

Termodinámica, Cinética y Enzimas

María de la Luz Velázquez Monroy y Miguel Ángel Ordorica Vargas

Coenzimas

En **1907**, *Gabriel Bertrand* propuso el término **coenzima**, para referirse a las moléculas orgánicas, de naturaleza no proteínica, necesarias para la actividad de las enzimas, que formaban parte de la coenzima, descubierta por Harde y Young. Tradicionalmente las coenzimas se clasifican en dos grupos, según la fuerza con que se unen a su enzima, **coenzimas libres**, que se pueden separar por diálisis, y **grupos prostéticos**, que no se pueden separar por diálisis debido a que están unidos con enlaces covalentes. Sin importar el grupo a que pertenezcan, la función de las coenzimas es la misma, transportar grupos químicos o equivalentes reductores entre moléculas diferentes. Usando como criterio su función, las coenzimas se clasifican como enzimas de oxidoreducción, cuando transportan equivalentes reductores, y coenzimas de transferencia, cuando transportan grupos químicos. En ambos casos, las coenzimas son transformadas en una reacción, y regeneradas en otra, como se ilustra en la **Figura 1**.

En el caso de las coenzimas libres, lo más común es que las reacciones de transformación y regeneración sean catalizadas por enzimas diferentes, mientras que para las coenzimas prostéticas ambas reacciones son catalizadas por la misma enzima.

Varias coenzimas son derivadas de vitaminas. Por otro lado, algunas coenzimas tienen en su estructura nucleótidos. La composición y funciones de las coenzimas, se resumen en la **Tabla 1**. En ella, los nombres en negritas corresponden a las coenzimas con nucleótidos en su estructura.

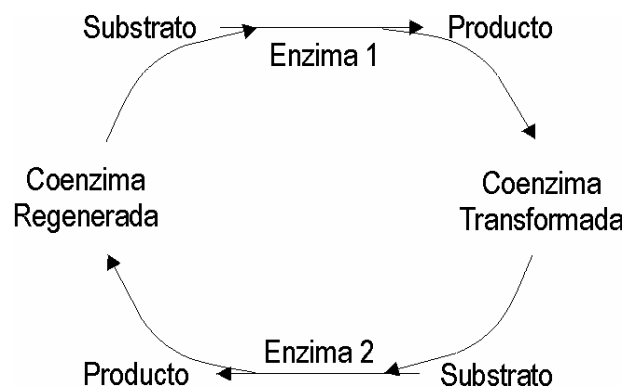


Figura 1. Mecanismo de acción de las coenzimas

Vitaminas y Coenzimas

Las vitaminas son moléculas que participan en una gran cantidad de procesos en las células. Estos compuestos no son sintetizados en el organismo y por lo tanto, se deben adquirir en la dieta.

Existen dos grupos de vitaminas las **hidrosolubles** y las **liposolubles**. Las vitaminas hidrosolubles son Tiamina (B₁), Riboflavina (B₂), Niacina (B₃), Ácido Pantoténico (B₅), Piridoxal (B₆), Biotina, Cobalamina (B₁₂), Ácido Fólico, y Ácido Ascórbico (C). Por su parte, las vitaminas liposolubles incluyen Retinol (A), Colecalciferol (D), α -Tocoferol (E) y Menadiona (K).

Funciones coenzimáticas de las vitaminas

La mayoría de las vitaminas tienen como función general la de ser coenzimas en reacciones enzimáticas. Las coenzimas son moléculas orgánicas de naturaleza no proteínica, que se usan como transportadores de algún tipo de radical. Para realizar esta función, las coenzimas se transforman en una reacción y se regeneran en otra.

Tabla 1. Coenzimas

Nombre	Símbolo	Grupo Transferido	Vitamina	Función
Coenzimas de Oxidorreducción				
Dinucleótido de Nicotinamida y Adenina	NAD ⁺	H ⁺ + e ⁻	Nicotinamida (B ₅)	Oxidorreducciones
Dinucleótido de Nicotinamida y Adenina Fosfato	NADP ⁺	H ⁺ + e ⁻	Nicotinamida (B ₅)	Oxidorreducciones
Flavin Adenin Dinucleótido	FAD	H ⁺ + e ⁻	Riboflavina (B ₂)	Oxidorreducciones
Flavin Mononucleótido	FMN	H ⁺ + e ⁻	Riboflavina (B ₂)	Oxidorreducciones
Coenzima Q o Ubiquinona	CoQ	H ⁺ + e ⁻		Oxidorreducciones
Glutation	G-SH	H ⁺ + e ⁻		Oxidorreducciones
Ac. Ascórbico	Vit C	H ⁺ + e ⁻	Ascorbato (C)	Reducción de G-SH, Hidroxilaciones
Ac. Lipóico		H ⁺ + e ⁻ y ácidos		Síntesis de Acetil-CoA y Succinil-CoA
Coenzimas que transfieren radicales químicos				
Fosfato de Piridoxal	PLP	-NH ₂	Piridoxina (B ₆)	Metabolismo de Aminoácidos
Pirofosfato de Tiamina	TPP	Aldehídos	Tiamina (B ₁)	Descarboxilación oxidativa
Coenzima A	CoA-SH	Acilos	Pantotenato (B ₃)	Metabolismo de Aminoácidos, glúcidos y lípidos
Adenosin Trifosfato	ATP	Fosfatos		Transferencia de energía
Uridin Difosfato	UDP	Glúcidos		Conjugación y síntesis de polisacáridos
Citidin Difosfato	CDP	Colina		Síntesis de lípidos
S-Adenosilmetionina	SAM	Metilo	Metionina	Síntesis de colina y poliaminas
Tetrahydrofolato	FH ₄	Un carbono	Folato	Síntesis de nucleótidos
Biotina		CO ₂	Biotina	Carboxilaciones
Cobalamina	CoB ₁₂	Fragmentos de un carbono	Cobalamina (B ₁₂)	Metabolismo de lípidos y aminoácidos
Fosfoadenosinfosulfato	PAPS	Sulfato		Conjugación y sulfatación

Cuando la reacción de transformación es catalizada por una enzima y la de regeneración por otra, la coenzima es libre. Cuando la misma enzima cataliza ambas reacciones, se trata de una coenzima prostética o *grupo prostético*, el cual normalmente, está unido a la enzima en forma covalente. A pesar de esta diferencia, la función es la misma e incluso existen coenzimas que en un sistema son libres y en otras son prostéticas.

Niacina

Tanto el Ácido Nicotínico como la Nicotinamida sirven como fuentes de la vitamina B₃ o Niacina.

Las formas coenzimáticas principales de la Niacina son el **Dinucleótido de Nicotinamida y Adenina** o **NAD⁺**, y el **Dinucleótido de Nicotinamida y Adenina Fosfato** o **NADP⁺**. Ambas coenzimas son cofactores de varias enzimas, como la *Malato Deshidrogenasa* del Ciclo de Krebs y *Lactato Deshidrogenasa* de la Glicólisis.

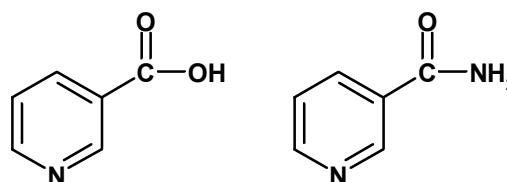


Figura 2. Ácido Nicotínico y Nicotinamida

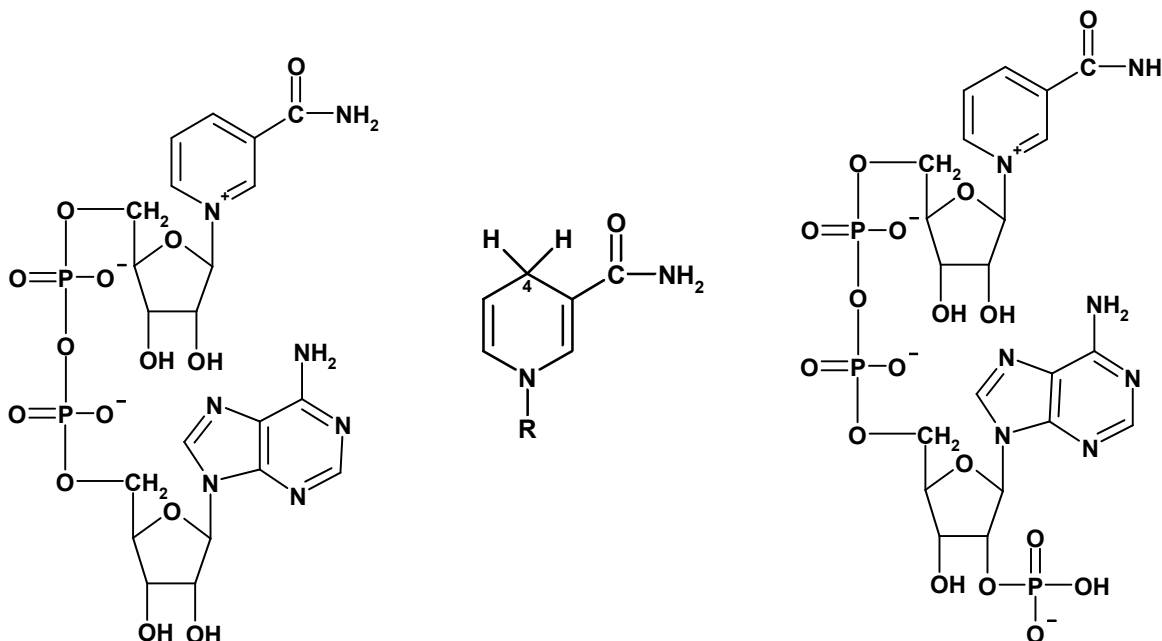


Figura 3. Dinucleótidos de Nicotinamida y Adenina forma oxidada (izquierda) y Nicotinamida Adenina Fosfato forma oxidada (derecha). En el centro, se muestra la forma como se reduce la coenzima, aceptando dos pares de electrones y un protón, en el carbono 4 del anillo de Nicotinamida.

En forma estricta, la Niacina no es una vitamina pues se puede formar a partir del Triptofano. Sin embargo, la síntesis de Niacina a partir de Triptofano es poco eficiente, se necesitan 60 mg del aminoácido para obtener 1 mg de la vitamina. Por otro lado, el Triptofano es un aminoácido esencial y escaso en las proteínas de la dieta, y más en una dieta deficiente. Además, para sintetizar la Niacina se necesitan las vitaminas B₁, B₂ y B₆, que serían en sí mismas limitantes en una dieta pobre. La dosis recomendada es de 13 a 19 mg diarios de Niacina libre en adultos normales.

Deficiencia de Niacina

Una dieta pobre en Niacina y Triptofano, provoca glositis, dermatitis, pérdida de peso, diarrea, depresión y demencia. Depresión, dermatitis y diarrea son los síntomas típicos de la **Pelagra**. Diversas condiciones fisiológicas como la enfermedad de Hartnupⁱ y el síndrome carcinoide malignoⁱⁱ, lo mismo que algunas terapias, como la administración de Isoniacida, pueden producir deficiencia de Niacina. En la enfermedad de Hartnup la absorción de Triptofano está disminuida, mientras que en el síndrome carcinoide maligno, el metabolismo de Triptofano está alterado y produce exceso de Serotonina. La Isoniacida (hidrazida del ácido isonicotínico) es el fármaco de elección contra la tuberculosis.

El ácido nicotínico, pero no la nicotinamida, produce disminución del nivel de colesterol plasmático cuando se administra en dosis farmacológicas (2 a 4 g/día) por esta razón se usa como terapia en el tratamiento de la hipercolesterolemia. En este sentido, el efecto principal del ácido nicotínico es la reducción en la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo. Además de disminuir los niveles plasmáticos de colesterol, el ácido nicotínico también provoca la disminución de Glucógeno y grasas en el músculo esquelético y cardiaco. También, eleva la glicemia y la producción de ácido úrico. Por estas razones, la terapia con ácido nicotínico no es recomendable para los pacientes con diabetes o gota.

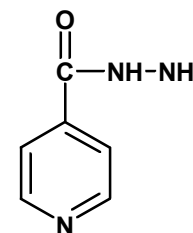


Figura 4. Isoniacida

Riboflavina

La riboflavina o vitamina B₂, es precursor de las coenzimas **Mononucleótido de Flavina** o FMN, y **Dinucleótido de Flavina y Adenina** o FAD.

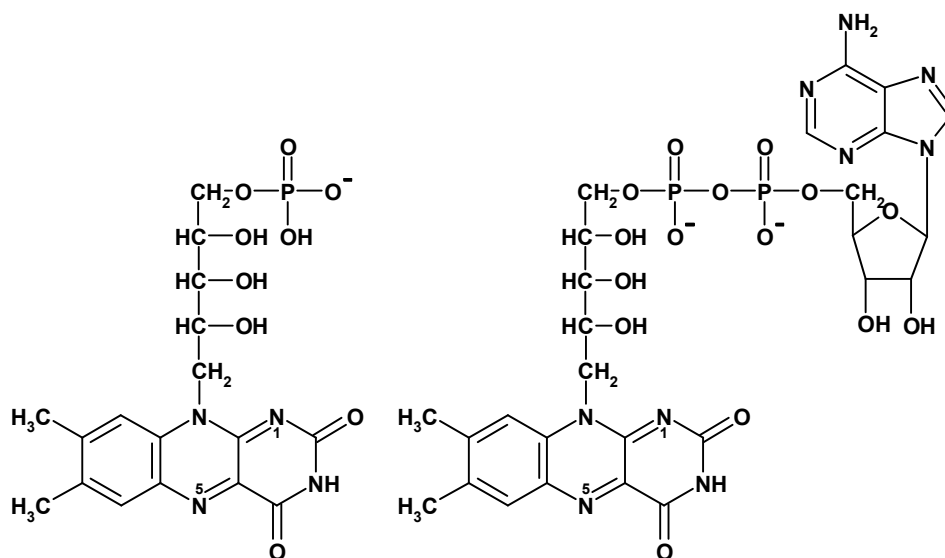


Figura 5. Mononucleótido de Flavina y Dinucleótido de Flavina y Adenina

Las enzimas que utilizan como cofactores FMN o FAD se conocen como **Flavoproteínas**. Varias flavoproteínas, también contienen metales, y se conocen como **metaloflavoproteínas**. Ambas coenzimas participan en una gran variedad de reacciones de oxido-reducción como la de *Succinato Deshidrogenasa* del Ciclo de Krebs, la *Acil-CoA Deshidrogenasa* de la β -Oxidación de ácidos

grasos y la de *Xantina Oxidasa* del metabolismo de bases púricas. Cuando el FMN o FAD actúan como coenzimas de oxido-reducción, se transforman de manera reversible, en sus formas reducidas FMNH₂ y FADH₂, respectivamente. Los adultos sanos, necesitan de 1.2 a 1.7 mg por día de Riboflavina.

Deficiencia de Riboflavina

Los síntomas de la deficiencia de Riboflavina incluyen glositisⁱⁱⁱ, seborrea, estomatitis angular^{iv}, queilosis^v y fotofobia. La Riboflavina se descompone al exponerse a la luz, esta propiedad, puede producir deficiencia de la vitamina en recién nacidos que reciben fototerapia para tratar la Hiperbilirrubinemia. La deficiencia de Riboflavina se observa con frecuencia en los alcohólicos, debido a su pobre nutrición.

Ácido Ascórbico

El ácido ascórbico es mejor conocido como vitamina C. Se deriva de la glucosa a través de la vía del **Ácido Glucurónico**. La enzima responsable de la conversión de la gulonolactona en ácido ascórbico se llama *L-Gulonolactona Oxidasa*, y está ausente en los primates que por lo tanto deben adquirirla en la dieta.

La forma activa de la vitamina C es el propio ácido ascórbico. Su función principal es servir de agente reductor en varias reacciones. La vitamina C tiene el potencial para reducir los citocromos a y c de la cadena respiratoria, lo mismo que al Oxígeno molecular. La reacción más importante en la que se necesita el ácido ascórbico es la hidroxilación de la Prolina del Colágeno. Por este motivo la vitamina C es necesaria para mantener el tejido conectivo normal y para la cicatrización de las heridas pues la síntesis de tejido conectivo participa en este proceso. También hay colágeno en la matriz orgánica del hueso, de ahí que se necesite vitamina C para mantener la estructura del hueso.

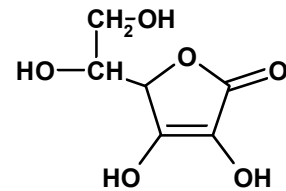


Figura 6. Ácido Ascórbico

Varias reacciones más necesitan ácido ascórbico, entre ellas están la síntesis de Tirosina, Epinefrina y ácidos biliares. Se cree que el ácido ascórbico también participa en la síntesis de esteroides pues la corteza suprarrenal tiene una concentración elevada de esta vitamina, la cual disminuye cuando la glándula es estimulada por la **Hormona Adrenocorticotrófica** o **ACTH**.

La falta de vitamina C provoca el escorbuto debido al papel que desempeña el ascorbato en la modificación postraducciona del colágeno. El escorbuto se caracteriza por la fragilidad de la piel, fatiga muscular, hinchazón de las encías, falta de cicatrización y hemorragias, osteoporosis y anemia. La vitamina C se absorbe fácilmente y por lo tanto la principal causa de su deficiencia es la carencia en la dieta o un aumento del requerimiento de la vitamina. Estrés y trauma son las causas principales de aumento en el requerimiento de vitamina C. Dicho aumento es provocado por la disminución de la vitamina almacenada en la corteza suprarrenal. La causa de este decremento aún no se conoce, pero se supone que podría deberse a una redistribución de la vitamina hacia los tejidos que la necesitan o bien, a un aumento en su consumo.

Coenzima Q

Esta coenzima es un compuesto lipídico que se sintetiza en todas las células de los organismos aerobios, a partir de Tirosina, la cual se oxida y conjuga con una cadena poliprenoide de longitud

variable, la más común en los eucariotes tiene 10 unidades de isopreno. Se encuentra formando parte de la cadena Respiratoria, en la cual tiene la función de transportar equivalentes reductores provenientes de las coenzimas de oxido - reducción hacia el citocromo b.

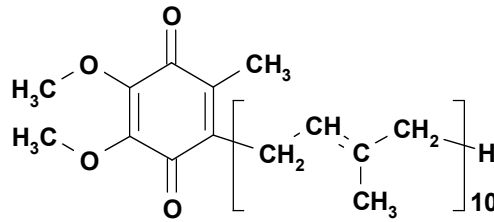
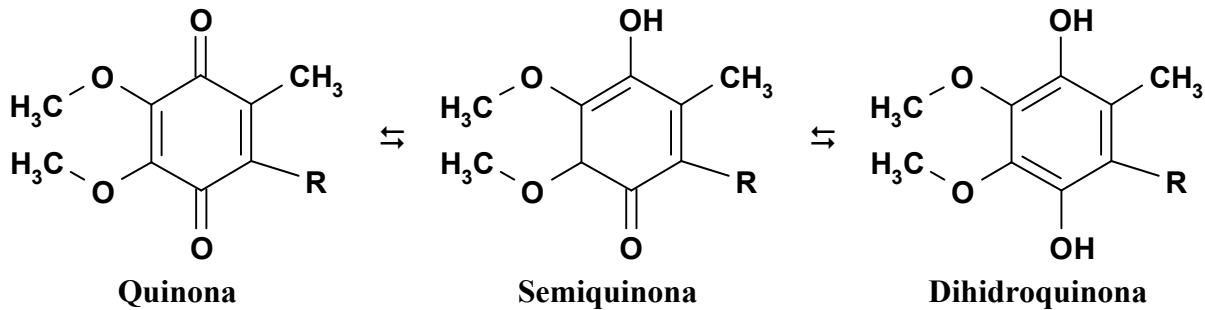


Figura 7. Coenzima Q_{10}

Mecanismo de Acción

La función de transporte de equivalentes reductores la realiza aceptando dos electrones y sus protones de las coenzimas, y donado únicamente los electrones al citocromo b. Los protones no son transferidos y se liberan al medio en la matriz mitocondrial. La oxido - reducción implica el paso de la forma quinona a semiquinona y dihidroquinona o quinol.



Deficiencia de Coenzima Q

Es rara, pues todas las células la sintetizan. Se puede producir una disminución de la síntesis de Coenzima Q durante la administración de inhibidores de la síntesis de Colesterol, porque estos impiden la síntesis de la cadena de poli - isopreno. En algunos tipos de cáncer, se encuentran niveles sanguíneos bajos de coenzima Q y aunque no se conoce la razón de esta relación, algunos investigadores recomiendan la suplementación de Coenzima Q en la dieta como una medida de protección contra el cáncer. También se recomienda, aunque sin un apoyo experimental claro, su uso en la prevención de ataques cardiacos, debido a su capacidad antioxidante. Menos apoyo tiene la adición de la coenzima en productos alimenticios y de otro tipo, que también se trata de justificar con base en sus propiedades antioxidantes.

Glutación

El Glutación es un tripéptido, que se sintetizan las células, en forma independiente de la información genética empleando enzimas específicas. Las funciones como coenzima de óxido - reducción del Glutación, ya se trataron al estudiar los oligopéptidos, basta añadir aquí la participación de este compuesto en la absorción intestinal de aminoácidos. En esta función, la degradación del Glutación se emplea como una forma de proporcionar energía para la absorción en contra de gradiente de los aminoácidos.

Ácido Pantoténico

El ácido Pantoténico también se conoce como vitamina B₅, está formado por β-Alanina y ácido Pantóico.

El Pantotenato es indispensable para la síntesis de la **Coenzima A** o **CoA**, y forma parte de la **Proteína Portadora de Acilos** o **ACP**, de la *Sintetasa de Ácidos Grasos*. Por lo tanto, el Pantotenato es necesario para el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas en el Ciclo de Krebs o de los Ácidos Tricarboxílicos. Se conocen cuando menos 70 enzimas que utilizan CoA o derivados de ACP.

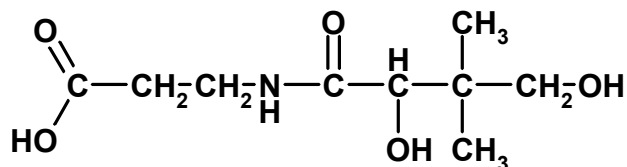


Figura 8. Ácido Pantoténico

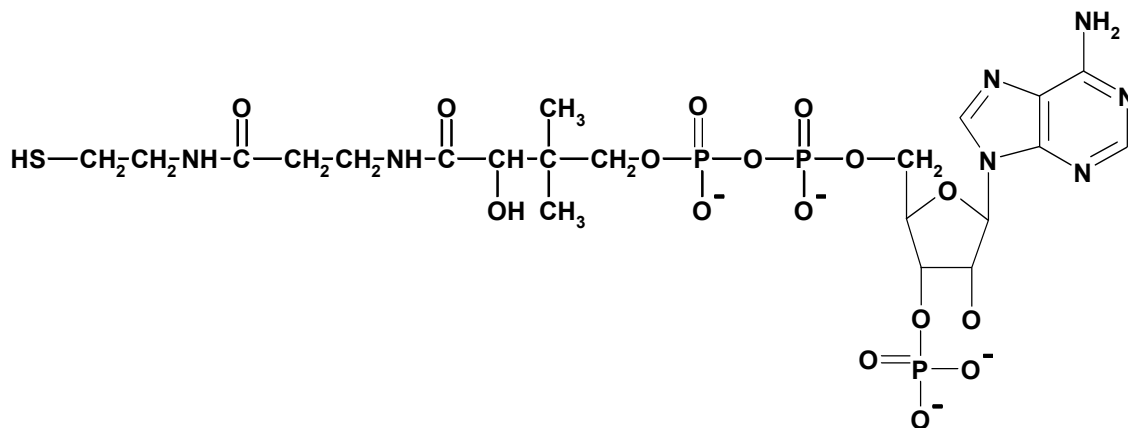


Figura 9. Coenzima A

La deficiencia de ácido Pantoténico es sumamente rara debido a su amplia distribución en cereales, legumbres y carne. Los síntomas de la deficiencia de pantotenato son difíciles de identificar porque son leves y semejantes a los de la deficiencia de otras vitaminas del complejo B.

Tiamina

La Tiamina también se conoce como vitamina B₁ porque fue la primera vitamina que se descubrió. La estructura de la Tiamina está formada por un anillo de Pirimidina sustituido y otro de Tiazol, unidos por un puente metilénico. La vitamina se convierte en su forma coenzimática activa, el **Pirofosfato de Tiamina** o **TPP**, por acción de la *Tiamina Difosfatotransferasa*, enzima muy activa en Hígado y Cerebro.

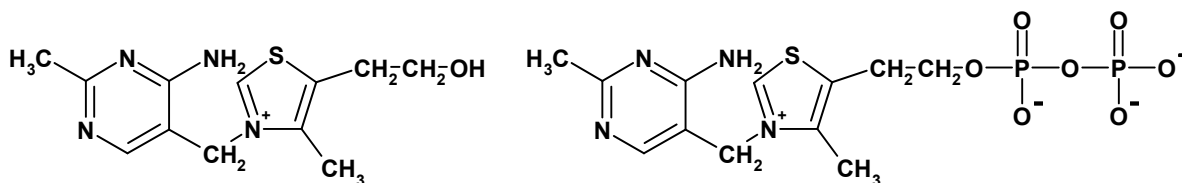
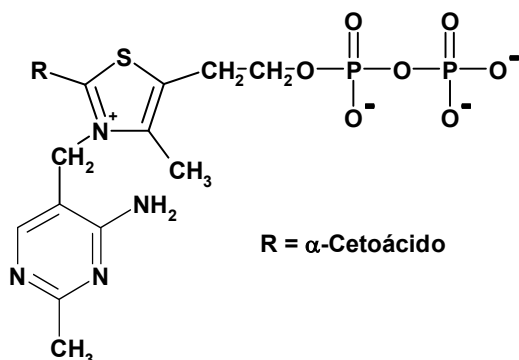


Figura 10. Tiamina (izquierda) y Pirofosfato de Tiamina (derecha)

El TPP es cofactor de las enzimas *Piruvato Deshidrogenasa*, *α-Cetoglutarato Deshidrogenasa*, de importancia en el metabolismo energético y *Transcetolasa* de la Vía de las Pentosas. La defi-

ciencia de Tiamina en la dieta, disminuye en forma drástica la capacidad de las células para producir energía.



En los adultos normales, el requerimiento diario de Tiamina es de 1.0 a 1.5 mg. Si la dieta es rica en carbohidratos, el requerimiento de Tiamina aumenta.

Deficiencia de Tiamina

Los síntomas tempranos de la deficiencia de Tiamina son estreñimiento, disminución del apetito, neuropatía periférica^{vi} y fatiga. La deficiencia crónica de Tiamina en la dieta provoca síntomas neurológicos severos como ataxia^{vii}, confusión y pérdida de coordinación. Otros síntomas clínicos de la deficiencia prolongada de Tiamina se relacionan con defectos cardiovasculares y musculares.

La enfermedad conocida como Beriberi^{viii}, es producida por una dieta rica en carbohidratos y deficiente en Tiamina. Otra enfermedad relacionada con la deficiencia de Tiamina es el síndrome de Wernicke-Korsakoff^{ix}, que se presenta en los alcohólicos como resultado de su pobre nutrición.

Piridoxina

La Piridoxina, Piridoxamina y Piridoxal, se conocen colectivamente como vitamina B₆. Los tres compuestos se pueden convertir en la forma biológicamente activa de la vitamina el **Fosfato de Piridoxal** o **PLP**. Esta reacción es catalizada por la *Cinasa de Piridoxal*.

El fosfato de Piridoxal actúa como cofactor en las reacciones de transaminación del metabolismo de los aminoácidos, y también en la **Glucogenolisis** como cofactor de la *Glucógeno Fosforilasa*. El requerimiento nutricional de vitamina B₆ es proporcional al nivel de proteínas en la dieta, y se encuentra en el rango de 1.4 a 2 mg por día en el adulto normal. Durante el embarazo y la lactancia el requerimiento de Piridoxal aumenta aproximadamente 0.6 mg por día.

La deficiencia de vitamina B₆ es rara y

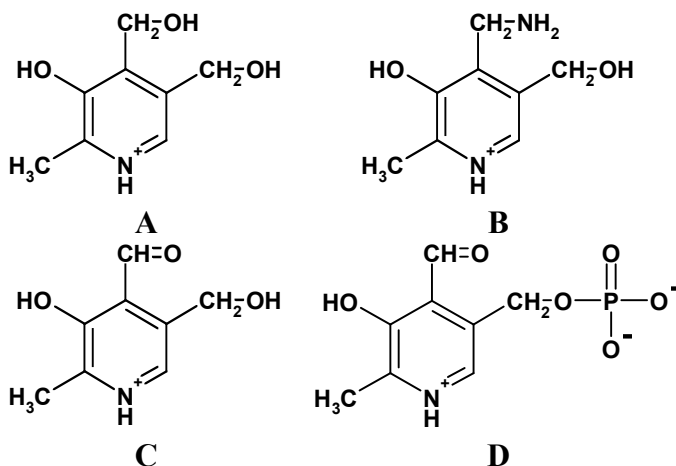


Figura 11. (A) Piridoxina, (B) Piridoxamina, (C) Piridoxal y (D) Fosfato de Piridoxal

por lo general se presenta como resultado de la deficiencia de todo el complejo B. La Isoniacida ya mencionada y la Penicilamina empleada en el tratamiento de la artritis reumatoide y Cistinuria^x, forman complejos con el Piridoxal y el PLP, y provocan deficiencia de la vitamina.

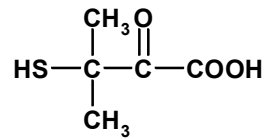


Figura 12. Penicilamina

Biotina

La Biotina se encuentra en muchos alimentos pero únicamente la sintetizan bacterias, levaduras, hongos, algas y algunas plantas. En 1940, du Vigneaud estableció a la biotina como el compuesto responsable de la acción de la vitamina entonces conocida como H.

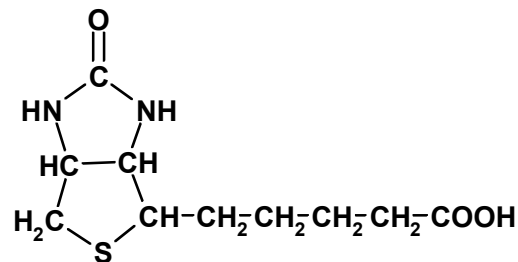


Figura 13. Biotina

La Biotina es el cofactor de las enzimas que catalizan reacciones de carboxilación, de las cuales cuatro son las más importantes en los humanos:

Acetil-CoA Carboxilasa, que participa en la síntesis de ácidos grasos.

Piruvato Carboxilasa, enzima componente de la vía de gluconeogénesis.

Propionil-CoA Carboxilasa, forma parte de la vía de degradación de aminoácidos ramificados Isoleucina y Valina, y de ácidos grasos con número non de átomos de carbono.

Metilcrotonil-CoA Carboxilasa, participa en la degradación del aminoácido Leucina.

El metabolismo de biotina depende de dos enzimas. La *Biotinidasa* (EC 3.5.1.12) que la libera de las proteínas que la contienen, favoreciendo se absorción intestinal y su reciclado dentro del organismo. La *Holocarboxilasa sintetasa* (EC 6.3.4.11) es la enzima encargada de unir la biotina al sitio activo de todas las carboxilasas.

Deficiencia de Biotina

Los microorganismos de la flora intestinal normal, la sintetizan en forma abundante por lo que su deficiencia es rara. La deficiencia de Biotina, generalmente se presenta después de terapias antimicrobianas de larga duración, que destruyen la flora intestinal, o por el consumo excesivo de huevo crudo. En la clara de huevo hay una proteína llamada **Avidina**, que une la Botina con alta afinidad y evita su absorción intestinal. También se puede presentar durante la alimentación intravenosa con dieta carente de Biotina.

Los síntomas de la deficiencia más importantes son pérdida de cabello, fatiga, dolor muscular, pérdida de apetito, e irritación alrededor de los ojos, nariz, boca y genitales, así como una distribución anormal de los depósitos de grasa en la cara. Los síntomas neurológicos incluyen depresión, letargo, alucinación, mareos y cosquilleo en las extremidades. Algunos individuos con enfermedades genéticas del metabolismo de biotina, que provocan la deficiencia funcional de la vitamina presentan signos de inmunodeficiencia.

Cobalamina

La Cobalamina también se conoce como la vitamina B₁₂. Está formada por un anillo de **Tetrapirrol** llamado **Corrinoide** con un ión Cobalto (Co²⁺) coordinado en el centro.

Es sintetizada exclusivamente por microorganismos y se almacena en el hígado de los animales, unida a proteínas, como **Metilcobalamina** o **Desoxiadenosilcobalamina**. Para ser activa, la vitamina debe liberarse de la proteína por hidrólisis. La hidrólisis depende del HCl del estómago y de la *Tripsina* intestinal. La vitamina libre se une al **Factor Intrínseco**, una proteína secretada por las células parietales del estómago y transportada al Íleo donde se absorbe. La vitamina se transporta en la sangre unida a la proteína **Transcobalamina II**.

La Cobalamina sólo participa como cofactor en dos reacciones del organismo. Durante el metabolismo de los ácidos grasos con número non de átomos de carbono, y de los aminoácidos Valina, Isoleucina y Treonina, se forma Propionil-CoA que debe convertirse en Succinil-CoA para poder oxidarse en el Ciclo de Krebs. La última reacción de la vía es catalizada por la enzima *Methylmalonil-CoA Mutasa* que usa como cofactor la 5'-Metilcobalamina para transformar la Metilmalonil-CoA en Succinil-CoA.

La segunda reacción en que participa la vitamina B₁₂ es catalizada por la *Metionina Sintetasa*. La reacción consiste en la transferencia del metilo proveniente del N⁵-Metiltetrahidrofolato a la Hidroxicobalamina, para después transferirlo a la Homocisteína.

Deficiencia de Vitamina B₁₂

El Hígado puede almacenar vitamina B₁₂ en cantidad suficiente para llenar los requerimientos durante seis años, por lo que la deficiencia de esta vitamina es rara. La **Anemia Perniciosa** es un tipo de anemia megaloblástica^{xi} provocada por la falta de vitamina B₁₂, que se desarrolla a causa de la carencia del factor intrínseco estomacal y la pobre absorción de Cobalamina.

La anemia resulta de la falta de síntesis de DNA debido al bloqueo de la síntesis de Purinas y Timidina. El bloqueo de la síntesis de nucleótidos es consecuencia del efecto de la vitamina B₁₂ en

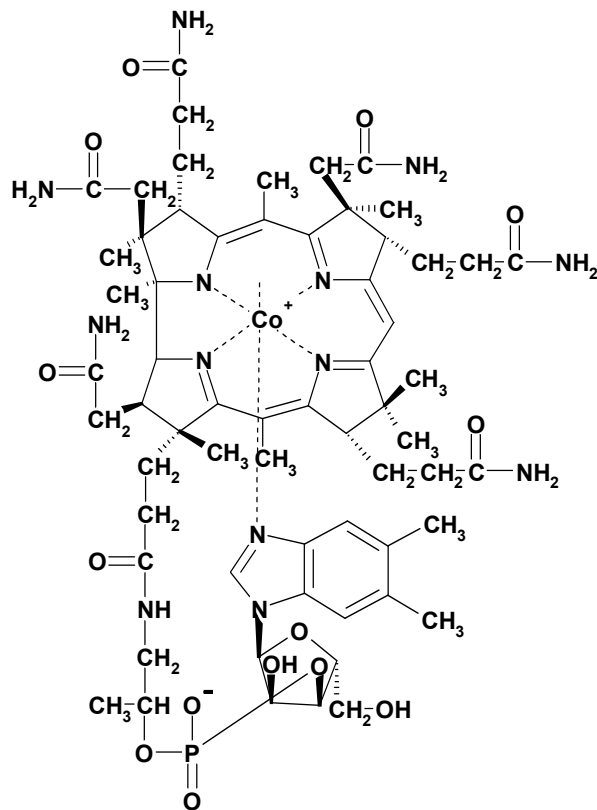


Figura 14. Cobalamina

el metabolismo del folato. Cuando falta la vitamina B₁₂ casi todo el folato queda atrapado como N⁵-Metiltetrahidrofolato por falta de actividad de la enzima *Metionina Sintetasa*. Debido a ello, no se pueden sintetizar otros derivados del Tetrahidrofolato necesarios para la síntesis de los nucleótidos de Purinas y Timina.

También se asocia la deficiencia de la cobalamina con complicaciones neurológicas, provocadas por la demielinización de las células nerviosas. Se cree que la causa de la demielinización es el aumento en la concentración de Metilmalonil-CoA provocada por la falta de Cobalamina. La Metilmalonil-CoA compite con Malonil-CoA en la síntesis de ácidos grasos. La mielina se recambia constantemente y la inhibición de la síntesis de ácidos grasos provocada por Metilmalonil-CoA, resulta en la destrucción de la capa de mielina. Por otro lado, al incorporar Metilmalonil-CoA en la síntesis, se forman ácidos grasos de cadena ramificada, que pueden alterar la estructura de la membrana de las células nerviosas.

Ácido Fólico

El ácido fólico es una molécula conjugada formada por Ácido Pteróico unido al aminoácido Glutamato.

El ácido Pteróico por su parte, tiene un anillo de **Pteridina**, unido al ácido **para-Aminobenzóico** o **PABA**. Las principales fuentes de ácido fólico son levadura de cerveza, vegetales verdes e Hígado de mamíferos.

Los animales no pueden sintetizar PABA, ni unir el Glutamato al ácido Pteróico y por lo tanto necesitan ingerir la vitamina completa en la dieta.

El ácido fólico ingerido en la dieta y el almacenado en el hígado se mantienen en forma del derivado poliglutamato. Las células de la mucosa intestinal eliminan algunos residuos de glutamato por acción de la enzima *Conjugasa* de los lisosomas. La eliminación de los restos de poliglutamato hace que el folato presente menor carga negativa y por tanto, puede atravesar mejor la membrana basal de las células epiteliales del intestino y llegar a la sangre. En las células, principalmente del Hígado donde se almacena, el folato es reducido a **Tetrahidrofolato**, **H₄folato** o **THF**, por acción de la enzima *Dihidrofolato Reductasa* o **DHFR**, dependiente de NADPH.

La función de los derivados de THF es transferir residuos de un átomo de carbono de varios tipos en reacciones de síntesis. Los residuos pueden ser Metilo (-CH₃), Metileno (-CH₂-), Metenilo (=CH-), Formilo (-CH=O) o Formimino (-CH=NH). La transferencia de átomos de carbono individuales, es necesaria en la síntesis de Serina, Metionina, Glicina, Colina, y los nucleótidos de Purina y Timina.

La capacidad de las células para usar la Colina y los aminoácidos provenientes de la dieta, así como las vías metabólicas de reciclaje de nucleótidos de purina, hacen que el papel metabólico más importante del folato sea la participación del N⁵, N¹⁰-Metilen-THF, en la síntesis del desoxinucleótido Timidina, para la síntesis de DNA.

También es de importancia el papel de la vitamina B₁₂ y el N⁵-Metil-THF en la conversión de

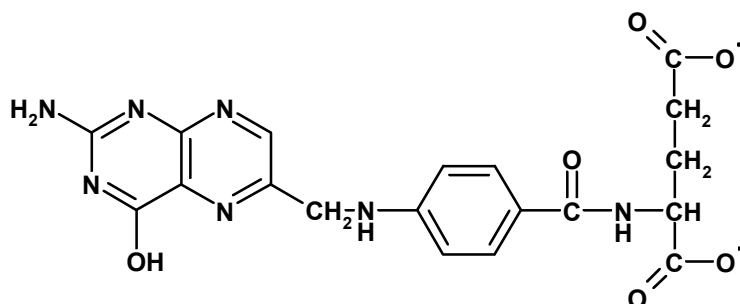


Figura 15. Ácido Fólico

Homocisteína en Metionina, por el impacto que la falta de vitamina B₁₂ tiene en la regeneración del THF.

Deficiencia de Folato

La deficiencia de folato tiene efectos casi idénticos a los de la deficiencia de cobalamina. El efecto más pronunciado es sobre la síntesis de DNA, debido a la falta de síntesis de Timidina, lo cual detiene la división celular en la fase S del ciclo celular. Las más afectadas son las células que se dividen rápidamente como las células hematopoyéticas. El resultado es anemia megaloblástica, como con la vitamina B₁₂. La incapacidad para sintetizar DNA durante la maduración de los eritrocitos provoca la formación de eritrocitos demasiado grandes, y la llamada anemia macrocítica^{xii}.

Las deficiencias de folato son raras porque la vitamina es abundante en los alimentos. La mala alimentación, como en el caso de los alcohólicos, puede provocar deficiencia de folato. Las causas principales de deficiencia de la vitamina en pacientes no alcohólicos son defectos en absorción intestinal o metabolismo, o bien la sobre demanda de la vitamina. La principal causa de aumento del requerimiento de folato es el embarazo, debido al aumento en el número de células en replicación, el requerimiento de folato se duplica alrededor del tercer trimestre del embarazo. Algunos medicamentos como los anticonvulsionantes y los anticonceptivos orales disminuyen la absorción de folato. Además, los anticonvulsionantes también aumenta el metabolismo de la vitamina.

Vitaminas liposolubles

Aunque las vitaminas liposolubles no tiene funciones coenzimáticas, se incluyen en este capítulo debido a la importancia de sus funciones.

Vitamina A

La vitamina A está formada por tres compuestos con actividad biológica, **Retinol**, **Retinal** o **Retinaldehído** y **Ácido Retinóico**.

Los tres compuestos derivan de un precursor vegetal, el pigmento **β-Caroteno**. El β-caroteno está formado por dos moléculas de retinal unidas por sus extremos aldehídicos. También se conoce como **provitamina A**.

El β-caroteno de los alimentos se rompe en el intestino por acción de la *β-Caroteno Dioxigenasa*, liberando el retinal. En el mismo intestino, el retinal se reduce a retinol por acción de la enzima *Retinaldehído Reductasa* dependiente de NADPH. El retinol se esterifica con ácido palmítico y llega a la sangre en los quilomicrones. La vitamina A de los quilomicrones es captada por el hígado que almacena el éster en los lipocitos. El transporte hacia los tejidos

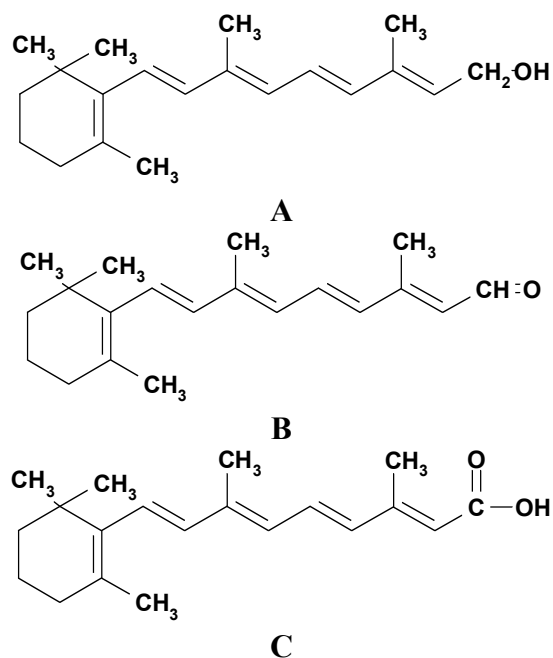


Figura 16. (A) Retinol, (B) Retinal y (C) Ácido Retinóico

extrahepáticos se inicia con la hidrólisis de los ésteres de retinol. El retinol libre se une a la **Proteína Aceptora de Retinol** o **RBP**, formando un complejo que llega al aparato de Golgi para su secreción al exterior. En los tejidos extrahepáticos el retinol se une a su receptor, la **Proteína Celular Fijadora de Retinol** o **CRBP**. El ácido retinóico se transporta a través de la sangre unido a la albúmina sérica.

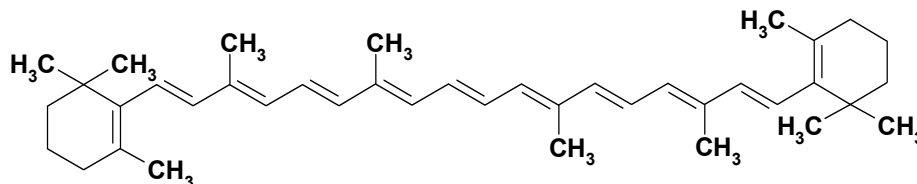


Figura 17. β -Caroteno

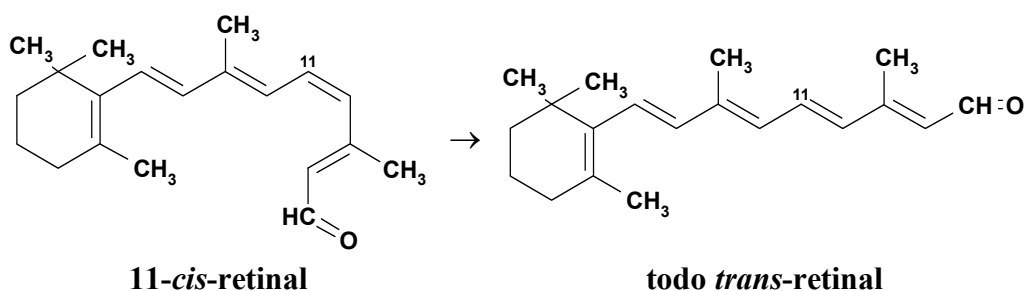
Control Genético

En las células, el retinol y el ácido retinóico se unen a sus receptores. Los complejos formados interactúan con secuencias específicas en varios genes involucrados en el crecimiento y la diferenciación celular, afectando su expresión. En este sentido el retinol y el ácido retinóico se consideran como hormonas. La vitamina D, también actúa de esta manera. Algunos de los genes cuya expresión es afectada por el ácido retinóico participan en los procesos iniciales de la embriogénesis como la diferenciación de las capas germinales, organogénesis y desarrollo de las extremidades.

Visión

La vitamina A también participa en la visión. La recepción de la luz en el ojo depende de dos tipos de células especializadas llamadas **Conos** y **Bastones**, que se localizan en la retina. Ambas células contienen pigmentos fotorreceptores en la membrana. El compuesto fotorreceptor del ojo de la mayoría de los mamíferos es una proteína llamada **Opsina**, que tiene unida en forma covalente una molécula de retinaldehído. La opsina de los bastones se llama **Escotopsina**. El fotorreceptor de los bastones recibe el nombre de **Rodopsina** o **Púrpura Visual**. Este compuesto es un complejo de escotopsina y vitamina A en forma de 11-*cis*-retinal, también conocido como 11-*cis*-retineno. La rodopsina cruza varias veces la membrana celular de los conos. El 11-*cis*-retinal se une en tres de los dominios transmembranales de la rodopsina. La parte intracelular de la rodopsina está acoplada a una proteína G específica llamada **Transducina**.

Cuando la rodopsina se expone a la luz, se “blanquea”, liberando el 11-*cis*-retinal de la opsina. La absorción de fotones por el 11-*cis*-retinal desencadena una serie de cambios conformacionales para su conversión en retinal todo *trans*.



Un intermediario conformacional importante es la **Metarodopsina II**. La liberación de la opsina

resulta en un cambio de conformación del fotorreceptor que activa la transducina provocando un aumento en la capacidad de unión a GTP de la subunidad α de la transducina. La unión del GTP libera la subunidad α de las subunidades inhibitoras β y γ . La subunidad α activada por el GTP, activa una enzima *Fosfodiesterasa* que hidroliza el GMP cíclico en GMP. El GMP cíclico es necesario para mantener abiertos los canales de Na^+ de la membrana de los bastones. La disminución en la concentración de GMP cíclico provoca el cierre de los canales de sodio. Apparentemente la Metarodopsina II es responsable del inicio del cierre de los canales. Al cerrarse los canales la célula se hiperpolariza, provocando la propagación de impulsos nerviosos hacia el cerebro.

Otras

El Retinol también participa en la síntesis de algunas glicoproteínas y mucopolisacáridos, necesarios para la producción de mucus y la regulación del crecimiento. Para cumplir esta función, el retinol se fosforila a retinol fosfato, que actúa en forma similar al dolicol fosfato.

Deficiencia

La vitamina A se almacena en el hígado y la deficiencia únicamente se presenta después de deficiencia dietética prolongada. El primer síntoma de la deficiencia de la vitamina A es la ceguera nocturna. Otros síntomas tempranos incluyen la hiperqueratinosis folicular, mayor sensibilidad a infecciones, cáncer y anemia equivalente a la anemia ferropriva. La deficiencia crónica de vitamina A produce deterioro del tejido ocular por queratinización progresiva de la cornea, condición que se conoce como xeroftalmia.

Se supone que el aumento en el riesgo de cáncer provocado por la deficiencia de vitamina A, resulta de la falta de β -caroteno. El β -caroteno es un antioxidante poderoso que se supone capaz de reducir el riesgo de cáncer iniciado por la producción de radicales libres. Es interesante el beneficio potencial de la ingestión de β -caroteno para la reducción del riesgo del cáncer de pulmón en los fumadores. Sin embargo, se debe tener precaución al aumentar la ingestión de vitamina A y cualquier otra vitamina liposoluble. El exceso de vitamina A en el hígado produce toxicidad que se manifiesta por dolor en los huesos, hepatoesplenomegalia, náuseas y diarrea.

Vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroide que funciona regulando la expresión de genes específicos, después de interactuar con un receptor intracelular. La forma activa de la hormona es el 1,25-dihidroxi de la vitamina D_3 , también llamada **calcitriol**. El **calcitriol** actúa principalmente regulando la homeostasis del calcio y el fósforo.

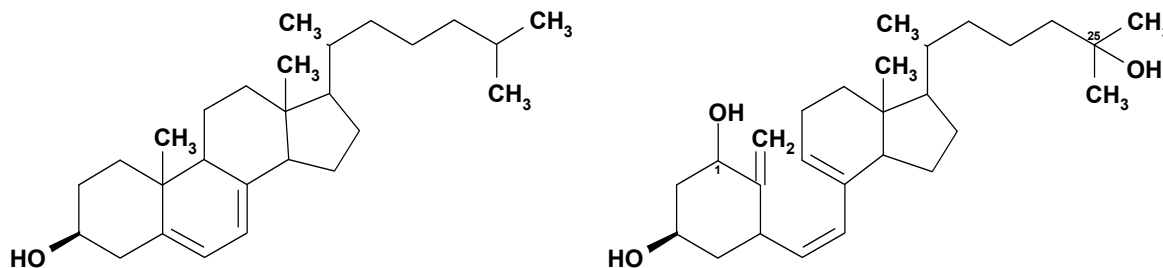


Figura 18. 7-Dehidrocolesterol y Calcitriol D_3

El calcitriol se deriva del ergosterol de origen vegetal, y el 7-dehidrocolesterol, producido en la

piel. La vitamina D₂ o ergocalciferol, se forma por acción de la radiación ultravioleta sobre el ergosterol. De la misma manera, en la piel, el 7-dehidrocolesterol se convierte en colecalciferol, vitamina D₃.

En el organismo, las formas D₂ y D₃, se procesan por un sistema enzimático hasta D₂-calcitriol y D₃-calcitriol, respectivamente. El colecalciferol y el ergosterol se absorben del intestino y son transportados al hígado unidos a una proteína que une específicamente la vitamina D. En el hígado, el colecalciferol es hidroxilado en la posición 25 por la D₃-25-hidroxilasa, transformándose en la 25-OH-D₃, la forma circulante de la vitamina D, más abundante.

La conversión del 25-OH-D₃ en su forma activa, el calcitriol, depende de la enzima D₃-1-hidroxilasa, que se encuentra en el túbulo contorneado proximal del riñón, hueso y placenta. El 25-OH-D₃, también se puede hidroxilar en la posición 24, por acción de una D₃-24-hidroxilasa de riñón, intestino, placenta y cartílago.

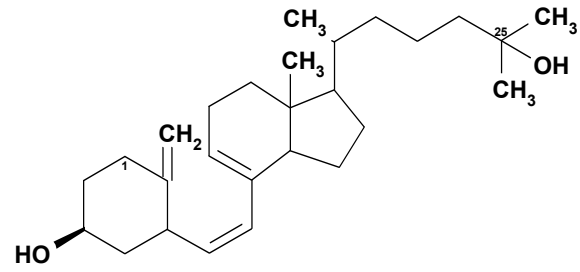


Figura 19. Vitamina D₂

El calcitriol actúa conjuntamente con la hormona paratiroidea o parathormona (PTH), y la calcitonina, en la regulación de los niveles de calcio y fósforo. La PTH se libera cuando disminuye el nivel sérico de calcio induciendo la producción de calcitriol. En contraste, los niveles bajos de PTH estimula la síntesis de la forma inactiva, 24, 25-OH-D₃. En el epitelio intestinal, el calcitriol actúa como hormona induciendo la expresión de la proteína calbindina D28K, que participa en la absorción intestinal de calcio. El aumento en la absorción intestinal de calcio, provoca un incremento paralelo en la absorción de un ión negativo para mantener la neutralidad eléctrica. El fosfato inorgánico Pi, es el ión negativo predominante. Cuando disminuye el nivel de calcio plasmático, los sitios principales de acción del calcitriol y la PTH son el hueso donde estimulan la reabsorción del hueso, y el riñón donde inhiben la excreción de calcio estimulando la reabsorción de calcio en el túbulo distal. El papel de la calcitonina en la homeostasis del calcio, es disminuir el nivel sérico de calcio, inhibiendo la reabsorción del hueso.

Deficiencia de Vitamina D

Debido a la adición de vitamina D en la leche, la deficiencia es rara. El síntoma más importante de la deficiencia de vitamina D en los niños es el rickets, y en los adultos la osteomalacia. El rickets se caracteriza por la falta de mineralización durante el desarrollo de los huesos, resultando en huesos débiles. Por su parte la osteomalacia consiste en la desmineralización de huesos ya formados, que provoca debilidad del hueso y susceptibilidad a las fracturas.

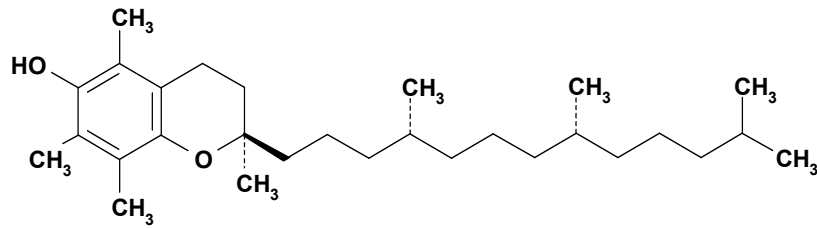
Vitamina E

La vitamina E es una mezcla de varios compuestos relacionados, conocidos como tocoferoles. El α -tocoferol, es el más poderoso de estos tocoferoles.

Figura 20. α -Tocoferol

La vitamina E se absorbe del intestino en los quilomicrones. Llega a los tejidos transportada en los mismos quilomicrones y después el hígado capta los restos de los quilomicrones. El hígado exporta la vitamina E en forma de proteínas de muy baja densidad VLDL. A causa de su natura-

leza lipofílica, la vitamina E se acumula en las membranas celulares, los depósitos de grasas y otras lipoproteínas circulantes. El principal sitio de almacenamiento de vitamina E es el tejido adiposo.



La acción principal de la vitamina E es como antioxidante, atrapando radicales libres y oxígeno molecular. La vitamina E es particularmente importante para evitar la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas. Las vitaminas E y C está relacionadas a través de su papel como antioxidantes. El α -tocoferol activo se regenera reaccionando con la vitamina C, después de capturar los radicales libres. En forma alterna, el α -tocoferol puede capturar dos radicales libres y después conjugarse con glucuronato para su excreción en la bilis.

Deficiencia de Vitamina E.

No se conoce ningún desorden asociado a la deficiencia de vitamina E, quizá debido a que los niveles dietéticos son suficientes. El síntoma principal de la deficiencia de vitamina E en los humanos, es un aumento en la fragilidad de los eritrocitos. Ya que la vitamina E se absorbe del intestino en los quilomicrones, cualquier estado que provoque malabsorción de grasas, puede producir deficiencia de vitamina E, en estos casos, también se presentan desordenes neurológicos. En niños prematuros, se recomienda aumentar la cantidad de vitamina E en la fórmula y también en personas que ingieren dietas altas en ácidos grasos poliinsaturados, ya que los ácidos grasos poliinsaturados forman radicales libres con facilidad al entrar en contacto con el oxígeno, y esto puede aumentar el riesgo de cáncer.

Vitamina K

La vitamina K existe en la naturaleza como K_1 (**fitilmenaquinona**), en los vegetales verdes, y K_2 (**multiprenilmenaquinona**), producida por la flora intestinal; una forma sintética es la **menadiona** o K_3 .

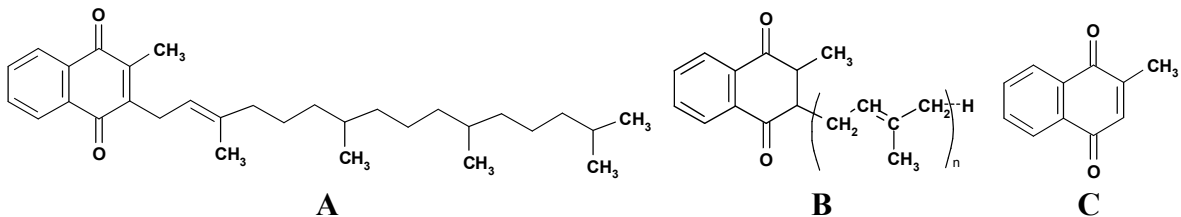


Figura 21. (A) Fitoquinona K_1 , (B) Menaquinona K_2 , y (C) Menadiona K_3

La función de la vitamina K es mantener el nivel normal de los factores de coagulación proteínicos, los factores II, VII, IX, X y las proteínas C y S, que se sintetizan en el hígado como proteínas precursoras. La activación de los factores inactivos requiere de la modificación postraduccional de restos específicos de glutamato. La modificación es una carboxilación dependiente de vitamina K. El resultado es el γ -carboxilglutamato (gla). Se conoce bien este proceso para el factor II o protrombina, el cual se convierte en protrombina al transformarse el glutamato. El resto de gla

es un quelante de calcio. Al capturar calcio, la protrombina interacciona con fosfolípidos de membrana y se liza a trombina por acción del factor X activado (Xa)

Durante la reacción de carboxilación, la hidroquinona que es la forma reducida de la vitamina K, se convierte en el 2,3-epóxido. La regeneración de la hidroquinona requiere de una reducta aún no aislada. Esta reacción es el blanco de la acción anticoagulante del dicumarol, principio activo de la warfarina.

Deficiencia de Vitamina K

Las formas naturales de la vitamina K se absorben desde el intestino sólo en presencia de sales biliares, y otros lípidos, en los quilomicrones, por lo tanto, la mala absorción de lípidos puede resultar en deficiencia de vitamina K. La forma sintética es soluble en agua y se absorbe sin importar que estén o no presentes otros lípidos o sales biliares. Como la vitamina K₂ es sintetizada por la flora intestinal, la deficiencia de vitamina K en los adultos es rara. Sin embargo, tratamientos prolongados con antibióticos pueden provocar deficiencia de la vitamina. El intestino de los recién nacidos está estéril, por lo tanto, es posible que los infantes presenten deficiencia de vitamina K si no la reciben en la dieta. El síntoma más importante de la deficiencia de vitamina K en los niños es el síndrome hemorrágico.

Notas

ⁱ Trastorno hereditario del transporte de aminoácidos, caracterizado por una erupción en la piel semejante a la de la pelagra tras la exposición a la luz del sol, incoordinación muscular temporal y excreción excesiva de aminoácidos en la orina.

ⁱⁱ Neoplasia de crecimiento lento de las células heterocromafines de Ileo, Estómago y Bronquios. Tienen metabolismo de Triptofano alterado, con producción excesiva de Serotonina. Los síntomas asociados con los tumores carcinoides malignos son fundamentalmente, enrojecimiento de la piel, diarrea, lesiones de las válvulas cardíacas y constricción bronquial; causadas por la liberación por parte del tumor de sustancias biológicamente activas.

ⁱⁱⁱ Inflamación de la lengua.

^{iv} Inflamación de la membrana mucosa de la boca, con aparición de fisuras e inflamación superficiales en las comisuras de la boca.

^v Afección no inflamatoria de los labios que provoca la formación de fisuras y grietas.

^{vi} Trastorno de los nervios periféricos caracterizado por cambios motores y sensitivos en las extremidades, frecuentemente acompaña a la desnutrición y/o el alcoholismo.

^{vii} Falta de coordinación muscular.

^{viii} Se inicia con afectación extendida de nervios periféricos (polineuropatía); avanza provocando, insuficiencia cardíaca y edema. Existe una forma aguda fulminante denominada *shoshin*.

^{ix} Trastorno del sistema nervioso central producido por el consumo excesivo de alcohol e insuficiencia nutricional, en especial de Tiamina; se caracteriza principalmente por debilidad y parálisis repentinas de los músculos del ojo, visión doble e imposibilidad para mantenerse de pie o caminar sin ayuda; va seguido de perturbación de las funciones mentales en forma de confusión, apatía, pérdida de la memoria retentiva y fabulación. Puede acabar con la muerte del paciente.

^x Presencia del aminoácido Cistina en la orina. Generalmente es provocada por un defecto genético de la reabsorción tubular renal de los aminoácidos Cistina, Lisina, Arginina y Ornitina, que provoca la formación recurrente de cálculos renales.

^{xi} Se caracteriza por la presencia de eritrocitos macrocíticos y un aumento de megaloblastos en la médula ósea.

^{xii} Anemia en la cual el tamaño medio de los eritrocitos es mayor que el normal.