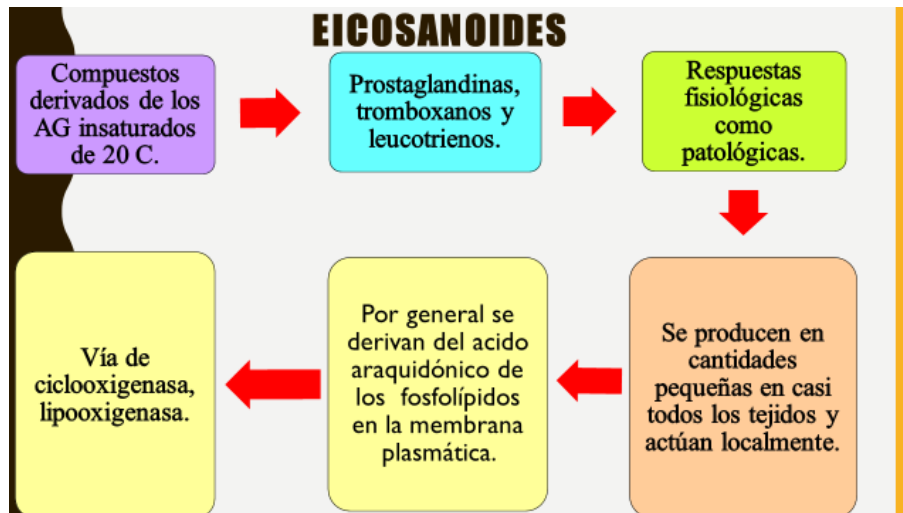
[bradicinina], las proteínas del complemento, el sistema calicreína-cinina, los radicales libres de oxígeno, inmunoglobulinas, óxido nítrico, el factor quimiotáctico de los eosinófilos etc.); con la finalidad, de que existan más células para que actúen y ayuden, que exista nutrientes necesario para la reparación de tejidos y dolor, para que el tejido lesionado entre en reposo.

4.- Por acción de las citoquinas, llegan al sitio de la lesión células fagocíticas como los **neutrófilos y macrófagos** (atravesan la pared de los vasos sanguíneos y pasan a los tejidos por migración, atraídos por mediadores químicos), eliminando gérmenes, células muertas y produciendo material purulento. Los macrófagos tisulares (1ra línea de defensa), neutrófilos (segunda línea de defensa) y proliferación de macrófagos (3ra línea de defensa).

5.- los neutrófilos y macrófagos también producen mediadores de la inflamación como pirógenos (producen fiebre) como la IL-1, prostaglandinas (dolor, inflamación, fiebre etc.).

6.- presentación del antígeno; los macrófagos presentan a los linfocitos T y B los antígenos ingeridos para que produzcan anticuerpos específicos; se trata de un nexo entre la inmunidad innata o inespecífica con la inmunidad adquirida o específica (Eficiencia. 2019).

Los eicosanoides, también intervienen, pero como moduladores de la reacción inflamatoria).



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019

Mediadores de la inflamación. - Estos mediadores, son pequeñas moléculas lipídicas (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxano), aminoácidos modificados (histamina, serotonina) y pequeñas proteínas (citoquinas, factores de crecimiento, interleuquinas...) que representan información específica para las células, que las adquieren a través de receptores de membranas. Así, Los eicosanoides (PG y LT), como moduladores de la reacción inflamatoria, actúan señalando el sitio de la inflamación, activan a los 2do mensajeros e intervienen en muchas respuestas fisiológicas como: producción del dolor, fiebre, en la actividad de las plaquetas, inducción del parto etc. Actuando en el mismo sitio donde se forman, por eso se llaman hormonas locales, no son transportadas hacia otros sitios como ocurre con las verdaderas hormonas. El complemento es un

componente de la respuesta inmunitaria defensiva ante la presencia de microorganismos, está formado por un conjunto de moléculas plasmáticas, su función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y constituye el 15% de la fracción de inmunoglobulinas en el suero.

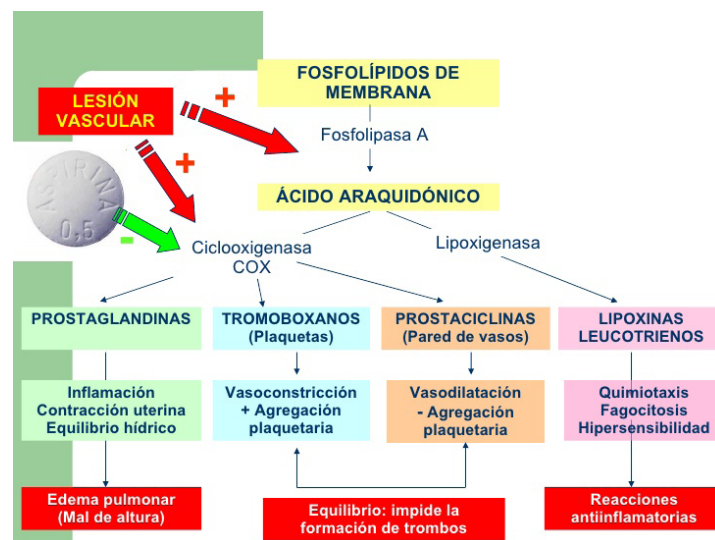
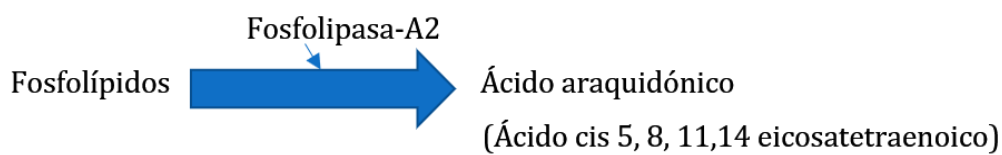
Funciones: los eicosanoides participan en la contracción muscular lisa, regulación del flujo sanguíneo, agregación plaquetaria, regulación de la presión arterial, fiebre, flujo sanguíneo, coagulación sanguínea, parto y reproducción, mediadores para el SNC, en procesos de la inflamación, en la respuesta inflamatoria, mediador del dolor, protección gástrica; se ha demostrado en ratones que las prostaglandinas participan en la diseminación tumoral y metástasis del cáncer del colon etc.

Clasificación:

EICOSANOIDES	
PROSTAGLANDINAS (PG)	LEUCOTRIENOS (LT)
PGD2-PGE1- PGF2, PGI2, TXA2,	LTC4, LTD4, LTE4, LTB4, Lipoxinas, lipoxenos

Biosíntesis de eicosanoides. - cuando se produce una agresión tisular por ejemplo un trauma o golpe en la rodilla (que es súbito), se produce una reacción inflamatoria a los pocos minutos; dentro de las células lesionadas, se produce la activación de la enzima fosfolipasa- A2, la misma que actúa sobre el ácido araquidónico (AA) de los fosfolípidos de las membranas celulares del tejido lesionado, desprendiendo al ácido

araquidónico del glicerol del fosfolípido; posterior a esto, el ácido araquidónico puede ser atacado por dos diferentes tipos de enzimas; así, si lo ataca la enzima ciclooxigenasa (cox) seguirá la ruta de la síntesis de prostaglandinas; si es atacado por las enzimas del grupo de las lipooxigenasas, seguirá la ruta de la síntesis de leucotrienos. De tal manera, que las dos enzimas compiten por el sustrato araquidónico.



<https://image.slidesharecdn.com/lpidosi-1225688543285206-9/95/lpidosi-i-29-728.jpg?cb=1288191512>

Proceso de activación de la enzima fosfolipasa-A2 (PL-A2). -Se inicia con la injuria al tejido (trauma), la bradicinina (primer mensajero) secretada por los tejidos, llega a la MC y se une y activa a dos proteínas de la MC llamada G-alfa-q (Gaq) y G-alfa-i (Gai); cada una de estas dos proteínas activaran a la enzima PL-A2, por vía diferente:

1. vía. - La proteína G-alfa-q en el citoplasma activa a la proteína o enzima

fosfolipasa C beta (PLCB), esta, actúa sobre un fosfolípido de la membrana llamado fosfatidilinositol 2 fosfato o fosfatidilinositol 4-5 bifosfatos (PI2P), liberando de esta manera de la membrana celular dos elementos: al diacilglicerol + inositol 3fosfato (DAG + I3P) o también llamado inositol 1, 4,5 tri fosfato.

A continuación, el diacilglicerol, estimula a la enzima citoplasmática cinasa C (PKC),

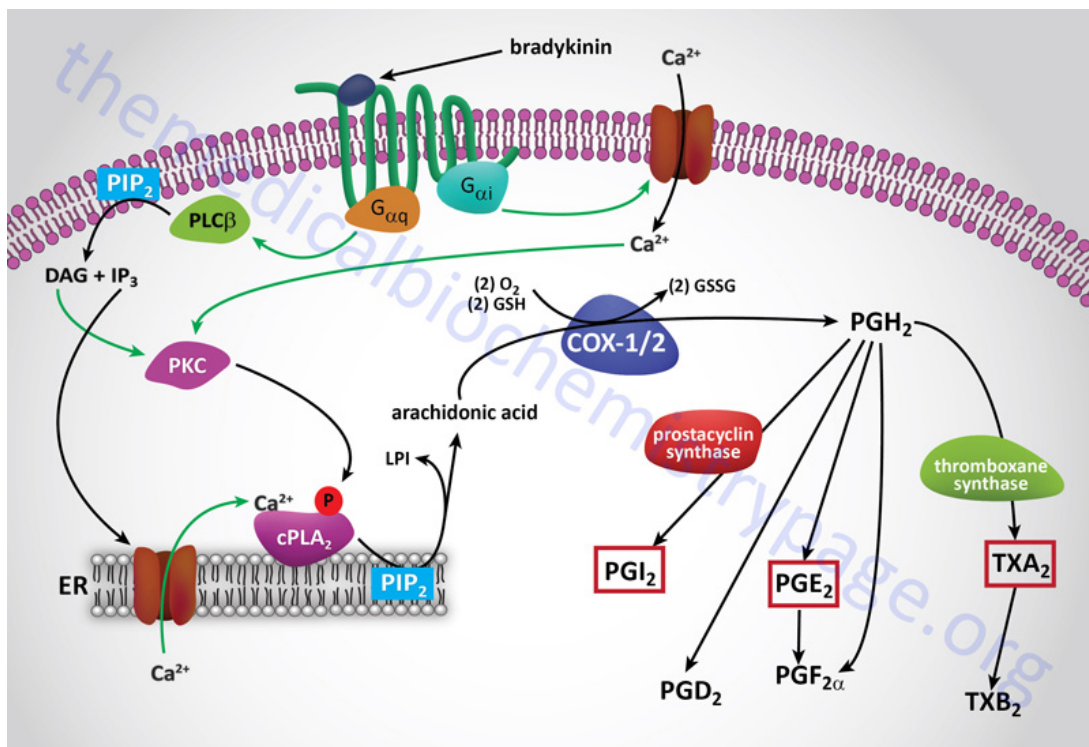
que es la encargada de fosforilar y activar a la enzima fosfolipasa-A2 (que se encuentra en la membrana del retículo endoplásmico); y el inositol 3P por otra parte, ayuda a liberar calcio desde el retículo endoplásmico hacia la enzima PL-A2, con lo cual, ayuda también a activarla.

2. vía. -La otra vía, es activada por la proteína Gai (que, a su vez, fue activada por la bradicinina) estimula a los canales de calcio, permitiendo de esta manera, que, entre calcio desde el espacio extracelular al citoplasma, esto estimula a la enzima PKC, logrando con ello, estimular nuevamente a la enzima PL-A2.

Posteriormente, la PLA2, al actuar sobre otra mol de fosfatidilinositol 2P (PI2P) del retículo endoplásmico, logra libera al citoplasma, por una parte, al ácido araquidónico y por otro lado al ácido

lisofosfoinosílico (LPI). Una vez liberado el ácido araquidónico, puede ser atacado por las enzimas ciclooxigenasas o lipoxigenasas; formando de esta manera, a las diferentes prostaglandinas o los diferentes leucotrienos respectivamente.

La proteína G, también llamada heterotrimérica, cuyo nombre deriva de la guanosina a la cual está adherida; es una proteína de la membrana celular que está compuesta de 3 subunidades llamada G-alfa, G-beta y G-gamma; y que cuando esta inactiva, sus 3 subunidades están junta y la subunidad alfa está unida a una mol de GDP; es su esta activo, la subunidad alfa se separa de las otras 2 subunidades; estas subunidades beta y gamma se unirán con el adenilciclato produciendo 2do mensajeros como el AMPc; además a la subunidad alfa se le une una mol de GTP a cambio de 1mol GDP.



Eicosanoides. Prostaglandinas: <https://youtu.be/Nxx4kl-tnfU>

La enzima fosfolipasa-A2, es activada por la injuria e inhibida por los **corticoides** (betametasona, prednisona, metilprednisolona, triamsinolona etc.); al inhibir a esta enzima, producen inmunosupresión (influyen en la agregación plaquetaria, en la quimiotaxis de neutrófilos, los cuales no llegan al sitio de la inflamación), lo que ayuda a que disminuya la inflamación; también, los corticoides inhiben al factor NF-KB (factor nuclear kappa beta) que interviene en la respuesta inflamatoria e induce a los linfocitos T, para que vayan a combatir cualquier infección y/o inflamación; además, este factor induce o activa a la COX-1. Los corticoides logran bloquear al NF-KB gracias a que inducen o activan al factor IKB (molécula que inhibe a la NFKB); por lo tanto, esta reacción disminuye la actividad de la COX-1; disminuyendo de esta manera, la producción de prostaglandinas y tromboxano-A2.

Prostaglandinas o ácido protanoídes.

– las prostaglandinas son un conjunto de sustancias de carácter lipídico, tiene una estructura cíclica, que participan en la inflamación para combatir la infección, contiene un anillo ciclo pentano y un grupo hidroxilo (OH) en el C11 y C15; son ácidos grasos insaturados di-oxigenados;

Las prostaglandinas, son cadenas de 20 átomos de carbonos, con uno, dos o tres dobles enlaces; y del número y posición de estos dobles enlaces, dependerá la función de cada una de estas PGs.

Son sustancias proinflamatorias, intervienen en la inducción del sueño, percepción del dolor, regulan la coagulación

sanguínea, parto y reproducción (relajación y estiramiento de músculos uterino), contracción de músculo liso, digestión, protección gástrica, en la maduración del folículo ovárico (anticonceptivos naturales), en enfermedades prostática, asma bronquial, ovulación, artritis, enfermedades renales etc. Por lo tanto, sus usos potenciales terapéuticos son: prevención de la concepción, inhibición del trabajo del parto al término, terminación del embarazo, prevención de úlceras gástricas, control de la inflamación, control de presión arterial, alivio del asma y de la congestión nasal etc. (Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. 2009, p. 202).

Nomenclatura. - Se las denomina con las letras mayúsculas PG, luego una letra (A, B, C, D, E, ETC.) y con subíndices numéricos que indican el número de doble enlace, por ejemplo, PGE 2, que deriva del araquidonato, los otros dobles enlaces de este precursor se pierden al formar el anillo de 5 eslabones; Las diferentes prostaglandinas se diferencian solamente por pequeños cambios en la metilación u oxidación de sus cadenas carbonadas (Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. 2008, p. 643).

Las PG se las clasifican de acuerdo al número de doble enlace:

PG con un solo doble enlace (PG1) Proceden del ácido linoleico.

PG con dos dobles enlaces (PG2) Proceden del ácido araquidónico, son las más abundantes.

PG con tres dobles enlaces (PG3) Proceden del ácido alfa-linolénico (Menoscal, A. 2012, p. 242)

Son múltiples los estímulos para la síntesis

y secreción de las PGs, así tenemos: hipoxia, la acetilcolina, histamina, catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), bradiginina. Angiotensina II. Una vez sintetizadas, inician su acción local, produciendo importantes cambios funcionales, para ser rápidamente inactivadas a nivel pulmonar.

La **PGE1** es un vasodilatador al igual que la prostaciclina, pero no produce disminución de la agregación plaquetaria; el alprostadil es un medicamento que ayuda a disminuir el tono vascular, sobre todo, se lo utiliza para mantener el conducto arterioso de modo permanente abierto (la indometacina lo cierra) y también se lo usa en la disfunción eréctil. La **PGE2** y la **PGF2alfa**, ambas actúan aumentando el tono uterino, el medicamento **dinoprostona**, es un análogo de la PGE2, aumenta el tono vascular, se lo utiliza para la labor del parto e induce al parto y el **carboprost**, contiene PGF2a, tiene el mismo efecto que la dinoprostona.

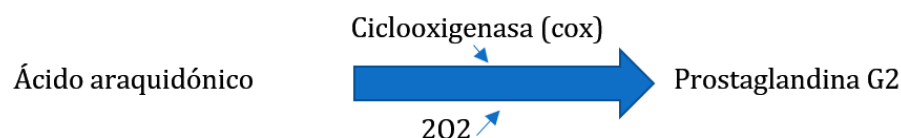
Tromboxano. - se sintetizan en las plaquetas; de tal manera, que, en caso de hemorragia, produce vasoconstricción y agregación plaquetaria, para que coagule y deje de sangrar. ¿Por ejemplo, si existiera un sangrado nasal profuso (epistaxis) ¿que se tiene que producir, desde el punto de vista bioquímico, para que el sangrado disminuya o pare?; por otra parte, si un paciente ha

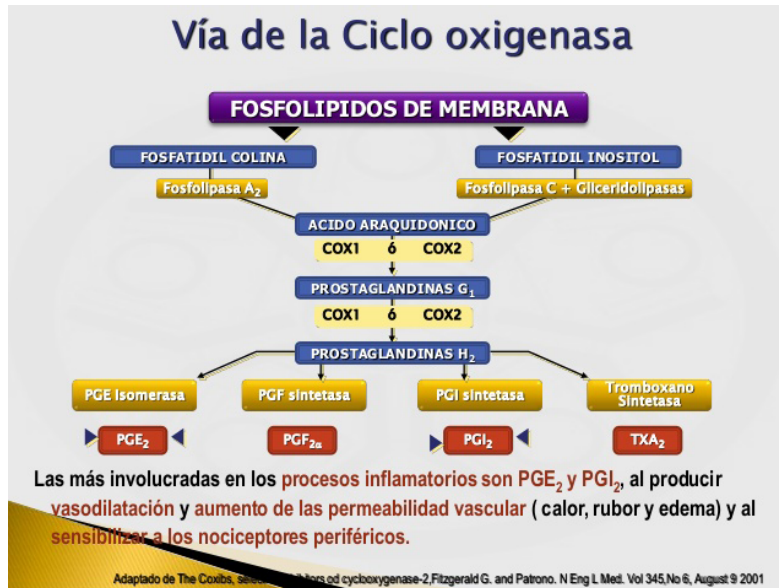
sufrido un ACV isquémico o trombótico; y para prevenir nuevos episodios de trombosis, damos ácido acetilsalicílico (aspirina) que tiene efecto contrario al del tromboxano-A2, de estos existe varios, pero el más representativo o conocido es el tromboxano-A2, derivado del ácido araquidónico con una estructura que contiene un éter cíclico o epóxido.

Prostaciclina (PGI2). -se producen en el endotelio vascular, son potentes inhibidores de la agregación plaquetaria, disminuye el tono vascular, produciendo vasodilatación; siendo, por lo tanto, antagonista o inhibidores fisiológicos del tromboxanos-A2 (Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. 2008, p. 643).

Aquí, encontramos el medicamento **epoprostanol**, fue el primer medicamento que se utilizó para la hipertensión pulmonar, actualmente se utiliza el sildenafilo.

Biosíntesis. -Esta ruta biosintética se realiza cuando el ácido araquidónico es atacado por la enzima ciclooxigenasa (cox) + la introducción de 2 moles de O₂, formando de esta manera, a la prostaglandina G2 (este paso puede ser inhibido por los AINES no selectivos como la aspirina, ibuprofeno, indometacina etc., al competir por el araquidónico, produciendo irritación gástrica

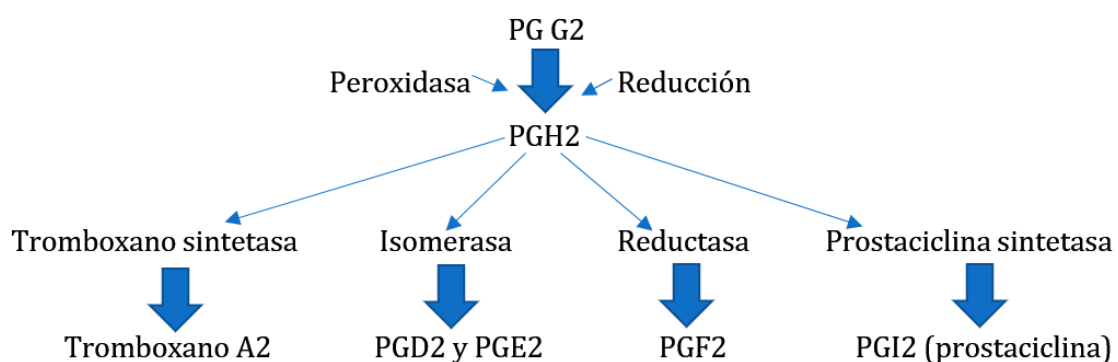




<https://image.slidesharecdn.com/ciclooxigenasa-140303030249-phpapp01/95/ciclooxigenasa-9-638.jpg?cb=1393815861>

luego la PG G₂, es sometida a una reacción de hidroxidación (peroxidasa), mediante la reducción de dos electrones en el grupo 15-hidroperóxido, pasando a un grupo 15-hidroxilo, dando lugar a la formación de una forma muy inestable de PG, llamada PGH₂; posteriormente la prostaglandina H₂ reacciona con varias enzimas, formando de esta manera, varias moléculas, así tenemos:

Cuando la PGH₂ reacciona con la enzima tromboxano sintetasa forma tromboxano A₂,
 Cuando reacciona con la enzima endoperóxido isomerasa forma PGD₂ y PGE₂,
 Cuando reacciona con la enzima endoperóxido reductasa forma PGF₂,
 Cuando reacciona con la enzima prostaciclina sintetasa forma PGI₂ o prostaciclina.



Enzima ciclooxigenasa (cox), este tipo de enzimas pueden funcionar como ciclooxigenasa o como peroxidasa; existen de 2 tipos o dos isoformas (isoenzimas):

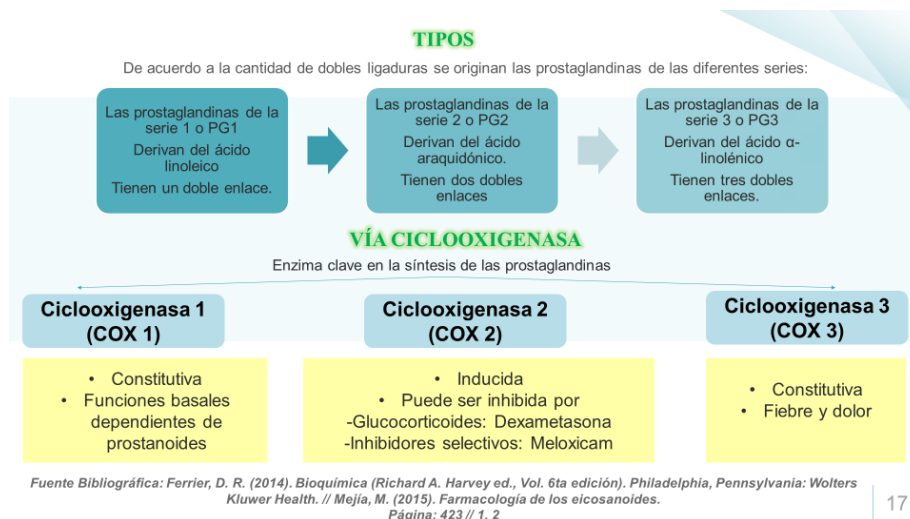
COX-1 que es constitutiva (presente en

condiciones normales en todas las células y tejidos, principalmente en: mucosa gástrica, plaquetas, endotelio vascular, riñón etc., excepto en los eritrocitos. Es beneficiosa y protectora; esta enzima, no necesita

inducción o activación por ninguna citoquina proinflamatorias, porque es constitutiva. Sirven para que se sintetizen las PG y regulen su actividad.

COX-2, esta es inducible y dañina; es decir, está presente solo en casos patológicos; por lo tanto, necesita ser inducida por citoquinas como la IL2BETA. Esta, se expresa principalmente en macrófagos, monocitos activados por el factor activador de plaquetas, interleuquina-1, en las células de musculo liso, células endoteliales, epiteliales y neuronas. Existen medicamentos

antiinflamatorios no esteroideos (AINES) llamados no selectivos (ácido acetilsalicílico, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco etc.); es decir, que bloquean a la enzima COX-1 y COX-2 simultáneamente. Pero existen medicamente que si bloquean selectivamente solo a la COX-2, como el celecoxib, lográndose varios beneficios; pero al solo bloquear la COX-2, no influye en la actividad del tromboxano-A₂; por esta razón, aumenta la agregación plaquetaria y el riesgo de producir de trombosis, ACV, IAM etc.



Las acciones biológicas de las prostaglandinas. - así tenemos:

Riñón y presión arterial. - aquí encontramos a la PGs I y la PGE, producen un efecto vasodilatador, aumenta el flujo sanguíneo renal, con el aumento de eliminación de sodio y agua por la orina con liberación de renina.

Apara reproductor femenino. - aquí encontramos a la PGs E y la PGs F, participan de la ovulación, menstruación y en el trabajo del parto, en la dismenorrea, estimula la síntesis de estrógenos e inhiben la de progesterona.



Katzung, B. G. (2016). *Farmacología básica y clínica* (13 ed. Pag 320-322). New York, EEUU: McGraw-Hill

Estómago. - aquí encontramos a la PGs I y la PGE, tienen un efecto cito protector sobre la mucosa gástrica; efecto que se lo obtiene, al producir vasodilatación + aumento el flujo sanguíneo, aumento de la secreción de moco y de bicarbonato (HCO₃).

Pulmón. - aquí encontramos a la PGE,

cuyo efecto es producir aumento del flujo sanguíneo y broncodilatación; mientras que otras PGs como la D y F, tienen efecto contrario; es decir, broncoconstricción.

Dolor e inflamación. - todas las PGs, son productora de dolor, hipertermia y edema en sitio de la lesión.



Katzung, B. G. (2016). *Farmacología básica y clínica* (13 ed. Pag 320-322).

Fiebre. - aquí encontramos a la PGs E y la PGF; esta PGs, al estimular en centro regulador de la temperatura corporal (hipotálamo) provocan fiebre; de allí, que el paracetamol al bloquear su síntesis a nivel central quita la fiebre.

Coagulación sanguínea. - aquí encontramos a la PGs I₂ o prostaciclina producido por el endotelio vascular, tiene

efecto vasodilatador, antiagregante plaquetario, todo lo contrario, ocurre con el efecto del tromboxano-A₂, que es producido por las plaquetas.

Las prostaglandinas, tienen una vida media muy corta (<de 1 minuto), poco después de su liberación, son captadas rápidamente por la células pulmonares principalmente e inactivadas; bien por

oxidación del grupo hidroxilo del C15 o bien por beta oxidación a partir el extremo carboxílico de la cadena, por acción de la enzima 15-hidroprostaglandina deshidrogenasa; cuando de bloquea a esta enzima con indometacina, se prolonga la vida de la PG (Menoscal, A. 2012, pp. 246-247).

Leucotrienos. - son moléculas de estructura lineales no cíclica, que se forman a partir del ácido araquidónico en los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos y monocitos), mastocitos, plaquetas y macrófagos a partir de la vía de la

lipooxigenasa en respuesta a estímulos inmunitarios; existen 3 tipos de enzimas lipooxigenasas (5-12-15), pero solo la 5 tiene la capacidad de formar leucotrienos. La palabra leucotrienos viene del vocablo leuco: leucocitos y trienos: tres dobles enlaces (mínimo). Los leucotrienos son moléculas quimiotácticas que atraen células del sistema inmunitario (linfocitos) al tejido dañado, inducen a la vasoconstricción, broncoconstricción y a la alergia-anafilaxia. Por lo tanto, la principal función de los leucotrienos es ser un potente quimiotáctico.



Se los clasifican de acuerdo con el número de dobles ligaduras y del ácido graso esencial del cual proviene:

- 1.- corresponde a los LTs 3, que proviene del ácido linoleico
- 2.- corresponden a los LTs 4 y se originan de ácido araquidónico
- 3.- corresponden a los LTs 5, que se originan del ácido graso esencial alfa linolénico (Menoscal. 2012, p 251).

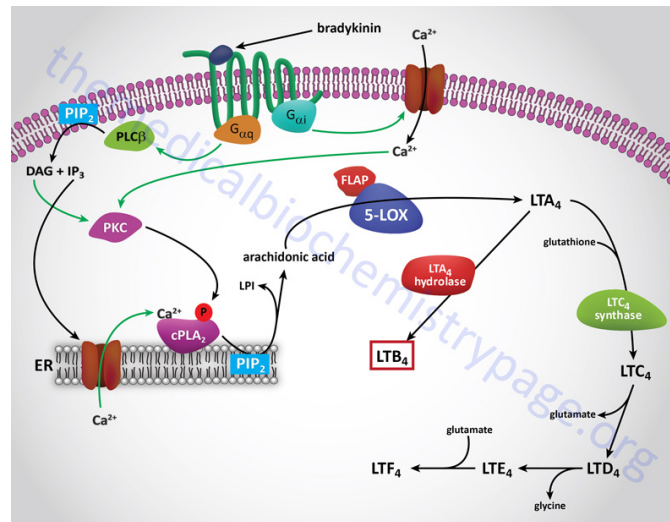
Enzimas lipooxigenasa. - esta familia lipooxigenasas, se diferencian por la posición del doble enlace de la molécula del ácido

araquidónico en la que se produce el primer ataque del oxígeno; ya sea en el carbono 5, 12 o 15. De allí, que los leucotrienos más importantes en el ser humano son los relacionados con la 5-lipooxigenasa, implicados en procesos inflamatorios (Devlin, T. (2004, p. 771).

Síntesis. - Esta ruta biosintética se produce, cuando el ácido araquidónico es atacado por la enzima citoplasmática 5-lipooxigenasa + Calcio y ATP, que se encarga de introducir el O₂ al ácido araquidónico en su C5, para producir el ácido 5-hidroperoxi eicosatetraenoico (5-HPETE),

sustancia muy inestable. La enzima 5-lipooxigenasa, previamente deberá ser activada por la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP); además, también la activan, el Ca⁺, ATP, fosfatidilcolina,

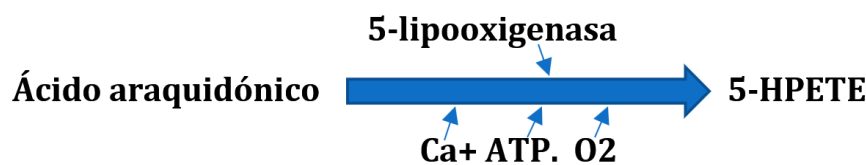
hidroperóxidos lipídicos, fosforilaciones etc., puede ser inhibida por el medicamento zileuton, inhibiendo de esta manera, la producción de leucotrienos en paciente asmáticos.



Eicosanoides. Prostaglandinas: <https://youtu.be/Nxx4kl-tnfU>.

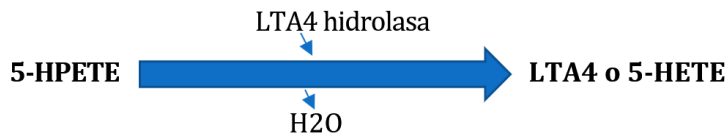
En los basófilos, polimorfos nucleares, macrófagos, mastocitos y cualquier órgano que desarrolle un proceso inflamatorio, el principal producto de la lipooxigenasa será el 5-HPETE. En las plaquetas, célula de los islotes pancreáticos, musculo liso vascular y células glomerulares, predomina el 12-HPETE. En cambio, el 15-HPETE, es el principal producto de la lipooxigenasa en

los reticulocitos, eosinófilos, linfocitos-T y células epiteliales de la tráquea. Tanto la 5, como la 12 y 15 lipooxigenasa, son enzimas citoplasmáticas principalmente; de allí, que dependiendo del estímulo o señal específico que reciba la célula, se determina el tipo de producto de la lipooxigenasa sintetizado en la célula (Devlin, T. (2004, pp. 771-772).



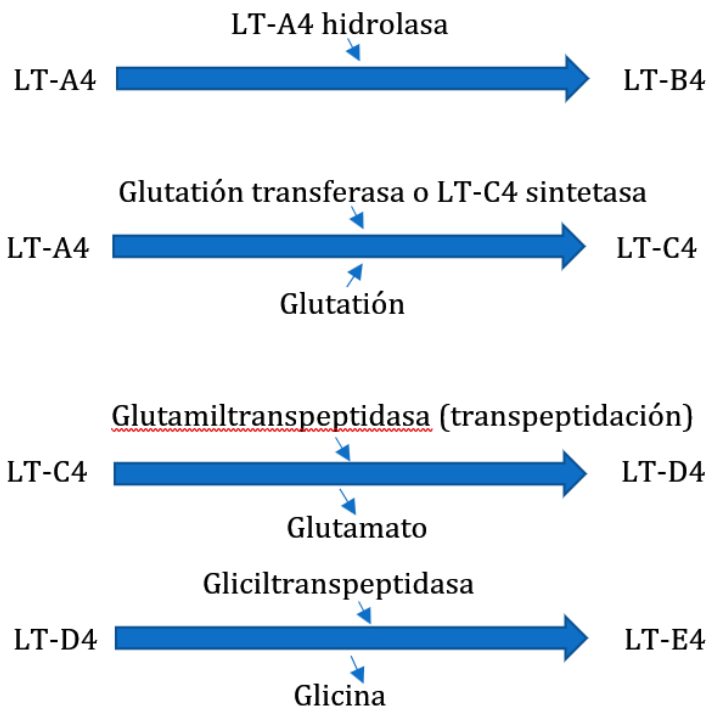
Luego el 5-HPETE por acción de la enzima LTA₄ hidrolasa, con la salida de un mol de agua (deshidratación), van a producir el primer leucotrieno, que es el LTA₄ el cual tiene una corta vida y su función es dar vida a los otros LTs: B₄-C₄-D₄-E₄. El 5-HPETE, por

una ruta alterna puede producir los hidroxiácidos o 5-HETE (ácido hidroeicosatetraenoico), sustancia muy estable que tiene acción quimiotáctica para los leucocitos polimorfonucleares.



El LT-A4 se transforma por acción de la enzima LT-A4 hidrolasa (hidrólisis) en LT-B4, el cual es un poderoso agente quimiotáctico para los polimorfos nucleares. El LT-A4 se transforma en LT-C4 por adición del glutatión, por acción de la enzima glutatión transferasa o LT-C4 sintetasa. El LT-C4 se transforma en

LT-D4 por acción de la enzima glutamiltranspeptidasa (transpeptidación) con la eliminación del glutamato. El LT-D4 se transforma en LT-E4 por acción de la enzima gliciltranspeptidasa, con la salida de un mol de glicina (transpeptidación).



Estos 3 leucotrienos, LTC4, LTD4 y LTE4, producen broncoconstricción con exacerbación del cuadro bronquial, formando parte del sistema de reacción lenta de anafilaxia (SRL-A), que constituye una reacción alérgica muy grave con broncoconstricción; pueden ser bloqueados con ciertos medicamentos, como el monte lukast y el zafir lukast. El LT-B4 aumenta la quimiotaxis de neutrófilos, pasando desde el vaso sanguíneo al sitio de la inflamación.

El LT-B4.- actúan como mediadores de la quimiotaxis, estimulan a la adenilato ciclasa e induce en los leucocitos polimorfonucleares la desgranulación y la liberación de las enzimas hidrolíticas lisosómicas, también promueve la adhesión entre los neutrófilos y las células endoteliales y finalmente, ejerce una función inmunosupresora al inhibir a las células CD4, dando lugar a la proliferación de las células supresoras CD8.

El LT-C4 y LT-D4.- son agentes humorales

que producen o promueven a la contracción del músculo liso la constricción de tráquea, bronquios e intestino, aumentando la permeabilidad capilar, produciendo edema.

Ahora, hay que ver cómo podemos lograr disminuir la producción de cada uno de estos derivados del ácido araquidónico y así poder controlar las consecuencias de la inflamación en los tejidos; así tenemos: al zileuton, inhibe toda la vía de la 5-lipooxigenasa y por lo tanto, bloquea la síntesis de los 4 tipos de leucotrienos; tenemos a los antagonistas de los receptores de LTs, los cuales se unen a los receptores de LTs en la membrana celular y bloquean el efecto de los LTs, dentro de este grupo encontramos al montelukast y al zafirlukast, que inhiben a los LTs C, D y E, que son los que producen bronco constricción, siendo utilizado lógicamente para el tratamiento del asma y patologías atópicas- alérgicas.

Las deficiencias congénitas de lipooxigenasas causan enfermedades; así, el 40% de pacientes con trastorno mieloproliferativo, presentan reducción de la actividad de la lipooxigenasa plaquetaria y un aumento en la síntesis del tromboxano, con defecto de respuesta de los neutrófilos a los complejos inmunitarios y a los factores de activación plaquetaria, apoyando la idea de que los leucotrienos, juegan un gran papel en la respuesta inflamatoria (Baynes, J., Dominiczak, M. 2011, p. 566).

El tiempo de permanencia de los

leucotrienos en el cuerpo es de unas 4 horas. La omega oxidación y la beta oxidación de la cadena de ácidos grasos, son responsables de la inactividad y degradación de los LT-B4 y LT-E, reacción realizada en la mitocondria y en los peroxisomas.

Aún queda por establecer, si dietas de aceite de pescado rica en ácidos grasos poliinsaturados son útiles en los tratamientos de enfermedades alérgicas y autoinmune. Al respecto, es muy activa la investigación sobre el uso terapéutico de inhibidores de la lipooxigenasa, ciclooxigenasa y de inhibidores y agonistas de los leucotrienos, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como el asma bronquial, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa (Devlin, T. (2004, pp. 771-774).

Clasificación. -Los leucotrienos de acuerdo con su composición química se clasifican en peptídico y no peptídicos:

Leucotrienos peptídicos o cisteinil-leucotrienos (CIS-LT). -contienen en su composición al aminoácido cisteína; así, tenemos a los CIS-LT C4, D4 y E4, sintetizados en el pulmón (células constitutivas) como son los macrófagos alveolares, mastocitos y eosinófilos pulmonares. En general estos CIS-LT, producen contracción de la musculatura lisa vascular y bronquial (C4 y D4 son más potentes); además, interviene en los procesos alérgicos, aumentando la respuesta inflamatoria, con el aumento de la atracción y migración de leucocitos.



Leucotrienos no peptídicos. - son leucotrienos producidos por el neutrófilo; en este grupo encontramos a los LT-A4 y al LT-B4. Tienen efecto quimiotáctico muy potentes sobre los neutrófilos y eosinófilos; interviniendo de esta manera, en la activación y adhesión de leucocitos en el endotelio vascular. Por tal razón, no intervienen en los procesos alérgicos ni inflamatorios.

Lipoxinas (LX). - son tetraenos, que surgen de los leucocitos y se generan por más de una enzima lipooxigenasa. Se forman cuando el ácido araquidónico es atacado primero por la enzima 12-lipooxigenasa y después por la 5-lipooxigenasa. Existen

lipoxinas A y B; actúan como moléculas proinflamatorias, aumentando los radicales libre de oxígeno y aumentando la liberación de enzimas lisosomales. Algunas lipoxinas tienen efectos opuestos a los leucotrienos.

Lipoxenos. - se generan del ácido araquidónico, cuando es atacado primero por la enzima 15-lipooxigenasa y luego por la 5-lipooxigenasa, existen lipoxenos A y B; son inhibidores de la reacción inflamatoria, inhiben el reclutamiento de leucocitos y los componentes de la inflamación; es decir, cumplen funciones contrarias al de los leucotrienos y su acción de muy corta o fugaz (Menoscal. 2012, pp. 255-256)



Cortesía: Estudiantes de Medicina-Bioquímica-ULEAM. 2019.

Resumen. – son un grupo de moléculas perteneciente a los lípidos no saponificables (sin ácido grasos); también conocidas como moléculas señalizadoras (se unen a receptores celulares específicos); estas moléculas lipídicas, se originan de la oxidación de los ácidos grasos polinsaturados o esenciales de 20C, que están contenidos en los fosfolípidos de la membrana celular, como el ácido araquidónico; funciones: los eicosanoides participan en la contracción muscular lisa, regulación del flujo sanguíneo, agregación plaquetaria, regulación de la presión arterial, fiebre, flujo sanguíneo, coagulación sanguínea, parto y reproducción, mediadores para el SNC, en procesos de la inflamación, en la respuesta inflamatoria, mediados del dolor, protección gástrica; de ha demostrado en ratones que las prostaglandinas participan en la diseminación tumoral y metástasis del cáncer del colon etc.

Biosíntesis de eicosanoides. - cuando se produce una agresión tisular por ejemplo un trauma o golpe en la rodilla (que es súbito), se produce una reacción inflamatoria a los pocos minutos; dentro de las células lesionadas, se produce la activación de la enzima fosfolipasa- A2, la misma que actúa sobre el ácido araquidónico (AA) de los fosfolípidos de las membranas celulares del tejido lesionado, desprendiendo al ácido araquidónico del glicerol del fosfolípido; posterior a esto, el ácido araquidónico puede ser atacado por dos diferentes tipos de enzimas; así, si lo ataca la enzima ciclooxigenasa (cox) seguirá la ruta de la síntesis de leucotrienos; si es atacado por las enzimas del grupo de las lipooxigenasas, seguirá la ruta de la síntesis de leucotrienos. De tal manera, que las dos enzimas compiten por el sustrato araquidónico.

Prostaglandinas o ácido protanoides. – las prostaglandinas son un conjunto de sustancias de carácter lipídico, tiene una estructura cíclica, que participan en la inflamación para combatir la infección, contiene un anillo ciclo pentano y un grupo hidroxilo (OH) en el C11 y C15; son ácidos grasos insaturados di-oxigenados; Biosíntesis. -Esta ruta biosintética se realiza cuando el ácido araquidónico es atacado por la enzima ciclooxigenasa (cox) + la introducción de 2 moles de O₂, formando de esta manera, a la prostaglandina G2 (este paso puede ser inhibido por los AINES no selectivos como la aspirina, ibuprofeno, indometacina etc., al competir por el araquidónico, produciendo irritación gástrica, luego la PG G2, es sometida a una reacción de hidropoxidación (peroxidasa), mediante la reducción de dos electrones en el grupo 15-hidroperóxido, pasando a un grupo 15-hidroxilo, dando lugar a la formación de una forma muy inestable de PG, llamada PGH₂; posteriormente la prostaglandina H₂ reacciona con varias enzimas, formando de esta manera, varias moléculas, así tenemos: cuando la PGH₂ reacciona con la enzima tromboxano sintetasa forma tromboxano A₂, cuando reacciona con la enzima endoperóxido isomerasa forma PGD₂ y PGE₂, cuando reacciona con la enzima endoperóxido reductasa forma PGF₂, cuando reacciona con la enzima prostaciclina sintetasa forma PGI₂ o prostaciclina.

Leucotrienos. – son moléculas de estructura lineales no cíclica, que se forman a partir del ácido araquidónico en los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos y monocitos), mastocitos, plaquetas y macrófagos, a partir de la vía de la lipooxigenasa en respuesta a estímulos inmunitarios; existen 3 tipos de enzimas lipoxigenasas (5-12-15), pero solo la 5 tiene la capacidad de formar leucotrienos. La palabra leucotrienos, viene del vocablo leuco: leucocitos y trienos = tres dobles enlaces (mínimo). Los leucotrienos son moléculas químio tácticas que atraen células del sistema inmunitario (linfocitos) al tejido dañado, inducen a la vasoconstricción, broncoconstricción y a la alergia-anafilaxia. Por lo tanto, la principal función de los leucotrienos, es ser un potente quimiotáctico. Síntesis. - Esta ruta biosintética se produce, cuando el ácido araquidónico es atacado por la enzima citoplasmática 5-lipooxigenasa + Calcio y ATP, que se encarga de introducir el O₂ al ácido araquidónico en su C5, para producir el ácido 5-hidroperoxi eicosatetraenoico (5-HPETE), sustancia muy inestable. La enzima 5- lipooxigenasa, previamente deberá ser activada por la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP); además, también la activan, el Ca⁺, ATP, fosfatidilcolina, hidroperóxidos lipídicos, fosforilaciones etc., puede ser inhibida por el medicamento zileuton, inhibiendo de esta manera, la producción de leucotrienos en paciente asmáticos.

En los basófilos, polimorfos nucleares, macrófagos, mastocitos y cualquier órgano que desarrolle un proceso inflamatorio, el principal producto de la lipooxigenasa será el 5-HPETE. En las plaquetas, célula de los islotes pancreáticos, musculo liso vascular y células glomerulares, predomina el 12-HPETE. En cambio, el 15-HPETE, es el principal producto de la lipooxigenasa en los reticulocitos, eosinófilos, linfocitos-T y células epiteliales de la tráquea. Tanto la 5, como la 12 y 15 lipooxigenasa, son enzimas citoplasmáticas principalmente; de allí, que dependiendo del estímulo o señal específico que reciba la célula, se determina el tipo de producto de la lipooxigenasa sintetizado en la célula

BIBLIOGRAFÍA

- Alberts, B., y et al. (1996). *Biología Molecular de la Célula: Transporte de moléculas pequeñas a través de la membrana y base iónica de la excitabilidad de la membrana*. 3edición. España. Omega.
- Amir 2. (2015). *Textbook Medina Interna*. España. Marbán
- Apuntes Médicos (2016). *Carbohidratos*. Ecuador. Universidad Central del Ecuador
- Arias, Z. (2011). *Enzimas: características de las enzimas*. Recuperado de: <http://enzimaszagan.blogspot.com/2011/04/caracteristicas-de-las-enzimas.html>
- Ávila, A. (2012). *Glucólisis: Metabolismo de la Glucosa*. Corporación Universitaria Iberoamericana. Recuperado de: https://issuu.com/biochemistry/docs/presentaci_n_gluc_lisis_andres_avila_jimenez
- Baynes, J., Dominiczak, M. (2011). *Bioquímica Médica*. Tercera edición. España. Elsevier.
- Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. (2008). *Bioquímica*. Sexta Edición. España. Reverté.
- Cañadas, D. (2019). *Diferencia ente grasa parda y grasa blanca*. Recuperado de: <https://www.salud.mapfre.es/enfermedades/reportajes-enfermedades/diferencias-entre-grasa-blanca-y-grasa-parda/>
- Cardellá, L., y Hernández, R. (2014). *Bioquímica Médica*. Tomo 1: *Biomoléculas*. España: Autor
- Cardellá, L., y Hernández, R. (2014). *Bioquímica Médica*. Tomo 2: *Componentes Celulares y su Regulación*. España: Autor
- Cardellá, L., y Hernández, R. (2014). *Bioquímica Médica*. Tomo 3: *Metabolismo Intermedio y su Regulación*. España: Autor
- Champe, P., Harvey, R., y Ferrier, D. (2005). *Bioquímica ilustrada*. 3edición. Brasil. Arned.
- Ciencias Básicas en Odontología (2015). *Generalidades del Metabolismo Intermedio*. Recuperado de: shorturl.at/lyR35
- Colmenares. (2018). *Bioquímica de Pastor*. Recuperado de: www.bioquimicadepastor.com
- Cooper, G. (2007). *La Célula*. España. Marbán.
- Cpech. (2014). *Biología: Ciencia Plan Común*. Chile. Quadgraphics.
- Díaz, O. (2015). *Tema 4: Hidratos de Carbonos*. Recuperado de: https://issuu.com/osvaldo_df/docs/tema_n__4_hidratos_de_carbono
- Devlin, T. (2004). *Bioquímica*. España. Reverté.
- Eficiencia. (2017). *Cadena Respiratoria y Fosforilación Oxidativa*. Recuperado de: <https://youtu.be/0qOpR4L2JGI>
- Eficiencia. (2016). *Enzimas: regulación enzimática*. Recuperado de: https://youtu.be/_g3wm3_dABk
- Eficiencia. (2014). *Glúcidos: introducción, tipos y funciones*. Recuperado de: <https://youtu.be/6BI2P2RlxEI>
- Eficiencia. (2017). *Glucógeno Síntesis:*

- Glucógeno Sintasa, Enzima Ramificante, Glucogenina. Recuperado de: https://youtu.be/F_8xi9tfXCE
- Eficiencia. (2015). Glucólisis: reacciones enzimáticas paso a paso: Recuperado de: <https://youtu.be/LYAXQzvnLCA>
- Eficiencia. (2015). Introducción al Metabolismo Intermedio. Recuperado de: <https://youtu.be/RXd7f6eKll4>.
- Eficiencia. (2016). Fermentación láctica. <https://youtu.be/3-wXqxmjlno> Recuperado de:
- Enciclopedia Autodidacta Quillet (s/a), 27ª edición. México. Cumbre, S.A.
- Eficiencia. (2017). Ciclo de cori: Reciclaje del Lactato. Recuperado de: https://youtu.be/UZ_oL1jXR2Y
- Eficiencia. (2017). Rutas de las pentosas fosfatos. Recuperado de: <https://youtu.be/GtdzGU8mCyU>
- Eficiencia. (2017). Ciclo de Krebs, ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbónicos. Recuperado de: <https://youtu.be/7z8N9axLFHg>
- Eficiencia. (2019). Respuesta Inflamatoria. Recuperado de: <https://youtu.be/PxxA-8xCVu8>
- Eficiencia. (2017) Catabolismo de Lípidos. β -oxidación de los Ácidos. Recuperado de: https://youtu.be/vFP6kFRd_sY?t=12
- Enzimas y el Sitio Activo. Recuperado de: <https://es.khanacademy.org/science/biology/energy-and-enzymes/introduction-to-enzymes/a/enzymes-and-the-active-site>.
- Figueredo, S. (2015). Digestión y absorción de los carbohidratos. Recuperado de: <https://youtu.be/ImT5PF22UIM>
- Forte, J. (2014). Depósito de Glucógeno: Cuerpos Perfectos. Recuperado de: <https://youtu.be/fjP07TMD53M>
- FlipYourLearning. (2016). Catabolismo de los ácidos grasos con animaciones. Recuperado de: <https://i.ytimg.com/vi/kpqlaaVXpxw/mqdefault.jpg>
- Gil, A., y Sánchez, F. (2012). Funciones y metabolismo de los nutrientes. Recuperado de: <https://www.biol.unlp.edu.ar/qcabiofarmacia/LN-fymnutrientes.pdf>
- Guyton, A. (1984). Tratado de Fisiología Médica. 6ta edición. España. Interamericana
- Khanacademy. (2017).
- Koolman, J., y Rohm, K. (2012). Bioquímica Humana. 4ta edición. España. Panamericana
- Hari, J. (2015). Bioquímica. Brasil. Estacio.
- Laguna, J. (2002). Bioquímica. 5ta. Edición. México. Manual Moderno.
- Landívar, A. (2018). Como Bajar el Colesterol a lo Natural. Recuperado de: <https://www.youtube.com/watch?v=7739af6d-e26e-4c59-b170-98e397a1457b>.
- Lección 2 Biología en Internet. (2014). La pared celular en la Eubacterias. Recuperado de: www.liceoaleman.cl/biologia/estructura%20Membrana.html
- Licea, M. (1994). Inhibidores de la Aldosa Reductasa en el Tratamiento de la Neuropatía Diabética. Instituto Nacional de Endocrinología. Cuba. Recuperado de: <http://www.bvs.sld>.

- cu/revistas/end/vol6_1_95/end08195.htm
- Longo, D. (2012). Harrison, principios de medicina interna. 18 Edición. México
- Marcuño, S. (2013). Síntesis de glucógeno: nociones básicas de nutrición deportiva. Recuperado de: <https://youtu.be/o0EZ3XudL34>
- Mare Nostrum Audiovisuales. (2012). Respiración Celular. Programa 5: Fosforilación Oxidativa. Recuperado de: <https://youtu.be/T1ndgXs8zkk>
- Medline Plus. Enciclopedia Médica. (2016). Síndrome de Wernicke- Korsakoff. Recuperado de: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000771.htm>
- Menoscal, A. (2012). Bioquímica Médica. Ecuador. Imprenta ULEAM.
- Merck. (2007). El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento. 11edición. España. Elsevier.
- Merlini, L. (2014). Biosíntesis de Glucógeno: Definición del Glucógeno y su Síntesis. Recuperado de: <https://youtu.be/YDrxBAl5qLg>
- Merlini, L. (2014). Glucólisis paso a paso. Recuperado de: https://youtu.be/bm2s_W8I1Zw
- Merlini, L. (2014). Vía Sorbitol- Aldosa Reductasa. Recuperado de: <https://youtu.be/f0JSEdFn20c>
- Merlini, L. (2014). Metabolismo de la fructosa. Recuperado de: <https://youtu.be/X-yn5fa-ieM>
- Merlini, L. (2014). Metabolismo de la galactosa y enfermedades relacionadas. Recuperado de: <https://youtu.be/6PGyz-Q93rs>
- Murray, R., Bender, D., Botham, P., Rodwell, V. y Well, P. (2009). Harper bioquímica ilustrada. 28ª edición. México. Mc Graw Hill.
- Paniagua, R., Nisial, M., Sesma, P., Álvarez, M., Fraile, b., Anadón, R., y Sáez, F. (2007). Biología celular. 3era edición. España. Mc Graw Hill.
- Quinasa, J. (2013). Absorción de Hidratos de Carbonos. Recuperado de: <https://youtu.be/p7sLcFl2dZs>.
- Radulolavic, R. (2018). Conceptos de homeostasis. Equilibrio hidroelectrolítico, compartimiento, líquidos del organismo, agua corporal: perdida y ganancia; regulación; solutos; desplazamiento entre compartimiento de líquidos. Recuperado de https://www.academia.edu/22438041/concepto_de_homeostasis_equilibrio_hidroelectrol%C3%8dtico_compartimientos_l%C3%8dquidos_del_organismo_agua_corporal_ganancia_y_p%C3%89rdida_regulaci%C3%93n_solutos_desplazamiento_entre_compartimientos_de_l%C3%8dquidos.
- Raisman, J. y González, A. (2013). Hipertextos del Área de Biología: Membrana Celular. Recuperado de: http://www.biologia.edu.ar/cel_euca/la_membrana_celular.htm
- Ralph, B. (1996). Fundamentos de Química. Segunda edición. México. Prentice Hall.
- Sánchez, D., y Trejo, N. (2006). Biología celular y molecular. México. Alfil.
- Soler, M. J. (2017). Aportación de la Determinación de las Isoenzimas de la

- LDH al Estudio del Líquido Pleural. (Tesis Doctoral). Universidad Miguel Hernández. España.
- Striyer, L., Berg, Jeremy., y Tymoczko, J. (2008). Bioquímica. Sexta edición. España. Reverté.
- Suarez, F. (2015). Metabolismo Tv: El Engaño de la Fructosa. Recuperado de: <https://youtu.be/jUKc9Ut8yK0>
- Únicos. (2016). Energía de Activación: Cinética Química. Recuperado de: <https://www.youtube.com/watch?v=vtJ0pDUViFI>.

Glosario

Bioquímica. - ciencia rama de la medicina, que estudia a la célula, su composición y las reacciones que ellas realizan.

Homeostasis. - proceso que conduce al mantenimiento constante, de la composición y propiedades del medio interno del organismo.

Biomoléculas orgánicas. -son moléculas constituyentes del ser vivo, entre ellas tenemos al carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno etc.

Osmolaridad plasmática. - es la concentración del conjunto de moléculas osmóticamente activas en el plasma.

Membranas biológicas. - son todas aquellas estructuras lipoproteína, que envuelven o recubren a la célula y organelos.

Hidrofílico. - se refiere a aquellos elementos o estructuras que tienen afinidad con el agua

Hidrofóbico. - se refiere a aquellos elementos o estructuras que no tienen afinidad con el agua.

Transcitosis. - proceso que permiten a una sustancia atravesar todo el citoplasma celular, desde un polo al otro de la célula.

Apoenzima. - es la parte proteínica e inactiva de la enzima

Coenzimas. - son pequeñas moléculas orgánicas que transportan grupos químicos de una enzima a otra.

Isoenzimas. - son enzimas que catalizan las mismas reacciones, pero tiene una estructura primaria y/o composición subunitaria diferentes

Oxidoreductasas. - es una clase de enzimas, que producen reacciones de oxidación y reducción y son las más frecuentes en la naturaleza.

Oxidación. - es la entrada de oxígeno, o salida de un protón o electrón de un elemento simple o complejo.

Reducción. - es la salida de oxígeno, o ganancia de un protón o electrón de un elemento simple o complejo.

Catabolismo. - fase degradadora del metabolismo, en la que moléculas nutrientes orgánicas (glúcidos, grasas y proteínas) se convierten en productos más sencillos.

Anabolismo. - fase en la que precursores sencillos se integran en moléculas mucho más grandes y complejas como los lípidos, polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos.

Glucólisis. - proceso citoplasmático en el cual se descompone la glucosa de 6 carbonos en otro elemento de 3 carbonos.

Vía de Sorbitol. - vía de oxidación de la glucosa insulina independiente, que permite mediante dos reacciones enzimáticas, convertir a la glucosa en un alcohol llamado sorbitol.

La vía de las pentosas fosfato. - es una ruta de oxidación de la glucosa, no energética, que produce NADPH Y pentosas.

Ciclo de Krebs. - Es una ruta metabólica cíclica y regenerante, que oxida completamente a la, acetil coenzima-A, liberando energía en forma de GTP, NADH y FADH₂.

Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. - Consiste en una serie de

reacciones mitocondriales, cuya finalidad es liberar energía contenida en los átomos de H⁺ que poseen tanto el NADH como el FADH₂.

Gluconeogénesis. - Proceso a través del cual se obtiene glucosa a partir de otras sustancias no glúcidas como ser: **glicerol, ácidos grasos y ácido láctico**, piruvato, Ácidos del ciclo de Krebs, aa. Desaminados.

Glucógeno. - son polímeros de cadenas ramificadas de glucosa; es decir, que son macromoléculas formadas por moléculas de glucosa; son reserva energética.

Glucogenogénesis. - Proceso de biosíntesis de glucógeno.

Glucogenolisis. - "es la remoción de un monómero de glucosa desde una molécula de glucógeno en estado de hipoglicemia.

Anfipáticos. - son aquellos elementos como los fosfolípidos que tienen doble características a la vez; tiene una parte polar (hidrofílica) y una parte apolar (hidrofóbica)

Saponificables. - son aquellos que contiene ácidos grasos y; por lo tanto, pueden formar jabón, como los triglicéridos;

Ácidos grasos. - constituye el compuesto principal de la mayoría de los lípidos. Es la unidad estructural más simple que se obtiene de la descomposición de las grasas y aceites

Lipoproteínas. - son complejos macromoleculares formados por lípidos y proteínas y se encargan de transportar las grasas ya sea de la dieta o desde el hígado hacia los tejidos periféricos.

Beta oxidación. - es un proceso catabólico de los ácidos grasos, en el cual se van oxidando sus átomos de carbonos de 2 en dos de manera continua en la matriz mitocondrial, hasta que todos sus carbonos

se conviertan en acetil CoA.

Cetogénesis. - proceso hepático, por el cual se producen los cuerpos cetónicos, como resultado del catabolismo de los ácidos grasos; con el fin, de proveer a los tejidos periféricos (cerebro, musculo riñón, corazón, útero, intestino, proceso del parto etc.) energía;

Hipercetonemia. - cuando existe en sangre elevación de los cuerpos cetónicos por encima de lo normal, llevando a un descenso del PH sanguíneo (cetoacidosis metabólica)

Los triglicéridos (TG) o grasas neutras. - constituyen la mayor parte de los lípidos en el cuerpo humano, son, por lo tanto, los principales lípidos en depósito de grasas y en los alimentos.

Terpenos. - Son lípidos no saponificables; tiene una estructura parecida a los lípidos; es decir, que no tiene ácidos grasos.

Colesterol. - lípido anfipático, presente en los tejidos y plasma en forma libre o combinado con ácidos grasos (esterificado) que es su forma de almacenamiento; son productos de origen animal y el organismo lo sintetiza a partir de la Acetil Co-A.

Eicosanoides. - grupo de moléculas perteneciente a los lípidos no saponificables (sin ácido grasos); también conocidas como moléculas señalizadoras, que interviene en la inflamación, quimiotaxis etc.

Autacoides. - son aquellos elementos que se sintetizan y se liberan localmente.

Prostaglandinas. - son un conjunto de sustancias de carácter lipídico, tiene una estructura cíclica, que participan en la inflamación.

Leucotrienos. - son moléculas de

estructura lineales no cíclica, que se forman a partir del ácido araquidónico son moléculas químicamente activas que atraen células del sistema inmunitario (linfocitos) al tejido dañado, inducen a la vasoconstricción, broncoconstricción y a la alergia-anafilaxia.

Datos de autor

Dr. Gonzalo Rodríguez Ríos

Fecha de nacimiento: 26 de julio de 1965. Cantón Olmedo- Manabí-Ecuador.
Grados académicos: Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en medicina interna, Ingeniero Comercial, Maestría en Gerencia en Salud, Diplomado en Atención Primaria en Salud, Diplomado en educación Superior por Competencia, Diplomado en gestión clínica, calidad y seguridad. Post grado en Planificación Estratégica en Salud. Ex jefe de Emergencia, Ex Director de Medicina Crítica, Ex Director de Hospitalización y Ambulatorio de hospitales y Ex Gerente Hospitalario, con más de 20 años de experiencia.

Docente Titular Medio Tiempo de la Carrera de Medicina-Facultad de Ciencias Médicas- ULEAM.

Médico internista del Hospital de Especialidades de Portoviejo-Manabí -Ecuador

Reconocimiento: Mejor Egresado de Maestría en Gerencia en Salud y como docente.



Todos los derechos reservados
Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra
sin la autorización de su autor o editor

2021

Gonzalo Rodríguez Ríos

Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí-Ecuador. Dr. en Medicina y Cirugía con Especialidad en Medicina Interna, Maestría en Gerencia en Salud, Ing. Comercial, Diplomado en Calidad de Servicios de Salud y en Planificación Estratégica Hospitalaria; jefe de Emergencia, Director de Medicina Crítica, Director de Hospitalización y Ambulatorio de hospitales y Gerente Hospitalario, con más de 20 años de experiencia.

Porque el conocer, desarrollar y poner en práctica conocimientos de bioquímica médica, es básico e importante para la formación integral de los futuros médicos y, sobre todo, como buenos seres humanos.

Esta obra en su primera edición se constituye en un texto actualizado, que explica paso a paso los procesos anabólicos y catabólicos que ocurren dentro de nuestras células; además, al inicio de cada capítulo se explica la importancia clínica-médica del porque estudiar dicho tema, con imágenes y gráficos bien didácticos, concluyendo con un resumen del tema al final.

Esta obra permitirá conocer y/o mejorar los conocimientos sobre bioquímica y ponerlos en práctica. Por lo tanto, este libro es de mucho interés e importancia para los estudiantes de medicina de la asignatura bioquímica.

ISBN: 978-9942-827-28-9



9789942827289



Uleam
UNIVERSIDAD LAICA
ELOY ALFARO DE MANABÍ