

UDS

LIBRO

BIOQUIMICIA II
MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
CUATRIMESTRE II

Marco Estratégico de Referencia

ANTECEDENTES HISTORICOS

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor de Primaria Manuel Albores Salazar con la idea de traer Educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer Educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tarde.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en septiembre de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró como Profesora en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de finanzas en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta

alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el Corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y Educativos de los diferentes Campus, Sedes y Centros de Enlace Educativo, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca a nivel nacional e internacional.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

MISIÓN

Satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, aplicando altos estándares de calidad Académica, que propicien el desarrollo de nuestros alumnos, Profesores, colaboradores y la sociedad, a través de la incorporación de tecnologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

VISIÓN

Ser la mejor oferta académica en cada región de influencia, y a través de nuestra Plataforma Virtual tener una cobertura Global, con un crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad.

VALORES

- Disciplina
- Honestidad
- Equidad
- Libertad

ESCUDO



El escudo de la UDS, está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

ESLOGAN

“Mi Universidad”

ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

BIOQUIMICA

Objetivo de la materia:

Que el estudiante obtenga los conocimientos básicos del metabolismo celular y de la expresión de la información genética. Adquiriendo conocimientos de los procesos catabólicos y anabólicos de las biomoléculas en los distintos tejidos y sistemas orgánicos de los animales domésticos. Como lo son las funciones, sucesos bioquímicos y metabólicos de los animales de producción.

INDÍCE

UNIDAD I NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS	9
1.1 Estructura e importancia de nucleótidos y nucleótidos: bases nitrogenadas, azúcar pentosa y fosfatos.	9
1.2 Conformación, distribución y estructura de los ácidos nucleicos: ADN, ARN (mensajero, ribosomal y de transferencia).	13
1.3 Generalidades de los nucleótidos.	16
1.4 Constituyentes Químicos De Los Nucleótidos	16
1.5 Nucleosidos	18
1.6 Nucleotidos	18
1.7 Funciones De Los Nucleotidos	19
1.8 Ácidos Nucleicos	20
1.9 Bases Puricas	21
1.10 Bases Pirimidicas	22
1.11 Bases Modificadas	23
1.12 El ADN	23
UNIDAD II ELEMENTOS BIOQUÍMICOS QUE INTERVIENEN EN EL FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA.....	24
2.1. Replicación del ADN (en células procariotas y eucariotas).	24
2.2. Transcripción del ADN (síntesis de ARN), en células procariotas y eucariotas.	25
2.3. Procesamiento pos-transcripcional de los diversos tipos de ARN.	25
2.4. Código genético y activación de aminoácidos.	28
2.5. Síntesis de proteínas (traducción de ARN).	30
2.6 Generalidades del ADN	36
2.7 El ADN como portador de información genética	37
2.8 Herencia y replicación de ADN	38
2.9 Principales características de la replicación	39
2.10 Pasos de la replicación del ADN en Eucariotas	40
2.11 Transcripción y ARN	42
UNIDAD III QUÍMICA Y METABOLISMO DE COMPUESTOS NITROGENADOS	44
3.1. Fijación de N₂ y cadena trófica.	44
3.2. Compuestos nitrogenados proteicos y no proteicos.	55
3.3. Utilización y destino metabólico de aminoácidos.	60

3.4. Metabolismo de los compuestos nitrogenados en rumen.	71
3.5. Trasnominación, Desaminación, Descarboxilación, Transdesaminación Y Degradación De Aminoácidos.	74
3.6. Síntesis de bases nitrogenadas.	76
3.7. Eliminación de nitrógeno en animales amonotélicos y ureotélicos	79
3.8 Generalidades sobre metabolismos	80
3.9 Equilibrio nitrogenado	81
3.10 Metabolismo de proteínas y absorción	82
3.12 Metabolismo de aminoácidos	84
3.13 Catabolismo de aminoácidos	85
3.14 Reacciones de transaminación	85
3.15 Desaminación oxidativa	87
UNIDAD IV INTEGRACIÓN METABÓLICA	88
4.1. Identificación de los metabolitos comunes en el metabolismo de los carbohidratos (glucosa 6-p, fructosa 6-p, dha-p, galdh 3-p, acetil- coa) y su relación con el ciclo de krebs.	88
4.2. Identificación de los metabolitos comunes en el metabolismo de lípidos (dha-p, acetil-coa, succinil-coa) y su relación con el ciclo de krebs.	96
4.3. Interrelación del metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.	114
4.4. Regulación del metabolismo en su conjunto.	122
4.5 Generalidades de la integración metabólica.	125
4.6 Niveles de regulación	126
4.7 Mecanismos de regulación metabólica a nivel molecular	126
4.8 Patrones metabólicos de distintos órganos	127
4.9 Metabolismo del hígado.	128
4.10 Metabolismo del cerebro	129
4.11 Metabolismo del músculo y tejido adiposo	130

UNIDAD I NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

1.1 Estructura e importancia de nucleótidos y nucleótidos: bases nitrogenadas, azúcar pentosa y fosfatos.

Entre las biomoléculas más importantes, por su papel en el almacenamiento y transmisión de la información genética, se encuentran los ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos son macromoléculas formadas por la unión de unidades básicas denominadas nucleótidos. Dicha unión se realiza mediante un tipo de enlace conocido como puente fosfodiéster. Se puede considerar que los nucleótidos son los sillares estructurales de los ácidos nucleicos, del mismo modo que los aminoácidos lo son de las proteínas o los monosacáridos de los polisacáridos. Además de desempeñar este importante papel, los nucleótidos como tales tienen otras funciones biológicas de naturaleza energética o coenzimática.

Cuando se somete a los ácidos nucleicos a hidrólisis en condiciones suaves liberan sus 2 unidades monoméricas constitutivas: los nucleótidos. Los sillares estructurales de otras macromoléculas, como los aminoácidos o los monosacáridos, no son susceptibles de descomponerse a su vez en unidades más simples; sin embargo los nucleótidos sí pueden sufrir hidrólisis dando lugar a una mezcla de pentosas, ácido fosfórico y bases nitrogenadas. Cada nucleótido está compuesto por una pentosa, una molécula de ácido fosfórico y una base nitrogenada enlazados de un modo característico... Las pentosas que aparecen formando parte de los nucleótidos son la β -D-ribosa y su derivado, el desoxiazúcar 2'- β -D-desoxirribosa, en el que el grupo hidroxilo unido al carbono 2' fue sustituido por un átomo de hidrógeno. Ambas se encuentran en forma de anillos de furanosa. Las posiciones del anillo de furanosa se numeran convencionalmente añadiendo el signo (') al número de cada átomo de carbono para distinguirlas de las de los anillos de las bases nitrogenadas. El tipo de ácido fosfórico que se encuentra en los nucleótidos es concretamente el ácido ortofosfórico.

Las bases nitrogenadas son compuestos heterocíclicos que, gracias al sistema de dobles enlaces conjugados que poseen en sus anillos, poseen un acusado carácter aromático, siendo su conformación espacial planar o casi planar. Sus átomos de nitrógeno poseen pares electrónicos no compartidos que tienen tendencia a captar protones, lo que explica su

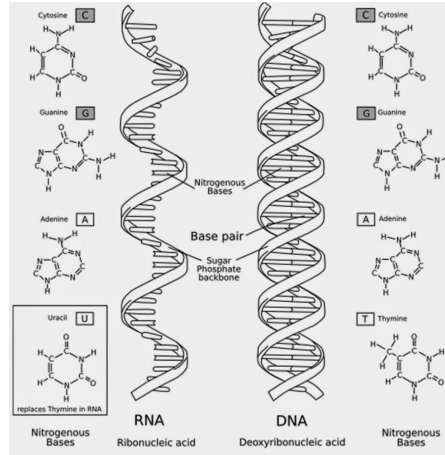
carácter débilmente básico. Los compuestos originarios de los que derivan estas bases nitrogenadas son la purina y la pirimidina. Existen formando parte de los nucleótidos dos derivados de la purina (bases púricas), que son la adenina y la guanina, y tres derivados de la pirimidina (bases pirimídicas), que son la citosina, la timina y el uracilo. Todas ellas se obtienen por adición de diferentes grupos funcionales en distintas posiciones de los anillos de la purina o de la pirimidina (por ejemplo la adenina es la 6-amino-purina, y el uracilo la 2,4- dioxipirimidina). Las características químicas de estos grupos funcionales les permiten participar en la formación de puentes de hidrógeno, lo que resulta crucial para la función biológica de los ácidos nucleicos.

Los nucleótidos resultan de la unión mediante enlace éster de la pentosa de un nucleósido con una molécula de ácido fosfórico. Esta unión, en la que se libera una molécula de agua, puede producirse en cualquiera de los grupos hidroxilo libres de la pentosa, pero como regla general tiene lugar en el que ocupa la posición 5'; es decir, los nucleótidos son los 5' fosfatos de los correspondientes nucleósidos. La posesión de un grupo fosfato, que a pH 7 se encuentra ionizado, confiere a los nucleótidos un carácter marcadamente ácido. En la Figura 9.3 se muestra la estructura de un nucleótido de manera que se puedan distinguir sus tres constituyentes químicos. Además de los nucleótidos monofosfato que acabamos de describir, que son los sillares estructurales de los ácidos nucleicos, existen en la naturaleza nucleótidos di- y trifosfato, que resultan de la unión mediante enlace anhidro de 1 ó 2 moléculas de ácido fosfórico adicionales a la que se encuentra unida al carbono 5' de la pentosa. Al igual que los nucleósidos, los nucleótidos pueden clasificarse en ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos según contengan ribosa o desoxirribosa respectivamente. Existen diversas maneras de nombrar los nucleótidos.

En ella cada nucleótido se identifica mediante tres letras mayúsculas, la primera de ellas es la inicial de la base nitrogenada, la segunda indica si el nucleótido es Mono-, Di-, o Trifosfato, y la tercera es la inicial del grupo fosfato (en inglés, phosphate); en el caso de los desoxirribonucleótidos se antepone una "d" minúscula a estas tres siglas. Otra forma de nombrarlos consiste en anteponer la palabra ácido y añadir la terminación -ílico al nombre de la base nitrogenada correspondiente; así, por ejemplo, el AMP se puede denominar también como ácido adenílico, o, dado que a pH 7 se encuentra normalmente disociado, como adenilato; este sistema de nomenclatura resulta un tanto ambiguo ya que no especifica el número de grupos fosfato. También es habitual nombrar a los nucleótidos como fosfatos

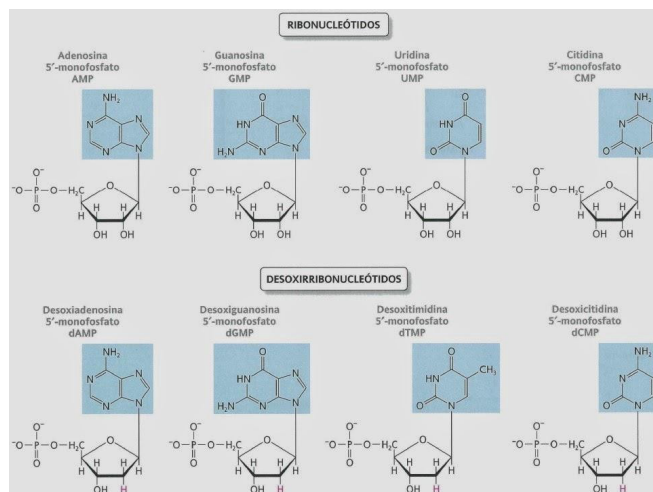
de los correspondientes nucleósidos; por ejemplo, el ATP es el trifosfato de adenosina o adenosín-trifosfato.

Comparación entre el ARN y el ADN



La información que dicta las estructuras de las moléculas de proteínas que se encuentran en los organismos está codificada en moléculas conocidas como ácidos nucleicos. La información contenida en los ácidos nucleicos es transcrita y luego traducida a las proteínas. Son las proteínas las moléculas que finalmente ejecutarán las "instrucciones" codificadas en los ácidos nucleicos. Así como las proteínas están formadas por cadenas largas de aminoácidos, los ácidos nucleicos están formados por cadenas largas de nucleótidos.

Nucleótidos



Un nucleótido, sin embargo, es una molécula más compleja que un aminoácido. Está formado por tres subunidades: un grupo fosfato, un azúcar de cinco carbonos y una base nitrogenada; esta última tiene las propiedades de una base y, además, contiene nitrógeno. Al conjunto base nitrogenada+pentosa se le llama nucleósido.

La subunidad de azúcar de un nucleótido puede ser ribosa o bien desoxirribosa. Como puede verse, la diferencia estructural entre estos dos azúcares es leve.

En la ribosa, el carbono 2 lleva un átomo de hidrógeno por encima del plano del anillo y un grupo hidroxilo por debajo del plano; en la desoxirribosa, el grupo hidroxilo del carbono 2 está reemplazado por un átomo de hidrógeno.

Los nucleótidos pueden unirse en cadenas largas por reacciones de condensación que involucran a los grupos hidroxilo de las subunidades de fosfato y de azúcar. En la figura se muestra una molécula de ARN que, como se observa, está formada por una sola cadena de nucleótidos. Las moléculas de ADN, en cambio, constan de dos cadenas de nucleótidos enrolladas sobre sí mismas, formando una doble hélice. La ribosa es el azúcar en los nucleótidos que forman ácido ribonucleico (ARN) y la desoxirribosa es el azúcar en los nucleótidos que forman ácido desoxirribonucleico (ADN). Hay cinco bases nitrogenadas diferentes en los nucleótidos, que son los sillares de construcción de los ácidos nucleicos. Dos de ellas, la adenina y la guanina, se conocen como purinas. Las otras tres, citosina, timina y uracilo se conocen como pirimidinas.

La adenina, la guanina y la citosina se encuentran tanto en el ADN como en el ARN, mientras que la timina se encuentra sólo en el ADN y el uracilo sólo en el ARN. Aunque sus componentes químicos son muy semejantes, el ADN y el ARN desempeñan papeles biológicos muy diferentes. El ADN es el constituyente primario de los cromosomas de las células y es el portador del mensaje genético. La función del ARN es transcribir el mensaje genético presente en el ADN y traducirlo a proteínas. El descubrimiento de la estructura y función de estas moléculas es hasta ahora, indudablemente, el mayor triunfo del enfoque molecular en el estudio de la biología.

Los nucleótidos, además de su papel en la formación de los ácidos nucleicos, tienen una función independiente y vital para la vida celular. Cuando un nucleótido se modifica por la

unión de dos grupos fosfato, se convierte en un transportador de energía, necesario para que se produzcan numerosas reacciones químicas celulares.

El principal portador de energía, en casi todos los procesos biológicos, es una molécula llamada adenosín trifosfato o ATP.

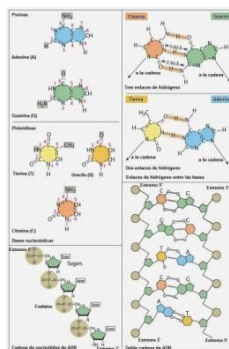
La única diferencia entre el ATP y el AMP (adenosín monofosfato) es la unión de dos grupos fosfato adicionales. Aunque esta diferencia en la fórmula puede parecer pequeña, es la clave del funcionamiento del ATP en los seres vivos.

Los enlaces que unen los tres grupos fosfato son relativamente débiles, y pueden romperse con cierta facilidad por hidrólisis. Esta energía al desprenderse, puede ser utilizada para producir otras reacciones químicas.

Con la adición de una molécula de agua al ATP, un grupo fosfato se separa de la molécula. Los productos de la reacción son el ADP, un grupo fosfato libre y energía. Alrededor de unas 7 Kcalorías de energía se liberan por cada mol de ATP hidrolizado. La reacción puede ocurrir en sentido contrario.

1.2 Conformación, distribución y estructura de los ácidos nucleicos: ADN, ARN (mensajero, ribosomal y de transferencia).

Ácido Desoxirribonucleico



Estructura del ADN

Podemos definir la estructura primaria del ADN como una cadena larga lineal definida por su secuencia de nucleótidos. Esta secuencia es característica de la especie apareciendo incluso diferencias entre los individuos. La estructura secundaria, o disposición espacial del

ADN fue propuesta por Watson y Crick, y la llamaron el modelo de doble hélice de ADN. La composición del ADN cumple el principio de equivalencia de bases, según Chargaff: El contenido de adenina es igual al de timina y el de guanina al de citosina ($A = T$ y $C = G$). Las bases se enfrentan constituyendo puentes de Hidrógeno. Adenina forma dos puentes de hidrógeno con Timina. Guanina forma tres puentes de hidrógeno con Citosina.

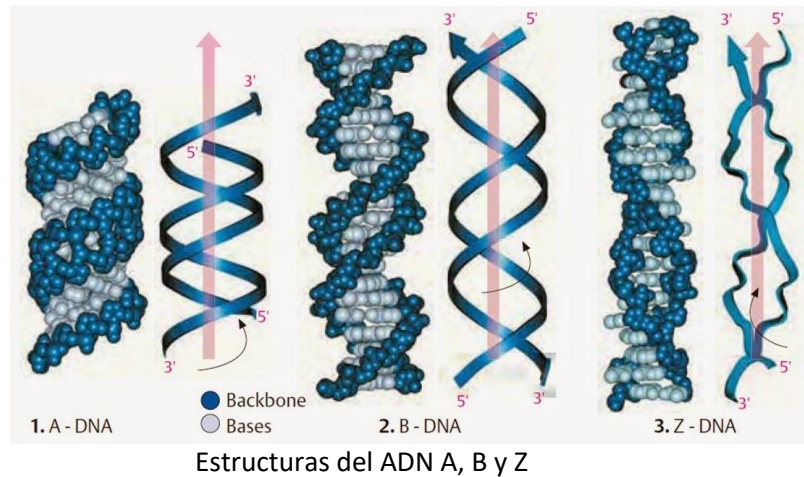
También se basaron en los experimentos de difracción de rayos X que aportaban imágenes de la estructura del ADN de las que se deducía una estructura helicoidal.

La estructura secundaria del ADN es una doble hélice dextrógira (a derechas) de dos cadenas complementarias enrolladas sobre un eje común. Las cadenas son complementarias (la secuencia de B.N. se corresponde con las leyes de Chargaff), opuestas (las B.N. están enfrentadas) y antiparalelas (una va en sentido 3' - 5' y la otra en sentido 5' - 3').

- Las bases nitrogenadas se disponen hacia el interior y los grupos fosfato hacia el exterior.
- Las bases complementarias están unidas mediante puentes de hidrógeno. Cada vuelta mide 3.4 nm e incluye unos diez nucleótidos.

El modelo de doble hélice beta es el más característico pero existen otras formas de doble hélice, tales como el ADN Z, levógira, con vueltas de 4.5 nm y 12 nucleótidos y el ADN A, dextrógira, con giros cada 2.8 nm y 11 nucleótidos y con las bases inclinadas sobre el eje.

Se han observado otras estructuras secundarias: algunos virus presentan cadenas sencillas de ADN y en las bacterias el ADN es bicatenario circular. Además de ésta estructura secundaria, el ADN debido a las cargas negativas de los grupos fosfatos se asocia con unas proteínas que poseen carga positiva, denominadas Histonas, el ADN se enrolla sobre ellas dando lugar a los nucleosomas, éstos a su vez constituyen la cromatina del núcleo, que sólo cuando la célula se encuentra en proceso de división celular se observa en forma de cromosomas.



Ácido Ribonucleico

La función del ARN es transcribir el mensaje genético presente en el ADN y traducirlo a proteínas. Existen distintos tipos de ARN, todos ellos son monocatenarios, y su estructura es muy diversa teniendo en cuenta la función que desempeñan.

ARN mensajero (ARNm). Es un ARN lineal, que puede presentar algunos bucles con excepción. Contiene la información genética necesaria para sintetizar una proteína. Se forma en el núcleo celular, a partir de una secuencia de ADN. Sale del núcleo y se asocia a ribosomas, donde se construye la proteína. A cada tres nucleótidos (codón) corresponde un aminoácido distinto. Así, la secuencia de aminoácidos de la proteína está configurada a partir de la secuencia de los nucleótidos del ARNm.

ARN ribosómico (ARNr) o ribosomal se encuentra unido a proteínas de carácter básico, forma los ribosomas. Los ribosomas son las estructuras celulares donde se ensamblan aminoácidos para formar proteínas, a partir de la información que transmite el ARN mensajero. Hay dos tipos de ribosomas, el que se encuentra en células procariontas y en el interior de mitocondrias y cloroplastos, y el que se encuentra en el hialoplasma o en el retículo endoplásmico de células eucariotas.

ARN de transferencia (ARNt) es un ARN no lineal. En él se pueden observar tramos de doble hélice intracatenaria, es decir, entre las bases que son complementarias, dentro de la misma cadena. Esta estructura se estabiliza mediante puentes de Hidrógeno. Además de los nucleótidos de Adenina, Guanina, Citosina y Uracilo, el ARN transferente presenta otros

nucleótidos con bases modificadas. Estos nucleótidos no pueden emparejarse, y su existencia genera puntos de apertura en la hélice, produciendo bucles. En el ARNt se distinguen tres tramos (brazos). En uno de ellos aparece una secuencia de tres nucleótidos, denominada anticodón. Esta secuencia es complementaria con una secuencia del ARNm, el codón. En el brazo opuesto, en el extremo 3' de la cadena, se une un aminoácido específico de la secuencia de anticodón. La función del ARNt consiste en unirse en el ribosoma a la secuencia complementaria del ARNm, mediante el anticodón. A la vez, transfiere el aminoácido correspondiente a la secuencia de aminoácidos que está formándose en el ribosoma.

ARN heteronuclear (ARNhn). El ARN heteronuclear, o heterogéneo nuclear, agrupa a todos los tipos de ARN que acaban de ser transcritos (pre-ARN). Son moléculas de diversos tamaños. Este ARN se encuentra en el núcleo de las células eucariotas. En células procariotas no aparece. Su función consiste en ser el precursor de los distintos tipos de ARN.

1.3 Generalidades de los nucleótidos

Entre las biomoléculas más importantes, por su papel en el almacenamiento y transmisión de la información genética, se encuentran los ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos son macromoléculas formadas por la unión de unidades básicas denominadas nucleótidos. Dicha unión se realiza mediante un tipo de enlace conocido como puente fosfodiéster. Se puede considerar que los nucleótidos son los sillares estructurales de los ácidos nucleicos, del mismo modo que los aminoácidos lo son de las proteínas o los monosacáridos de los polisacáridos. Además de desempeñar este importante papel, los nucleótidos como tales tienen otras funciones biológicas de naturaleza energética o coenzimática.

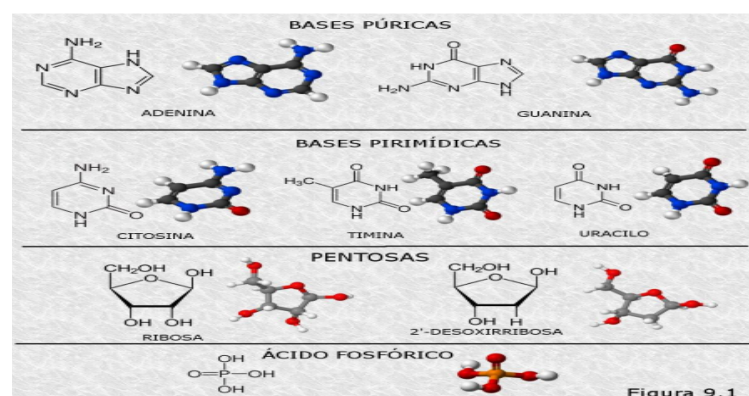
1.4 Constituyentes Químicos De Los Nucleótidos

unidades monoméricas constitutivas: los nucleótidos. Los sillares estructurales de otras macromoléculas, como los aminoácidos o los monosacáridos, no son susceptibles de descomponerse a su vez en unidades más simples; sin embargo, los nucleótidos sí pueden sufrir hidrólisis dando lugar a una mezcla de pentosas, ácido fosfórico y bases nitrogenadas. Cada nucleótido está compuesto por una pentosa, una molécula de ácido fosfórico y una

base nitrogenada enlazados de un modo característico. En la Figura 9.1 se muestran estos tres componentes de los nucleótidos.

Las pentosas que aparecen formando parte de los nucleótidos son la β -D-ribosa y su derivado, el desoxiazúcar 2'- β -D-desoxirribosa, en el que el grupo hidroxilo unido al carbono 2' fue sustituido por un átomo de hidrógeno. Ambas se encuentran en forma de anillos de furanosa (ver Figura 9.1). Las posiciones del anillo de furanosa se numeran convencionalmente añadiendo el signo (') al número de cada átomo de carbono para distinguirlas de las de los anillos de las bases nitrogenadas.

El tipo de ácido fosfórico que se encuentra en los nucleótidos es concretamente el ácido ortofosfórico, cuya estructura molecular se muestra en la Figura 9.1. Las bases nitrogenadas (Figura 9.1) son compuestos heterocíclicos que, gracias al sistema de dobles enlaces conjugados que poseen en sus anillos, poseen un acusado carácter aromático, siendo su conformación espacial planar o casi planar. Sus átomos de nitrógeno poseen pares electrónicos no compartidos que tienen tendencia a captar protones, lo que explica su carácter débilmente básico. Los compuestos originarios de los que derivan estas bases nitrogenadas son la purina y la pirimidina. Existen formando parte de los nucleótidos dos derivados de la purina (bases púricas), que son la adenina y la guanina, y tres derivados de la pirimidina (bases pirimídicas), que son la citosina, la timina y el uracilo. Todas ellas se obtienen por adición de diferentes grupos funcionales en distintas posiciones de los anillos de la purina o de la pirimidina (por ejemplo, la adenina es la 6-amino-purina, y el uracilo la 2,4-dioxipirimidina). Las características químicas de estos grupos funcionales les permiten participar en la formación de puentes de hidrógeno, lo que resulta crucial para la función biológica de los ácidos nucleicos.



1.5 Nucleosidos

Las pentosas se unen a las bases nitrogenadas dando lugar a unos compuestos denominados nucleósidos. La unión se realiza mediante un enlace N-glucosídico entre el átomo de carbono carbonílico de la pentosa (carbono 1') y uno de los átomos de nitrógeno de la base nitrogenada, el de la posición 1 si ésta es pirimídica o el de la posición 9 si ésta es púrica. El enlace Nglucosídico es una variante del tipo más habitual de enlace glucosídico (Oglucosídico), que se forma cuando un hemiacetal o hemicetal intramolecular reacciona con una amina, en lugar de hacerlo con un alcohol, liberándose una molécula de agua.

Los nucleósidos en estado libre sólo se encuentran en cantidades mínimas en las células, generalmente como productos intermediarios en el metabolismo de los nucleótidos. Existen dos tipos de nucleósidos: los ribonucleósidos, que contienen β -D-ribosa como componente glucídico, y los desoxirribonucleósidos, que contienen β -D-desoxirribosa. En la naturaleza se encuentran ribonucleósidos de adenina, guanina, citosina y uracilo, y desoxirribonucleósidos de adenina, guanina, citosina y timina. En la Figura 9.2 se representan dos nucleósidos de adenina. Los nucleósidos se nombran añadiendo la terminación -osina al nombre de la base nitrogenada si ésta es púrica o bien la terminación -idina si ésta es pirimídica (ver Tabla 9.1), y anteponiendo el prefijo desoxi- en el caso de los desoxirribonucleósidos.

1.6 Nucleotidos

Los nucleótidos resultan de la unión mediante enlace éster de la pentosa de un nucleósido con una molécula de ácido fosfórico. Esta unión, en la que se libera una molécula de agua, puede producirse en cualquiera de los grupos hidroxilo libres de la pentosa, pero como regla general tiene lugar en el que ocupa la posición 5'; es decir, los nucleótidos son los 5' fosfatos de los correspondientes nucleósidos. La posesión de un grupo fosfato, que a pH 7 se encuentra ionizado, confiere a los nucleótidos un carácter marcadamente ácido. En la Figura 9.3 se muestra la estructura de un nucleótido de manera que se puedan distinguir sus tres constituyentes químicos.

Además de los nucleótidos monofosfato que acabamos de describir, que son los sillares estructurales de los ácidos nucleicos, existen en la naturaleza nucleótidos di- y trifosfato,

que resultan de la unión mediante enlace anhidro de 1 ó 2 moléculas de ácido fosfórico adicionales a la que se encuentra unida al carbono 5' de la pentosa. Al igual que los nucleósidos, los nucleótidos pueden clasificarse en ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos según contengan ribosa o desoxirribosa respectivamente. Existen diversas maneras de nombrar los nucleótidos; la de uso más amplio y menor ambigüedad es la que se muestra en la parte derecha de la Tabla 9.1. En ella cada nucleótido se identifica mediante tres letras mayúsculas, la primera de ellas es la inicial de la base nitrogenada, la segunda indica si el nucleótido es Mono-, Di-, o Trifosfato, y la tercera es la inicial del grupo fosfato (en inglés, phosphate); en el caso de los desoxirribonucleótidos se antepone una "d" minúscula a estas tres siglas.

Otra forma de nombrarlos consiste en anteponer la palabra ácido y añadir la terminación ílico al nombre de la base nitrogenada correspondiente; así, por ejemplo, el AMP se puede denominar también como ácido adenílico, o, dado que a pH 7 se encuentra normalmente disociado, como adenilato; este sistema de nomenclatura resulta un tanto ambiguo ya que no especifica el número de grupos fosfato. También es habitual nombrar a los nucleótidos como fosfatos de los correspondientes nucleósidos; por ejemplo, el ATP es el trifosfato de adenosina o adenosín-trifosfato. La Tabla 9.1 contiene un resumen de la nomenclatura más común de los nucleótidos y de sus constituyentes químicos.

1.7 Funciones De Los Nucleotidos

Además de ser los sillares estructurales de los ácidos nucleicos, los nucleótidos desempeñan en las células otras funciones no menos importantes. Los enlaces anhidros que unen los grupos fosfato adicionales de los nucleótidos di- y trifosfato son enlaces ricos en energía: necesitan un aporte energético importante para formarse y liberan esta energía cuando se hidrolizan (Figura 9.5). Esto les permite actuar como transportadores de energía.

En concreto, el trifosfato de adenosina (ATP) actúa universalmente en todas las células transportando energía, en forma de energía de enlace de su grupo fosfato terminal, desde los procesos metabólicos que la liberan hasta aquellos que la requieren. En algunas reacciones del metabolismo, otros nucleótidos trifosfato como el GTP, CTP y UTP, pueden sustituir al ATP en este papel. Por otra parte, algunos nucleótidos o sus derivados pueden

actuar como coenzimas (sustancias orgánicas no proteicas que resultan imprescindibles para la acción de muchos enzimas). Tal es el caso del NAD, NADP, FAD o FMN, nucleótidos complejos en los que aparecen bases nitrogenadas diferentes a las típicas de los ácidos nucleicos, que actúan como transportadores de electrones en reacciones metabólicas de oxidación-reducción.

Otros nucleótidos como el cAMP, un fosfato cíclico de adenosina en el que el grupo fosfato está unido mediante enlace éster al hidroxilo de la posición 3' y al de la posición 5', actúan como mediadores en determinados procesos hormonales, transmitiendo al citoplasma celular señales químicas procedentes del exterior.

1.8 Ácidos Nucleicos

Los ácidos nucleicos son polímeros de nucleótidos. En ellos la unión entre las sucesivas unidades nucleotídicas se realiza mediante enlaces tipo éster-fosfato que resultan de la reacción entre el ácido fosfórico unido al carbono 5' de la pentosa de un nucleótido y el hidroxilo del carbono 3' de la pentosa de otro nucleótido. Este tipo de unión, en la que un grupo fosfato queda unido por dos enlaces éster a dos nucleótidos sucesivos, se conoce también como puente fosfodiéster (Figura 9.6). Cuando dos nucleótidos se unen mediante un puente fosfodiéster el dinucleótido que resulta conserva un grupo 5' fosfato libre en un extremo que puede reaccionar con el grupo hidroxilo 3' de otro nucleótido, y un grupo hidroxilo 3' libre que puede reaccionar con el grupo 5' fosfato de otro nucleótido. Esta circunstancia permite que mediante puentes fosfodiéster se puedan enlazar un número elevado de nucleótidos para formar largas cadenas lineales que siempre tendrán en un extremo un grupo 5' fosfato libre y en el otro un grupo hidroxilo 3' libre. De manera análoga a lo establecido para otros tipos de biomoléculas, el compuesto formado por una cadena de hasta 10 nucleótidos se denomina oligonucleótido, mientras que si el número de unidades nucleotídicas es superior a 10 se dice que es un polinucleótido. En la mayor parte de los casos, las cadenas polinucleotídicas de los ácidos nucleicos contienen varios miles de estas unidades monoméricas unidas por puentes fosfodiéster. Del mismo modo que se definió la estructura primaria de las proteínas como su secuencia de aminoácidos, se puede definir la estructura primaria de los ácidos nucleicos como su secuencia de nucleótidos. La

analogía entre ácidos nucleicos y proteínas todavía se puede llevar más allá: al igual que las cadenas polipeptídicas poseen un esqueleto monótono a partir del cual se proyectan lateralmente los grupos R de los distintos aminoácidos, los ácidos nucleicos poseen un esqueleto de las mismas características, formado por una sucesión alterna de pentosas y grupos fosfato, a partir del cual se proyectan lateralmente las distintas bases nitrogenadas.

Existen dos tipos principales de ácidos nucleicos: el ácido ribonucleico (RNA), que es un polímero de ribonucleótidos, y el ácido desoxirribonucleico (DNA), que es un polímero de desoxirribonucleótidos. Las diferencias en cuanto a composición entre estos dos tipos de ácido nucleico vienen dadas por las que existen entre sus nucleótidos constituyentes y residen en el tipo de pentosa y bases nitrogenadas características de uno y otro (Tabla 9.2). Los dos tipos de ácidos nucleicos están presentes simultáneamente en todas las células vivas. En los virus, parásitos intracelulares obligados, aparecen de manera excluyente DNA oRNA.

Los ácidos nucleicos son moléculas portadoras de información. La secuencia ordenada de sus nucleótidos junto con las estructuras características de las cadenas polinucleotídicas proporcionan las bases físico-químicas para que estas macromoléculas puedan almacenar y transmitir la información genética en el proceso de reproducción de los seres vivos, lo que constituye su función biológica primordial. Tanto la estructura como la función de los ácidos nucleicos se comprenderán mejor cuando se hayan adquirido nuevos conocimientos acerca de la biología de la célula y de los mecanismos de la herencia biológica, por lo que su estudio se pospondrá para otra parte del programa de esta asignatura.

1.9 Bases Puricas

Están basadas en el Anillo Purínico. Puede observarse que se trata de un sistema plano de nueve átomos, cinco carbonos y cuatro nitrógenos. En esta imagen puede observarse como se forman Adenina y Guanina a partir de una Purina.

El anillo purínico puede considerarse como la fusión de un anillo pirimidínico con uno

imidazólico. En el siguiente cuadro se muestran los nombres de las principales purinas:

Purinas	
<i>Nombre común</i>	<i>Nombre sistemático</i>
Adenina	6-amino purina
Guanina	2-amino 6-oxo purina

1.10 Bases Pirimidicas

Están basadas en el Anillo Pirimidínico. Es un sistema plano de seis átomos, cuatro carbonos y dos nitrógenos. En esta imagen puede observarse como derivan Citosina, Timina y Uracilo de Pirimidina.

Las distintas bases pirimidínicas se obtienen por sustitución de este anillo con grupos oxo (=O), grupos amino (-NH₂) o grupos metilo (-CH₃).

Pirimidinas	
<i>Nombre común</i>	<i>Nombre sistemático</i>
Citosina	2-oxo 4-amino pirimidina
Uracilo	2,4 dioxo pirimidina
Timina	2,4 dioxo5-metil pirimidina

Las pirimidinas que encontramos en el ADN son Citosina y Timina. En el ARN encontramos Citosina y Uracilo.

Las pirimidinas son degradadas completamente a agua, anhídrido carbónico y urea.

Las purinas que comúnmente encontramos en el ADN y ARN son Adenina y Guanina.

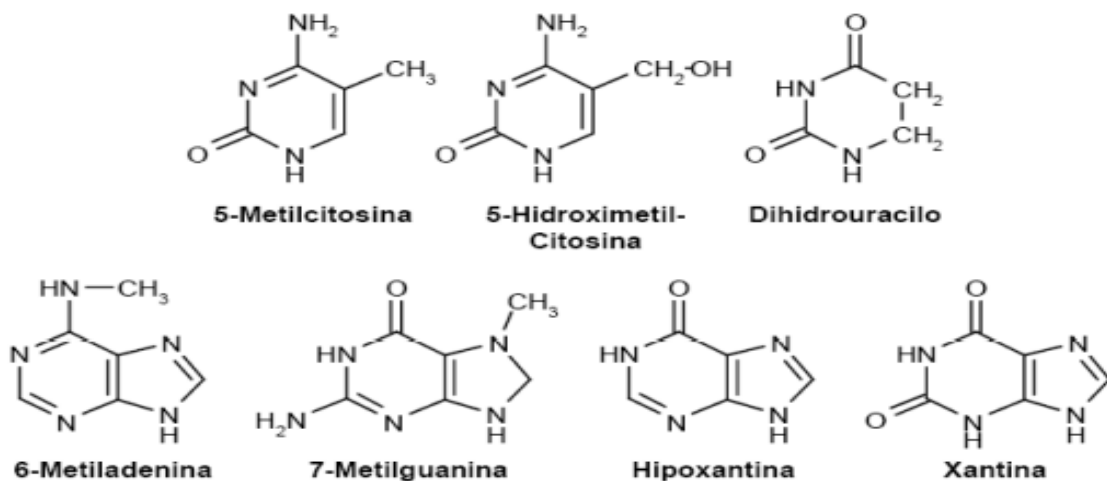
La forma degradativa final de las purinas en los primates es el Ácido Úrico, 2,6,8-trioxo purina.

1.11 Bases Modificadas

Además de las purinas y pirimidinas de las que hemos hablado anteriormente, es frecuente encontrar Bases Modificadas.

Entre las más abundantes encontramos:

- la 5-metilcitosina, la 5-hidroximetilcitosina y la 6-Metiladenina que se han relacionado con la regulación de la expresión del DNA
- la 7-metilguanina y el dihidrouracilo que forman parte de la estructura de los RNA
- Hipoxantina y Xantina como intermediarios metabólicos y productos de reacción del DNA con sustancias mutagénicas.



1.12 EI ADN

El ADN: Ácido Desoxirribonucleico (ADN), material genético de todos los organismos celulares y casi todos los virus. Es el tipo de molécula más compleja que se conoce. Su secuencia de nucleótidos contiene la información necesaria para poder controlar el metabolismo un ser vivo.

El ADN lleva la información necesaria para dirigir la síntesis de proteínas y la replicación. En casi todos los organismos celulares el ADN está organizado en forma de cromosomas, situados en el núcleo de la célula.

Está formado por la unión de muchos desoxirribonucleótidos. La mayoría de las moléculas de ADN poseen dos cadenas antiparalelas (una 5'-3' y la otra 3'-5') unidas entre sí mediante las bases nitrogenadas, por medio de puentes de hidrógeno.

La adenina enlaza con la timina, mediante dos puentes de hidrógeno, mientras que la citosina enlaza con la guanina, mediante tres puentes de hidrógeno.

El estudio de su estructura se puede hacer a varios niveles, apareciendo estructuras, primaria, secundaria, terciaria, cuaternaria y niveles de empaquetamiento superiores.

UNIDAD II ELEMENTOS BIOQUÍMICOS QUE INTERVIENEN EN EL FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA.

2.1. Replicación del ADN (en células procariotas y eucariotas).

El ADN debe duplicarse en cada ciclo celular para que cada célula hija mantenga la misma cantidad y calidad de información. Esta replicación se produce durante la fase S del ciclo celular, es decir que cada célula antes de dividirse a través del proceso conocido como mitosis, debe duplicarse para que cada célula hija tenga exactamente la misma cantidad de ADN que la célula madre y además debe tener el ADN intacto es decir no haber sufrido mutaciones para que ambas células hijas sean iguales. El ADN para poder duplicarse, cada una de las hebras de la doble hélice sirve de molde para la síntesis de una nueva. Al final de este proceso cada una de las dos nuevas cadenas de ADN tiene una cadena o hebra de nueva y la que le sirvió de molde (vieja).

El Proceso de replicación es complejo y en él intervienen una serie de enzimas. Existen sitios específicos donde comienza la replicación denominados orígenes de replicación. Cuando comienza se forma una burbuja de replicación que contiene dos horquillas. Un breve resumen de las enzimas que participan y como lo hacen se representa en una animación donde se pueden ver las enzimas DNA polimerasa encargada de la adición de nucleótidos por complementariedad, la helicasa que abre la horquilla, la RNA polimerasa que es quien comienza la replicación ya que puede unir dos nucleótidos libres y forma un

pequeño fragmento de ARN, que luego es removido por una exonucleasa y la DNA polimerasa lo reemplaza por ADN, sellando el eje azúcar fosfato mediante la ligasa.

2.2. Transcripción del ADN (síntesis de ARN), en células procariotas y eucariotas.

La transcripción es el proceso por el cual se sintetiza un ARN usando como molde al ADN. Muchos tipos de ARN pueden ser sintetizados así por la enzima ARN polimerasa, el ARN ribosomal el de transferencia, los pequeños ARN nucleares o citoplasmáticos y por supuesto los ARN mensajeros, que serán luego traducidos a una cadena polipeptídica. El proceso de la transcripción de los mensajeros es diferente en procariotas y eucariotas. Esto es debido a las diferencias propias entre los genes de las bacterias y los de las células de animales superiores.

2.3. Procesamiento pos-transcripcional de los diversos tipos de ARN.

Al igual que La transcripción, La síntesis de proteína puede describirse en tres fases: Inicio, alargamiento y terminación Las características estructurales generales de los ribosomas y su proceso de auto montaje sirven como la maquinaria en la cual la secuencia de nucleótido del mRNA se traduce hacia la secuencia de aminoácidos de la proteína especificada. La traducción del mRNA comienza cerca de su terminal 5', con la formación del amino terminal correspondiente de la molécula de proteína. El mensaje se lee de 5' a 3', y concluye con la formación del carboxilo terminal de la proteína. De nuevo, el concepto de polaridad queda de manifiesto. La transcripción de un gen hacia el mRNA correspondiente o su precursor forma primero la terminal 5' de la molécula de RNA. En procariotas, esto permite el inicio de la traducción del mRNA antes de que se complete la transcripción del gen. En organismos eucarióticos, el proceso de transcripción es nuclear; la traducción del mRNA ocurre en el citoplasma. Esto evita la transcripción y traducción simultáneas en organismos eucarióticos, y hace posible el procesamiento necesario para generar mRNA maduro a partir de la transcripción primaria.

El inicio comprende varios complejos de proteína-RnA El inicio de la síntesis de proteína requiere que un ribosoma seleccione una molécula de mRNA para traducción.

Una vez que el mRNA se une al ribosoma, este último encuentra el cuadro de lectura correcto en el mRNA, y la traducción empieza. Este proceso comprende tRNA, rRNA, mRNA, y al menos 10 factores de inicio eucarióticos (eIF), algunos de los cuales tienen múltiples subunidades (3 a 8). También participan GTP, ATP y aminoácidos. El inicio puede dividirse en cuatro pasos: 1) disociación del ribosoma hacia las subunidades 40S y 60S;

2) unión de un complejo ternario que consta del iniciador metRNA (met-tRNA_i), GTP, y eIF-2 al ribosoma 40S para formar el complejo de preinicio 43S; 3) unión de mRNA al complejo de preinicio 40S para formar el complejo de inicio 48S, y 4) combinación del complejo de inicio 48S con la subunidad ribosómica 60S para formar el complejo de inicio 80S.

Disociación ribosómica Dos factores de inicio, eIF-3 y eIF-1A, se unen a la subunidad ribosómica 40S recién disociada. Esto retrasa su reasociación con la unidad 60S, y permite que otros factores de inicio de la traducción se asocien con la subunidad 40S.

Formación del complejo de preinicio 43S El primer paso en este proceso comprende la unión de GTP por eIF-2. Este complejo binario a continuación se une a tRNA_i met, un tRNA que participa de manera específica en la unión al codón de inicio AUG. (Hay dos tRNA para metionina. Uno especifica metionina para el codón iniciador y el otro para metioninas internas. Cada uno tiene una secuencia de nucleótido singular; ambos son aminoacilados por la misma metionil tRNA sintetasa.) Este complejo ternario se une a la subunidad ribosómica 40S para formar el complejo de preinicio 43S, que se estabiliza mediante asociación con eIF-3 y eIF-1A. El eIF-2 es uno de los dos puntos de control para el inicio de síntesis de proteína en células eucarióticas. El eIF-2 consta de subunidades α , β y γ . El eIF-2 α es fosforilado (en la serina 51) por al menos cuatro proteínas cinasa diferentes (HCR, PKR, PERK y GCN2) que se activan cuando una célula está bajo estrés, y cuando el gasto de energía requerido para la síntesis de proteína sería perjudicial. Esas condiciones incluyen carencia acentuada de aminoácido y glucosa, infección por virus, presencia intracelular de cantidades grandes de proteínas plegadas de manera errónea, privación de suero, hiperosmolalidad y choque por calor. La PKR es en particular interesante a este respecto.

Esta cinasa es activada por virus, y proporciona un mecanismo de defensa del huésped que disminuye la síntesis de proteína, incluso la síntesis de proteína viral, lo que inhibe la

replicación de virus. El eIF-2 α fosforilado se une de manera estrecha a la proteína reciclante de GTP-GDP eIF-2 β , y la inactiva, lo que evita la formación del complejo de preinicio 43S y bloquea la síntesis de proteína.

Algunos virus de animales, entre los que destacan el HIV, el poliovirus y el virus de la hepatitis A, sintetizan proteínas policistrónicas largas a partir de una molécula de mRNA larga. Las moléculas de proteína traducidas a partir de estos mRNA largos después se dividen en sitios específicos para proporcionar las varias proteínas específicas requeridas para la función viral. En células de animales, muchas proteínas celulares se sintetizan a partir de la plantilla de mRNA como una molécula precursora, que después debe modificarse para lograr la proteína activa. El prototipo es la insulina, molécula pequeña que tiene dos cadenas polipeptídicas con puentes disulfuro intercadena e intracadena. La molécula se sintetiza como un precursor de cadena única, o pro hormona, que se pliega para permitir que se formen los puentes disulfuro. A continuación, una proteasa específica protease

Proteasa de poliovirus

Los picornavirus alteran el complejo 4F. El complejo 4E-4G (4F) dirige la subunidad ribosómica 40S hacia el mRNA cubierto típico. 4G solo es suficiente para dirigir la subunidad 40S hacia el sitio de entrada ribosómico interno (IRES) de mRNA virales. Para obtener ventaja selectiva, ciertos virus (p. ej., poliovirus) expresan una proteasa que divide el sitio de unión a 4E desde el extremo aminoterminal de 4G. Este 4G truncado puede dirigir la subunidad ribosómica 40S hacia mRNA que tienen un IRES, pero no hacia los que tienen una cubierta. Las anchuras de las flechas indican el índice de inicio de la traducción desde el codón AUG en cada ejemplo. Otros virus utilizan procesos separados para efectuar el inicio selectivo de traducción en sus mRNA virales cognados por medio de elementos de IRES.

Muchos otros péptidos se sintetizan como pro proteínas que requieren modificaciones antes de alcanzar actividad biológica. Muchas de las modificaciones postraduccionales comprenden la eliminación de residuos aminoácido amino terminal por aminopeptidasas específicas. El colágeno, una proteína abundante en los espacios extracelulares de eucariotas superiores, se sintetiza como procolágeno. Tres moléculas polipeptídicas de procolágeno, a menudo con secuencia no idéntica, se alinean a sí mismas de una manera particular que depende de la existencia de péptidos amino terminales específicos. A continuación, enzimas

específicas llevan a cabo hidroxilaciones y oxidaciones de residuos aminoácido específicos dentro de las moléculas de procolágeno para proporcionar enlaces covalentes para mayor estabilidad. Los péptidos amino terminal se eliminan de la molécula para formar el producto final, una molécula de colágeno fuerte e insoluble. Ocurren muchas otras modificaciones postraduccionales de proteínas. Por ejemplo, la modificación covalente por medio de acetilación, fosforilación, metilación, ubiquitilación y glucosilación.

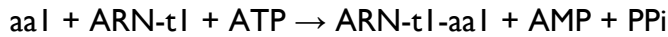
2.4. Código genético y activación de aminoácidos.

La traducción es el paso de la información transportada por el ARN-m a proteína. La especificidad funcional de los polipéptidos reside en su secuencia lineal de aminoácidos que determina su estructura primaria, secundaria y terciaria. De manera, que los aminoácidos libres que hay en el citoplasma tienen que unirse para formar los polipéptidos y la secuencia lineal de aminoácidos de un polipéptido depende de la secuencia lineal de ribonucleótidos en el ARN que a su vez está determinada por la secuencia lineal de bases nitrogenadas en el ADN.

Los elementos que intervienen en el proceso de traducción son fundamentalmente: los aminoácidos, los ARN-t (ARN transferentes), los ribosomas, ARN-r (ARN ribosómico y proteínas ribosomales), el ARN-m (ARN mensajero), enzimas, factores proteicos y nucleótidos trifosfato (ATP, GTP).

El primer paso que tiene que producirse es la activación de los aminoácidos y formación de los complejos de transferencia. Los aminoácidos por sí solos no son capaces de reconocer los tripletes del ARN-m de manera que necesitan unirse a un ARN de pequeño tamaño (constante de sedimentación 4S) llamado ARN adaptador, ARN soluble o ARN transferente. Crick (1958) postuló la necesidad de la existencia de un adaptador que acoplará cada aminoácido a su correspondiente codón

La activación de los aminoácidos para formar los complejos de transferencia es el paso previo necesario para que pueda comenzar la traducción, y consiste en la unión de cada aminoácido a su ARN-t específico mediante la intervención de un enzima, la aminoacil-ARN-t sintetasa y el aporte de energía del ATP.



La unión del aminoácido al ARN-t tiene lugar por el extremo 3' del ARN-t. Todos los ARN-t en su extremo 3' contienen la secuencia 3' ACC 5'. Las aminoacil-ARN-t-sintetasas tienen tres sedes distintas, una para el reconocimiento del aminoácido, otra para el ARN-t y otra para el ATP. Debe existir al menos una aminoacil-ARN-t-sintetasa diferente por cada ARN-t distinto. El ARN-t se une a la aminoacil-ARN-t-sintetasa a través del lazo dihirouracilo (DHU).

Por último, la especificidad de reconocimiento de las aminoacil-ARN-t-sintetasas y el correspondiente aminoácido no reside en el anticodón del ARN-t. Esta especificidad es lo que se ha llamado el Segundo Código Genético. Esta especificidad reside en el par de bases G y U que ocupan las posiciones 3 y 70, respectivamente del ARN-t. La ausencia de este par impide que se una la alanina a su ARN-t y la introducción de dicho par en la misma posición en los ARN-t-cys y ARN-t-phe les confiere la capacidad de unirse al aminoácido alanina.

Los polipéptidos una vez sintetizados pueden ser procesados. Existen diferentes tipos de procesamiento posterior a la síntesis de los polipéptidos, uno de los más frecuentes es el que tiene lugar por el extremo amino (N-terminal). Muchas proteínas de membrana y proteínas secretadas por la célula contienen cuando se sintetizan una corta secuencia de aminoácidos (de 15 a 25) en el extremo N-terminal o péptido líder, denominada también péptida señal.

La mayoría de los aminoácidos de la péptida señal son hidrofóbicos y son reconocidos por factores y receptores proteicos que intervienen en el transporte del polipéptido a través de la membrana celular. Durante este proceso una peptidasa produce un corte que libera la péptida señal. En bacterias también se produce este procesamiento en proteínas que se secretan. Esta es la causa por que muchos polipéptidos maduros (ya procesados) no poseen el aminoácido metionina en el extremo N-terminal. Existen muchos ejemplos de procesamiento de polipéptidos, varias hormonas peptídicas pequeñas, como la corticotropina (ACTH), se producen tras el procesamiento de una proteína de mayor tamaño.

En bacterias y en eucariontes se ha observado la eliminación de segmentos internos de los polipéptidos durante el procesamiento. Estos segmentos eliminados se denominan

secuencias proteicas interpuestas (IVPS, del inglés Intervening Protein Sequence). Durante el procesamiento se produce un enlace peptídico entre las secuencias que flanquean la IVPS y su eliminación es autocatalítica, se realiza "in vitro". Todas las regiones IVPS estudiadas muestran actividad endonucleasas, aunque esta actividad no está relacionada con la de corte y unión de las IVPS.

2.5. Síntesis de proteínas (traducción de ARN).

ESTRUCTURA DE LOS ARN TRANSFERENTES (ARN-t)

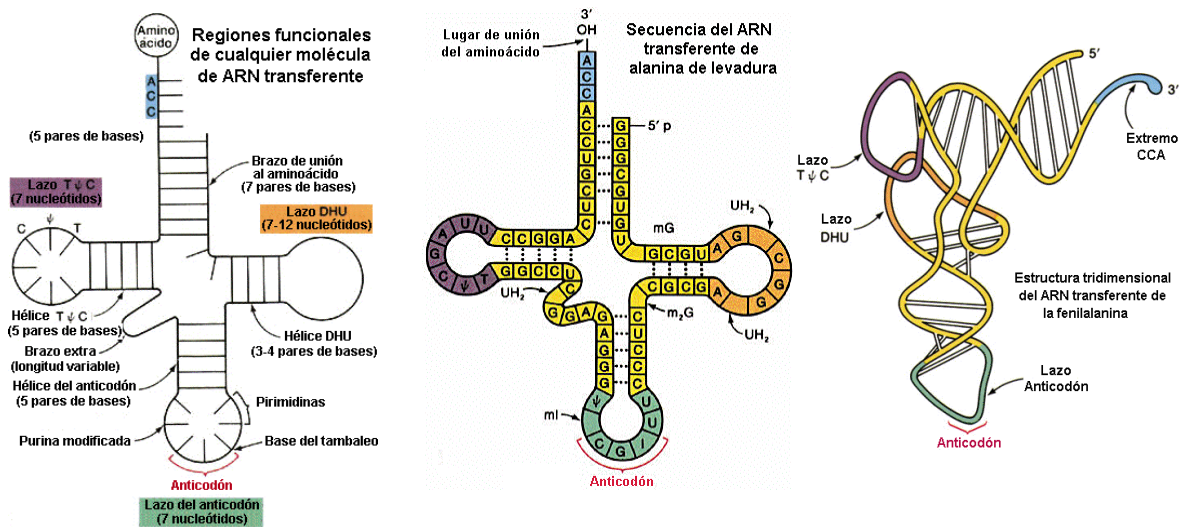
Los primeros estudios sobre la estructura de los ARN-t se realizaron por R. W. Holley y col. (1965) trabajando con el ARN-t de alanina de levaduras. A partir de sus trabajos se estableció el modelo general de estructura de los ARN-t y por estas investigaciones recibió el Premio Nobel en (1968).

Las moléculas encargadas de transportar los aminoácidos hasta el ribosoma y de reconocer los codones del ARN mensajero durante el proceso de traducción son los ARN transferentes (ARN-t). Los ARN-t tienen una estructura en forma de hoja de trébol con varios sitios funcionales:

Extremo 3': lugar de unión al aminoácido (contiene siempre la secuencia ACC).

Lazo dihidrouracilo (DHU): lugar de unión a la aminoacil ARN-t sintetasa o enzimas encargadas de unir un aminoácido a su correspondiente ARN-t. Lazo de T ψ C: lugar de enlace al ribosoma.

Lazo del anticodón: lugar de reconocimiento de los codones del mensajero. Normalmente el ARN-t adopta una estructura de hoja de trébol plegada en forma de L o forma de boomerang.



Estructura ARN transferente

Los ARN-t suelen presentar bases nitrogenadas poco frecuentes como son la pseudouridina (ψ), metilguanosina (mG), dimetilguanosina (m₂G), metilinosina (ml) y dihidrouridina (DHU, UH₂).

El que realiza el reconocimiento del codón correspondiente del ARN-m es el anticodón del ARN-t y no el aminoácido. Mediante un experimento se demostró que era posible transformar el cisteinil-ARN-t mediante tratamiento con hidruro de níquel en alanil-ARN-t. Este tratamiento convierte la cisteína en alanina. De esta manera se consiguió un ARN-t específico de cisteína que en lugar de llevar unida cisteína llevaba unida alanina.

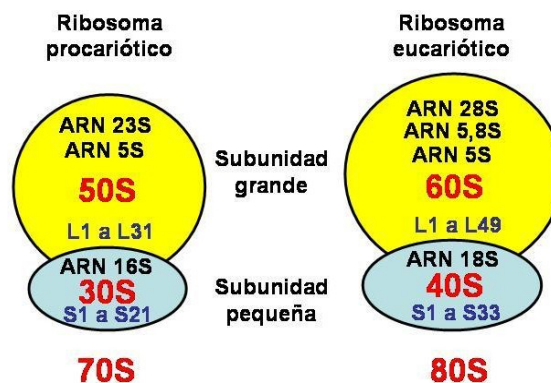
Los ARN-t suelen presentar bases nitrogenadas poco frecuentes como son la pseudouridina (ψ), metilguanosina (mG), dimetilguanosina (m₂G), metilinosina (ml) y dihidrouridina (DHU, UH₂).

El que realiza el reconocimiento del codón correspondiente del ARN-m es el anticodón del ARN-t y no el aminoácido. Mediante un experimento se demostró que era posible transformar el cisteinil-ARN-t mediante tratamiento con hidruro de níquel en alanil-ARN-t. Este tratamiento convierte la cisteína en alanina. De esta manera se consiguió un ARN-t específico de cisteína que en lugar de llevar unida cisteína llevaba unida alanina.

Cuando se empleó este ARN-t híbrido para sintetizar proteínas se pudo comprobar que en el lugar en el que debía aparecer cisteína en la secuencia del polipéptido aparecía alanina. Por tanto, el que llevaba a cabo el reconocimiento del codón del ARN-m era el anticodón del ARN-t y no el aminoácido.

LOS RIBOSOMAS (ARN RIBOSÓMICO Y PROTEÍNAS RIBOSOMALES)

El reconocimiento entre los triplete del mensajero y los anticodones de los ARN-t cargados con su correspondiente aminoácido, así como el establecimiento de los enlaces



peptídicos entre dos aminoácidos sucesivos tiene lugar en los ribosomas. Subunidades de los ribosomas procarióticos y eucarióticos Los ribosomas son unas estructuras o partículas citoplásmicas formadas por ribonucleoproteínas (unión de ARN ribosómicos con proteínas ribosomales). Los ribosomas en las células eucarióticas se encuentran en la membrana del retículo endoplasmático. La estructura general de los ribosomas procarióticos y eucarióticos consta de una subunidad pequeña, una subunidad grande y dos sedes, la sede aminoacídica (Sede A) lugar de entrada de los ARN-t cargados con un aminoácido (aminoacil-ARN-t) y la sede peptídica (Sede P) lugar en el que se encuentran los ARN-t cargados con un péptido (peptidil-ARN-t).

Las constantes de sedimentación de cada subunidad, los tipos de ARN ribosómico (ARN-r) y las proteínas ribosomales que forman parte de ambas subunidades en los ribosomas eucarióticos y procarióticos se indican en la siguiente tabla:

Ribosomas	Subunidades	ARN-r	Proteínas ribosomales
Procarióticos: 70S 66% ARN, 34% proteínas	Grande: 50S	23S: 2.904bases	31 diferentes (L1-L31)
		5S: 120 bases	
	Pequeña: 30S	16S: 1541 bases	21 diferentes (S1-S21)
Eucarióticos: 80S 60% ARN, 40% proteínas	Grande: 60S	28S: 4718 bases	49 diferentes (L1-L49)
		5,8S: 160 bases	
		5S: 120 bases	
	Pequeña: 40S	18S: 1874 bases	33 diferentes (S1-S33)

Los genes (ADN-r) que codifican para los ARN-r 28S, 5,8S y 18S que forman parte de la subunidades grande y pequeña de los ribosomas eucarióticos se localizan en regiones concretas de los cromosomas, estas regiones reciben el nombre de Regiones organizadoras nucleolares (NOR). Además, en cada NOR hay centenares de copias repetidas en tandem de estos genes. Como se ha indicado en el capítulo de transcripción estos genes sufren un procesamiento, de manera que la copia recién transcrita o molécula precursora de los ARN- r tiene un tamaño mayor (constante de sedimentación 45S en mamíferos). Los genes que llevan la información para el ARN 5S se encuentran en otras regiones cromosómicas diferentes, no están en los NOR.

ESTRUCTURA DE LOS ARN TRANSFERENTES (ARN-t)

Los primeros estudios sobre la estructura de los ARN-t se realizaron por R. W. Holley y col. (1965) trabajando con el ARN-t de alanina de levaduras. A partir de sus trabajos se

estableció el modelo general de estructura de los ARN-t y por estas investigaciones recibió el Premio Nobel en (1968).

Las moléculas encargadas de transportar los aminoácidos hasta el ribosoma y de reconocer los codones del ARN mensajero durante el proceso de traducción son los ARN transferentes (ARN-t). Los ARN-t tienen una estructura en forma de hoja de trébol con varios sitios funcionales:

Extremo 3': lugar de unión al aminoácido (contiene siempre la secuencia ACC).

Lazo dihidouracilo (DHU): lugar de unión a la aminoacil ARN-t sintetasa o enzimas encargadas de unir un aminoácido a su correspondiente ARN-t.

Lazo de T ψ C: lugar de enlace al ribosoma.

Lazo del anticodón: lugar de reconocimiento de los codones del mensajero.

Normalmente el ARN-t adopta una estructura de hoja de trébol plegada en forma de L o forma de boomerang.

ARN transferente

Los ARN-t suelen presentar bases nitrogenadas poco frecuentes como son la pseudouridina (ψ), metilguanósina (mG), dimetilguanósina (m2G), metilinosina (mI) y dihidouridina (DHU, UH2).

El que realiza el reconocimiento del codón correspondiente del ARN-m es el anticodón del ARN-t y no el aminoácido. Mediante un experimento se demostró que era posible transformar el cisteinil-ARN-t mediante tratamiento con hidruro de níquel en alanil-ARN-t. Este tratamiento convierte la cisteína en alanina. De esta manera se consiguió un ARN-t específico de cisteína que en lugar de llevar unida cisteína llevaba unida alanina.

Cuando se empleó este ARN-t híbrido para sintetizar proteínas se pudo comprobar que en el lugar en el que debía aparecer cisteína en la secuencia del polipéptido aparecía alanina. Por tanto, el que llevaba a cabo el reconocimiento del codón del ARN-m era el anticodón del ARN-t y no el aminoácido.

LOS RIBOSOMAS (ARN RIBOSÓMICO Y PROTEÍNAS RIBOSOMALES)

El reconocimiento entre los tripletes del mensajero y los anticodones de los ARN-t cargados con su correspondiente aminoácido, así como el establecimiento de los enlaces peptídicos entre dos aminoácidos sucesivos tiene lugar en los ribosomas.

Subunidades de los ribosomas procarióticos y eucarióticos

Los ribosomas son unas estructuras o partículas citoplásmicas formadas por ribonucleoproteínas (unión de ARN ribosómicos con proteínas ribosomales). Los ribosomas en las células eucarióticas se encuentran en la membrana del retículo endoplasmático. La estructura general de los ribosomas procarióticos y eucarióticos consta de una subunidad pequeña, una subunidad grande y dos sedes, la sede aminoacídica (Sede A) lugar de entrada de los ARN-t cargados con un aminoácido (aminoacil-ARN-t) y la sede peptídica (Sede P) lugar en el que se encuentran los ARN-t cargados con un péptido (peptidil-ARN-t). Las constantes de sedimentación de cada subunidad, los tipos de ARN ribosómico (ARN-r) y las proteínas ribosomales que forman parte de ambas subunidades en los ribosomas eucarióticos y procarióticos se indican en la siguiente tabla:

Ribosomas	Subunidades	ARN-r	Proteínas ribosomales
Procarióticos: 70S 66% ARN, 34% proteínas	Grande: 50S	23S: 2.904bases	31 diferentes (L1-L31)
		5S: 120 bases	
	Pequeña: 30S	16S: 1541 bases	21 diferentes (S1-S21)
Eucarióticos: 80S 60% ARN, 40% proteínas	Grande: 60S	28S: 4718 bases	49 diferentes (L1-L49)
		5,8S: 160 bases	
		5S: 120 bases	
	Pequeña: 40S	18S: 1874 bases	33 diferentes (S1-S33)

Los genes (ADN-r) que codifican para los ARN-r 28S, 5,8S y 18S que forman parte de la subunidades grande y pequeña de los ribosomas eucarióticos se localizan en regiones concretas de los cromosomas, estas regiones reciben el nombre de Regiones organizadoras nucleolares (NOR). Además, en cada NOR hay centenares de copias repetidas en tandem de estos genes. Como se ha indicado en el capítulo de transcripción estos genes sufren un procesamiento, de manera que la copia recién transcrita o molécula precursora de los ARN- r tiene un tamaño mayor (constante de sedimentación 45S en mamíferos). Los genes que llevan la información para el ARN 5S se encuentran en otras regiones cromosómicas diferentes, no están en los NOR.

2.6 Generalidades del ADN

En este tema estudiamos el metabolismo de los ácidos nucleicos y la síntesis de proteínas, explicaremos como la información genética se transmite de una generación a otra con absoluta fidelidad, pero a la vez que permite pequeños cambios en el material genético para que tenga lugar la evolución. Y descubrimos como esta información genética se transcribe

a ARNm y se expresa en último lugar en la secuencia de aminoácidos de una asombrosa variedad de moléculas proteicas.

Mientras que en las reacciones del metabolismo intermediario solo la estructura tridimensional de la enzima condiciona la reacción, los substratos o inhibidores que actuarán. Las reacciones que encontramos en el metabolismo de la información genética, se caracterizan por la necesidad de un molde que actúa junto a la enzima, para especificar la reacción catalizada.

2.7 El ADN como portador de información genética

Ya en el S XIX se conocía que en el núcleo celular había una sustancia, la nucleína, formada por una parte ácida (hoy ADN) y una parte básica (hoy proteína). Pero fue entre 1944 y 1952, cuando una serie de experimentos cruciales apuntaron claramente al DNA como el material genético. Antes de esta fecha los ácidos nucleicos se consideraban demasiado simples, estaban formados simplemente por 4 clases de monómeros y se consideraron simplemente como una sustancia estructural del núcleo celular. Se consideraba más probable que los genes estuvieran formados por proteínas, que eran moléculas mucho más complejas

En 1944 Avery y sus colaboradores descubrieron que el ADN extraído de cepas patógenas de la bacteria *Streptococcus Pneumoniae* podía transferirse a cepas no patógenas, transformándolas en patógenas. Este experimento consistía en inocular ratones con células de pneumococcus (S) patógenas que morían y células (R) no patógenas que permitían que el ratón permaneciera vivo. Si las bacterias patógenas (S) se sometían a calentamiento perdían su virulencia. Si se incubaban las bacterias no patógenas (R) con ADN extraído de las bacterias patógenas, y se inoculaban los ratones con estas bacterias, los ratones morían. Parece como si la cepa no virulenta recibiera algo de las bacterias patógenas. Avery y sus colegas concluyeron que el DNA extraído de la estirpe virulenta portaba el mensaje hereditario de la virulencia.

Algunos científicos mantenían que las proteínas presentes en el DNA como impurezas podrían ser responsables de este cambio genético. Esta posibilidad fue eliminada al

encontrar que el tratamiento del DNA con enzimas proteolíticas no destruía las propiedades transforadoras del ADN, mientras que el tratamiento con nucleasas si lo hacía. Un segundo experimento independiente proporcionó la evidencia definitiva. Hersey and Chase (1952) demostraron, mediante el experimento de la batidora, el papel del ADN. Para esto usaron en fago T2, que solo tiene ADN y las proteínas de la cápsida.

Marcaron radioactivamente dos muestras de fago T2. En el primer caso las proteínas del fago T2 con S35 y en segundo el ADN con P32 (las proteínas no tienen P y los nucleicos no tienen S). Estas muestras se usaron para infectar muestras separadas de bacterias. Las suspensiones bacterianas se agitaron con una batidora y las cápsidas se separaron de las bacterias por centrifugación. Solo las bacterias infectadas con virus marcados con P32 tenían radiactividad, indicando que era el ADN el agente infectante. En el otro caso la radiactividad quedaba en el sobrenadante donde estaban las cápsidas marcadas con S35

2.8 Herencia y replicación de ADN

El ADN posee la información necesaria para transmitir los caracteres de una especie de generación en generación y conseguir la supervivencia de la especie. Por lo tanto, la molécula de ADN constituye la base química de la herencia. La mayoría de las moléculas de ADN se encuentran en los cromosomas del núcleo de las células. El número de cromosomas depende de la especie, así, por ejemplo, las bacterias poseen un único cromosoma, mientras que las células humanas poseen 46 (23 de cada progenitor). La información genética en forma de ADN se organiza estructuralmente dentro del cromosoma arrollándose alrededor de ciertas proteínas (histonas) constituyendo asociaciones ADN-proteína denominadas nucleosomas.

Las cadenas de ADN de cada especie difieren en longitud y en la secuencia de las bases nitrogenadas, de tal manera que esta secuencia contiene la información genética característica de cada especie. La información genética debe reproducirse exactamente cada vez que la célula se divide. El proceso por el que las moléculas de ADN se copian a sí mismas en el núcleo de las células recibe el nombre de replicación del ADN. La replicación pretende a partir de una cadena de ADN obtener dos iguales.

2.9 Principales características de la replicación

Las características principales del proceso son: su carácter semiconservador, la realización simultánea en ambas hebras, de forma secuencial y con carácter bidireccional y origen monofocal (procariotas) o multifocal (eucariotas).

Semiconservador. Es decir, cada hebra sirve como molde para la síntesis de una nueva cadena, produciendo dos nuevas moléculas de ADN, cada una con una de las hebras viejas y una nueva hebra hija. Esta hipótesis fue propuesta por Watson and Crick poco después de la publicación del modelo de la doble hélice, y fue probado definitivamente por los ingeniosos experimentos diseñados por Meselson and Stahl en 1957

Solo caben tres posibles hipótesis para explicar el mecanismo de la replicación: conservadora (las dos hebras se copiaran para dar una nueva molécula, de forma que el ADN progenitor permanece intacto y el ADN hijo tendría dos hebras nueva), dispersante (el ADN progenitor se rompería antes de que se sintetizaran los nuevos fragmentos de ADN, estos luego se unirían a los fragmentos originales para dar ADN hijos con fragmentos tanto nuevos como de las dos hebras del progenitor) y semiconservadora (Las dos nuevas moléculas de ADN formadas tienen cada una una hebra vieja y una hebra nueva). Meselson and Stahl cultivaron células de E.coli en medio con N15 (isótopo pesado de N14) durante muchas generaciones, hasta que todo el ADN de E. coli estuviera marcado con N15. El ADN aislado de estas células tenía una densidad un 1% mayor que el ADN normal con N14. Esta pequeña diferencia puede apreciarse en una centrifugación en gradiente de densidad CsCl. Las células de E. coli cultivadas con N15 se transfirieron a medio fresco con N14, y se dejaron crecer durante el tiempo suficiente para que la población se duplicara. El ADN aislado de estas células formaba una sola banda en la centrifugación en gradiente. Esto eliminaba a la hipótesis de la replicación conservadora. Si las células de E. coli se dejaban en el medio fresco con N14 durante dos generaciones se observaban en la centrifugación en gradiente dos bandas. Una con la densidad correspondiente al ADN ligero y otra con la densidad del ADN mixto obtenido en la primera generación. Esto descartaba también la hipótesis dispersante y confirmaba la replicación semiconservativa como la única hipótesis posible. Bidireccional. La separación de las hebras progenitoras que comienza en cada

origen de replicación progresa en ambas direcciones. Los puntos de transición entre la doble hebra y las hebras sencillas se llaman horquillas de replicación y van alejándose entre sí. Estos datos se obtuvieron utilizando el marcaje isotópico del ADN con Tritio H³. El ADN marcado, aislado y expuesto a una emulsión fotográfica durante semanas podía fotografiarse. Si el tritio se añadía durante un corto período de tiempo y la reacción se paraba observando los autoradiogramas podía observarse que el ADN marcada aparecía a ambos lados de la horquilla de replicación. El inicio de la replicación en procariontes es monofocal, comienza siempre en un punto determinado del cromosoma circular denominado origen (ORI). La replicación progresa formando dos horquillas de replicación. Por el contrario, en eucariotes la replicación es multifocal, pues en cada cromosoma existen múltiples orígenes de replicación (cientos o miles) que dan lugar a un número doble de horquillas de replicación. Esto permite completar la replicación de los cromosomas en un tiempo razonable. Esto puede visualizarse mediante microscopía electrónica. Vemos como la replicación de un cromosoma circular se inicia un punto en concreto y es simultánea (las dos hebras se replican a la vez). Semidiscontinua. Como veremos más adelante la síntesis de la nueva cadena tiene siempre lugar en el sentido 5'→3', siendo el grupo 3'OH el punto por el cual el ADN es elongado. Esto es válido para todas las polimerasas tanto el ADN como las ARN polimerasas. Si las dos hebras son antiparalelas, como pueden las dos hebras ser sintetizadas de manera continua mientras progresa la horquilla de replicación. La solución que la célula adopta ante este problema fue descubierta por Okazaki. Que descubrió que una de las hebras era sintetizada en pequeños fragmentos llamados fragmentos de okazaki. Por lo tanto una de las hebras es sintetizada de forma continua, y la otra de forma discontinua. La longitud de los fragmentos de okazaki

2.10 Pasos de la replicación del ADN en Eucariotas

La replicación se lleva a cabo gracias al ADN polimerasa III, esta enzima cataliza la unión de los desoxinucleótidos trifosfato que son abundantes en el fluido del núcleo celular. Estos desoxinucleótidos trifosfato se desplazan hacia la parte desenrollada de la molécula de ADN y se colocan por complementariedad enfrente de la base que les corresponde (A=T; C=G) de la cadena que actúa como molde, y una vez que están en el sitio adecuado se unen entre

si por acción de la polimerasa III. La adición de dos unidades nucleóticas consecutivas tiene lugar mediante la unión del grupo hidroxilo del carbono 3` de un nucleótido con el grupo fosfato del extremo 5` del siguiente. El mecanismo por el que se produce esta unión es un ataque nucleofílico del grupo 3`-OH de un nucleótido al 5`-trifosfato del nucleótido adyacente, eliminándose el pirofosfato y formándose un enlace fosfodiéster. La polimerasa lee la hebra que hace de molde en el sentido 3` → 5` y sintetiza la nueva hebra en el sentido 5` → 3`. Esta enzima necesita para iniciar la síntesis un pequeño fragmento de nucleótidos que denominamos cebador. En la síntesis del cebador interviene un tipo de ARN polimerasa denominado primasa.

Durante el proceso de replicación, una de las cadenas madre se lee “bien” (en sentido 3` → 5`) y, por lo tanto, la nueva cadena se sintetiza de corrido (hebra conductora), pero la otra está dispuesta en sentido contrario al que la polimerasa puede leer (hebra retardada). La solución a este problema es sintetizar la cadena en pequeños fragmentos en el sentido 5` → 3`. Los cebadores son luego eliminados por la acción exonucleasa de la ADN polimerasa tipo I y los nuevos fragmentos resultantes son unidos por la acción de la ligasa, que elimina las mellas que quedan entre fragmentos. La secuencia de pasos implicados en la replicación del ADN puede resumirse como sigue (Figura 2): - Apertura de la doble hélice del ADN por acción de las helicasas.

- Síntesis de los cebadores para que la ADN polimerasa pueda actuar. Las enzimas implicadas denominan primasas.

- Se inicia la polimerización por acción de la ADN polimerasa III

- Cuando se alcanza el cebador del fragmento sintetizado anteriormente la

Polimerasa I sustituye a la Pol III y, haciendo uso simultáneo de sus actividades exonucleasa degradadora de nucleótidos) y polimerasa, va sustituyendo los cebadores por el ADN correspondiente.

- Las ligasas cierran las mellas que hay entre cada dos fragmentos.

2.11 Transcripción y ARN

La transcripción consiste en la formación de una molécula de ARN a partir de la información genética contenida en un segmento de ADN. Es decir, da lugar a una copia de ARN con secuencia complementaria y antiparalela, a partir de una secuencia molde en una de las hebras del ADN. Mientras que en la replicación se copia el cromosoma entero, la transcripción es más selectiva. En un momento dado solo son transcritos ciertos genes o grupos de genes. La célula restringe la expresión de la información genética a la formación de los productos génicos necesarios en cada momento, en un proceso finamente regulado por secuencias reguladoras específicas que indican el principio y el fin de los segmentos que deben ser transcritos. Estos procesos regulatorios serán estudiados con detalle en el tema siguiente. Existen tres clases principales de ARN. El mensajero que codifica la secuencia de aminoácidos de uno o más polipéptidos especificados por un gen. El ARN transferente que lee la información codificada en el ARNm y transfiere el aminoácido adecuado a la cadena polipeptídica en crecimiento durante la síntesis proteica y el ARN ribosómico que forma parte de los ribosomas, las complejas maquinarias celulares donde se sintetizan las proteínas.

El proceso empieza cuando la ARN polimerasa se une a unas secuencias específicas llamadas promotores. La doble hélice del ADN se desenrolla formando el bucle de transcripción (unos 17 nucleótidos) para servir de molde para la síntesis del ARN, de tal manera que solamente una de las dos cadenas es la que transcribe la información al ARN. La cadena de ADN que sirve de molde se denomina "cadena molde", mientras que la complementaria se llama "cadena codificante", idéntica en secuencia de bases al ARN transcrito excepto que la timina es sustituida por uracilo.

Los ribonucleótidos trifosfato existentes en el fluido celular (ATP, GTP, CTP y UTP) se desplazan hacia la parte desenrollada de la doble hélice del ADN y se sitúan complementando la cadena (T=A; A=U; C=G). Cuando estos nucleótidos se encuentran adecuadamente situados se unen entre sí por acción de la enzima ARN polimerasa (en el sentido 5' → 3'). Finalmente, el ARN se separa y el ADN recupera la estructura de doble hélice. El ARNm así formado sufre pocas modificaciones en el caso de los procariontes, pero sufre importantes modificaciones postranscripcionales en el caso de los eucariotes, eliminándose los intrones (secuencias del genoma que no codifican nada), formando así el

ARNm maduro que se traducirá en proteínas. El ADN se utiliza también como molde para la síntesis de los otros dos tipos de ARN, el transferente y el ribosómico. Las principales diferencias entre el proceso de transcripción en procariotas y eucariotas pueden resumirse como sigue:

- En procariotas no hay separación física entre transcripción y traducción, mientras que en los eucariotas la transcripción tiene lugar en el núcleo, donde está el ADN, y la traducción en el citoplasma donde están los ribosomas.
 - En procariotas los ARNm son policistrónicos (llevan varios genes) y en eucariotas por lo general son monocistrónicos.
 - En procariotas hay un solo tipo de ARN polimerasa, mientras que en eucariotas hay al menos 3 tipos de ARN polimeras distintas (una para cada tipo de ARN).
- En Procariotas los ARNm sufren pocas modificaciones postranscripcionales, mientras que en eucariotas sufren muchas, entre ellas la eliminación de intrones. La ARN polimerasa necesita al igual que la ADN polimerasa los cuatro nucleótidos trifosfato (ATP, GTP, CTP, UTP), Mg^{2+} y la cadena patrón de ADN cuya secuencia determinará la del ARN, pero a diferencia de la ADN polimerasa no necesita cebador para iniciar la síntesis de la cadena (Figura 3). La ARN polimerasa al igual que la ADN polimerasa sólo lee en el sentido $3' \rightarrow 5'$ y sintetiza la nueva hebra en el sentido $5' \rightarrow 3'$. La primera etapa del proceso de transcripción es la unión de la ARN polimerasa a la molécula de ADN; esta unión se produce por unas zonas específicas del ADN denominadas promotores, que indican a la enzima que tiene que empezar a transcribir. El reconocimiento del promotor es un paso crucial de la transcripción, tanto en lo que se refiere al mecanismo como para la regulación de la transcripción, como veremos en el próximo tema. También la terminación obedece a ciertas secuencias específicas denominadas secuencias de terminación.

Los promotores son zonas específicas del ADN donde se une la ARN polimerasa para empezar la transcripción, y dirigen la transcripción de los genes adyacentes. Las secuencias de los promotores no son idénticas pero se han encontrado en muchas bacterias ciertas secuencias que son particularmente comunes en ciertas posiciones (secuencia consenso). Se sitúan unos 10 y 35 nucleótidos a la izquierda donde se inicia la transcripción y se llaman secuencia -35 o caja de entrada y secuencia -10 o caja TATA

UNIDAD III QUÍMICA Y METABOLISMO DE COMPUESTOS NITROGENADOS

3.1. Fijación de N₂ y cadena trófica.

Todas las formas de vida dependen del nitrógeno.

Es el componente esencial de proteínas, ácidos nucleicos y otras macromoléculas fundamentales del metabolismo.

- El principal reservorio es la atmósfera. El 78% de la atmósfera es N₂ gaseoso. El triple enlace es difícil de romper y se requieren condiciones especiales. La mayoría de los ecosistemas contienen cantidades escasas de N. El nitrógeno es soluble en agua y circula a través del aire, el agua y los tejidos vivos (en estado reducido).
- Son pocos los organismos capaces de asimilarlo, entre ellos los procariotas como las cianobacterias y las azotobacterias.
- No se conoce ningún eucariota que fije nitrógeno.

Los organismos fotoautótrofos (plantas o algas) requieren por lo general de nitrato (NO₃⁻) como forma de ingresar su nitrógeno; los heterótrofos (p.ej. los animales) necesitan el nitrógeno ya reducido, en forma de radicales amino, que es como principalmente se presenta en la materia viva.

CICLO DE LOS NUTRIENTES. CADENAS TRÓFICAS.

Cualquier ecosistema (Ecoagrosistema) está caracterizado por su estructura o forma de organización de sus distintos componentes, y por su función; basada ésta, en los intercambios de energía y materia entre los distintos componentes y el exterior. Tanto la materia como la energía, aunque se designen por separado, son una misma cosa ya que la materia contiene energía.

La materia se presenta en distintas forma: inerte como las rocas y minerales (elementos abióticos), y orgánica (seres vivos, elementos bióticos). La materia de los ecosistemas es limitada, debe reciclarse continuamente, pasando del medio a los seres vivos y de los seres vivos al medio describiendo ciclos (ciclo del carbono, del nitrógeno, del fósforo, del agua y de otros compuestos químicos).

La energía, es básica para el funcionamiento de cualquier ecosistema, siendo el Sol su fuente principal, por tanto, ilimitada; aunque, sólo una parte de la energía almacenada en un nivel trófico pasa al siguiente nivel -esto se debe a que los organismos usan gran parte de la energía que consumen para llevar a cabo sus procesos vitales, como respiración y movimiento, el resto de la energía se libera al medio en forma de calor y heces sin posibilidad de recuperación, sólo un 10% de la energía disponible dentro de un nivel trófico se transfiere a los organismos del siguiente nivel-. Sin embargo, los elementos minerales o nutrientes, es decir, la materia, recorre la cadena permitiendo su uso continuado, si el ecosistema tiene un funcionamiento adecuado. Por tanto, en ambos casos, tanto la energía como los nutrientes, van de unos componentes a otros del sistema, circulando o almacenándose temporalmente; aunque, mientras que la energía circula en una dirección única, sin posibilidad de retorno y, por tanto, perdiéndose, los nutrientes circulan indefinidamente, reutilizándose, sin necesidad de nuevos aportes si, como se ha dicho anteriormente, el sistema tiene un funcionamiento adecuado y no existen pérdidas significativas como talas masivas de árboles o incendios que, en algunos casos, conllevan efectos erosivos trascendentales para los ecosistemas.

Gracias a las diferentes interacciones que se dan entre diferentes organismos, la energía y los nutrientes, fluyen de especie a especie entre diferentes escalones o niveles en la cadena trófica: autótrofos o productores y heterótrofos (consumidores y descomponedores):

Los autótrofos o productores constituyen el primer nivel trófico; en los ecosistemas acuáticos son las algas, en los terrestres, las plantas. Toman la energía del sol (fotosíntesis) y, con el dióxido de carbono (CO_2), el agua y los elementos minerales extraídos de la tierra, la transforman en moléculas orgánicas ricas en carbohidratos, lípidos, y azúcares con las que construyen su propio organismo. Son capaces de producir materia orgánica que luego utilizan para sus funciones vitales, por eso se llaman productores.

«Todos hemos cogido hojas y hemos hecho kilómetros para ver sus colores otoñales. Nos las hemos comido, las hemos rastrillado y hemos buscado su sombra. Como están por todas partes, es fácil dar por hecha su presencia y no apreciarlas en su justa medida.

Aun así, ellas perseveran en su misión única: transformar la luz en vida. Cuando los rayos del sol inciden sobre las hojas verdes, las longitudes de onda de la región verde del espectro visible salen reflejadas hacia nuestros ojos. El resto de los colores –rojos, azules, añiles y

violetas- quedan atrapados, absorbidos en ese órgano vegetal. Una hoja está llena de cámaras, iluminadas por la luz captada. En el interior de esas estancias claras rebotan los fotones, cuya energía captura la hoja para transformarla en la glucosa que sustenta a plantas y animales y construye civilizaciones.

Los cloroplastos, alimentados por el sol, el agua, el dióxido de carbono y los nutrientes, son los que hacen el trabajo. Surgieron hace unos 1.600 millones de años cuando una célula, incapaz de aprovechar la energía solar, absorbió otra célula –una cianobacteria- que sí podía. Esa cianobacteria se convirtió en el ancestro de todos los cloroplastos vivientes. Sin ellos, las plantas habrían tenido el mismo destino que el resto de nosotros: el de comer lo que pudiesen. Pero en lugar de eso, ellas extienden sus “palmas” verdes, como si fueran manos abiertas al universo, y captan la luz solar. Si en este mundo existe la magia, sin duda es esa: que en las hojas perviven los descendientes de unas criaturas minúsculas capaces de ingerir el sol.

Si uno recoge un ramo de hojas, le será difícil pasar por alto su diversidad. Algunas no parecen hojas en absoluto, pues se han convertido en pétalos de flor, en púas o en las espinas de un cacto. Pero incluso entre una vulgar hoja de cereal, otra de roble y otra de diente de león hay diferencias de tamaño, grosor, forma, color textura y sabor.

Hay hojas grandes, pequeñas, gruesas, finas, compuestas, simples, curvadas, lobuladas... Y todos estos términos no hacen más que describir las diferencias que los botánicos han intentado catalogar con su rica poesía de adjetivos arcanos: pinnada, ciliada, barbulada, cilosa, canescente, glabar, glandular, víscida, escamosa, flocosa, aracnoide y, mi favorito, tomentosa (cubierta de pelo lanoso).

Ahora bien, dejando al margen la variedad de estructuras, la función de la mayoría de las hojas es esencialmente la misma: sostener los cloroplastos en lo alto. ¿Cómo es que tantas geometrías distintas son capaces de captar el sol a la perfección?»

Los consumidores o heterótrofos, como animales, hongos y protozoos, son los organismos que no producen su propio alimento, y por lo tanto, deben ingerir a otros seres para conseguirlo. Se clasifican en:

-Consumidores Primarios o fitófagos (herbívoros o comedores de plantas). Se alimentan de los organismos productores.

-Consumidores Secundarios o predadores (carnívoros y carroñeros). Se alimentan de herbívoros.

-Consumidores Terciarios o superpredadores. Se alimentan de los consumidores primarios y secundarios.

-Descomponedores (también llamados detritívoros o saprófagos, porque obtienen su alimentación de detritos o materia orgánica en descomposición). Se trata generalmente de organismos microscópicos principalmente bacterias, hongos y protistas; constituyen una parte importantísima de los ecosistemas al descomponer y reciclar los nutrientes, transformando los restos de materia orgánica en materia mineral (las bacterias son imprescindibles para el reciclaje de los elementos, pues muchos pasos importantes de los ciclos biogeoquímicos dependen de éstas. Como ejemplo cabe citar la fijación del nitrógeno atmosférico). Muchos de ellos no pueden digerir trozos de material orgánico, pero pueden absorber sustancias a nivel molecular rompiendo las moléculas orgánicas del resto de los organismos y absorbiendo los productos resultantes para ser utilizados en sus funciones vitales, de ahí su importancia. Otros son capaces de digerir la materia orgánica y, por tanto, consumir grandes porciones de alimento –carroñeras, coprófagas, xilófagas-; incluye a las cochinillas, los milpiés, moscas carroñeras, lombrices, numerosos insectos, algunos escarabajos... Se alimentan de la materia orgánica muerta (excrementos, seres muertos y restos en general). Forman una conexión entre lo orgánico y lo inorgánico, para que los materiales nutritivos vuelvan otra vez a la tierra y puedan volverse a utilizar.

Este proceso en el que unos organismos se alimentan de otros se denomina cadena trófica o alimentaria, constituyendo cada uno de los eslabones de la misma un nivel trófico. Estas relaciones son muy complejas y las cadenas tróficas solo ilustran una de las muchas posibilidades de transferencia de materia y energía; para representar todas las interrelaciones se utilizan las redes tróficas, siendo estas un conjunto de cadenas tróficas interconectadas que expresan todas las posibles relaciones alimentarias. Por otro lado, la pérdida de materia y energía a través de los seres vivos hace que existan más organismos y, en consecuencia, más materia y energía en los niveles inferiores; para representar esta situación se utilizan las pirámides tróficas.

La importancia de estas relaciones queda reflejada, por ejemplo, con uno de nuestros animales más emblemáticos, el *Canis lupus* (el lobo), desaparecido de la mayor parte de Europa y que aquí, en la península, gracias entre otras cosas, a la labor de Félix Rodríguez de la Fuente y a la normativa consecuente logró recuperarse. En España, como en otros lugares, la persecución ancestral –el lobo bueno era el lobo muerto- a que fue sometido, hizo que a mediados de siglo su población llegase a mínimos, sin embargo, una nueva mentalidad auspiciada por el citado naturalista, hizo que se le viese como un patrimonio natural, se legisló para protegerlo y se indemnizó a los ganaderos.

En la actualidad, la crisis, ha reducido estas indemnizaciones y, aunque muchos de los ataques al ganado se producen por perros asilvestrados –los siglos de persecución por parte del hombre, han hecho al lobo un animal escurridizo de difícil contemplación que raramente se acerca al hombre y su ganado, prefieren presas naturales-, el lobo está convirtiéndose de nuevo en enemigo. Sin embargo, el lobo a los ojos de los entendidos es un regulador imprescindible para el equilibrio de los bosques.

La reintroducción del lobo en algunos grandes parques naturales, como el de Yellowstone, aniquilados a principios de siglo, ha demostrado ser un ingrediente fundamental de este ecosistema, mejorando sustancialmente la salud ambiental del mismo: limitan la excesiva proliferación de herbívoros y, por tanto, la vegetación se recupera; mantienen a raya a otros depredadores como los coyotes que habían hecho casi desaparecer a algunas especies de aves y mamíferos, proliferando incluso otros depredadores... Lejos de ser un enemigo, es un regulador imprescindible de los ecosistemas naturales.

La energía aquí en la tierra, y los nutrientes, se encuentra en cantidades limitadas. Por eso, deben ser reciclados y reutilizados. Gracias a las interacciones entre diferentes especies y organismos, los nutrientes se acaban, se desplazan, y se reutilizan cumpliendo así un movimiento cíclico en los ecosistemas. La mayor parte de las sustancias químicas de la tierra no están en formas útiles para los organismos pero, los elementos y sus compuestos necesarios como los nutrientes, son reciclados continuamente en formas complejas a través de las partes vivas y no vivas de la biosfera, y convertidos en formas útiles por una combinación de procesos biológicos, geológicos y químicos.

Los organismos vivos necesitan de 31 a 40 elementos químicos o nutrientes, variando su número y el tipo en cada especie. Los principales o macronutrientes (carbono, oxígeno,

hidrógeno, nitrógeno, fósforo, azufre, calcio, magnesio y potasio) constituyen más de 95% de la masa de todos los organismos, a los que hemos de añadir los micronutrientes u oligoelementos, más de 30 elementos requeridos en pequeñas cantidades (hierro, cobre, zinc, cloro, yodo...). En todos los casos, tanto su ausencia como su concentración, puede ser perjudicial para los organismos, llegando a ser tóxicos, y las bacterias juegan un papel esencial al ser capaz de absorber los minerales primarios, los nutrientes, que luego van ascendiendo en la cadena trófica. Las plantas absorben los minerales disueltos en el suelo, que son en consecuencia recolectados por los herbívoros y así los minerales se van transmitiendo entre los seres vivos. Se sabe que existen grandes organismos que consumen suelo (geofagia).

Esta materia, en forma de nutrientes, no procede del exterior del ecosistema, debe ser reutilizada, siendo los átomos de los elementos químicos que constituyen los seres vivos, los mismos que han existido en la Tierra desde su origen y que, viajando constantemente dan lugar a los llamados ciclos:

-Ciclo del fósforo: las plantas lo toman del suelo en forma de sales minerales, y los animales lo toman de las plantas, al morir estos y descomponerse, vuelven al suelo e inician el ciclo.

-Ciclo del carbono: se encuentra en estado gaseoso en la atmósfera (CO_2) y disuelto en el agua de los océanos. Las plantas lo captan y, combinado con el hidrógeno del agua, durante la fotosíntesis, da lugar a moléculas orgánicas con las que como se ha visto, conforman su propio organismo. Desde las plantas pasan a los productores que lo devuelven a la atmósfera en forma de gas con la respiración y la putrefacción.

-Ciclo del nitrógeno: los organismos lo consiguen de los productores en forma de sales minerales llamadas nitratos (NO_3). Los productores, por su parte lo obtienen de la atmósfera –las bacterias del género *Rhizobium* (*Rhizobium*) toman directamente el nitrógeno del aire y viven en las raíces de las leguminosas formando nódulos- y del que se encuentra almacenado en el amoníaco que procede de seres vivos –excrementos y cadáveres-, siendo transformado en compuestos aprovechables, nitritos y nitratos, por las plantas u organismos productores mediante bacterias.

En los agrosistemas, en concreto en el olivar, se produce el mismo proceso, incluso en aquellos en que sus dueños eliminan la presencia de cualquier otro ser vivo, que no sea al olivo, a fuerza de tratamientos fitosanitarios y labranza, sintiéndose, en cierto modo,

satisfechos de la limpieza existente su explotación. No es que se trate de una actitud malintencionada, responde más bien a una visión tradicional de la actividad agraria, en la que, sistemáticamente, el correcto desarrollo de la especie elegida depende de la supresión de cualquier organismo competitivo como las “malas hierbas” o hierbas adventicias. Claro, que tradicionalmente se ha realizado de una manera mecánica, y en la actualidad se hace a partir del uso, incluso el abuso, de productos químicos de síntesis.

No obstante, existen explotaciones que llevan a cabo distintas estrategias agronómicas y, por tanto, la existencia o inexistencia de distintos componentes del sistema, da lugar a distintas dinámicas. No es lo mismo un olivar donde se practica un laboreo sistemático que deja al olivo como única especie vegetal encargada de la captación de energía, donde los tratamientos fitosanitarios periódicos “mantienen a raya” una parte importante de la fauna y donde, los abonos de síntesis, proporcionan los nutrientes, que otro donde el planteamiento sea opuesto, es decir, con cubierta vegetal, abonos orgánicos, ausencia de tratamientos fitosanitarios, etc.

En cualquier caso, puede afirmarse con cierta rotundidad, que en todos los casos el olivar se comporta como un auténtico ecosistema (Ecoagrosistema) -a veces muy simplificado e intervenido por el ser humano que lo dirige hacia la obtención del producto deseado-, por tanto, siguiendo el clásico esquema trófico, podemos identificar sus componentes más destacables:

Organismos autótrofos o productores. Dentro de estos, destaca de una manera significativa, el olivo –la principal entrada de energía en el olivar se realiza a través de la fijación fotosintética que realizan las hojas verdes-; aunque, en algunos casos y dependiendo de la época del año, de la existencia de reductos vegetales y del tipo de laboreo practicado, podemos encontrarnos con hasta cien tipos de especies vegetales distintas que, de alguna manera, complementa la labor de captación de energía (calor, luz, radiaciones ultravioleta...), además de otros beneficios que se trataran por separado, como son, por ejemplo, los relacionados con la estabilidad de las vertientes o, dicho de otro modo, con la erosión. Esta situación, especialmente en olivares laboreados, limita, no solamente la captación de energía, sino también, y de manera importante, la biodiversidad; la ausencia o escasez de plantas, impide la existencia de toda una serie de fauna y microfauna asociada.

Consumidores primarios o fitófagos. En el olivar, en general, existe una abundante fauna asociada que se alimenta de los vegetales allí existentes. En primer lugar puede considerarse la existencia de una abundante avifauna, sobre todo en invierno, siendo importante la representación en frugívoras (consumidores de fruta) y granívoras (consumidoras de simientes), a la que hay que añadir una enorme gama de invertebrados, fundamentalmente insectos (existen más de 130 especies que basan su alimentación en el olivo), algunos sociales como las hormigas –grandes depredadoras generalistas- o las abejas, pero también, determinados arácnidos y miriápodos herbívoros (milpiés, paurópodos y sínfilos). Dentro de este grupo, ha de citarse, por la importante labor que desempeñan al activar el ciclo de los nutrientes, además de otros beneficios, a mamíferos como ratones, topos, conejos, liebres... Existen también, aunque sólo sea en determinadas zonas limítrofes con zonas de monte, determinados rumiantes como son el gamo o la cabra montés.

Dentro de este apartado, aunque sólo referido para el olivar más tradicional, hay que hacer referencia a la importante labor cumplida en este sentido por los animales domésticos, tanto los de tiro (mulos, caballo, burros, bueyes) como los dedicados a complementar la dieta de economías domésticas de autosuficiencia (cabras, ovejas, gallinas, conejos, cerdos...). En la mayoría de los casos estos animales no tenían una relación directa con los olivares, salvo los de tiro que eran utilizados para la labranza, u otros como las cabras, que los pastoreaban circunstancialmente. La relación era indirecta, pero importante, ya que alimentados con productos procedentes de tierras calmas dedicadas a cereales y barbechadas con leguminosas de grano, sus excrementos –el estiércol-, junto a otros restos orgánicos domésticos, eran almacenados y distribuidos periódicamente en los olivares, actuando como abono orgánico (sostenible). En la actualidad esta práctica es marginal, aunque, con buen criterio, en zonas puntuales, tratan de asociar la ganadería a explotaciones olivareras no labradas con un beneficio mutuo para ambas actividades, salvo que se realice en exceso sobrepastoreando (ramoneo, erosión, compactación...).

Consumidores secundarios o predadores (carnívoros). Dentro de los consumidores secundarios debe citarse de nuevo a las aves, en este caso insectívoras –como el agateador común, consumidor de la “euzofera”- o rapaces como el mochuelo, junto a otros vertebrados como los reptiles (lagartos, lagartijas, culebras), comedores de insectos en su mayoría. Sin embargo, el mayor número de consumidores secundarios y terciarios (predadores y parásitos), son invertebrados y, dentro de estos, insectos (entomófagos o

comedores de insectos), destacando especialmente las hormigas carroñeras; pero también, otros invertebrados arácnidos, miriápodos -en este caso, insectívoros, especialmente los quilópodos (ciempiés y escolopendra)-, insectos mantodeos como la mantis religiosa –gran depredadora junto a otros predadores naturales de las plagas como son la crisopa o la mariquita de los siete puntos, por tanto entomófaga, es decir, depreda otros insectos- de la que solo existen ocho géneros de la familia en la península y uno de ellos, la *Apteromantis aptera*, es un endemismo de la mitad sur peninsular, y uno de los pocos insectos incluidos en el Listado de Especies Silvestres en Régimen de Protección Especial y en el Catálogo de Especies Amenazadas, debido a la amenaza que constituye para ella los insecticidas, sobre todo de amplio espectro, además de la pérdida de su hábitat natural, sustituido por amplias extensiones de monocultivo. Existe, por otra parte, otros predadores mamíferos y, generalmente de mayor tamaño que, con una representación muy condicionada por el entorno, cumplen un importante papel (zorros, comadrejas, tejones...)

Descomponedores. Constituyen una pieza importantísima dentro de cualquier ecosistema, también en el olivar. Tanto la microfauna como la mesofauna englobada en este grupo, son fundamentales para el mantenimiento de la fertilidad de la tierra y la capacidad de ésta para retener el agua. En general, en el olivar encontramos la gran mayoría de los referenciados en la relación de descomponedores que se ha hecho anteriormente. Dentro de ellos cabe citar, por su importancia, determinadas bacterias independientes como la *Azotobacter*, o asociadas a las raíces como los *Rhizobium*. En opinión de Manuel Pajarón: «El nitrógeno es el gas más abundante en el aire (casi el 80%), pero tal como se encuentra no es aprovechable por las plantas, que no pueden asimilarlo si no lo absorben disuelto en agua y formando unas determinadas combinaciones químicas con otros elementos (oxígeno e hidrógeno). Lo que las plantas no pueden hacer sí lo hacen algunos microorganismos. Unos de vida independiente, como *Azotobacter*, y otros (los conocidos *Rhizobium*) que necesitan asociarse a las raíces de determinadas plantas, las leguminosas, con las que establecen una curiosa relación. Estos minúsculos seres, que viven en las zonas oxigenadas de la tierra, aprovechan el nitrógeno del aire para incorporarlo a su organismo combinándolo de tal manera que les aprovecha a ellos, a la leguminosa que les alberga y, al final, queda en forma aprovechable para el resto de las plantas. Todo esto sin olvidar su excelente relación (les gusta instalarse juntas) con las “micorrizas”, hongos que se asocian a las raíces de la mayoría de las plantas, entre ellas los olivos, multiplicando la capacidad de absorción de las mismas,

especialmente en algunos nutrientes, como es el caso del fósforo, de especial importancia en los olivares sobre terrenos calizos».

La relación que acaba de hacerse, hay que insistir, dependerá de múltiples factores como la edad del olivar, la existencia de cubierta vegetal o no, las características del paraje donde se encuentre ubicado, y un largo etcétera de condicionantes que, en definitiva, propician o limitan el desarrollo de estos importantes componentes del sistema; pero en cualquier caso, el proceso se completará, la energía pasará a las plantas, de estas a los consumidores de plantas que, a su vez, serán consumidos por otros animales y todo al final, de una manera u otra, a los descomponedores. El flujo de energía y nutrientes será constante en el olivar, aunque temporalmente quede almacenada en alguno de sus componentes por un periodo prolongado, como es el caso de la leña, sin embargo, en el resto de los componentes (hojas, fruto y restos vegetales en general, cadáveres, excrementos, nitrógeno fijado por la lluvia y las tormentas o biológicamente, fertilizantes...), la circulación es más rápida. Toda esta materia orgánica humificada (humus), junto con la tierra de cultivo, constituyen el soporte edáfico o suelo, sobre el que se desarrollan, en este caso, el olivo y el resto de los componentes vegetales que alimentan directa o indirectamente al resto de los componentes del sistema.

Hasta ahora hemos considerado al agrosistema olivar como un ecosistema, sin embargo, como ya se ha dicho en la información adicional referida al ecoagrosistema, hay que establecer una diferencia con los ecosistemas maduros autónomos -con entradas y salidas de materia y energía equilibradas- en base a la existencia del olivo como especie domesticada y, por tanto, dependiente; en este caso, la eliminación especies animales y vegetales y la supresión de una parte de la materia orgánica con la retirada de la cosecha, o debido a fenómenos meteorológicos erosivos, convierten el olivar, como cualquier otro agrosistema, en un ecosistema desequilibrado, que necesita aportes externos; perdiendo, por tanto, la autonomía propia de los ecosistemas maduros. El olivar cuenta con almacenes propios de nutrientes, sin embargo, las retiradas de materia que se producen como consecuencia de la cosecha, la leña y la erosión, fundamentalmente, tienen que ser compensadas con aportes, generalmente en forma de abonos químicos de síntesis.

En la cosecha hemos de tener en cuenta, que lo realmente aprovechable desde el punto de vista comercial, el aceite, supone entre un 15 y un 30 % aproximadamente; se trata de un

elemento poco importante ya que su composición esencial está constituida por carbono, oxígeno e hidrógeno –elementos obtenidos en la fotosíntesis-; los elementos importantes se eliminan a través del orujo y el alpechín, elementos de desecho que son eliminados sin plantear su reposición, al igual que los restos de hojas y tallos que van mezclados con la aceituna. Con relación a los restos de poda, o son eliminados para utilizarlos como energía doméstica o, en muchos casos, son quemados en el olivar; acción esta, que supone una pérdida de energía y la eliminación en el suelo que es afectado por el fuego, de organismos y microorganismos descomponedores; sería mucho más conveniente, como veremos en la página principal, triturarlos o esparcirlos estratégicamente por el suelo, formando auténticas barreras antierosivas, protegiendo el suelo frente a la evapotranspiración y albergando a una fauna muy conveniente. Por último, cabe destacar las pérdidas por erosión, un factor poco considerado, pero de vital importancia ya que en condiciones adversas como son la pendiente, la disgregación del suelo por labores mecánicas, la ausencia de capa vegetal protectora,... y, por supuesto las precipitaciones abundantes en escasos intervalos de tiempo, pueden suponer pérdidas de hasta más de 80 Tm/ha al año. Este fenómeno a su vez, y si se cumplen las previsiones relacionadas con el “calentamiento global” (Paleoclima y clima) para la parte meridional de Europa, debe ser muy considerado en el futuro, pues se prevé que aumente la periodicidad de fenómenos atmosféricos intensos, sin que eso suponga un incremento de las precipitaciones totales, todo lo contrario; por todo ello, la conservación y protección del suelo debe convertirse en una prioridad, no solamente para estabilizar el perfil edáfico, sino también para evitar que se produzcan pérdidas, precisamente, de la capa superficial, muy rica en nutrientes.

En principio, el olivar, al igual que el bosque mediterráneo o la dehesa podría ser un sistema autónomo. Las biomásas existentes en los olivares contienen importantes cantidades de macronutrientes y micronutrientes; las hojas son ricas en nitrógeno, las partes leñosas en calcio. En general toda la materia orgánica, incluyendo a los animales, contiene importantes cantidades de nutrientes, puestas a disposición de las plantas gracias a los microorganismos descomponedores que los humidifican y, junto con las arcillas, dado lugar al complejo que propicia estos intercambios. También el sustrato rocoso existente bajo el suelo, contiene nutrientes importantes que muy lentamente se ponen a disposición de las raíces debido a la acción de factores erosivos como el agua, el aire o las propias raíces, que acaban disolviéndolos, aunque el proceso es lento, muy lento, de miles de años. Otras aportaciones

proceden de la propia atmósfera (nitrógeno y carbono), a las que deben añadirse los que entran –carbono, hidrógeno y oxígeno- propiciados por el proceso de fotosíntesis de los olivos y, también, en su caso, por el resto de los componentes vegetales del sistema– muy pocos en el caso de olivares labrados-. Sin embargo, este proceso, queda enormemente dificultado en olivares en los que la existencia de animales y plantas está minimizada por el laboreo y el uso de fitosanitarios; por ejemplo, el nitrógeno fijado biológicamente puede llegar a cubrir las necesidades del olivo en explotaciones con suficientes microorganismos fijadores de nitrógeno atmosférico (bacterias Nitrosomonas y Nitrobacter), con suficiente materia orgánica y con plantas de la familia de las leguminosas; si estas y otras condiciones no se dan, el ciclo queda limitado. Por si esto fuera poco, estas condiciones, sobre todo la existencia de plantas en el suelo del olivar, favorecen, no solamente la retención del suelo ante la erosión, sino también, en muchos casos, especialmente si se utilizan estrategias que obstaculicen el proceso erosivo, la acumulación de sedimentos procedentes de cotas superiores o la captación de partículas transportadas por el aire; todo lo cual, supone una entrada adicional de materia. Todo lo dicho además, de manera gratuita, sin ningún gasto para el agricultor. No debe olvidarse que la simplificación extrema de los agrosistemas, eliminando la mayor parte de sus componentes, los empobrece ecológicamente e incrementa sus necesidades, por tanto, los gastos de mantenimiento

3.2. Compuestos nitrogenados proteicos y no proteicos.

Los compuestos nitrogenados se pueden dividir en: compuestos Protéicos y no protéicos que contienen nitrógeno (urea, ácido úrico, creatinina y aminoácidos).

Existen dos tipos de proteínas: las titulares y las plasmáticas, pero las más fáciles de obtener son las plasmáticas por eso son las que se estudian con mayor frecuencia. La función principal de estas proteínas es mantener la presión Coloidosmótica del plasma. Su concentración depende del estado nutricional, del funcionamiento hepático y de los errores del metabolismo.

Valores normales: 6.4 - 8.2 g/100 ml

Causas de Hiperproteinemia: Deshidratación y Mieloma múltiple.

Causas de Hipoproteinemia: Sd nefrótico, Hemorragia aguda, Quemaduras extensas.

Existen diversos métodos para la determinación de proteínas plasmáticas:

Método de Biuret: es para medir las proteínas totales en suero. Se basa en la reacción del ión cúprico con los enlaces peptídicos e la proteína en solución básica que da un color rojizo. Métodos de verde de Bromocresol: para determinar la Albúmina. Puede dar falsos positivos por ejemplo en Necrosis o Insuficiencia hepática. Inmunoelectroforesis: es para determinar con exactitud cuál es la proteína alterada.

Electroforesis: Se utiliza para la detección de las Gammapatías monoclonales (Mieloma – prácticamente es la única justificación la proteína de Bens-Jons solo está presente en 30% de los px con Mieloma múltiple, Neoplasia, Macroglobulinemia). Mediante este estudio se determinan los valores de las proteínas (Se le pone en un Agar el suero del Px con carga (+) y (-) con voltaje de 120 voltios:

Proteínas séricas totales: 6.0 - 8.0 g/dl Albúmina: 3.6 - 5.3 g/dl

Alfa I-globulina: 0.1 - 0.4 g/dl

Alfa2-globulina: 0.4 - 1.0 g/dl

Beta-globulina: 0.5 - 1.2 g/dl

Gamma-globulina: 0.6 - 1.6 g/dl

Ig G: 0.5 - 1.2 g/dl

Ig A: 0.05 - 0.35 g/dl

Ig M: 0.03 - 0.23 g/dl

Prealbúmina: PM de 62,000. Es principalmente un marcador del estado nutricional del Px. Fija la Tiroxina y el Retinol puede aparecer por electroforesis en LCR.

Albúmina: es la proteína más abundante en suero, colabora con la presión oncótica, transporta Calcio y Bilirrubina. Proteínas totales se utilizan para interpretar los niveles de Calcio en la sangre. Hay Hiperalbuminemia en deshidratación o disminución del líquido

Intravascular. Hay una Hipoalbuminemia por expansión del volumen plasmático (tercer trimestre de embarazo, Px con Insuficiencia Cardíaca Congestiva). El 8% puede glucosilarse y en Diabéticos hasta el 25%. Tiene una vida media de 17 días.

Alfa2-macroglobulina: PM de 725,000, aumenta hasta 10 veces en Sd Nefrótico y

Albúmina.

Gamma-globulina: su aumento puede ser por causas Policlonales (Cirrosis, Enf de la Colágena, Trastornos cutáneos difusos) o Monoclonales (Mieloma múltiple, Tumores malignos, Macroglobulinemia).

° Cirrosis Policlonal + Hipoalbuminemia. ° Mieloma Monoclonal.

Haptoglobina: Es una Alfa2-globulina, que se combina con la Hb libre.

Por expansión del volumen plasmático (tercer trimestre de embarazo, Px con Insuficiencia Cardíaca Congestiva). El 8% puede glucosilarse y en Diabéticos hasta el 25%. Tiene una vida media de 17 días.

Alfa2-macroglobulina: PM de 725,000, aumenta hasta 10 veces en Sd Nefrótico y

Albúmina. Gamma-globulina: su aumento puede ser por causas Policlonales (Cirrosis, Enf de la Colágena, Trastornos cutáneos difusos) o Monoclonales (Mieloma múltiple, Tumores malignos, Macroglobulinemia).

° Cirrosis Policlonal + Hipoalbuminemia.

° Mieloma Monoclonal.

Haptoglobina: Es una Alfa2-globulina, que se combina con la Hb libre. Aumenta en: Estrés, Infx aguda y Necrosis hística.

Disminuye en: episodios Hemolíticos, Quemaduras, Anemias Hemolíticas Autoinmunes.

Transferrina: Es una Beta-globulina. Sus valores normales son de 200-400 mg/dl. Se eleva en la disminución corta del Hierro. En la neuropatía con pérdida de proteínas puede causar una anemia por deficiencia de hierro. Cuando está alterada es un marcador para rinorrea.

Alfa1-Antitripsina: es el inhibidor de la proteasa Alfa1-Antitripsina. Es el componente principal de las Alfa globulinas. Está disminuido en jóvenes con Enfisema pulmonar y en niños con Ccirrosis. Se eleva en respuesta a la inflamación, aguda.

Fibrinógeno: Es el factor sérico de loa coagulación más abundante (100 - 400 mg/dl). Colabora con el aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria. Cuando está disminuido puede haber problemas Hemorrágicos o cuando está aumentado hay mayor tendencia a la formación de trombos. No aparece en el suero.

Otras: Lipoproteínas, Complemento, TBG (Proteína Transportadora de Globulina).

COMPUESTOS NITROGENADOS NO PROTÉICOS

El nitrógeno no protéico de la sangre en un grupo de varias sustancias que 55%: Urea. 20%: Aminoácido y ácido úrico.

5%: Creatinina y amonio.

- UREA

Es el principal producto nitrogenado del plasma, y es el principal producto de excreción del catabolismo protéico. Se crea en el riñón a partir de bicarbonato y amoniaco por el ciclo de la Ornitina. En el laboratorio de reporta como nitrógeno de la urea en sangre o BUN (Blood Urea Nitrogen). Los valores normales son de 8 - 26 mg/dl.

Al aumento del BUN se le denomina azoemia y se ve en los siguientes casos:

Causas Prerenales: donde se altera la circulación renal. Choque quirúrgico, enfermedad de Addison, Insuficiencia Cardíaca Derecha, Hemorragia de tubo digestivo con digestión de sangre.

Causas Renales: por disminución del Filtrado glomerular por más del 30 - 40% de lo normal.

Causas Posrenales: obstrucción de vías urinarias, Hipertrofia prostática.

Otras: Esteroides, Tirotoxicosis, aumento del metabolismo, aumento de proteínas y Tetraciclina.

Uremia: Azoemia + Insuficiencia renal.

Disminución del BUN: por Embarazo, Insuficiencia hepática, Dietas hipoprotéicas, malnutrición, Hiperhidratación, Anabólicos. 40% de lo normal.

Causas Posrenales: obstrucción de vías urinarias, Hipertrofia prostática.

Otras: Esteroides, Tirotoxicosis, aumento del metabolismo, aumento de proteínas y Tetraciclina.

Uremia: Azoemia + Insuficiencia renal.

Disminución del BUN: por Embarazo, Insuficiencia hepática, Dietas hipoprotéicas, malnutrición, Hiperhidratación, Anabólicos.

La relación BUN: la Creatinina reconoce el estado del Px y debe ser en una relación 10:1. El Filtrado Glomerular está disminuido cuando es una relación 30:1. Existen dos métodos para analizar BUN: Ureasa o una Rx de Fearon en donde se pone a reaccionar la urea con Diacetilmonoxamina.

- CREATININA

Se encuentra en un 98% en músculo, desempeña un papel importante en la contracción muscular. Ésta solo aparece en la orina del hombre adulto en enfermedades en donde hay destrucción muscular. Sin embargo en mujeres adultas, embarazadas, lactando y niños de ambos sexos se encuentra en cantidades normales en la orina. Es muy útil para valorar insuficiencia renal y neuropatías. Puede estar aumentada en ejercicio vigoroso o en necrosis muscular.

40% de lo normal.

Causas Posrenales: obstrucción de vías urinarias, Hipertrofia prostática.

Otras: Esteroides, Tirotoxicosis, aumento del metabolismo, aumento de proteínas y Tetraciclina.

Uremia: Azoemia + Insuficiencia renal.

Disminución del BUN: por Embarazo, Insuficiencia hepática, Dietas hipoprotéicas, malnutrición, Hiperhidratación, Anabólicos.

La relación BUN: la Creatinina reconoce el estado del Px y debe ser en una relación 10:1. El Filtrado Glomerular está disminuido cuando es una relación 30:1. Existen dos métodos para analizar BUN: Ureasa o una Rx de Fearon en donde se pone a reaccionar la urea con Diacetilmonoxamina.

Valores normales: H: 0.9 - 1.5 mg/dl. M: 0.8 - 1.2 mg/dl.

- **ÁCIDO ÚRICO**

Es el producto final del catabolismo de las purinas y de los ácidos nucleicos y se excreta por orina.

Valores normales: H: 2 - 7.8 mg/100 dl. M: 2 - 6.4 mg/100 dl.

Hay un aumento del Ácido Úrico en: trastorno Renal u Obstrucción urinaria.

Hay Hiperuricemia en:

Gota primaria.

Trastornos donde hay destrucción nuclear rápida como en la Leucemia, Anemia perniciosa, Policitemia, Inanición y Acidosis.

Px que ingieren grandes dosis de salicilatos, que reciben solución Salina isotónica o estudios radiológicos de las vías biliares.

Puede estudiarse mediante técnicas colorimétricas, que se basan en la capacidad del Urato para reducir el ácido Fosfotúngstico para formar un compuesto coloreado. El otro método es enzimático por medio del instrumento Dupont ACA pero es más costoso.

3.3. Utilización y destino metabólico de aminoácidos.

El Metabolismo de compuestos nitrogenados incluye la síntesis y degradación de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas, para los cuales no existe un sistema de almacenamiento, como el de Glúcidos y Lípidos. En nuestro curso, consideramos las bases nitrogenadas dentro del metabolismo de aminoácidos, porque todos los átomos de aquellas derivan de estos, y porque su degradación también produce intermediarios comunes a la de aminoácidos. El catabolismo de aminoácidos incluye tres capítulos, primero las reacciones

generales, que corresponden a las reacciones en que participan los aminoácidos completos, en la mayoría de ellas participa como coenzima el Fosfato de Piridoxal (PLP) segundo, el Ciclo de la Urea, es la ruta de síntesis de Urea a partir del Nitrógeno que se libera de los aminoácidos; por último, las reacciones particulares de cada una de las estructuras de carbono de los aminoácidos. Reacciones Generales de Aminoácidos Las reacciones generales de aminoácidos incluyen transaminación, deshidratación, descarboxilación, racemización y desaminación oxidativa.

Transaminación y deshidratación son las formas de desaminación no oxidativa de los aminoácidos. Todas las enzimas que participan en estas reacciones emplean como coenzima el Fosfato de Piridoxal.

Transaminación

Las enzimas de transaminación antiguamente se conocían como Transaminasas pero en la nomenclatura moderna se designan como Aminotransferasas. Catalizan el intercambio del Nitrógeno entre los -aminoácidos y diversos -oxoácidos producidos en el metabolismo. Como resultado de este intercambio, el aminoácido original se convierte en un cetoáci

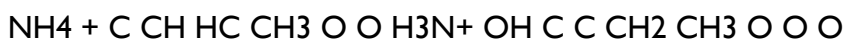
Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas maov/mlvm/2 En todas las reacciones de las aminotransferasas la función del Fosfato de Piridoxal consiste en formar una base de Schiff con el aminoácido donador, después mediante un corrimiento de electrones, se libera el cetoácido producto, permaneciendo el grupo amino del aminoácido en forma de piridoxamina. En la segunda etapa, el cetoácido aceptor se une a la piridoxamina, formando una nueva base de Schiff que se rompe para liberar el -aminoácido producto.

Las reacciones de transaminación constituyen la vía más importante de desaminación no oxidativa de los aminoácidos. Las transaminasas son enzimas intracelulares y su presencia en sangre es indicativa de daño tisular. Dentro de las células, las reacciones de transaminación está casi en equilibrio, con G_0 y pueden servir tanto para degradación como para síntesis de aminoácidos. En general, estas enzimas son específicas de reacción, y además del principal, puedes usar otros sustratos. Casi todas usan el par Glutamato

(donador)/-Cetoglutarato (aceptor). Todos los aminoácidos transaminan, excepto Lisina y Treonina, que siguen rutas distintas.

Entre las aminotransferasas más importantes se encuentran las siguientes:

- Aspartato Aminotransferasa (AST, EC 2.6.1.1) antes conocida como Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO).
- Alanina Aminotransferasa (ALT, EC 2.6.1.2) antes se conocida como Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP).
- Cisteína aminotransferasa (EC 2.6.1.3)
- Glician amiotransferasa (EC 2.6.1.4)
- Tirosina aminotransferasa (EC 2.6.1.5)
- Leucina aminotransferasa (EC 2.1.6.6) Deshidratasa Las reacciones de deshidratación son características de los aminoácidos alifáticos hidroxilados Serina y Treonina. Las enzimas que catalizan estas reacciones pertenecen al grupo de las Liasas, las dos más importantes son Serina Deshidratasa (EC 4.2.1.13) y Treonina Deshidratasa (EC 4.2.1.16). Las reacciones de deshidratación se clasifican como una forma de desaminación no oxidativa de los aminoácidos. $NH_4 + C-CH_2-OH \rightarrow C-CH_3 + O_2 + H_3N^+$
Serina Deshidratasa Serina Piruvato Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas
maov/mlvm/3 Ambas reacciones proceden mediante la transposición del Oxígeno entre los carbonos y la eliminación simultánea del Nitrógeno amino. Tanto la Serina como la Treonina pasan por otras reacciones además de la deshidratación. La Treonina Deshidratasa, antes conocida como Treonina Desaminasa, es una enzima muy activa, esta característica, junto con el hecho de que la Treonina participa en muchas otras reacciones, hacen que este aminoácido no llegue a transaminar.

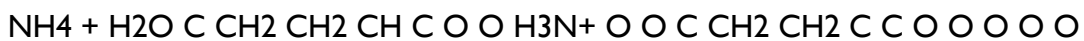


Treonina Deshidratasa Treonina a-Cetobutirato Descarboxilación En la clasificación digital de las enzimas, las descarboxilasas pertenecen al grupo de las Liasas. Estas enzimas catalizan la eliminación del carboxilo de los aminoácidos, generando un grupo de compuestos nitrogenados que se conocen como Aminas Biógenas. -Aminoácido Amina Biógena CO₂
Las Aminas Biógenas tienen actividades biológicas importantes, algunos ejemplos son:

Histamina, Serotonina, Triptamina, GABA, -Alanina, de las cuales se trató al estudiar la estructura de aminoácidos y proteínas. Racemización Son reacciones de isomerización óptica en las cuales los aminoácidos l se convierten en d y viceversa. Existen varias enzimas Racemasas, específicas para distintos aminoácidos (EC 5.1.1.1-15).

Desaminación Oxidativa Las reacciones de desaminación oxidativa son reacciones de óxido- reducción que requieren de coenzimas aceptoras de equivalentes reductores. En el metabolismo de aminoácidos la más importante es la desaminación oxidativa del Glutamato. Glutamato Deshidrogenasa (EC 1.4.1.3)

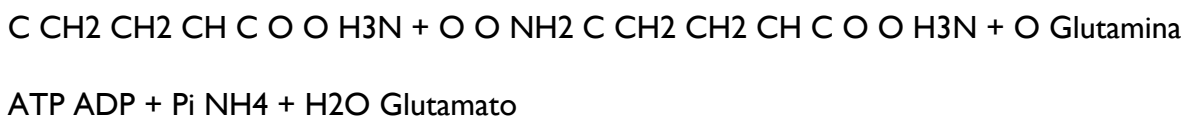
Es una enzima mitocondrial. Cataliza la reacción de liberación del Nitrógeno más importante del metabolismo de aminoácidos, debido a que la transaminación, concentra los grupos amino de los aminoácidos en el Glutamato. Puede usar NADH ó NADPH. La enzima es activada por ADP e inhibida por GTP y NADH. En el Hígado el Nitrógeno liberado en esta reacción se usa para sintetizar Urea Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas maov/mlvm/4



Glutamato - Cetoglutarato NAD⁺ NADH

La misma enzima cataliza la reacción inversa, usando NADPH para convertir el -cetoglutarato en Glutamato. Glutamina Sintetasa (EC 6.3.1.2)

También tiene lugar en la mitocondria. En tejidos extrahepáticos la Glutamina sintetasa transforma el amoniaco en Glutamina, para ser transportado al Hígado.



La Glutamina es la principal forma de transporte de Nitrógeno. Su concentración en sangre es mayor que la de cualquier otro aminoácido. Glutaminasa (EC 3.5.1.2) La enzima también se encuentra en la mitocondria. La reacción consiste en la hidrólisis del enlace amida



Glutamato $\text{NH}_4^+ + 2\text{O}$ El Nitrógeno liberado se transforma en Urea.

La Glutamina, también sirve como precursor en la síntesis de otros aminoácidos y bases nitrogenadas. En el riñón, la Glutaminasa participa en la excreción de ácidos al formar amonio, que es eliminado en orina. Aminoácido Oxidasas L (EC 1.4.3.2) y D (EC 1.4.3.3) Enzimas peroxisomales específicas de aminoácidos L ó D.

Las más activas son las D-oxidasas. Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas
 $\text{maov/mlvm/5 C C O R H}_3\text{N H} + \text{C C O O R O} - \text{aminoácido} - \text{cetoácido FMN FMNH}_2$
 $\text{H}_2\text{O}_2 \text{ O}_2 \text{ H}_2\text{O}$ Catalasa Son flavoproteínas, con capacidad de regenerar su grupo prostético, usando directamente Oxígeno como agente oxidante. Forman Peróxido de

Hidrógeno que es degradado por la Catalasa hepática. La acción de aminoácido oxidasas elimina la quiralidad de los aminoácidos. Ciclo de la Urea La síntesis de Urea se realiza principalmente en el Hígado a partir de CO_2 , Amonio y Aspartato como donadores de Nitrógeno. Consume 3 moléculas de ATP, 2 hasta ADP y 1 hasta AMP, lo que es igual a 4 enlaces de alta energía, por cada molécula de Urea que se sintetiza.

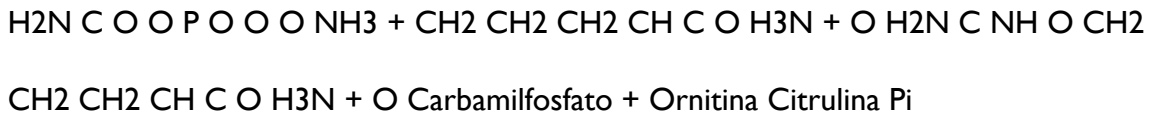
Carbamilfosfato Sintetasa I (EC 6.3.4.16) Se encuentra en la matriz mitocondrial. Introduce el primer átomo de Nitrógeno de la Urea, a partir de Amonio. Antiguamente se clasificaba como una Transferasa (Grupo 2), pero ahora se considera una Sintetasa verdadera (Grupo 6). Esta enzima es específica para Amonio y CO_2 .

Existe una isoenzima en el citoplasma, que participa en la síntesis de bases pirimídicas, que utiliza Glutamina como donador de amino. $\text{H}_2\text{N C O O P O O O} + 2 \text{ATP} + \text{CO}_2 + \text{NH}_4^+ + 2 \text{ADP} + \text{Pi}$ Carbamilfosfato La deficiencia en la actividad de esta enzima produce Hiperamonioemia congénita tipo I. La enzima es activada por N-Acetilglutamato, que es sintetizado en la reacción siguiente. Glutamato N-Acetiltransferasa (EC 2.3.1.1) La reacción también se lleva a cabo en la Mitocondria pero no es parte del Ciclo de la Urea. La enzima se activa cuando aumenta la concentración de Arginina.

Glutamato N-Acetilglutamato $\text{CoA-SH} + \text{Acetil-CoA}$ Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas maov/mlvm/6 La enzima es específica de reacción y también puede actuar sobre Aspartato y otros aminoácidos, pero más lentamente.

Ornitina Trascarbamilasa (EC 2.1.3.3) Esta es la reacción de entrada del Carbamilo al Ciclo de la Urea. La enzima se encuentra en la matriz mitocondrial y transfiere el grupo Carbamilo

del fosfato al amino de Ornitina. La hidrólisis del enlace anhidro mixto provee la energía necesaria para la formación del enlace.



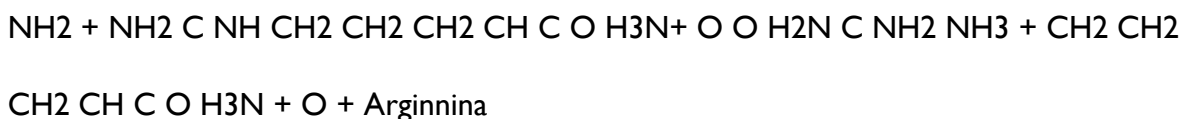
La reacción es irreversible por la hidrólisis del anhidro del Carbamilfosfato y porque la Citrulina producida sale de la mitocondria, por medio de una proteína translocadora, que la intercambia por Ornitina.

La deficiencia de actividad de Ornitina Transcarbamilasa produce Hiperamoniemia congénita tipo II. Arginosuccinato Sintetasa (EC 6.3.4.5) Esta enzima se encuentra en el citoplasma. La reacción consiste en la unión del grupo -amino de Aspartato, con el carbonilo del ureido de Citrulina promovida por la hidrólisis de su Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas *maov/mlvm/7*

Fumarato Arginina Arginosuccinato El Fumarato liberado por la Arginosuccinato Liasa, puede usarse para regenerar Aspartato mediante las reacciones de la Fumarasa y Malato Deshidrogenasa del ciclo del ácido Cítrico, y la Aspartato Aminotransferasa.

Sí este es el caso, tomando en consideración que el NADH que se forma en la reacción de Malato Deshidrogenasa, al oxidarse en Cadena Respiratoria produce 3 moléculas de ATP, la síntesis de Urea requeriría únicamente de un ATP. La deficiencia de esta enzima produce Acidemia Arginosuccínica. Arginasa (EC 3.5.3.1)

Es una Hidrolasa citoplásmica muy activa.



Ornitina Urea H₂O La Ornitina que se forma, regresa al interior de la mitocondria para reiniciar el ciclo. La deficiencia de Arginasa produce Arginemia.

La Urea que se libera es menos tóxica que el Amonio y sale a la circulación, para ser eliminada en el Riñón. Síntesis de Aminoácidos No Esenciales Los aminoácidos no esenciales se sintetizan mediante rutas muy variadas, algunas simples, otras no tanto y algunas muy complejas. Alanina Aminotransferasa (EC 2.6.1.2)

La síntesis de Alanina se lleva a cabo mediante una reacción de transferencia de un grupo amino, que depende de la enzima Alanina Aminotransferasa. El Piruvato se convierte en Alanina acep- Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas maov/mlvm/8 el grupo - amino del Glutamato. La reacción es reversible y requiere de Fosfato de Piridoxal como coenzima.

Glutamato -Cetoglutarato Piruvato Alanina + + PLP En el tejido muscular, esta reacción se utiliza como un forma de exportar Nitrógeno. La Alanina sintetizada es liberada a la circulación para llegar al Hígado. Las células hepáticas captan la Alanina y la transforman en Piruvato, mediante la reacción inversa, catalizada por la enzima hepática. El Piruvato formado, puede pasar a la Gluconeogénesis y convertirse en Glucosa. La Glucosa sale del Hígado a la circulación y puede ser tomada por los tejidos, para completar el llamado ciclo de la Alanina- Glucosa.

Antes de la nomenclatura sistemática, esta enzima se denominaba Transaminasa GlutámicoPirúvica (TGP), nombre con el cual se designa todavía, sobre todo en clínica. Aspartato Aminotransferasa (EC 2.6.1.1) Esta enzima recibía el nombre Transaminasa Glutámico-Oxalacética, hasta la llegada de la nomenclatura sistemática. Cataliza una reacción de transaminación reversible. El carbono para la síntesis de Aspartato proviene de Oxalacetato, producido en el ciclo de Krebs o por Carboxilación de Piruvato. El Glutamato es el donador del grupo amino. La reacción también depende de Fosfato de Piridoxal.

Las reacciones de transaminación pueden servir para sintetizar -Aminoácidos, mediante la transferencia de grupos amino a -Cetoácidos. Todas las Aminotransferasas dependen de PLP y casi todas usan Glutamato como donador de Amino

Glutamato -Cetoglutarato -Cetoácido -Aminoácido + + PLP Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas maov/mlvm/9 El Glutamato es la forma como se intercambia el Nitrógeno alfa de los aminoácidos. Glutamato Deshidrogenasa (EC 1.4.1.3) Además de obtenerse a partir de -Cetoglutarato, el Glutamato también se puede sintetizar invirtiendo la reacción de Glutamato Deshidrogenasa.

Glutamato NADPH NADP+ En esta reacción, la Glutamato Deshidrogenasa usa NADPH como agente reductor. Catabolismo del Carbono de Aminoácidos Existen rutas particulares para cada aminoácido, pero todas ellas convergen hacia un grupo reducido de intermediarios metabólicos. Algunos de este intermediario son precursores de Glucosa, y los aminoácidos que los producen se llaman Glucogénicos. Otros intermediarios como Acetil- CoA y Acetoacetil-CoA, únicamente pueden formar ácidos grasos, y los aminoácidos que los forman son Cetogénicos. Los aminoácidos más grandes producen ambos tipos de intermediarios y se consideran de metabolismo Mixto.

Resumen del Metabolismo del Carbono de los Aminoácidos. Intermediario formado Aminoácidos Clasificación Piruvato Alanina, Cisteina, Serina, Glicina Triptofano

- Glucogénicos puros
- Mixto -Cetoglutarato Glutamato, Glutamina, Prolina, Arginina, Histidina
- Glucogénicos puros Oxalacetato Aspartato y Asparagina • Glucogénicos puros Succinil- CoA Metionina, Valina Treonina, Isoleucina
- Glucogénicos puros
- Mixtos Fumarato Fenilalanina, Tirosina
- Mixtos Acetil-CoA Leucina Treonina, Isoleucina, Triptofano
- Cetogénico puro
- Mixtos Acetoacetil-CoA Lisina, Leucina Fenilalanina, Tirosina, Triptofano
- Cetogénicos puros
- Mixtos Metabolismo de Algunos Aminoácidos Específicos Dos grupos de aminoácidos tiene metabolismo de interés especial, por la gran variedad de intermediarios que forman. Catabolismo de Fenilalanina y Tirosina. Aminoácidos Mixtos Fenilalanina-4-Hidroxilasa (EC 1.14.16.1) Esta enzima inicia la degradación de Fenilalanina, pero además es responsable de la síntesis de Tirosina. Utiliza como coenzima la Tetrahidrobiopterina (THB) que se oxida a Dihidrobiopterina (DHB). La regeneración de THB depende de NADPH, como agente reductor de DHB. Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas

maov/mlvm/10 $\text{CH}_2\text{CHCOOH}_3\text{N} + \text{CH}_2\text{CHCOOH}_3\text{N} + \text{OH}$ Tirosina Fenilalanina
 $\text{O}_2 + \text{THB DHB} + \text{H}_2\text{O NADP} + \text{NADPH}$

La Tetrahidrobiopterina tiene un núcleo de Pteridina, análogo al de Tetrahydrofolato. $\text{NHNHNHNOH}_2\text{NCHCHCH}_3\text{OH OH N N H HN N O HN CHCHCH}_3\text{OH OH}$

Tetrahidrobiopterina Dihidrobiopterina

La ausencia de Fenilalanina Hidroxilasa provoca la Fenilcetonuria, una de las enfermedades metabólicas más frecuentes. Cuando se acumula Fenilalanina, en lugar de formar Tirosina, se transamina y produce Fenilpiruvato que inhibe a la Piruvato Deshidrogenasa y con ella, el metabolismo oxidativo de Glúcidos. En los individuos Fenilcetonúricos la Tirosina es esencial porque no la pueden sintetizar.

Es una reacción de descarboxilación oxidativa. El mecanismo de reacción consiste en la transposición de la cadena lateral, promovida por la oxidación del grupo Oxo y del carbono 1 del anillo fenólico. Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas maov/mlvm/11
 $\text{CH}_2\text{CCOOOH OH OH OH CH}_2\text{COO}$ p-Hidroxifenilpiruvato Homogentisato O_2
 CO_2 Homogentisato Oxidasa, Homogentisato Oxigenasa u Homogentisato 1,2-Dioxigenasa (EC 1.13.11.5)

La reacción consiste en la oxidación simultánea de los carbonos 1, hasta carboxilo, y 2 hasta cetona, con lo cual se abre el anillo benceno. Al desaparecer el carácter aromático, el OH en 4 se convierte en enol y adquiere la forma tautomérica de cetona, que es más estable.

Homogentisato O_2 4-Maleilacetoacetato

La deficiencia de Homogentisato Oxidasa causa la enfermedad conocida como Alcaptonuria. Maleilacetoacetato Isomerasa (EC 5.2.1.2) Es una reacción en la cual se cambia la isomería geométrica

Maleilacetoacetato Fumarilacetoacetato El avance de esta reacción depende de la velocidad con que se elimina el Fumarilacetoacetato producido, pues se encuentra prácticamente en equilibrio.

Fumarilacetoacetato Hidrolasa ó Fumarilacetoacetasa (EC 3.7.1.2) Fumarilacetoacetato Fumarato H_2O Acetoacetato + El Fumarato se puede oxidar en el ciclo de Krebs hasta

Oxalacetato y por lo tanto es Glucogénico, mientras que el Acetoacetato es Cetogénico.
Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas maov/mlvm/12

La enzima también actúa sobre otros 2, 4 ó 3, 5-dioxoácidos. Su deficiencia produce Tirosinemia. Síntesis de Catecolaminas La Tirosina es el precursor de las catecolaminas neurotransmisoras Dopamina, Norepinefrina y Epinefrina, que se sintetizan en el sistema nervioso central y la médula suprarrenal. Tirosina 3-Hidroxilasa, Tirosina 3-Monooxigenasa (EC 1.14.16.2) Es activada por fosforilación, catalizada por una Tirosina Hidroxilasa Cinasa (EC 2.7.1.24) específica. Igual que la Fenilalanina Hidroxilasa, utiliza Tetrahidrobiopterina como coenzima.

Tirosina 3,4-Dihidroxifenilalanina L-DOPA $O_2 + THB \rightarrow DHB + H_2O$ NADP⁺ NADPH Su deficiencia se relaciona con el mal de Parkinson.

DOPA Descarboxilasa o Descarboxilasa de Aminoácidos Aromáticos (EC 4.1.1.28) La enzima utiliza Fosfato de Piridoxal como coenzima. La Dopamina es el primer neurotransmisor catecolamínico que se forma en la vía. $CH_2-CH-C(=O)-O-NH_3^+$ OH HO
 $CH_2-CH_2-NH_3^+ + OH \rightarrow HO-3,4-Dihidroxifenilalanina \text{ L-DOPA} + CO_2$ Dopamina También actúa sobre otros aminoácidos aromáticos como Triptofano, Hidroxitriptofano y Tirosina. Su deficiencia se relaciona con el mal de Parkinson. Dopamina Hidroxilasa, Dopamina \square -Hidroxilasa ó Dopamina \square -Monooxigenasa (EC 1.14.17.1) Es una enzima de especificidad absoluta, usa ácido Ascórbico y es activada por Fumarato. Además tiene Cobre +I en su estructura. Metabolismo de Aminoácidos y Bases Nitrogenadas maov/mlvm/13 Actúa sobre varias feniletanolaminas. Requiere S-Adenosilmetionina (SAM) como donador del grupo metilo, que se transforma en S-Adenosilhomocisteina (SAH) $CH_2-CH-NH_3^+ + OH \rightarrow HO-CH-CH_2-NH_2 + OH$ HO CH₃ HO Norepinefrina o Noradrenalina Epinefrina o Adrenalina SAM SAH Síntesis de Melanina La Tirosina también es precursora de la Melanina, el compuesto que da pigmentación a la piel. En los Melanocitos la síntesis se inicia con la enzima Tirosinasa. Tirosinasa o Monofenol Monooxigenasa (EC 1.14.18.1) Esta enzima forma parte de un grupo de enzimas que requieren Cobre y que son capaces de oxidar monofenoles y catecoles de diversos tipos. Tirosina 3,4-Dihidroxifenilalanina L-DOPA $O_2 + H_2O$ No se conoce el mecanismo exacto de la reacción. Su ausencia en los melanocitos produce Albinismo. Esta misma enzima parece ser la responsable de los siguiente paso de la vía, en el cuales la LDOPA.

El ciclo de nucleótidos de Purina, tiene importancia en el músculo activo, ya que en estas condiciones, las vías anapleróticas del Ciclo de Krebs (Piruvato Carboxilasa) tienen actividad baja. Entonces, el Fumarato formado en el metabolismo de AMP, se convierte en fuente importante de intermediarios del ciclo de Krebs. Recirculación de Bases Púricas Esta vía permite recuperar los núcleos de purina, antes de que sean oxidados.

Los nucleótidos pirimídicos siguen rutas con reacciones semejantes a las de las purinas, desaminación, hidrólisis y oxidación, pero sus productos de oxidación se degradan hasta intermediarios metabólicos del ciclo del ácido cítrico o de la síntesis de ácidos grasos. Por lo tanto, las pirimidinas tienen catabolismo mixto, tanto Glucogénico como Cetogénico. Degradación de Uracilo y Citosina

La Citosina y el Uracilo siguen la misma ruta de degradación. Sin importar que proceda de RNA o DNA, la Citosina primero debe convertirse en Uracilo, perdiendo el grupo amino, para ser degradada. CMP Desaminasa

3.4. Metabolismo de los compuestos nitrogenados en rumen.

LA SINTESIS DE PROTEINA MICROBIANA

Las bacterias, protozoos y hongos que conforman el ecosistema difieren en sus requerimientos de nutrientes y en su metabolismo (Bach et al. 2005). Todos ellos fermentan los constituyentes de los alimentos (polisacáridos, azúcares, proteínas) para generar las moléculas de ATP que requieren para mantener su homeostasis y garantizar su crecimiento, proceso que comprende la síntesis de monómeros (como la síntesis de novo de aminoácidos) y su polimerización (como la elongación de las cadenas polipeptídicas) (Nolan y Dobos 2005). Los microorganismos ruminales son capaces de sintetizar de novo los diez aminoácidos esenciales para los tejidos de los mamíferos (Nolan y Dobos 2005), así como de obtener por esta vía la mayor parte de los requerimientos de aminoácidos (Ruiz y Ayala 1987). La síntesis de estos aminoácidos se realiza a partir de amoníaco y esqueletos carbonados simples, producidos durante la degradación del alimento. Por esta razón, los rumiantes subsisten y tienen modestos niveles de producción, cuando sólo tienen NNP (urea, amoníaco) como fuente de N en la dieta (Virtanen 1966).

El amoníaco es el intermediario central en la degradación y asimilación del N en el rumen. Los niveles de amoníaco en el rumen varían desde 0 a 130 mg de N/100 mL, según la fuente de N y el momento posprandial. Según Nolan y Dobos (2005), la concentración de este compuesto puede exceder estos valores, después que los animales ingieren pastos frescos. La concentración óptima para la síntesis de proteína microbiana se halla entre 5.6 y 10.0 mg de NH₃ /100 mL de fluido ruminal, siempre que la disponibilidad de energía no limite el ecosistema ruminal (van Soest 1994). La posibilidad de utilizar el amoníaco permite a los microorganismos del rumen reciclar cantidades importantes de urea, provenientes del metabolismo intermediario del animal, como fuente de N para la síntesis de proteína microbiana, cuando se dispone de cantidades suficientes de energía. Otros compuestos nitrogenados también se pueden reciclar mediante la saliva o la pared ruminal, entre ellos los metabolitos de purinas y las mucoproteínas.

Esta adaptación evolutiva de los rumiantes reduce efectivamente el mínimo de N requerido e incrementa el período de supervivencia de los animales subalimentados (Nolan y Dobos 2005). Cuando debido a la extensa degradación de las proteínas, la cantidad de amoníaco

es elevada, el exceso de amoníaco se absorbe por medio de las paredes del tracto. Posteriormente, se convierte en urea en el hígado, para reducir la circulación de este compuesto por el organismo, pues es tóxico para el animal. La urea producida se recicla al rumen para utilizarse por parte de los microorganismos o se excreta en la orina del animal, con la consecuente pérdida de N (Ørskov 1992, Bach et al. 2005 y Nolan y Dobos 2005).

Este proceso, conocido como ciclo de la urea, es el resultado de la adaptación de los rumiantes al uso ineficiente de las proteínas en el rumen, para evitar la toxicidad de las moléculas de amoníaco y aprovechar el N que se libera posteriormente. Así, la disponibilidad de energía en el rumen permite su incorporación a la proteína microbiana. La síntesis de las moléculas de urea en el hígado requiere energía, por lo que es un proceso costoso y puede influir negativamente en la producción animal, ya que una parte de la energía disponible para el mantenimiento o para la producción de carne o leche, debe destinarse a compensar la situación que se crea por exceso de amoníaco en sangre.

Las bacterias ruminales también pueden incorporar directamente aminoácidos y péptidos de la dieta (Wallace et al. 1999). La baja concentración de los aminoácidos libres en el rumen indica que estos se utilizan rápidamente, aunque el incremento que se produce en las primeras horas post-alimentación sugiere que la proteólisis transcurre a mayor velocidad que la utilización de los aminoácidos. Aproximadamente, el 30 % del N de la dieta que se degrada en el rumen se incorpora a la proteína microbiana en forma de péptidos y aminoácidos (Ruiz y Ayala 1987).

FACTORES QUE AFECTAN LA PRODUCCION DE PROTEINA MICROBIANA EN EL RUMEN

En las condiciones de laboratorio, los requerimientos para el óptimo crecimiento microbiano se circunscriben a un inóculo viable, a una fuente de energía y a nutrientes que provean los materiales esenciales para el crecimiento, así como a la ausencia de sustancias inhibitoras del crecimiento. A estos requisitos debe adicionarse un medio físico-químico adecuado (Pirt 1975). Sin embargo, en el rumen es obvio que estas condiciones no se cumplen, ya que existen otros factores que afectan el crecimiento microbiano y la síntesis de proteínas. En condiciones controladas puede obtenerse un cultivo mixto homogéneo, pero en el rumen esto no es posible, debido al suministro semicontinuo de alimentos

provenientes de fuentes heterogéneas y de la saliva (Dewhurst et al. 2000). La literatura que aborda este tema es muchas veces poco esclarecedora y contradictoria, ya que a las dificultades que existen para medir la síntesis de proteína microbiana se le adicionan factores complejos que la condicionan.

Entre los factores que influyen en la síntesis de proteína microbiana se hallan las fuentes de carbohidratos y proteínas, el nivel de consumo voluntario, la frecuencia de alimentación y la relación forraje/concentrado en la ración (Fébel y Fekete 1996). Se adiciona a lo anterior, la sincronización de las funciones ruminales, la calidad del forraje (Dewhurst et al. 2000), el reciclado ruminal de los microorganismos (Ørskov 1992) y los factores antinutricionales de las plantas (McSweeney et al. 2001 y Min et al. 2003).

EFECTO DE LA FUENTE DE CARBOHIDRATOS

El factor más importante que limita la síntesis de proteína microbiana en el rumen es la energía que se libera en el rumen durante la fermentación de los carbohidratos a ácidos orgánicos (Fébel y Fekete 1996). Las fuentes de carbohidratos se clasifican en dos grupos: las ricas en carbohidratos no estructurales (azúcares, almidones) y las que lo son en carbohidratos estructurales (pectinas, celulosa, hemicelulosa) (Patton 1994). Las características de la fuente de carbohidratos influyen en la tasa de síntesis microbiana. Las menores tasas de crecimiento microbiano se producen cuando se emplea la celulosa como única fuente de energía, pero la degradación de los carbohidratos estructurales depende también de las cantidades de lignina que contenga el alimento (Hespell 1988).

La síntesis de proteína microbiana se incrementa muchas veces por la inclusión de moderadas cantidades de carbohidratos, fácilmente fermentables en la dieta (Dewhurst et al. 2000) porque aumenta la disponibilidad de sustratos y la tasa de crecimiento de las bacterias asociadas a la fase líquida de la digesta.

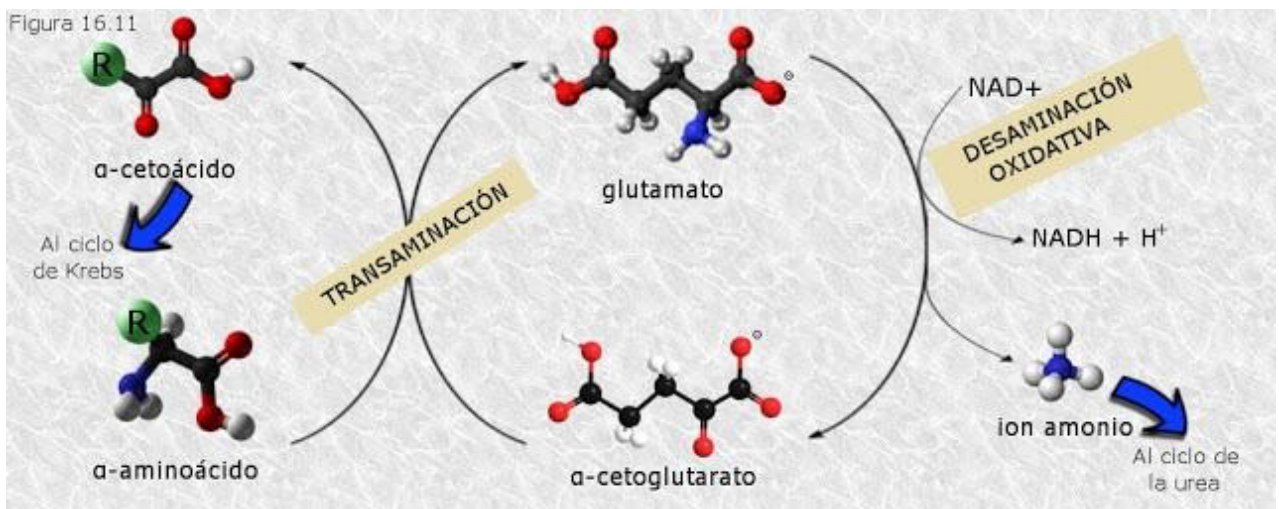
Al aumentar el tamaño de partícula de la fracción fibrosa en dietas altas en concentrados energéticos se incrementa la eficiencia de síntesis microbiana, debido a que se mejoran las condiciones ruminales al incrementar los procesos de rumiación y salivación. Asimismo, se incrementa la digestibilidad de la materia orgánica (Yang et al. 2002 y Yang y Beauchemin

2005). La inclusión de almidón en la dieta de los rumiantes puede afectar de diversas formas a los microorganismos rumiantes y predecir el efecto final no es simple.

Los almidones pueden tener efectos negativos en la síntesis microbiana en el rumen porque su fermentación disminuye el pH ruminal, afecta la degradación de la fibra, incrementa las pérdidas energéticas de los microorganismos y disminuye la síntesis de novo de aminoácidos (Russell y Wallace 1997). No todas las fuentes de energía tienen el mismo efecto en la síntesis de proteína microbiana. Se ha comprobado que los azúcares solubles (sacarosa, lactosa y fructosa).

Incrementan más la síntesis de proteína microbiana en el rumen que cuando se utilizan suplementos de cereales, ricos en almidón (Chamberlain et al. 1993). Cone et al. (1989) demostraron que los almidones de la avena y la cebada se degradan de 2 a 2.8 veces más rápido que los del maíz, por lo que la disponibilidad de energía para la síntesis microbiana y el efecto negativo de estas fuentes en las condiciones ruminales de fermentación varían apreciablemente entre una fuente y otra.

3.5. Transaminación, Desaminación, Descarboxilación, Transdesaminación Y Degradación De Aminoácidos.



METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS.

Los aminoácidos introducidos por la dieta (exógenos) se mezclan con aquellos liberados en la degradación de proteínas endógenas y con los que son sintetizados de nuevo. Estos aminoácidos se encuentran circulando en sangre y distribuidos en todo el organismo sin que exista separación alguna entre aminoácidos de diferente origen. Existe, de esta manera, un conjunto de estos compuestos libres en toda la circulación que constituyen un fondo común al cual las células recurren cuando debe sintetizar nuevas proteínas o compuestos relacionados

El destino más importante de los aminoácidos es su incorporación a cadenas polipeptídicas durante la biosíntesis de proteínas específicas del organismo. En segundo lugar, muchos aminoácidos son utilizados para la síntesis de compuestos nitrogenados no proteicos de importancia funcional. Finalmente, los aminoácidos en exceso, como no pueden almacenarse, son eliminados por orina o bien se utilizan principalmente con fines energéticos. En éste caso sufren primero la pérdida de la función amina, lo cual deja libre el esqueleto carbonado. El grupo nitrogenado que se desprende como amoníaco, es eliminado en el ser humano principalmente como urea. Las cadenas carbonadas siguen diferentes rutas, que las llevan a alimentar el ciclo del ácido cítrico o de Krebs para oxidarse completamente en él hasta CO_2 y H_2O y producir energía. Alternativamente, dichas cadenas pueden ser derivadas a las vías de gluconeogénesis (aminoácidos glucogénicos) o de síntesis de ácidos grasos o cuerpos cetónicos (aminoácidos cetogénicos)

CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS.

La degradación de aminoácidos si inicia generalmente con la separación de su grupo α amino (desaminación). Luego el resto nitrogenado seguirá un camino distinto del que tomará la cadena carbonada. Antes de la degradación los aminoácidos se interconvierten entre ellos, transfiriendo el grupo amino de una esqueleto carbonado a otro (transaminación).

TRANSAMINACIÓN.

La reacción de transaminación comprende la transferencia de un grupo α -amino de un aminoácido a un α -cetoácido. El aminoácido se convierte en un cetoácido y el cetoácido aceptor del grupo amina, en el aminoácido correspondiente. Esta transferencia es realizada por las enzimas aminotransferasas o también llamadas transaminasas. Mientras que la

mayoría de los aminoácidos sufren transaminación, existen algunas excepciones: lisina, treonina, prolina e hidroxiprolina. Puesto que las transaminaciones son libremente reversibles, las transaminasas pueden funcionar tanto en el catabolismo como en la biosíntesis de aminoácidos.

3.6. Síntesis de bases nitrogenadas.

Las reacciones que involucran aminoácidos esenciales son mayormente unidireccionales, puesto que el organismo no puede sintetizar el α -cetoácido esencial, pudiendo existir pequeñas cantidades de éstos provenientes de la dieta. A modo de ejemplo puede verse lo que sucede con la valina, la cual al ser metabolizada da α -cetoisovalerato, este a continuación es rápidamente convertido en succinil-CoA y utilizado como energía en el ciclo de Krebs, sin posibilidad de volver a transaminarse.

Las transaminasas catalizan una reacción biomolecular, donde el par aminoácido/ α -cetoácido, formado por el L-glutamato y el α -ceto-glutarato constituye un “par obligado”.

El piridoxal fosfato se localiza en el sitio activo de todas las transaminasas. Este es una coenzima derivado de la piridoxamina (vitamina B6), la cual cumple una importante función en el metabolismo de los aminoácidos. En todos los casos, la coenzima forma con el aminoácido un compuesto intermediario, uniéndose a éste por un enlace $-\text{CH}=\text{N}-$, denominado Base de Schiff. Intervienen además interacciones iónicas e hidrófobas para estabilizar el complejo. El piridoxal fosfato actúa como aceptor transitorio y transportador del grupo amina en el proceso de transferencia de la transaminación.

Por otro lado, las aminotransferasas tienen la función de “guiar” la reacción en un determinado sentido y asegurar selectivamente la naturaleza del cambio a producir. Así tenemos que la reacción de cada par aminoácido/ α -cetoácido es catalizada por una enzima específica, cuyo nombre deriva de los compuestos participantes en la transferencia: ejemplos de ello son la glutámico oxalacético transaminasa (GOT), también llamada aspartato aminotransferasa (AST), forma oxalacetato y glutamato a partir de aspartato y α -cetoglutarato. La glutámico piruvato transaminasa (GPT) o alanina aminotransferasa (ALT), produce piruvato, utilizando el par obligado y alanina.

Teniendo en cuenta los componentes del par obligado, todos los grupos α -amino de los aminoácidos son finalmente transferidos al α -cetoglutarato mediante transaminación, formando L-glutamato. A partir de este aminoácido el grupo nitrogenado puede ser separado por un proceso denominado desaminación oxidativa, una reacción catalizada por la L- glutamato deshidrogenasa, una enzima omnipresente de los tejidos de mamíferos que utiliza como coenzima NAD^+ o NADP^+ como oxidante. En la reacción directa, generalmente se utiliza NAD^+ y se forma α -cetoglutarato y amoníaco: NH_3 este último, al pH fisiológico del medio se carga con un protón, presentándose casi en su totalidad como ión amonio.

La reacción es reversible, por lo que el amonio puede unirse a una α -cetoglutarato para formar glutamato, usando como coenzima NADPH^+

Es probable que in vivo la reacción tenga mayormente una dirección hacia la formación de amoníaco. La concentración de amoníaco que sería necesario para que la reacción se desplace hacia la producción de glutamato es tóxica y, en condiciones normales, sería raramente alcanzada, exceptuando la región periportal del hígado, donde llega el amoníaco absorbido en el intestino y transportado al hígado.

BIOSÍNTESIS DE UREA.

El metabolismo de los aminoácidos concluye con su catabolismo y formación de sustancias factibles de ser excretadas como lo es la urea. En forma práctica, la biosíntesis de este metabolito final encierra cuatro etapas, incluyendo las reacciones recién tratadas:

1. Transaminación
2. Desaminación oxidativa
3. Transporte de amoníaco
4. Ciclo de la urea.

CICLO DE LA UREA.

Un hombre que consume 300g de carbohidratos, 100g de grasa y 100g de proteínas diariamente, excreta alrededor de 16,5g de nitrógeno al día: 95% por la orina y 5% por las heces. Para los sujetos que consumen una dieta occidental, la urea sintetizada en el hígado,

liberada hacia la circulación y eliminada por los riñones, constituye de 80 a 90% del nitrógeno excretado.

Cinco enzimas catalizan las reacciones de éste ciclo. De los seis aminoácidos que participan, solo el Nacetilglutamato funcionan como activador enzimático; los otros actúan como transportadores de los átomos que finalmente se convertirán en urea. En los mamíferos, la principal función de la ornitina, citrulina y argininosuccinato es la síntesis de la urea. Las reacciones del ciclo están compartidas, algunas reacciones se llevan a cabo en la matriz mitocondrial, en tanto que otras ocurren en el citosol.

1. Inicio de la biosíntesis: Carbamoil fosfato sintetasa I. La biosíntesis de urea comienza con la condensación de bióxido de carbono, amoníaco y 2 ATP, para formar carbamoil fosfato, reacción catalizada por la carbamoil fosfato sintetasa I (CPSI). En los tejidos humanos existen dos formas de CPS. La carbamoil fosfato sintetasa I, de la síntesis de la urea, es una enzima mitocondrial hepática. La carbamoil fosfato sintetasa II (CPSII), una enzima citosólica que emplea glutamina en vez de amoníaco como donador de nitrógeno, participa en la biosíntesis de pirimidinas.

La CPSI es la enzima limitante de la velocidad, o marcapaso, del ciclo de la urea. Esta enzima reguladora es activa sólo en presencia del activador alostérico N-acetilglutamato, cuya unión induce un cambio conformacional que aumenta la afinidad de la sintetasa por el ATP.

2. Formación de citrulina. La L-ornitina transcarbamoilasa cataliza la transferencia de la porción carbamoil del carbamoil fosfato a un aminoácido ornitina, formando citrulina y ortofosfato. Esta reacción se lleva a cabo en la matriz mitocondrial; la formación del sustrato ornitina y la metabolización subsecuente del producto, citrulina, se lleva a cabo en el citosol. Por tanto la entrada como la salida de ornitina y citrulina de la mitocondria implica la participación de un sistema de transporte situado en la membrana interna de esta organela, formado por un contratransportador citrulina/ornitina.

3. Formación de argininosuccinato. La reacción de la argininosuccinato sintetasa

Une aspartato y citrulina a través del grupo amino del aspartato, y suministra el segundo nitrógeno de la urea. La reacción requiere ATP para formar un intermediario citrulina-AMP y luego, desplazando el AMP por aspartato forma citrulina.

4. Formación de arginina y fumarato. La escisión del argininosuccinato, catalizado por la argininosuccinasa o arginino succinato liasa, retiene nitrógeno en el producto arginina y libera el esqueleto del aspartato como fumarato. La adición de agua al fumarato genera malato, y la oxidación de éste, dependiente de NAD⁺, forma oxalacetato. Estas dos reacciones, correspondientes a ciclo TCA, se catalizan por la fumarasa y la malato deshidrogenasa citosólicas. La transaminación del oxalacetato con el glutamato forma de nuevo aspartato. El esqueleto carbonado del aspartato/fumarato, actúa como un transportador para el paso del nitrógeno del glutamato a un precursor de la urea.
5. Formación de ornitina y urea. La reacción final del ciclo de la urea, la ruptura hidrolítica de la arginina catalizada por la arginasa hepática, libera urea. El otro producto, ornitina, reingresa a la mitocondria hepática para ser utilizada nuevamente en el ciclo de la urea. Cantidades menores de arginasa también se encuentran en los tejidos renal, cerebral, mamario, testicular y en la piel. La ornitina y la lisina son inhibidores potentes de la arginasa, y por tanto, compiten con la arginina

3.7. Eliminación de nitrógeno en animales amonotélicos y ureotélicos

REGULACIÓN DEL CICLO DE LA UREA.

La regulación de la formación de urea se realiza en dos niveles, en la carbamoil fosfato sintetasa I y por inducción enzimática.

La CPSI necesita de forma obligada el activador alostérico N-acetilglutamato. Este compuesto es sintetizado a partir de glutamato y acetyl-CoA por la N-acetilglutamato sintetasa, que es activada por la arginina. El acetyl-CoA, el glutamato y la arginina son necesarios para suministrar intermediarios o energía (ATP desde el ciclo TCA) al ciclo de la urea, y la presencia de N-acetilglutamato indica que todos ellos están disponibles y en abundancia. Es comprensible que una ruta que controla el nivel de amoníaco en plasma, potencialmente tóxico, y que es además altamente dependiente de energía, esté finamente regulado.

La inducción enzimática del ciclo de la urea (de 10 a 20 veces) tiene lugar cuando aumenta el suministro de amoníaco o aminoácidos al hígado. La concentración de los intermediarios del ciclo también desempeña un papel en su regulación a través de la ley de acción de masa. Una dieta rica en proteínas (exceso de aminoácidos) o la inanición (exceso de amoníaco por utilización de cadenas carbonadas de aminoácidos para obtener energía), tienen como resultado la inducción de las enzimas del ciclo de la urea.

3.8 Generalidades sobre metabolismos

El Nitrógeno (N) junto a otros elementos, como Carbono, Oxígeno e Hidrógeno participan en la constitución de las moléculas orgánicas fundamentales de la materia viva. Entre los compuestos constituyentes del organismo, el N forma parte de un grupo de compuestos orgánicos de gran jerarquía biológica a los cuales están asignadas funciones muy importantes, como lo son las proteínas y los nucleótidos. Este elemento constituye por sí solo el 3% del peso corporal.

En la atmósfera, el N molecular (N_2), es muy abundante. Esta molécula es casi no reactiva o inerte debido a su triple enlace que la estabiliza. Antes de poder ser utilizado por los animales, el N atmosférico debe ser “fijado” mediante una cadena de reacciones. En primer lugar el nitrógeno debe ser reducido de N_2 a NH_3 (amoníaco) en un proceso llamado amonificación, llevado a cabo por microorganismos y descargas eléctricas en la naturaleza. Posteriormente, el NH_3 es oxidado a nitritos y nitratos (NO_2^- y NO_4^-) por bacterias saprofitas, proceso llamado nitrificación. En el suelo, estas formas oxidadas son “asimiladas” por los vegetales incorporando el N a estructuras biológicas, los aminoácidos, proteínas y demás compuestos; de ésta manera este elemento pasa a formar parte de la cadena alimentaría, en la cual el ser humano es un eslabón más.

El estudio del metabolismo de los compuestos nitrogenados dentro del organismo comprende uno de los grandes temas de la Bioquímica. En esta guía nos ocuparemos en forma práctica, por un lado del metabolismo de las proteínas y los aminoácidos; y por otro del metabolismo de nucleótidos.

3.9 Equilibrio nitrogenado

En el ser humano, la principal fuente de sustancias nitrogenadas son las proteínas de la dieta. Como estos compuestos, a diferencia de carbohidratos y grasas, no se almacenan como reserva, los niveles en las células se regulan por el equilibrio entre anabolismo y catabolismo, es decir un balance entre biosíntesis y degradación de proteínas, a lo que también se conoce como recambio normal de proteínas. Por tanto, un adulto sano que ingiere una dieta variada y completa se encuentra generalmente en situación de “equilibrio nitrogenado”, un estado en el que la cantidad de nitrógeno ingerida cada día es equilibrada por la cantidad excretada por heces, orina y sudor, sin que se produzca ningún cambio neto en la cantidad de nitrógeno del organismo. Sin embargo, en ciertas condiciones, el organismo se halla en equilibrio nitrogenado negativo o positivo .

Cuadro 1. Balance nitrogenado. Situaciones de desequilibrio.	
Equilibrio Nitrogenado Negativo	Equilibrio Nitrogenado Positivo
Inanición Desnutrición proteica Senectud Fiebre severa Diabetes no controlada Neoplasias avanzadas Período post-quirúrgico Traumatismos Quemaduras extensas Sepsis e infecciones	Niñez (crecimiento y desarrollo) Mujeres gestantes Período post-inanición

En la situación de equilibrio nitrogenado negativo se excreta mayor cantidad de nitrógeno del que se ingiere. Esto tiene lugar en la inanición, la desnutrición proteica y en ciertas enfermedades que cursan con catabolismo aumentado. Durante la inanición prolongada las cadenas carbonadas de los aminoácidos son necesarias para la gluconeogénesis; el amoníaco (nitrógeno) liberado de los aminoácidos es excretado principalmente en forma de urea y no se reincorpora a las proteínas. También puede darse un equilibrio negativo durante la vejez, la fiebre severa, proteólisis de la diabetes no controlada y, de gran importancia médica, en neoplasias, donde el catabolismo se encuentra exaservado. En el otro extremo, puede hallarse equilibrio nitrogenado positivo cuando lo ingerido supera a lo excretado, tal

caso se da en niños en edad de crecimiento, puesto que están aumentando su peso corporal e incorporando más aminoácidos en las proteínas somáticas. Puede darse equilibrio nitrogenado positivo durante el embarazo y durante la alimentación postnatación.

La determinación del balance de nitrógeno en un paciente es un parámetro bastante eficaz para establecer catabolismo, deficiencias o excesos de proteínas en su dieta y conocer, junto a otros indicadores, su estado nutricional

3.10 Metabolismo de proteínas y absorción

ALIMENTACIÓN, DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN.

Requerimiento de proteínas. Las proteínas dietarias deben proveer los aminoácidos necesarios para mantener el balance nitrogenado. Un adulto debe incorporarse 0.8gr de proteínas por kg de peso corporal por día. En embarazadas deben adicionarse al requerimiento para un adulto 30gr por día durante toda la gestación. Durante la lactancia debe agregarse 20gr por día para cubrir la necesidad de síntesis de proteínas de la leche. Lactantes menores de 1 año deben recibir 2gr/kg/día, niños de 1 a 10 años 1.2gr/kg/día y adolescentes 1gr/kg/día. En todos los grupos de edades el requerimiento aumenta ante procesos que acrecienten el catabolismo.

Alimentos ricos en proteínas. Entre estos tenemos a los de origen animal: carnes, huevos y leche; y a los de origen vegetal, donde la soja ocupa el primer lugar en contenido proteico, seguida por los cereales. Los alimentos de origen animal son también llamados alimentos con proteínas de alto valor biológico, debido a que contienen gran cantidad de aminoácidos que el cuerpo requiere en forma indispensable por no poder sintetizarlos (esenciales); por el contrario, las proteínas aportadas por la soja, por ejemplo, son de muy bajo valor biológico por su bajo contenido en aminoácidos esenciales.

Una alimentación pobre en proteínas es la causa más frecuente de desnutrición. Los cuadros más serios de malnutrición proteica son el kwashiorkor, observado en niños con dietas pobres en proteínas de buen valor biológico y dietas ricas en carbohidratos, caracterizado por retardo del crecimiento, abdomen globoso, disminución de albúmina en plasma, anemia y hepatomegalia; y el marasmo, producido por déficit crónico de proteínas y calorías en la dieta, con pérdida del tejido graso y gran parte de la masa muscular en un proceso de

consumición severo. Digestión. La hidrólisis de las proteínas de los alimentos se inicia en el estómago. Aquí la pepsina, una endopeptidasa secretada como pepsinógeno por las células parietales de la mucosa gástrica, escinde las proteínas en segmentos de menor peso molecular. Estos pasan al duodeno donde se encuentran tres endopeptidasas: tripsina, quimiotripsina y elastasa del jugo pancreático, que los degradan en trozos menores, del tipo polipéptidos. Hasta aquí no se han producido aminoácidos libres; estos comienzan a aparecer gracias a la acción de dos exopeptidasas que van atacando los péptidos desde sus extremos. La carboxipeptidasa, de origen pancreático, y la aminopeptidasa intestinal. Finalmente quedan tri- y dipéptidos, cuya hidrólisis es catalizada por tripeptidasas y dipeptidasas del borde en sepillo del intestino. De esta manera, las proteínas de la dieta son degradadas hasta aminoácidos libres, di- y tripéptidos. Absorción. Los productos finales de la digestión de proteínas son incorporados a los enterocitos utilizando distintos mecanismos. Un grupo de aminoácidos libres se incorporan por un cotransporte activo estereoespecífico. El proceso es similar al de absorción de la glucosa. Se trata de un cotransporte con Na^+ , dependiente del funcionamiento de la Bomba Na^+/K^+ ATPasa. Este sistema es utilizado por los aminoácidos neutros, aromático, alifáticos, fenilalanina, metionina, aminoácidos ácidos y prolina. Un grupo menor de aminoácidos (básicos y neutros hidrófobos) ingresan a la célula por difusión facilitada (Na^+ independiente).

Por otro lado, los di- y tripeptidos son transportados por sistemas propios que dependen del gradiente químico del Na^+ y una vez dentro de la célula son escindidos a aminoácidos libres por peptidasas intracelulares. Los aminoácidos liberados en el citoplasma pasan luego al intersticio y a los capilares sanguíneos por difusión facilitada. Una vez en el torrente sanguíneo portal, los aminoácidos ramificados son deportados preferentemente al músculo mientras que los no ramificados se dirigen al hígado .

En condición normal solo llegan a la sangre aminoácidos libres; sin embargo, se dan algunas situaciones fisiológicas y patológicas en las cuales debe aceptarse la posibilidad de la absorción de proteínas enteras o trozos moleculares de gran tamaño. Esto explicaría el mecanismo de la enfermedad celíaca, en la cual existe un defecto de la mucosa que posibilita la absorción de polipéptidos (gliadina) resultantes de la digestión del gluten, la principal proteína del trigo, avena, centeno y cebada. Se produce intolerancia a dicha proteína, determinando un cuadro clínico muy severo.

3.11 Aminoácidos esenciales y no esenciales

Aminoácidos esenciales y no esenciales.

El hombre solo puede sintetizar 11 de los 20 α -aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas.

Aquellos aminoácidos que no pueden ser sintetizados por el organismo se denominan “esenciales”, ya que deben obtenerse de los alimentos de la dieta que los contienen (Cuadro 2).

Cuadro 2. Aminoácidos esenciales y no esenciales.			
Esenciales		No esenciales	
Arginina *	Metionina (1.1g)	Alanina	Glicina
Histidina *	Fenilalanina (1.1g)	Asparagina	Hidroxiprolina
Isoleucina (0.7g)	Treonina (0.5g)	Aspartato	Hidroxilisina
Leucina (1.1g)	Triptófano (0.25g)	Cisteína	Prolina
Lisina (0.8g)	Valina (0.8g)	Glutamato	Serina
		Glutamina	Tirosina
* Semiesenciales, incrementando su demanda en el crecimiento. Los valores en paréntesis corresponden al requerimiento mínimo diario para un adulto normal.			

3.12 Metabolismo de aminoácidos

Los aminoácidos introducidos por la dieta (exógenos) se mezclan con aquellos liberados en la degradación de proteínas endógenas y con los que son sintetizados de novo. Estos aminoácidos se encuentran circulando en sangre y distribuidos en todo el organismo sin que exista separación alguna entre aminoácidos de diferente origen. Existe, de esta manera, un conjunto de estos compuestos libres en toda la circulación que constituyen un fondo común o “pool de aminoácidos”, al cual las células recurre cuando debe sintetizar nuevas proteínas o compuestos relacionados (Figura 2).

El destino más importante de los aminoácidos es su incorporación a cadenas polipeptídicas durante la biosíntesis de proteínas específicas del organismo. En segundo lugar, muchos aminoácidos son utilizados para la síntesis de compuestos nitrogenados no proteicos de

importancia funcional. Finalmente los aminoácidos en exceso, como no pueden almacenarse, son eliminados por orina o bien se utilizan principalmente con fines energéticos. En éste caso sufren primero la pérdida de la función amina, lo cual deja libre el esqueleto carbonado. El grupo nitrogenado que se desprende como amoníaco, es eliminado en el ser humano principalmente como urea. Las cadenas carbonadas siguen diferentes rutas, que las llevan a alimentar el ciclo del ácido cítrico o de Krebs para oxidarse completamente en él hasta CO_2 y H_2O y producir energía. Alternativamente, dichas cadenas pueden ser derivadas a las vías de gluconeogénesis (aminoácidos glucogénicos) o de síntesis de ácidos grasos o cuerpos cetónicos (aminoácidos cetogénicos). En la figura 2 se esquematiza lo expuesto.

3.13 Catabolismo de aminoácidos

La degradación de aminoácidos si inicia generalmente con la separación de su grupo α -amino (desaminación). Luego el resto nitrogenado seguirá un camino distinto del que tomará la cadena carbonada.

Antes de la degradación los aminoácidos se interconvierten entre ellos, transfiriendo el grupo amino de una esqueleto carbonado a otro (transaminación).

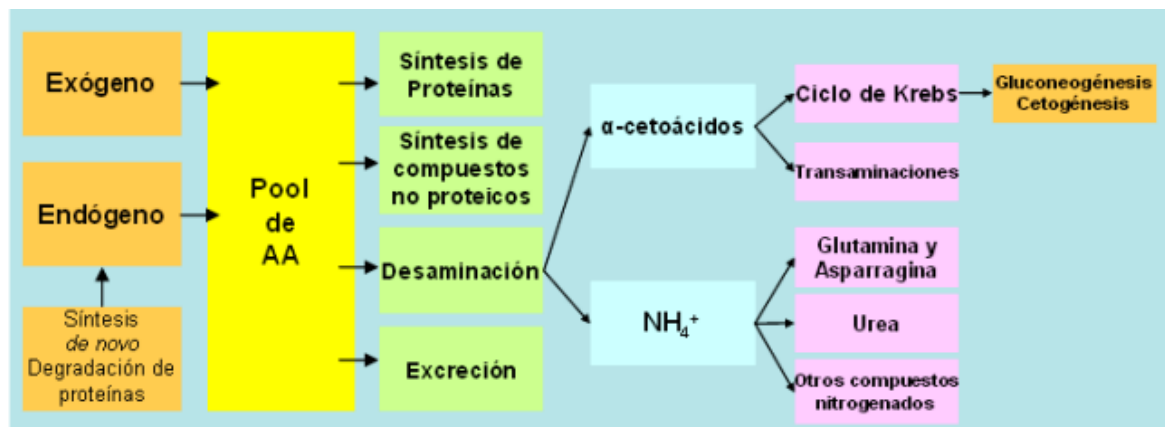


Figura 2. Metabolismo de los aminoácidos en el organismo. Opciones metabólicas de los aminoácidos y de los esqueletos carbonados y grupo amino constituyente.

3.14 Reacciones de transaminación

La reacción de transaminación comprende la transferencia de un grupo α -amino de un aminoácido a un α -cetoácido. El aminoácido se convierte en un cetoácido y el cetoácido aceptor del grupo amina, en el aminoácido correspondiente. Esta transferencia es realizada por las enzimas aminotransferasas o también llamadas transaminasas. Mientras que la mayoría de los aminoácidos sufren transaminación, existen algunas excepciones: lisina, treonina, prolina e hidroxiprolina. Puesto que las transaminaciones son libremente reversibles, las transaminasas pueden funcionar tanto en el catabolismo como en la biosíntesis de aminoácidos. Las reacciones que involucran aminoácidos esenciales son mayormente unidireccionales, puesto que el organismo no puede sintetizar el α -cetoácido esencial, pudiendo existir pequeñas cantidades de éstos provenientes de la dieta. A modo de ejemplo puede verse lo que sucede con la valina, la cual al ser metabolizada da α -cetoisovalerato, este a continuación es rápidamente convertido en succinil-CoA y utilizado como energía en el ciclo de Krebs, sin posibilidad de volver a transaminarse.

Las transaminasas catalizan una reacción bimolecular, donde el par aminoácido/ α -cetoácido, formado por el L-glutamato y el α -ceto-glutarato constituyen un “par obligado”. El piridoxal fosfato se localiza en el sitio activo de todas las transaminasas. Este es una coenzima derivado de la piridoxamina (vitamina B6), la cual cumple una importante función en el metabolismo de los aminoácidos. En todos los casos, la coenzima forma con el aminoácido un compuesto intermediario, uniéndose a éste por un enlace $-\text{CH}=\text{N}-$, denominado Base de Schiff. Intervienen además interacciones iónicas e hidrófobas para estabilizar el complejo. El piridoxal fosfato actúa como aceptor transitorio y transportador del grupo amina en el proceso de transferencia de la transaminación. Por otro lado, las aminotransferasas tienen la función de “guiar” la reacción en un determinado sentido y asegurar selectivamente la naturaleza del cambio a producir. Así tenemos que la reacción de cada par aminoácido/ α -cetoácido es catalizada por una enzima específica, cuyo nombre deriva de los compuestos participantes en la transferencia: ejemplos de ello son la glutámico oxalacético transaminasa (GOT), también llamada aspartato aminotransferasa (AST), forma oxalacetato y glutamato a partir de aspartato y α -cetoglutarato. La glutámico piruvato transaminasa (GPT) o alanina aminotransferasa (ALT), produce piruvato, utilizando el par obligado y alanina.

A propósito de estas dos enzimas, son particularmente abundantes en hígado, músculo y corazón, razón por la cual en ciertos procesos patológicos que afectan a estos órganos, produciendo una injuria tisular y liberación de estas enzimas desde sus compartimentos celulares, se produce un aumento de sus concentraciones en plasma, lo cual se utiliza para diagnóstico y pronóstico. Como ejemplo podemos ver que el aumento de GOT en plasma es señal de injuria hepática severa. Algo similar ocurre con el daño del miocardio, dando se produce un aumento de ambas transaminasas en apenas 6 horas luego de un infarto agudo, permaneciendo elevadas durante varios días, pasibles de ser dosadas.

3.15 Desaminación oxidativa

Teniendo en cuenta los componentes del par obligado, todos los grupos α -amino de los aminoácidos son finalmente transferidos al α -cetoglutarato mediante transaminación, formando L-glutamato. A partir de este aminoácido el grupo nitrogenado puede ser separado por un proceso denominado desaminación oxidativa, una reacción catalizada por la L-glutamato deshidrogenasas, una enzima omnipresente de los tejidos de mamíferos que utiliza como coenzima NAD^+ o NADP^+ como oxidante. En la reacción directa, generalmente se utiliza NAD^+ y se forma α -cetoglutarato y amoníaco: NH_3 (Figura 4); este último, al pH fisiológico del medio se carga con un protón, presentándose casi en su totalidad como ión amonio (NH_4^+).

La reacción es reversible, por lo que el amonio puede unirse a una α -cetoglutarato para formar glutamato, usando como coenzima NADPH^+ . Es probable que in vivo la reacción tenga mayormente una dirección hacia la formación de amoníaco. La concentración de amoníaco que sería necesario para que la reacción se desplace hacia la producción de glutamato es tóxica y, en condiciones normales, sería raramente alcanzada, exceptuando la región periportal del hígado, donde llega el amoníaco absorbido en el intestino y transportado al hígado. El glutamato forma parte del par obligado de la transaminación de los aminoácidos y por tanto es la “puerta de acceso” (access door) del amoníaco libre a los grupos amino de la mayoría de los aminoácidos; y a la inversa, es la “puerta de salida” (exit door) del nitrógeno de estos compuestos.

El papel predominante de la L-glutamato deshidrogenasas en la eliminación del amoníaco queda marcado por su localización preponderante en las mitocondrias del hígado en donde, como veremos más adelante, tienen lugar las reacciones iniciales del ciclo de formación de urea. La enzima se implica también en la producción de amoníaco a partir de aquellos aminoácidos que son requerido para la producción de glucosa o para dar energía cuando se agotan las reservas de otras moléculas: azúcares y lípidos. Basándose en esto, la Lglutamato deshidrogenasas se regula alostéricamente por los nucleótidos purínicos. Cuando es necesario la oxidación de aminoácidos para la producción de energía, la actividad en la dirección de la degradación del glutamato es incrementada por el ADP y GDP, que son indicadores de un estado de bajo nivel de energía en la célula. El GTP y ATP, indicativos de un nivel de energía alto, son activadores alostéricos en la dirección de la síntesis de glutamato (Cuadro 3).

Cuadro 3. Regulación alostérica de la l-glutamato deshidrogenasas.			
Estado Energético	[ATP/GTP]	[ADP/GDP]	Producto
- Favorable	Alta	Baja	Glutamato
- Desfavorable	Baja	Alta	α -cetoglutarato + NH_4^+

UNIDAD IV INTEGRACIÓN METABÓLICA

4.1. Identificación de los metabolitos comunes en el metabolismo de los carbohidratos (glucosa 6-p, fructosa 6-p, dha-p, galdh 3-p, acetil- coa) y su relación con el ciclo de krebs.

METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

La necesidad de un aporte constante de energía a la célula se debe a que ella lo requiere para realizar varias funciones, entre las que destacan:

- (a) la realización de un trabajo mecánico, por ejemplo, la contracción muscular y movimientos celulares,
- (b) el transporte activo de iones y moléculas y

(c) la síntesis de moléculas. Para la mayoría de los animales, incluyendo al hombre, la energía útil para la célula es la energía química, la cual se encuentra contenida en los nutrientes (carbohidratos y lípidos, principalmente) que se consumen. A través de un conjunto procesos enzimáticos bien definidos, la célula extrae dicha energía y la hace disponible para que se realicen una gran variedad de procesos celulares, entre los que destacan los encaminados a la síntesis de (anabolismo) y degradación (catabolismo) de biomoléculas, a la suma de ambos procesos se le identifica como Metabolismo.

La célula ha diseñado para la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos un proceso metabólico único (metabolismo de carbohidratos, de lípidos y de proteínas, respectivamente), acompañado cada uno de ellos de un estricto mecanismo de regulación (control metabólico).

A continuación, se hará una breve descripción de los procesos anabólico y catabólico de la glucosa. Las vías enzimáticas relacionadas con el metabolismo de la glucosa son:

- (1) oxidación de la glucosa,
- (2) formación de lactato
- (3) metabolismo del glucógeno,
- (4) gluconeogénesis y
- (6) vía de las pentosas fosfato.

OXIDACIÓN DE LA GLUCOSA La oxidación de la glucosa involucra un conjunto de reacciones enzimáticas, ligadas una de la otra y vigiladas por un estricto control metabólico, todo con el único fin, de hacer disponible para célula, la energía química contenida en la glucosa. La reacción global es: $\text{Glucosa} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$ La formación de $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$ a partir de la glucosa, se lleva a cabo, porque existe una disponibilidad de O_2 y que aunado a la necesidad de energía, se inducen los procesos enzimáticos claramente definidos por sustratos y productos, ellos son:

- (1) glucólisis,

(2) transformación del piruvato en ac grasos y las enzimas y proteínas involucradas en el transporte de electrones y síntesis de ATP, por lo que las hace ser, los centros del metabolismo oxidativo en eucariontes.

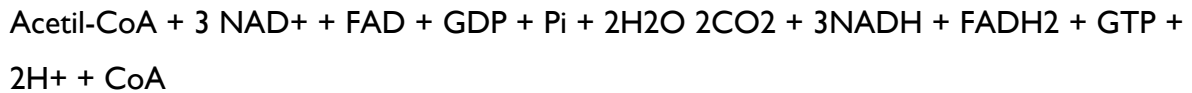
Transformación del piruvato en acetil CoA. Una vez formado el piruvato, este se transloca hacia el interior de la mitocondria, en donde será transformado por acción del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (piruvato dehisrogenasa, dihidrolipoil deshidrogenasa y dihidrolipoil transacetilasa) en Acetil CoA, vía un reacción de tipo descarboxilación oxidativa. $\text{Piruvato} + \text{CoA} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{acetil-CoA} + \text{CO}_2 + \text{NADH}$ Las coenzimas y grupos protéticos requeridos en esta reacción son pirofosfato de tiamina (TPP), dinucleótido de flavina y adenina (FAD), dinculeótido de niacina y adenina (NAD^+) y lipoamida (ácido lipóico).

La descarboxilación oxidativa del piruvato, dirige a los átomos de carbono de la glucosa a su liberación como CO_2 en el ciclo de Krebs (ciclo del ácido cítrico) y por consiguiente, la producción de energía.

El ciclo de Krebs.

Este proceso, se inicia con la condensación irreversible de las moléculas de Acetil-CoA y oxaloacetato, esta reacción es catalizada por la enzima citrato sintasa y su producto es el citrato. A partir de citrato, se despliega una serie de reacciones irreversibles, que culminan con la generación de otra molécula de oxaloacetato, pasando por la formación de α -cetoglutarato y su tranformación en succinil CoA + $\text{NADH} + \text{CO}_2$, reacción catalizada por un complejo enzimático denominado complejo del α -cetoglutarato deshidrogenasa que requiere como coenzimas y grupos prostéticos a TPP, FAD, NAD^+ y lipoamida, igual a los requeridos por el complejo de la piruvato deshidrogenasa. Otros intermediarios son: la formación de succinato y liberación de un GTP a partir de succinil CoA y por consiguiente la síntesis de fumarato a partir de succinato, reacción en la cual se libera un FADH_2 , existe también en el ciclo de Krebs un sitio más de descarboxilación oxidativa, en donde se forma $\text{NADH} + \text{CO}_2$ y otro donde únicamente se libera NADH .

La estiquimetría del ciclo de Krebs es:



El ciclo de Krebs es la vía común para la oxidación aeróbica de los sustratos energéticos, condición que convierte a este proceso enzimático en la vía degradativa más importante para la generación de ATP.

Los 3NADH y el FADH₂ liberados en el ciclo de Krebs, son reoxidados por el sistema enzimático transportador de electrones (Figura 1), estableciendo así un flujo de electrones, los cuales son dirigidos hacia el O₂ como aceptor final, los productos de este proceso son una molécula de agua y una gran cantidad de energía liberada, energía que es utilizada para sintetizar ATP.

Al acoplamiento entre la oxidación de los equivalentes reductores (NADH, FADH₂) y la síntesis de ATP (ATP sintetasa) se les conoce como fosforilación oxidativa. Figura 1. Cadena respiratoria y ATP sintasa. Cadena transportadora de electrones. La cadena transportadora de electrones es una serie de cuatro complejos (I, II, III, IV) a través de los cuales pasan los electrones. Los electrones son llevados del Complejo I y II al Complejo III por la coenzima Q (CoQ o ubiquinona) y del Complejo III al Complejo IV por la proteína citocromo c. Los electrones del NADH mitocondrial son transferidos al FMN uno de los grupos prostéticos de la NADH-Q oxidorreductasa (Complejo I), posteriormente los electrones se transfieren a un segundo tipo de grupo prostético el de las proteínas hierro-azufre y de aquí pasarán a la coenzima Q (QH₂ o ubiquinol), quien también recibe electrones de la succinato-Q reductasa (Complejo II) a este complejo pertenece la enzima del ciclo de Krebs succinato deshidrogenasa la que genera FADH₂, quien cede sus electrones a proteínas hierro-azufre y de aquí a la coenzima Q para formar QH₂. La función del Complejo III identificado como Q-citocromo c oxidorreductasa es catalizar la transferencia de electrones desde QH₂ al citocromo c oxidado (cyt c). La etapa final de la cadena transportadora de electrones consiste en la oxidación del cyt c reducido generado por el Complejo III y la consiguiente reducción del O₂ a dos moléculas de H₂O. Esta reacción es catalizada por la citocromo c oxidasa (Complejo IV). Durante el flujo de electrones por la cadena respiratoria se realiza una transferencia de protones (H⁺) vía los Complejos I, III y IV que va desde la matriz de

la mitocondria hacia la zona localizada entre la membrana mitocondrial interna y externa (espacio intermembranal). Figura 2. Complejos de la cadena respiratoria.

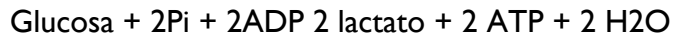
La coincidencia de un flujo de electrones y de protones a través de una membrana lipídica ocasiona la generación de un gradiente de pH y un potencial de membrana, ambas condiciones constituyen una fuerza protón-motriz que se utiliza para dirigir la síntesis de ATP vía la enzima ATP sintasa (Figuras 1 y 2). $ADP3^- + HPO4^{2-} + H^+ \rightarrow ATP4^- + H_2O$ Un flujo de H^+ a través de la ATP sintasa ocasiona la liberación del ATP hacia la matriz mitocondrial. La fuente inmediata de estos protones es el espacio intermembranal, en donde se localizan los protones que fueron translocados a través de los Complejos I, III y IV de la cadena transportadora de electrones.

Hasta ahora se ha considerado la oxidación del NADH y FADH₂ formados en la mitocondria (transformación del piruvato en acetil CoA y ciclo de Krebs), sin embargo, NADH citosólico liberado durante la reacción catalizada por la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa debe ser reoxidado para que continúe la glucólisis, por lo que deberá ser transferido a la mitocondria para su oxidación a nivel de la cadena transportadora de electrones, pero debido a que este equivalente reductor no puede atravesar por sí mismo la membrana mitocondrial, la célula contempló la reducción de un sustrato por el NADH en el citoplasma, una vez reducido este sustrato, es transportado hacia la matriz mitocondrial por un acarreador específico, ya dentro de la mitocondria, el sustrato reducido será oxidado y devuelto al citoplasma para experimentar de nuevo el mismo ciclo. A este sistema de transporte específico, se le conoce con el nombre de lanzadera, para el NADH de citoplasma son dos las lanzaderas reportadas, uno es el de la dihidroxiacetona fosfato/glicerol-3-fosfato que genera dentro de la mitocondria FADH₂ y que es especialmente activa en el cerebro, y el otro sistema de transporte es el de la lanzadera malato/aspartato principalmente activa en hígado y corazón, y que produce NADH.

FORMACIÓN DE LACTATO.

Cuando la cantidad de oxígeno disponible para la célula es limitada, como ocurre en el músculo durante la actividad intensa, el NADH generado durante la glucólisis no puede reoxidarse a tasas comparables en las mitocondrias y con la finalidad de mantener la homeostasis, el piruvato es entonces reducido por el NADH para formar lactato, reacción

catalizada por la lactato deshidrogenasa esta desviación metabólica del piruvato mantiene a la glucólisis operativa bajo condiciones anaeróbicas. La reacción global de la conversión de glucosa a lactato es:



METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

El glucógeno es un polisacárido donde se almacenan glucosas, es una estructura de un elevado peso molecular, altamente ramificado. Los residuos de glucosa están unidos mediante enlaces glucosídicos (1-4) y (1-6), los principales depósitos de glucógeno en los vertebrados se encuentran en el músculo esquelético y en el hígado.

La degradación de estas reservas de glucosa o movilización del glucógeno tiene como finalidad suministrar glucosa 6-fosfato, la enzima clave en la ruptura del glucógeno es la glucógeno fosforilasa quien escinde mediante la adición de ortofosfato (Pi) los enlaces de tipo

(1-4) para producir glucosa 1-fosfato. La ruptura de un enlace por la adición de un ortofosfato se reconoce como fosforólisis. $\text{Glucógeno} + \text{Pi} \rightarrow \text{glucosa 1-fosfato} + \text{glucógeno (n-1 residuos)}$ La glucógeno fosforilasa no es capaz de romper enlaces más allá de los puntos de ramificación, ya que los enlaces glucosídicos (1-6) no son susceptibles de escisión por la fosforilasa, de hecho, la ruptura se detiene a los cuatro residuos de glucosa de un punto de ramificación.

Para eliminar la ramificación se requiere de una segunda enzima, la (1-4) α -glucantransferasa que cataliza dos reacciones. En primer lugar, tiene la actividad de transferasa, en la que la enzima elimina tres residuos de glucosa restantes y transfiere este trisacárido intacto al extremo de alguna otra ramificación externa. Esta transferencia deja expuesto un solo residuo de glucosa unido por un enlace glucosídico (1-6), este residuo se libera por la actividad (1-6)-glucosidasa que posee la misma enzima glucantransferasa, lo que da lugar a una molécula de glucosa libre y una estructura no ramificada de residuos de glucosa susceptible de ser fraccionado por la fosforilasa. La glucosa 1-fosfato producida por la fosforilasa, debe convertirse a glucosa 6-fosfato para metabolizarse mediante la glucólisis, esta reacción es catabolizada por la enzima fosfoglucomutasa.

El hígado libera glucosas a sangre durante la actividad muscular y los intervalos entre comidas para que puedan consumirla principalmente el cerebro y músculo esquelético. Sin embargo, la glucosa fosforilada, producida por la degradación del glucógeno no se transporta con facilidad fuera de las células, para esto, el hígado contiene una enzima hidrolítica, la glucosa 6-fosfatasa, que escinde el grupo fosforilo y produce glucosa libre y ortofosfato. La degradación del glucógeno está regulada por las hormonas adrenalina (músculo) y glucagón (hígado).

La síntesis de glucógeno la realiza la célula de una manera totalmente diferente al mecanismo de su degradación:

Síntesis: $\text{Glucógeno} + \text{UDP-glucosa} \rightarrow \text{glucógeno } n+1 + \text{UDP}$
 Degradación: $\text{Glucógeno } n+1 + \text{Pi} \rightarrow \text{glucógeno } n + \text{glucosa } 1\text{-fosfato}$

La UDP-glucosa es una forma activada de la glucosa y se sintetiza a partir de glucosa 1-fosfato y UTP en una reacción catalizada por la UDP-glucosa pirofosforilasa.

Para la síntesis de glucógeno es necesaria la presencia de un oligosacárido de glucosas (este oligosacárido se encuentra unido a una proteína identificada como glucogenina) unidas por enlaces (1-4) y la enzima glucógeno sintetasa que es la enzima reguladora del proceso. La enzima glucógeno sintetasa enlaza mediante la formación un enlace (1-4) glucosídico a la glucosa del UDP-glucosa con una de las glucosas del oligosacárido, lo que desplaza al UDP, repetidas participaciones de la glucógeno sintetasa hacen posible el crecimiento del glucógeno.

La glucógeno sintetasa cataliza solamente la síntesis de enlaces (1-4), por lo que es necesaria la participación de otra enzima para formar enlaces (1-6), que hagan del glucógeno un polímero ramificado. La ramificación tiene lugar después de que un cierto número de residuos de glucosa se hayan unido mediante enlaces (1-4) por la glucogeno sintetasa. La enzima ramificante o mejor dicho, la amilo-(1,4 1,6)-transglucosilasa, esta enzima transfiere un fragmento terminal de 6 ó 7 residuos de longitud, desde un extremo de al menos 11 residuos de longitud a un grupo hidroxilo situado en posición 6 de un residuo de glucosa del interior del polímero, esta reacción crea dos extremos para que continúe la acción de la glucógeno sintetasa. Las ramificaciones son importantes porque aumentan la solubilidad del glucógeno y el número de extremos a partir de los que se puede obtener glucosa 1-fosfato.

La hormona encargada de regular la síntesis de glucógeno es la insulina.

GLUCONEOGÉNESIS

La mayoría de los órganos animales pueden metabolizar diversas fuentes de carbono para generar energía. Sin embargo el cerebro y sistema nervioso central, así como la médula renal, los testículos y los eritrocitos, necesitan glucosa como única o principal fuente de energía. Por consiguiente, las células animales deben ser capaces de sintetizar glucosa a partir de otros precursores y también de mantener las concentraciones sanguíneas de glucosa dentro de los límites estrechos, tanto para el funcionamiento adecuado de estos tejidos como para proporcionar los precursores para la síntesis de glucógeno.

Cuando las reservas de glucosa sufren una rápida disminución se inicia la síntesis de glucosa a partir de precursores no carbohidratados (sustratos gluconeogénicos), proceso conocido como gluconeogénesis.

Los sustratos gluconeogénicos son: lactato, aminoácidos, glicerol, propionato, la gluconeogénesis tiene lugar principalmente en el citosol, aunque algunos precursores se generen en las mitocondrias y deben ser transportados al citosol para utilizarse. El principal órgano gluconeogénico es el hígado, con una contribución menor, aunque aún significativa, de la corteza renal, los principales destinos de la glucosa formada en la gluconeogénesis son el tejido nervioso y el músculo esquelético. En la glucólisis la glucosa se convierte a piruvato y en la gluconeogénesis el piruvato se convierte a glucosa. Sin embargo, la gluconeogénesis no es el proceso inverso de la glucólisis.

En la glucólisis las reacciones irreversibles catalizadas por la hexoquinasa, fosfofructoquinasa y la piruvato quinasa, son salvadas en la gluconeogénesis por las enzimas: Piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa:

Piruvato + CO₂ + ATP + H₂O oxaloacetato + ADP + Pi + 2 H⁺ Oxaloacetato + GTP
fosfoenolpiruvato + GDP + CO₂

Fructosa 1,6-bisfosfatasa:

Fructosa 1.6-bisfosfato fructosa 6-fosfato Glucosa 6-fosfatasa: Glucosa 6-fosfato glucosa + Pi La estequiometría de la gluconeogénesis es:

2 Piruvatos + 4 ATPA + 2 NADH + 6 H₂O glucosa + 4 ADP + 2 GDP + 6 Pi + 2 NADH + 2 H⁺

Como se puede observar, el costo energético para la gluconeogénesis es mayor que el de la glucólisis. El lactato se incorpora a la gluconeogénesis vía su conversión a piruvato y el glicerol entra a nivel de las triosas fosfato.

VIA DE LAS PENTOSAS FOSFATO Este proceso enzimático está diseñado para satisfacer las necesidades celulares de NADPH, el cual es empleado en la síntesis reductora de ácidos grasos, colesterol, nucleótidos y glutatión, entre otras moléculas.

La vía de las pentosas fosfato se inicia con la oxidación de tres moléculas de glucosa 6-fosfato y por lo tanto, tres de 6- fosfogluconato por las enzimas glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y 6-fosfogluconato deshidrogenasa respectivamente, para generar el número correspondiente de NADPH y ribosa 5-fosfato. La ribosa 5-fosfato, es utilizada por la célula para la síntesis de RNA, DNA, ATP, NADH, FAD y coenzima A.

Con la finalidad de convertir el exceso de monosacárido de cinco átomos de carbono fosforilados producidos en este proceso y los que provienen de la digestión de los ácidos nucleicos, se cataliza en la misma vía la interconversión de monosacáridos de tres, cuatro, cinco, seis y siete carbonos en intermediarios de la glucólisis, lo que en su momento podría generar energía. En cuanto al control metabólico se refiere, esta vía depende de los niveles de NADP⁺. Por otro lado, la distribución de las moléculas de glucosa 6-fosfato hacia la vía de las pentosas, está en función de las necesidades de NADPH, ribosa 5-fosfato y ATP.

4.2. Identificación de los metabolitos comunes en el metabolismo de lípidos (dha-p, acetil-coa, succinil-coa) y su relación con el ciclo de krebs.

Digestión y Transporte

La digestión y el transporte de los Lípidos, representa un problema único para el organismo debido a que son insolubles en agua, mientras que las enzimas del metabolismo de lípidos son solubles o están unidas a la membrana plasmática, en contacto con el agua. Además, los Lípidos, y sus productos de degradación deben transportarse a través de compartimientos acuosos dentro de la célula o en la sangre. Durante la digestión, el problema se resuelve

empleando los ácidos y sales biliares; estos compuestos son derivados anfipáticos del Colesterol, que se forman en el Hígado y se acumulan en la Vesícula Biliar. Durante la digestión se excretan al intestino donde emulsifican la grasa, aumentando el área de la interfase lípido-agua, que es donde pueden actuar las enzimas que hidrolizan los lípidos. También mantienen en suspensión los productos de degradación, como el mono- y el diacilglicéridos. La secreción de Colesterol, junto con los ácidos y sales biliares es la única forma de eliminación de Colesterol. La mayor parte del Colesterol y sus derivados son reabsorbidos en el intestino delgado, y devueltos al Hígado por la vena porta, desde donde pueden ser secretados nuevamente. Esta es la llamada circulación entero - hepática, o ciclo entero – hepático del Colesterol. Algunos agentes que interrumpen la circulación entero - hepática se utilizan en el tratamiento de hipercolesterolemia.

Entre ellos se incluyen resinas sintéticas y fibras solubles como la pectina de la fruta y la fibra de la avena. Estos compuestos unen el Colesterol y sus derivados, evitando así que se reabsorban. La Ezetimibina es un fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol. La degradación de los triacilglicéridos depende de la actividad de la Lipasa Pancreática (Triacilglicérido Hidrolasa, EC: 3.1.1.3) enzima que se libera al intestino y cataliza la hidrólisis de triacilglicéridos en las posiciones 1 y 3, formando 2- monoácilglicéridos y ácidos grasos libres. La enzima, necesita de otra proteína, llamada Colipava, que le facilita la unión en la interfase lípido-agua.

Los ácidos grasos y monoacilglicéridos producidos por la lipasa, y el Colesterol, son absorbidos por las células del epitelio intestinal, donde se utilizan para volver a formar los triacilglicéridos. Los inhibidores de la Lipasa Pancreática, como el Orlistat (Xenical) se utilizan para el control de peso debido a que evitan la degradación de triacilglicéridos y con ello disminuyen la absorción de grasas provenientes de alimentos.

El Páncreas también secreta otra enzima para la digestión de Lípidos, la Fosfolipasa A2, que hidroliza el enlace éster del carbono 2 del glicerol, liberando un ácido graso y lisofosfolípidos, que poseen acción detergente y también participan en la emulsificación de las grasas. Junto con el Colesterol y los ácidos y sales biliares, en la bilis también se secretan algunos fosfolípidos como la Lecitina, que sirven como sustrato de la Fosfolipasa A2, y ayudan en la emulsificación de las grasas.

El veneno de la Cobra y el de abeja, contienen Fosfolipasa A2, y cuando se inyectan en la sangre, producen lisofosfolípidos que destruyen las membranas celulares y producen hemólisis. Dentro de las células del epitelio intestinal, y de otras más, el Colesterol se esterifica con ácidos grasos para formar Esteres de Colesterol, por acción de la enzima Acil- CoA: Colesterol Acil Transferasa (ACAT). Los ésteres de Colesterol se almacenan en diversos tipos de células, y son empleados en el Hígado para formar lipoproteínas. La inhibición de la ACAT se considera como una estrategia novedosa para el tratamiento y prevención de la hipercolesterolemia. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 2 En el interior de las células intestinales, los ácidos grasos libres, que son poco solubles y tienen propiedades detergentes, se mantienen unidos a una proteína citoplásmica, la I-FABP (Intestinal Fatty Acid Binding Protein o Proteína Intestinal que Une Ácidos Grasos). La estructura de esta proteína se caracteriza por la presencia de una “pinza beta”, que es una cavidad formada por dos placas, casi ortogonales, cada una con 5 segmentos de cadena \square anti paralelos.

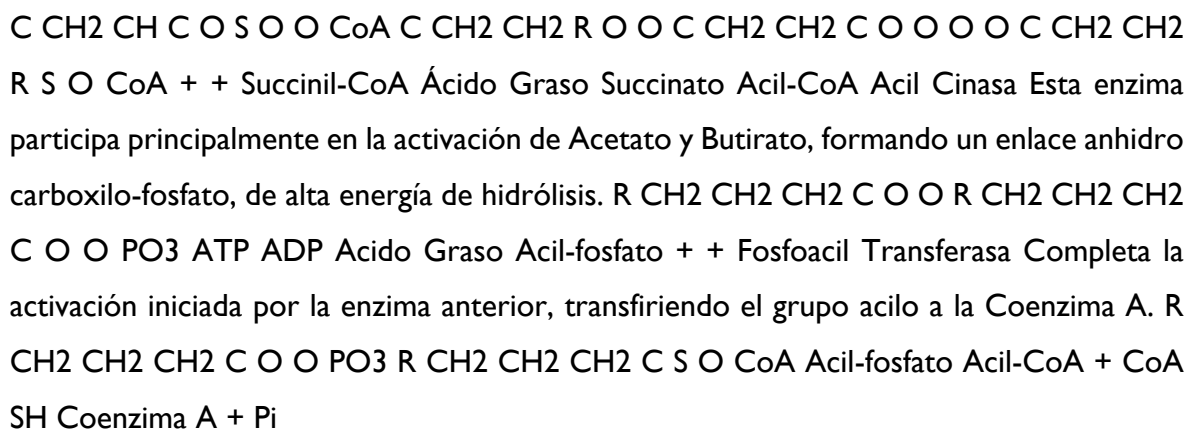
En la sangre, los ácidos grasos se transportan unidos a la Albúmina sérica que es secretada por el Hígado. Casi todos los lípidos restantes se transportan en la sangre en los complejos supramoleculares llamados lipoproteínas, que estudiamos en el capítulo de Estructura de Lípidos.

Metabolismo de Ácidos Grasos Los ácidos grasos son los lípidos más importantes como fuentes y almacén de energía. Activación de Ácidos Grasos. Para participar en el metabolismo, los ácidos grasos deben unirse a la Coenzima-A, en una reacción que requiere energía. Acil-CoA Sintetasa (EC 6.2.1.1-3)

Esta enzima cataliza la reacción de formación de un enlace tioéster entre el carboxilo del ácido graso y el grupo mercapto de la Coenzima A, acoplada a la hidrólisis del ATP hasta AMP y Pirofosfato. $R-CH_2-CH_2-CH_2-C(=O)-OH + R'-CH_2-CH_2-CH_2-C(=S)-SH + CoA + ATP \rightarrow R-CH_2-CH_2-CH_2-C(=O)-S-C(=O)-R' + AMP + PP_i$

La reacción está casi en equilibrio pero se hace irreversible por la hidrólisis del Pirofosfato que a su vez es catalizada por enzimas Pirofosfatasa. $PP_i + H_2O \rightarrow 2 P_i$ Hay 3 isoenzimas de la Acil-CoA Sintetasa en la membrana mitocondrial externa: 1. Acetil-CoA Sintetasa (C2-C4) 2. Octanoil-CoA Sintetasa (C6-C12) 3. Dodecanoil-CoA Sintetasa (C10-) Además, de los ácidos grasos normales, las isoenzimas 1 y 3 también pueden usar ácidos grasos sustituidos.

Todas funcionan con el mismo mecanismo. Primero, se forma un enlace anhídrido mixto entre el carboxilo del ácido graso y el fosfato α del ATP, promovido por la eliminación de los fosfatos β y γ en forma de pirofosfato. $\text{Acido} + \text{ATP} \rightarrow \text{Acil-AMP} + \text{PPi}$ A continuación, el grupo acil- activado es transferido al mercapto de la Coenzima A; usando la energía liberada por la hidrólisis del enlace anhídrido. $\text{Acil-AMP} + \text{CoA-SH} \rightarrow \text{Acil-CoA} + \text{AM}$ Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 3 Los ácidos grasos con menos de 12 átomos de carbono en su cadena, pueden entrar a la mitocondria por difusión pasiva y ser activados en su interior. En la matriz mitocondrial también hay una enzima específica de ácidos grasos de cadena larga, que usa GTP como fuente de energía. Parece importante para activar ácidos muy grandes, que en ocasiones pueden llegar libres hasta la matriz mitocondrial. Se han descrito otras formas de Activación entre las cuales se encuentran las siguientes. 3-Cetoacil-CoA Transferasa (Tioforasa) Su función es la activación extrahepática de los Cuerpos Cetónicos mediante la transferencia de la Coenzima A de la Succinil-CoA, intermediario del ciclo de Krebs al carboxilo del acetoacetato, sin embargo también puede usar ácido grasos de cadena corta como aceptores.



La activación tiene dos consecuencias:

- 1) Se forma un enlace tioéster de alta energía;
- 2) Los ácidos pierden su carácter anfipático y son más solubles. Los ácidos grasos libres de cadena larga, pueden cruzan la membrana interna y ser activados en la matriz mitocondrial. Los Acil-CoA formados deben entrar a la matriz mitocondrial para ser metabolizados, pero la Coenzima A no puede atravesar la membrana mitocondrial interna. Por lo tanto, para que puedan entrar a la mitocondria se necesita la participación del aminoácido no proteínico Carnitina (L-3-Hidroxi-4-Trimetilaminobutirato). $\text{CH} \text{ CH}_2 \text{ CH}_2$

$\text{C O O H O N}^+ \text{CH}_3 \text{CH}_3 \text{CH}_3$ Carnitina Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 4 Carnitina
 Aciltransferasa ó Acil-CoA Carnitina Aciltransferasa (EC 2.3.1.21)

Hay cuando menos dos:

1. Acil-CoA: Carnitina Transferasa I (CAT-I) en la cara externa de la membrana mitocondrial interna.

Esta enzima es inhibida por malonil-CoA 2. Acil-CoA: Carnitina Transferasa II (CAT-II) en la cara interna de la membrana mitocondrial interna. Ambas catalizan la transferencia reversible del grupo acilo entre Carnitina y Coenzima A $\text{R CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{C O O CH CH}_2 \text{CH}_2 \text{C N}^+ \text{CH}_3 \text{CH}_3 \text{CH}_3 \text{O O R CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{C S O CoA Carnitina CoA SH Acil-CoA Acil- Carnitina}$ La Reacción de la CAT-I transfiere el acilo de la CoA a la Carnitina, en el Lado Citoplásmico de la membrana interna y la CAT-II cataliza la reacción en sentido contrario, generando Acil-CoA en la Matriz Mitocondrial. Esta secuencia de reacciones, mantiene separados los depósitos mitocondrial y citoplásmico de Coenzima A.

La deficiencia de CAT provoca fallas en el metabolismo energético del músculo en condiciones de ayuno, ejercicio moderado o dieta rica en ácidos grasos, que no mejoran por la administración de Carnitina. La falta genética de las enzimas que sintetizan Carnitina tiene los mismos síntomas, pero estos se alivian con la administración en la dieta del aminoácido. Carnitin: Acilcarnitina Translocasa Esta enzima introduce la Acilcarnitina, del citoplasma a la matriz mitocondrial, intercambiándola por Carnitina libre.

La carencia de esta enzima produce un desorden sumamente raro que se manifiesta con neuropatía neonatal, alteración del ritmo cardíaco e hipoglicemia hipocetónica con amonioemia. □-Oxidación de Ácidos Grasos. En la matriz mitocondrial se realiza el ciclo de

□-oxidación, principal vía de oxidación de los ácidos grasos, que consiste en la secuencia repetitiva de las reacciones que se resume en el esquema siguiente. Acil-CoA(n) 3-Cetoacil-CoA 3-Hidroxiacil-CoA Enoil-CoA FAD FADH₂ H₂O Acetil-CoA NADH Acil-CoA(n-2) NAD⁺ Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 5 En cada paso por las reacciones de la -oxidación, el ácido graso sustrato pierde dos átomos de carbono.

El Acil-CoA(n-2) producto, con dos carbonos menos que el inicial, puede tomar el lugar del acilCoA original como sustrato, de manera que cuando se degrada completamente un

ácido graso con número par de átomos de carbono inicial igual a n , produce un número de moléculas de Acetil-CoA igual al número de átomos de carbono entre dos ($n/2$) y para ello necesita $(n/2-1)$ ciclos de -oxidación, porque en el último paso, se produce 2 moléculas de Acetil-CoA. Además, en cada ciclo de -oxidación se producen una molécula de FADH₂ y una de NADH.

Por ejemplo, el ácido Esteárico con 18 átomos de carbono, produce 9 moléculas ($18/2$) de Acetil-CoA, en 8 ciclos de -Oxidación ($9-1$) y por lo tanto, también produce 8 moléculas de NADH y 8 de FADH₂. Acil-CoA Deshidrogenasa (EC 1.3.9.3) Existen 3 isoenzimas: 1. Butiril-CoA Deshidrogenasa (C4-C8) ó “Flavoproteína Verde” 2. Octanoil-CoA Deshidrogenasa (C8-C12) ó “Flavoproteína Amarilla-1” 3. Palmitoil-CoA Deshidrogenasa (C10-C18) ó “Flavoproteína Amarilla-2” Todas tienen 2 moles de FAD por mol de proteína. Son estereoespecíficas y forman únicamente el isómero trans. Durante la reacción, forman complejos estables con el sustrato, pero recambian con facilidad. Las enzimas son inhibidas por su producto. El FADH₂ que se forma resiste la oxidación con O₂ libre. R CH₂ CH₂ CH₂ C S O CoA R CH₂ C H C H C S O CoA FAD FADH₂ Acil-CoA \rightleftharpoons 2t-Enoil-CoA La enzima se reoxida por acción de una Flavoproteína de Transferencia de Electrones (FTE ó ETF) que tiene FMN.

La FTE transfiere los electrones a la CoQ, pero NO forma parte de ningún complejo de la Cadena Respiratoria. Este fue el primer caso conocido de una enzima de oxidorreducción que requería de otra proteína para reoxidarse. Cuando se determinó el mecanismo de la cadena respiratoria, se vio que este es un fenómeno común. Vale la pena hacer notar que el trans-Enoil formado es equivalente al ácido Fumárico del ciclo de Krebs, y que los dos pasos siguientes también son equivalentes a los del ciclo. Enoil-CoA Hidratasa (EC 4.2.1.17) (Crotonasa) Sólo hay una en la matriz mitocondrial, estereoespecífica respecto de la adición, no del sustrato. Actúa sobre dobles enlaces en carbonos pares, sean cis o trans, pero en nones no.

Al hidratar el doble enlace, convierte los ácidos trans en L y los cis en D. Es muy activa con acil-CoA. R CH₂ CH CH₂ C S O CoA OH R CH₂ C H C H C S O CoA \rightleftharpoons 2t-Enoil-CoA L-

(+)-3-Hidroxiacil-CoA H₂O Además de ser hidratasa, también tiene actividad de: Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 6 I. Isomerasa de posición: 2 - 3 2. Isomerasa

geométrica: cis – trans. 3. Racemasa: D – L. La actividad de esta enzima es inhibida, el 3-Cetoacil-CoA, que se produce en la reacción siguiente. L-(+)-3-Hidroxiacil-CoA Deshidrogenasa (EC 1.1.1.35) En la matriz mitocondrial existe sólo una enzima, de especificidad absoluta por el isómero L-(+)-3-OH, pero sin especificidad respecto del tamaño. También puede actuar sobre hidroxiácidos grasos libres y es específica del lado \square del NAD⁺. R CH₂ CH CH₂ C S O CoA OH R CH₂ C CH₂ C S O CoA O L-(+)-3-Hidroxiacil- CoA 3-Cetoacil-CoA NAD⁺ NADH+H⁺ El equilibrio de la reacción es modificado por el pH. A pH neutro se desplaza hacia hidroxi-ácido.

A pH ligeramente alcalino hacia ceto-ácido. Se puede lograr rendimiento del 100%, si se estabiliza el ceto-ácido con iones Mg²⁺. Acetil Acil-CoA Transacetilasa ó Acil-CoA-3-Cetotiolasa ó Tiolasa (EC 2.3.1.16) R CH₂ C O R CH S CoA 2 C CH₂ C S O CoA O CH₃ C S O CoA 3-Cetoacil-CoA Acil-CoA + Acetil-CoA CoA-SH Hay varias isoenzimas, pero la más activa puede usar ácidos grasos de tamaño muy variable (C₄-C₁₈) tiene grupos –SH en el sitio activo, que pueden ser inhibidos por metales pesados. La velocidad de la \square -Oxidación depende de la disponibilidad de sustratos.

La velocidad con que llegan los ácidos grasos a las células es regulada por hormonas, la Adrenalina favorece la liberación de ácidos grasos y la Insulina la inhibe. Por otro lado, la penetración de los ácidos grasos a la Mitocondria está regulada por la actividad de la Carnitina Acil Transferasa I, que es inhibida por Malonil-CoA, precursor para la síntesis de ácidos grasos. Finalmente, cuando el nivel de energía es alto, se detiene la cadena respiratoria y se acumulan las coenzimas reducidas, la falta de coenzimas oxidadas también frena la cadena respiratoria. β -Oxidación de Ácidos Grasos Insaturados.

La actividad de las enzimas de -oxidación, descritas hasta aquí, permite a la célula oxidar ácidos grasos saturados de cadena lineal y con casi cualquier número par de carbonos. Sin embargo, la mayoría de los ácidos grasos naturales tiene enlaces dobles. La oxidación de los ácidos grasos insaturados presenta variantes respecto de la β -Oxidación de ácidos grasos saturados debido a la posición y la configuración de los enlaces dobles, que hacen necesaria la participación de otras enzimas, cuyas actividades se describen a continuación.

Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 7 Enoil-CoA Isomerasa (EC 5.3.3.8) Cuando se degradan ácidos con enlaces dobles que se inician en carbonos nones, eventualmente se llega a formar un 3c-Enoil-CoA, que no es sustrato para la Enoil-CoA hidratasa, debido a la

posición del doble enlace. Para que puedan continuar la β -Oxidación, se necesita la enzima Enoil-CoA isomerasa, que los convierte en el intermediario adecuado, el 2t-Enoil-CoA. La enzima cataliza la transposición y la isomerización simultánea del enlace doble 3-4 cis, a 2-3 trans, pero también puede transponer enlaces 3-4 trans, por lo tanto, intervendrá en la β -oxidación de ácidos grasos insaturados, cada vez que se encuentre un enlace doble en carbonos pares.

CH₂ C H C H R CH₂ C S CoA O CH₂ C H C H C S CoA O CH₂ R 3c-Enoil-CoA 2t-Enoil-CoA

La reacción está casi en equilibrio, pero en condiciones de alta demanda energética, el producto se elimina rápidamente evitando así que sea reversible. 2,4-Dienoil-CoA Reductasa (EC 1.3.1.34) Los ácidos grasos con enlaces dobles que se inician en carbono par, por acción de Acil-CoA Deshidrogenasa llegan a formar un ácido dienóico, el 2t,4c-Dienoil-CoA. En los mamíferos, antes de que se hidrate, el 2t,4c-Dienoil-CoA es sustrato de la 2,4-Dienoil-CoA reductasa, enzima dependiente de NADPH, que lo convierte en 3c-Enoil-CoA.

La reacción se consiste en el ataque de un Hidruro (H⁻) liberado del NADPH, al carbono 5, esto provoca un corrimiento de electrones hacia el carbono 2, en donde se forma un enlace con un protón. Durante el corrimiento, se forma el doble enlace 3-4 trans. El resultado global es que se reduce uno de los enlaces dobles y el otro se transpone a la posición 3.

El producto formado, es sustrato de la Enoil-CoA Isomerasa que también puede actuar sobre los enlaces Δ^3 trans, y lo transforma en 2t-Enoil-CoA para que continúe en la β -Oxidación. Por lo tanto, mientras que la 2,4-Dienoil-CoA Reductasa, actúa sólo en el metabolismo de los enlaces dobles de carbonos pares, la Enoil-CoA Isomerasa se emplea en el metabolismo de todos enlaces dobles, tanto pares como impares. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 8 La presencia de enlaces dobles disminuye el rendimiento de coenzimas reducidas de la β -Oxidación. Por cada enlace doble que se encuentra en un ácido graso, se deja de producir un FADH₂. Además, por cada enlace doble en carbono par también se gasta un NADPH, que energéticamente es equivalente a un NADH. Por ejemplo, El ácido Linoleico de 18 átomos de carbono, tiene dos enlaces dobles cis, uno en 9-10 y otro en 12-13.

La \square -Oxidación de este ácido producirá 9 moléculas de Acetil- CoA (18/2) en 8 ciclos de \square -Oxidación (9-1), pero únicamente formara 6 moléculas de FADH₂ (8-2) porque tiene 2 enlaces dobles, y 7 moléculas de NADH (8-1) porque uno de los enlaces dobles está en un carbono par. 3-Hidroxiacil-CoA Epimerasa o Racemasa (EC 5.1.2.3) En microorganismos, la oxidación de los ácidos con enlaces dobles que se inician en carbono par, procede hasta formar un 2c-Enoil-CoA, que al ser hidratado forma D(-)-3-Hidroxiacil-CoA, que no es sustrato de la Hidroxiacil-CoA Deshidrogenasa, lo cual detendría la -oxidación. La Hidroxiacil-CoA Epimerasa, convierte el isómero D a la forma L.

La actividad de esta enzima se encuentra en los peroxisomas de las células eucarióticas, incluidos los seres humanos. También en algunos microorganismos, se facilita la oxidación de ácidos grasos insaturados, reduciéndolos a saturados. Es interesante recordar aquí que la Enoil-CoA Hidratasa (Crotonasa), tiene actividad de Isomerasa cis-trans y racemasa D-L. Con las enzimas estudiadas hasta aquí, es posible oxidar casi la totalidad de los ácidos grasos naturales. Sin embargo, una pequeña fracción de ácidos grasos, sobre todo de origen microbiano, tiene estructuras que no se pueden degradar totalmente por -oxidación y su metabolismo requiere de rutas metabólicas adicionales.

β -Oxidación Peroxisomal de Ácidos Grasos de cadena muy largas En los Peroxisomas de células Eucarióticas existe una vía análoga a la β -Oxidación Mitocondrial, que generalmente se usa para degradar parcialmente los ácidos grasos con cadenas de más de 20 carbonos, no está claro por qué se requiere de esta vía pero existe una enfermedad genética, sumamente rara, el síndrome de Zellweger, en el cual se presentan defectos en la formación de Peroxisomas, que se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga como Cerótico (C26) Montánico (C28) y derivados monoinsaturados, principalmente en Hígado y Cerebro. Algunos de los síntomas incluyen Ataxia Cerebellar, Neuropatía Crónica y Retinitis Pigmentosa.

La β -Oxidación peroxisomal, lo mismo que la mitocondrial, produce Acetil-CoA y coenzimas reducidas. La mayor diferencia esta en la Acil-CoA Oxidasa, que cataliza la primera oxidación en el Peroxisoma. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 9 Acil-CoA Oxidasa.

Esta enzima cataliza la oxidación del Acil-CoA, dependiente de FAD, pero en lugar de que los electrones pasen a la CoQ como en la mitocondria, la enzima re-oxida el FADH₂ pasando los equivalentes reductores al O₂ para formar Peróxido de Hidrógeno.

De esta forma, el FADH₂ producido en el Peroxisoma no se usa para producir energía.

El resto de la vía procede en la misma forma que en la Mitocondria. La Acetil-CoA formada sale del Peroxisoma y puede usarse en el Citoplasma para sintetizar ácidos grasos o entrar a la Mitocondria para oxidarse en el ciclo de Krebs.

La β-Oxidación peroxisomal se detiene cuando los ácidos grasos tienen entre 12 y 16 átomos de carbono y entonces pueden pasar a la Mitocondria para continuar la βOxidación ahí, hasta su degradación completa.

Metabolismo de Ácidos Grasos con Número Non de átomos de Carbono o con Ramificación en Carbono Par Un ácido graso de cadena lineal pero con número non de átomos de carbono, en la última reacción de tiolisis de la -Oxidación, produce una molécula de Acetil-CoA (C₂) y una de Propionil-CoA (C₃), en lugar de dos moléculas de Acetil-CoA. Los ácidos ramificados con un metilo (CH₃-) en carbono par, al degradarse en la -Oxidación, también producen Propionil-CoA.

El metabolismo de Propionil-CoA es compartido por estos ácidos grasos, los aminoácidos ramificados y la Timina. Las células del Hígado parecen ser las mejor adaptadas, si no es que las únicas capacitadas para metabolizar, este compuesto. Propionil-CoA Carboxilasa (EC 6.4.1.3) Como casi todas las enzimas Carboxilasas, necesita Biotina como coenzima y gasta un ATP.

Esta es una reacción se une un radical carboxilo, proveniente de CO₂, al carbono 2 del Propionil-CoA en forma estereoselectiva, para formar el D-Metilmalonil-CoA. Cada molécula de enzima tiene 4 moléculas de Biotina como grupo prostético unido a restos de Lisina.

La enzima es activada por Acetil-CoA. Metilmalonil-CoA Racemasa o Epimerasa (EC 5.1.99.1) Convierte el isómero D (S) que no tiene destino metabólico, en su enantiómero L (R). El mecanismo de reacción implica la formación de un radical carbonio como intermediario. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 10 C CH C S O O O CoA H₃C C HC C S O O O CH₃ CoA D-Metilmalonil-CoA L-Metilmalonil-CoA L-Metilmalonil-CoA

Mutasa (EC 5.4.99.2) Esta enzima, dependiente de vitamina B12, es específica del enantiómero L y lo transforma en SuccinilCoA, que se puede incorporar al ciclo de Krebs. El mecanismo consiste en mover el grupo tioéster del carbono 2 al 3.

La enzima se clasifica dentro del grupo de las isomerasa porque los átomos entre los que se intercambia el radical tioéster, son equivalentes. $C-CH_2-CH_2-S-O-CoA \rightleftharpoons C-CO-O-CH_2-CH_2-S-O-CoA$
 S O O O CoA H3C L-Metilmalonil-CoA Succinil-CoA La Succinil-CoA es intermediario del ciclo de Krebs, en donde llega a formar Oxalacetato, que puede ser usado en la Gluconeogénesis. Entonces, el Propionil-CoA, tiene metabolismo Glucogénico y sólo los ácidos grasos que en su degradación producen esta molécula, pueden servir para la síntesis de Glucosa.

Metabolismo de Ácidos Grasos con Ramificación en Carbono Non La -oxidación de ácidos grasos con ramificación en un carbono non, se bloquea después de la hidratación, porque el L-(+)-3-Metil-3-Hidroxiácido formado no puede ser deshidrogenado a Cetoácido. En este caso el camino a seguir depende de la distancia entre la ramificación, y el final de la cadena. Isopentenil-CoA Carboxilasa o Metilcrotonil-CoA Carboxilasa (EC 6.4.1.4) Si el Metilo se encuentra en el penúltimo carbono, en el penúltimo paso por la -Oxidación, se produce Isopentanol-CoA, que se convierte por acción de la Acil-CoA Deshidrogenasa en Isopentenil-CoA, sustrato para la Isopentenil-CoA Carboxilasa.

Al igual que otras carboxilasas, esta enzima requiere de Biotina para añadir un radical carboxilo al carbono 4 del isopentenil-CoA y formar específicamente el trans-3-Metilglutaconil-CoA. $C-CH_2-CH_2-S-O-CoA \rightleftharpoons C-CH_2-CH_2-CO-O-CoA$
 C H3 C C O O C CH C S O CoA H3C CH3
 Isopentenil-CoA trans-3-Metilglutaconil-CoA ATP ADP+Pi CO2 Metabolismo de Lípidos
 mlvm / maov / 11 3-Metilglutaconil-CoA Hidratasa (EC 4.2.1.18).

Podría ser la misma enzima Enoil-CoA Hidratasa de la α -Oxidación, pero en humanos se ha descrito una actividad específica, que transforma en forma estereoespecífica el 3-Metilglutaconil-CoA en D-3-Hidroxi-3-Metilglutaril-CoA. Puede pasar a la síntesis de cuerpos cetónicos, o usarse como precursor del Colesterol, como se estudia en los capítulos respectivos. Cuando la ramificación está en un carbono non distinto al penúltimo, se usa alguna otra ruta de oxidación, las más comunes son la oxidación que se lleva a cabo en los Peroxisomas y la ω que tiene lugar en el Retículo Endoplásmico Lisow. -Oxidación de Ácidos Grasos La -oxidación de ácidos grasos la llevan a cabo un conjunto de enzimas

de los Peroxisomas que actúan sobre ácidos grasos libres en el Citoplasma y los Peroxisomas, por lo tanto, para ser oxidados por esta vía, los ácidos grasos deben salir de la mitocondria para lo cual se usa el sistema de la Carnitina Acil Transferasas. -Hidroxilasa o Fitanoil - hidroxilasa o Fitanoil Dioxigenasa Es una oxidasa mixta, utiliza O_2 para oxidar simultáneamente el carbono 2 del ácido graso metilado y del -Cetogluturato, que se descarboxila, formando Succinato La carencia de esta enzima provoca la Enfermedad de Refsum, por acumulación de ácido Fitánico, proveniente de los vegetales, que no se puede degradar por ninguna otra vía.

Existen al menos tres isoenzimas para diferentes tamaños de ácidos.

-Cetoácido FAD FADH₂ -Hidroxiácido -Cetoácido Descarboxilasa Es parte de una familia de enzimas que requieren TPP y catalizan la eliminación del grupo Carboxilo, formando un aldehído.

-Cetoácido TPP CO₂ Aldehído graso Aldehído Deshidrogenasa Esta es una enzima óxido-reductasa dependiente de NAD, que oxida el aldehído hasta ácido. $R-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$ $R-CH_2-CH_2-C(=O)-O^-$ -Metilácido NAD⁺ NADH Aldehído graso El ácido graso generado tiene un carbono menos, un metilo en el carbono dos y puede ser sustrato para la - oxidación peroxisomal, liberando Propionil-CoA.

Ciclos alternados de Oxidación α y β en los Peroxisomas, permiten degradar los ácidos con

Ramificaciones en carbono nones, hasta que alcanzan el tamaño adecuado para pasar a la Mitocondria, como se describió antes. ω -Oxidación Depende de enzimas Oxidasas de función mixta del Retículo Endoplásmico Liso, que en varios pasos sucesivos oxidan el carbono ω hasta carboxilo, produciendo ácidos dicarboxílicos, que si no se pueden metabolizar, se eliminan en orina. La presencia en orina de ácidos dicarboxílicos en exceso, puede ser una indicación de desórdenes en la oxidación normal de ácidos grasos.

Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 13 Síntesis de Cuerpos Cetónicos o Cetogénesis La Acetil-CoA que se forma en la degradación de ácidos grasos, no siempre se usa para producir energía. En condiciones de ayuno, el Hígado utiliza la Acetil-CoA para sintetizar cuerpos cetónicos, que son fuentes de energía para otros tejidos. Se conocen como cuerpos cetónicos al Acetoacetato, el L-3- Hidroxibutirato y la Acetona. $CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-OH$

$\text{O}-\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}-\text{O}-\text{O}-\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3-\text{O}$ Acetoacetato L-3-Hidroxiacetato Acetona La producción de cuerpos cetónicos es importante como una fuente alterna de energía, que puede ser utilizada aún por el Cerebro, cuando el aporte de energía de Glúcidos no es suficiente. El Hígado es el principal productor de cuerpos cetónicos pero no los puede utilizar porque carece de la enzima neces Metabolismo de Lípidos

Acetoacetato Acetil-CoA L-3-OH-3-metilglutaril-CoA + CoA-SH Aunque el Acetil-CoA que se elimina no es el mismo que se condensó, se considera equivalente, y se dice que en esta secuencia de reacciones, el Acetil-CoA es catalítico. L-Hidroxiacetato Deshidrogenasa (EC 1.1.1.30) El Acetoacetato liberado se puede convertir en Butiril-CoA en una reacción que depende de NADH.

Acetoacetato D-3-Hidroxiacetato NADH NAD⁺ La enzima está unida a la membrana interna de la Mitocondria y la cantidad de Acetoacetato o Hidroxiacetato que se forman depende de la cantidad de NADH en la Mitocondria. Es específica del D-Hidroxiacetato, al contrario de la Hidroxiacetil-CoA Deshidrogenasa de β -Oxidación Cuando la concentración de NADH es baja, la mayoría de los cuerpos cetónicos se liberan como Acetoacetato, el cual en la sangre sufre una reacción de descarboxilación espontánea, que forma Acetona, compuesto volátil que se elimina a través de la respiración.

Acetoacetato Acetona + CO₂ Esta reacción se vuelve importante en condiciones de ayuno prolongado, cuando la concentración de cuerpos cetónicos es alta. Activación de Cuerpos Cetónicos La mayoría de los tejidos pueden utilizar el Acetoacetato como fuente de energía; incluso el cerebro puede llenar hasta un 15% de sus requerimientos de energía mediante cuerpos cetónicos. El Hígado no utiliza los cuerpos cetónicos porque carece de la enzima necesaria para su activación.

Si a los tejidos periféricos los cuerpos cetónicos llegan como D-Hidroxiacetato, primero lo deben oxidar a Acetoacetato, por la D-Hidroxiacetato Deshidrogenasa de la Matriz mitocondrial descrita antes, produciendo un NADH que se puede usar como fuente de energía. En cambio, si llega Acetoacetato, este no necesita oxidarse y no produce ninguna coenzima reducida. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 15 Succinil-CoA Acetoacetato CoA-SH Transferasa ó Tioforasa (EC 2.8.3.5) Esta enzima mitocondrial, cataliza la reacción que permite a los tejidos aprovechar los cuerpos cetónicos, la cual consiste en la

transferencia de la CoA desde la Succinil-CoA del ciclo de Krebs, al carboxilo de Acetoacetato. La Tioforasa se encuentra en todos los tejidos excepto Hígado. C

La activación de Acetoacetato le cuesta a la célula un equivalente de alta energía, ya que el GTP que se produce a nivel de sustrato en el ciclo de Krebs a partir de la Succinil-CoA, ya no se puede sintetizar. El Acetoacetyl-CoA producido es sustrato de la Tiolasa de - Oxidación que lo rompe 2 moléculas de Acetil-CoA, que se pueden metabolizar en el Ciclo de Krebs. Regulación de la Cetogénesis

Durante periodos de ayuno prolongado, aumenta la síntesis de cuerpos cetónicos. La concentración alta de cuerpos cetónicos, estimulan la liberación de Insulina. Esta hormona detiene la lipólisis evitando la liberación de los ácidos grasos, precursores de cuerpos cetónicos, a causa de esto, se detiene la β Oxidación, deja de producirse Acetil-CoA y ya no hay material para síntesis de Acetoacetato.

En los diabéticos, por falta de Insulina o de respuesta a esta, no se detiene la liberación de ácidos grasos, con lo que los cuerpos cetónicos continúan acumulándose, causando cetoacidosis.

Síntesis de Ácidos Grasos Cuando las condiciones fisiológicas no permiten su oxidación y el organismo no requiere el aporte de energía de los cuerpos cetónicos, la Acetil-CoA se almacena en forma de ácidos grasos. Para sintetizar ácidos grasos se puede usar Acetil-CoA proveniente de oxidación de ácidos grasos o del metabolismo de Glúcidos y Aminoácidos.

Los átomos de carbono para la síntesis de ácidos grasos no pueden salir de la Mitocondria en forma de Acetil-CoA, porque la membrana mitocondrial interna es impermeable a la CoA- SH. Para sortear esta inconveniente primero, la Acetil-CoA debe condensarse con Oxalacetato para formar ácido Cítrico, mediante la actividad de Citrato Sintasa.

Cuando el nivel de energía es elevado, como cuando se pueden sintetizar los ácidos grasos, el ciclo de Krebs se inhibe y el Citrato formado se acumula en la Matriz mitocondrial y puede salir, intercambiándose con Piruvato. Invirtiendo la reacción de la Citrato Sintasa, en el citoplasma se rompe el Citrato, regenerando la Acetil-CoA. Los productos del rompimiento, también sirven como fuente de equivalentes reductores, mediante la secuencia de reacciones que se resume en el esquema siguiente y se describe a continuación. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 16 Citrato Oxalacetato Malato

Piruvato Acetil-CoA Citrato Acetil-CoA Oxalacetato Malato Piruvato Membrana Mitocondrial Interna NAD⁺

La reacción es la inversa de la condensación aldólica catalizada por la Citrato Sintasa del ciclo de Krebs, pero la efectúa una isoenzima citoplásmica, usando CoA-SH del citoplasma.

Acetil-CoA Oxalacetato Citrato + CoA-SH Esta enzima es activada por Insulina. Malato Deshidrogenasa citoplásmica (EC 1.1.1.37)

La isoenzima citoplásmica es más grande que la mitocondrial, del ciclo de Krebs, pero efectúa la misma reacción, la reducción estereoespecífica del Oxalacetato a L-Malato, utilizando de NADH como agente reductor.

Oxalacetato L-Malato NADH NAD⁺ El Malato puede regresar a la matriz mitocondrial mediante la vía del Malato-Aspartato, donde la Malato Deshidrogenasa mitocondrial lo reconvierte en Oxalacetato. Este intercambio sirve para transportar NADH al interior de la mitocondria. Sin embargo, durante la síntesis de ácidos grasos, el Malato también se puede transformar en el citoplasma y servir como fuente de equivalentes reductores para la síntesis de ácidos grasos. Enzima Málica (EC 1.1.1.40) Se trata de una oxido-reductasa citoplásmica, que cataliza una reacción de descarboxilación oxidativa, semejante a las del ciclo de Krebs, pero que depende de NADP⁺ como agente oxidante.

Esta reacción junto con la anterior, convierten el NADH que normalmente se usa para producir energía, en NADPH que sirve como agente reductor para síntesis. La enzima también se conoce como Enzima Málica de Ochoa, en honor a su descubridor, el premio Nobel español Severo Ochoa. El Piruvato formado por la Enzima Málica puede regresar a la Mitocondria y podría convertirse en Acetil-CoA, por acción de la Piruvato Deshidrogenasa, o en Oxalacetato, por la Piruvato Carboxilasa. Sin embargo, durante la síntesis de ácidos grasos la concentración mitocondrial de Acetil-CoA es alta, y dado que la Acetil-CoA inhibe la Piruvato Deshidrogenasa y activa la Piruvato Carboxilasa, el Piruvato se convertirá principalmente en Oxalacetato, que se condensa con Acetil-CoA para formar Citrato, que vuelve a salir de la Mitocondria, transportando más Acetil-CoA al Citoplasma. La Acetil-CoA liberada por la Citrato Liasa, pasa a la síntesis de ácidos grasos, que se lleva a cabo por una ruta cuya secuencia de reacciones es exactamente la inversa de la oxidación,

pero catalizadas por enzimas distintas y con intermediarios que tienen estereoisomería diferente.

Todas las enzimas de la vía, excepto la primera, se agrupan en un complejo multienzimático denominado Ácido Graso Sintetasa (AGS) que se encuentra asociado al Retículo Endoplásmico Liso y que en los mamíferos está constituida por una sola cadena de aminoácidos, que tiene sitios activos para todas las actividades enzimáticas del complejo. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 18 Acetil-CoA Carboxilasa (EC 6.4.1.2) Es la única enzima libre de la vía y como casi todas las carboxilasas, requiere de Biotina como coenzima y obtiene la energía para la síntesis de la hidrólisis de una molécula de ATP hasta ADP.

La forma activa es un oligómero formado por una proteína portadora de Biotina, otra con actividad de Biotina Carboxilasa y la tercera con actividad de Biotina: Acetil-CoA Transcarboxilasa. Es activada por Citrato e inhibida por Palmitil-CoA. También es inactivada por la fosforilación causada por Glucagon y Adrenalina, y mediada por AMP cíclico. Acetil- CoA Transacilasa (EC 2.3.1.38) Transfiere el Acetilo de la Coenzima A, a una proteína denominada ACP (Proteína Acarreadora de Acilos) que tiene como grupo prostético el ácido Pantoténico, igual al de la Coenzima A, que es el que acepta el Acetilo. $\text{CH}_3\text{C(S)OCH}_2\text{ACP} + \text{CoA} \rightarrow \text{CH}_3\text{C(S)OCoA} + \text{Acetil-ACP}$ Tanto la enzima como la ACP forman parte de la AGS. Malonil-CoA Transacilasa (EC 2.3.1.39) $\text{O=C(CH}_2\text{)C(S)OACP} + \text{CoA} \rightarrow \text{O=C(CH}_2\text{)C(S)OCoA} + \text{Malonil-ACP}$ Esta enzima también es parte del complejo de la AGS y cataliza una reacción semejante a la anterior pero usando malonil-CoA como sustrato, para formar Malonil-ACP.

Acil: Malonil-ACP Condensasa o 3-Cetoacil-ACP Sintasa (EC 2.3.1.41) Forma Acetoacetyl-ACP, transfiriendo el Acetilo del ACP al Carbono 2 de Malonil-ACP, con la eliminación simultánea del radical carboxilo del Malonil, en forma de

La energía para la condensación, proviene de la eliminación del carboxilo del Malonil-ACP y de la hidrólisis del enlace tioéster de Acetil-ACP. 3-Cetoacil-ACP Reductasa (EC 1.1.1.100) Esta enzima reduce en forma estereoespecífica, el 3-Cetoácido a un 3-Hidroxiácido, formado únicamente el isómero D, isómero contrario al de la oxidación que se necesita para la reducción puede provenir de la vía de las Pentosas o de la actividad de la Enzima Málica. D-3- Hidroxiacil-ACP Deshidratasa (EC 4.2.1.58)

La enzima es estereoespecífica, a partir del D-Hidroxiácido forma exclusivamente el Δ^2 -Enoil-ACP como producto.

La secuencia de reacciones de la AGS se repite únicamente 7 veces, por cada molécula sintetizada, por lo tanto, el complejo sólo puede sintetizar Palmitil-ACP. Para sintetizar el ácido graso C16 se necesitan 8 moléculas de Acetil-CoA (16/2) para participar en la síntesis siete de estas moléculas deben Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 20 Elongación de Ácidos Grasos La Ácido Graso Sintetasa produce únicamente ácido palmítico (C16), el cual se libera como PalmitilCoA. Los ácidos grasos con cadenas mayores, se producen por dos sistemas enzimáticos, independientes del complejo. Sistema de Elongación En mamíferos usa Acetil-CoA como sustrato y en Vegetales Malonil-CoA. Puede actuar sobre ácidos grasos saturados o insaturados. Sistema de Elongación Microsomal Este sistema es idéntico al de síntesis pero las enzimas son diferentes e independientes. Usa MalonilCoA como sustrato y todos los intermediarios están unidos a Coenzima A. C16-CoA Enoil-CoA 3-Hidroxiacil-CoA 3-Cetoacil-CoA Malonil-CoA CoA-SH + CO₂ NADPH NADP⁺ NADPH NADP⁺ H₂O C18-CoA Puede actuar sobre ácidos saturados o insaturados. Es muy activa en la reacción de C16 a C18. Es la vía importante en los seres humanos. Insaturación de Ácidos Grasos Para la síntesis de ácidos grasos insaturados, se usa un sistema microsomal de transporte de electrones que depende de NADPH y O₂. El sistema de instauración de mamíferos sólo introduce dobles enlaces cis entre los carbonos 9-10; el de vegetales los introduce en varias posiciones. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 21 Ácido Graso Insaturasa ó Sistema Microsomal de Transporte de Electrones ó Sistema de Monooxigenasa

La insaturasa forma parte de las isoenzimas del citocromo P450 y se encuentra en el Retículo Endoplásmico de tejido hepático y adiposo. Está formada por un sistema de transporte de electrones en el que participa el Citocromo b5, que reduce los dos átomos de una molécula de O₂, hasta H₂O, usando equivalentes reductores provenientes de un ácido graso y una molécula de NADPH. Citocromo b5 Citocromo b5 Reductasa Ácido Graso

El sistema de los mamíferos forma enlaces dobles con isomería cis, pero es incapaz de formarlos más allá del carbono 9. Por eso los ácidos Linoleico y Linolénico son esenciales para los seres humanos. Sin embargo, a partir de ellos, mediante insaturación y elongación, los seres humanos pueden sintetizar ácidos grasos poliinsaturados más grandes. La

insaturasa de vegetales puede introducir los dobles enlaces en varias posiciones, y puede formar directamente ácidos grasos poliinsaturados. Síntesis de Colesterol El último destino de la Acetil-CoA que estudiamos en este curso, es la síntesis de Colesterol. Este es un proceso complejo que se lleva a cabo en tres etapas que se ubican en tres compartimentos celulares diferentes. 1. Síntesis de Ácido Mevalónico. Al inicio, sigue la misma vía que estudiamos para la Cetogénesis hasta HMG-CoA, pero a partir de ahí la ruta es diferente. Hidroximetilglutaril- CoA Reductasa (EC 1.1.1.34) La enzima es citoplásmica, cataliza la primera reacción de la vía y también es el principal punto de control de la síntesis. Además, es específica del L-HMG- CoA y mediante la reducción del enlace tioester, y la liberación de la Coenzima A, se invierte la configuración del carbono 3.

La actividad de la enzima es inhibida por el producto final de la vía, el Colesterol y su síntesis es reprimida por Colesterol y ayuno. También es inhibida por fosforilación dependiente de AMPc y activada por Insulina que provoca la desfosforilación. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 22 2. Síntesis de Escualeno. Se efectúa en el citoplasma y consiste en la polimerización de Isoprenoides, derivados del Mevalonato Mevalonato Cinasa (EC 2.7.1.36) Con esta reacción se eleva la energía del Mevalonato mediante fosforilación. La enzima es específica del isómero D (R), y puede usar GTP, UTP y CTP como donadores de fosfato.

La deficiencia de esta enzima es muy rara y produce acidúria Mevalónica. Fosfomevalonato Cinasa (EC 2.7.4.2) Una segunda fosforilación forma el pirofosfomevalonato.



O 5-Pirofosfomevalonato ATP ADP 5-Fosfomevalonato Además de tener mayor energía, también es más soluble. Pirofosfomevalonato Descarboxilasa (EC 4.1.1.33) Es una descarboxilación dependiente de ATP que genera Isopentenilpirofosfato, un derivado activo del

La isomerización produce dos compuestos que tienen la estructura adecuada para polimerizarse.



O H₃ C CH₂ Isopentenilpirofosfato Dimetilalilpirofosfato Dimetilalil Transferasa (EC 2.5.1.1) Se condensan una molécula de cada isómero para formar Geranilpirofosfato de 10 carbonos.

En ambos casos, la energía para la condensación proviene de la liberación del pirofosfato, y su posterior hidrólisis, que también hace la reacción irreversible. Escualeno Sintasa (EC 2.5.1.21) La reacción se efectúa en dos etapas, ambas catalizadas por la misma enzima, que se encuentra en el Retículo Endoplásmico. Primero, dos moléculas de Farnesilpirofosfato se condensan para formar Preescualenopirofosfato.

En la segunda reacción se libera el pirofosfato mediante una reducción que depende de NADPH, para formar el Escualeno de 30 carbonos.

La energía se obtiene de la liberación de los dos grupos pirofosfato. La síntesis de Escualeno consume 6 moléculas de Mevalonato, 18 moléculas de ATP y un NADPH. 3. Síntesis de Colesterol. Escualeno Monooxigenasa (EC 1.14.99.7) Está en el retículo endoplásmico. Introduce un átomo de Oxígeno en forma de epóxido entre los carbonos 2 y 3. Requiere NADPH para reducir el otro átomo de Oxígeno de la molécula de O₂.

El Escualeno se encuentra unido a la Proteína Acarreadora de Esteroides. Metabolismo de Lípidos mlvm / maov / 25 Epoxiescualeno Ciclasa (EC 5.4.99.7) En un solo paso forma todos los ciclos por corrimiento de electrones. El corrimiento es provocado por la apertura del epóxido. HO O Lanosterol Epoxiescualeno Inicialmente, las actividades de Escualeno Monooxigenasa y Epoxiescualeno Ciclasa.

Se aislaron juntas y se consideraban como una enzima que se denominaba la Escualeno Oxidociclasa, nombre que aún aparece en algunos textos. Los pasos finales que convierten el Lanosterol en Colesterol, incluyen insaturaciones, reducciones y descarboxilaciones que se efectúan todas en el Retículo Endoplásmico.

4.3. Interrelación del metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

Metabolismo de carbohidratos (CHOs) Los carbohidratos de la ración proporcionan más del 50% de la energía necesaria para el trabajo metabólico, el crecimiento, la reparación, la

secreción, la absorción, la excreción y el trabajo mecánico. El metabolismo de CHOs incluye las reacciones que experimentan los CHOs de orígenes alimentarios o los formados a partir de compuestos diferentes a los CHOs. La oxidación de este tipo de glúcidos proporciona energía, se almacenan como glucógeno, sirven para la síntesis de aminoácidos no esenciales y ante el exceso de CHOs se favorece la síntesis de ácidos grasos. Glucólisis (Vía de Embden- Meyerhof) La glucólisis es un proceso común a todas las células, es la principal vía metabólica de utilización de hexosas, principalmente glucosa pero también directamente de la fructosa y de la galactosa. El conjunto de las reacciones permiten oxidar parcialmente la glucosa para formar piruvato con el objeto de liberar energía para sintetizar ATP. Esta vía se desarrolla totalmente en el citoplasma celular en condiciones anaeróbicas o aeróbicas. Pueden considerarse dos fases dentro de esta vía.

1) La primera parte o fase preparativa, la glucosa es activada y para ello se emplean dos ATP. Los enzimas hexocinasa y glucocinasa son responsables de la conversión de glucosa a glucosa 6-P. La hexocinasa se encuentra en todos los tejidos, tiene una gran afinidad por la glucosa y otras hexosas, puede llevar a cabo la reacción aun a bajas concentraciones del enzima y es inhibido por la glucosa 6-P. El enzima glucocinasa se localiza en el hígado y en las células β del páncreas, tiene una baja afinidad por la glucosa, por ello es efectiva cuando la glucosa se encuentra a elevadas concentraciones, no es inhibido por el producto y está ausente o sus concentraciones son muy bajas en los rumiantes.

La formación de fructosa 1, 6-bi fosfato se lleva a cabo por la fosfofructocinasa. Este enzima está presente sólo en la glucólisis, así, constituye un sitio de control.

La adrenalina, el glucagon, aumento en los ácidos grasos libres, el citrato, y el ATP inhiben su actividad. 2) En la segunda parte de la glucólisis o fase productora de energía, se lleva a cabo la generación de ATP. El balance general de las reacciones de la glucólisis es el siguiente: En condiciones anaerobias se producirán y en condiciones aerobias se generaran que entrarán al Ciclo de Krebs.

El ciclo de Krebs (ciclo del ácido tricarboxílico o del ácido cítrico) La glucólisis y el ciclo de Krebs son consideradas las vías metabólicas eje, participan en la degradación de casi todos los componentes que la célula es capaz de degradar y proveen el poder reductor y los materiales de construcción, además del ATP, para todas las secuencias biosintéticas de la célula energía para otras actividades. El proceso general es el de metabolismo respiratorio

aeróbico. En estas condiciones, él es el último aceptor de energía, los átomos de C de la glucosa (u otro sustrato) se oxidan por completo a CO_2 y, la energía se conserva, la producción de ATP es 20 veces más importante en comparación de las condiciones anaeróbicas. En este ciclo se pueden mencionar dos procesos separados pero relacionados: 1) El metabolismo oxidativo, hay remoción de electrones de sustancias orgánicas y transferencia a coenzimas. 2) Hay reoxidación de las coenzimas a través de la transferencia de electrones a la acompañada directamente de la generación de ATP. En anaerobiosis, la glucólisis es la fase inicial del catabolismo de la glucosa.

Los otros componentes del metabolismo de respiración son el ciclo de Krebs (continuación de la oxidación del piruvato), la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa de ADP a ATP a través de un gradiente de protones generado en el transporte de electrones. El proceso completo genera de 36 a 38 moléculas de ATP/mol de glucosa, en cada vuelta del ciclo de Krebs entran dos moles de acetil CoA y se liberan 2 carbonos (CO_2) lo que regenera la molécula de oxaloacetato (OAA). La serie de eventos de la descarboxilación oxidativa del piruvato para producir acetil CoA es catalizada por el complejo de la piruvato deshidrogenasa (localizado en la mitocondria).

El primer paso del ciclo de Krebs es catalizado por el enzima citrato sintasa. El resumen del proceso es: El ciclo de Krebs es sensible a la disponibilidad de su sustrato (acetil-CoA), a los niveles acumulados de sus productos finales, NADH y ATP, así como a las relaciones NADH/y ATP/ADP. Otros reguladores son la relación acetil-CoA/CoA libre, acetil-CoA/succinil-CoA y citrato/oxaloacetato.

La vía colateral de las pentosas (ruta de la pentosa fosfato) Esta vía metabólica ni requiere, ni produce ATP, se desarrolla en el citoplasma de las células de tejidos con elevada actividad lipogénica (hígado, tejido adiposo, glándula mamaria, cerebro en desarrollo).

La molécula de glucosa 6-fosfato será transformada en una pentosa fosfato. Los carbonos de la pentosa se transferirán en piezas de 2 a 3 carbonos entre moléculas. Los productos finales pueden contener de 3 a 7 átomos de carbono que serán utilizadas posteriormente en la glucólisis (triosas fosfato), en la síntesis de aminoácidos (eritrosa 4-fosfato), en la síntesis de ac: nucleicos, NAD, FAD, y CoA. En esta vía se genera también NADPH, esta coenzima se utilizará para la síntesis de ácidos grasos de cadena larga, de colesterol, la hidroxilación de ácidos grasos y esteroides, mantenimiento de la glutatión reducido (GSSG)

en los glóbulos rojos. Gluconeogénesis Es la producción de azúcares a partir de sustancias diferentes a los carbohidratos (lactato, aminoácidos, propionato y glicerol). Esta vía permite tener una fuente alterna de glucosa, remover el lactato (producido por los glóbulos rojos y el tejido muscular) de la sangre, remover el glicerol producido por el tejido adiposo. Esta vía metabólica se activa ante la disminución de la glucosa sanguínea, en el cerdo su activación es el ayuno: cerdo, 24 h, hombre 8 y en el pollo 2 h. En el rumiante es una vía constantemente activa.

La gluconeogénesis se encuentra bajo control hormonal (insulina, glucagon y adrenalina) La dieta metabólica de los rumiantes es la combinación entre los productos de la fermentación y el alimento no fermentado que escapa a la acción de las bacterias ruminales. Los rumiantes son eficientes para realizar la gluconeogénesis y su aparato digestivo se ha adaptado a una falta de azúcar y almidón por lo que la capacidad para el manejo de estos carbohidratos es limitada. Así, los rumiantes absorben la mayoría de su carbono dietario digerido (energía) en forma de ácidos grasos volátiles (AGV). Los AGV son producidos por la fermentación bacteriana de los carbohidratos en el rumen y en menor cantidad en el intestino grueso, pueden contribuir con 70-80% de la energía total que el animal necesita.

Las diferencias metabólicas entre rumiantes y no rumiantes:

I. Diferencia metabólicas entre rumiantes y no rumiantes	Rumiantes	No rumiantes
Glucosa sanguínea	40-60 mg/dL	80-100 mg/dL
Disminuye durante el ayuno (1-2 días)	Disminuye durante el ayuno (1-2 días)	No cambia con el ayuno
No cambia después de comer	Aumenta después de comer	Aumenta después de comer

La gluconeogénesis aumenta después de comer	La gluconeogénesis se inhibe después de comer
Lipogénesis	La fuente principal es el acetato
La fuente principal es la glucosa	No tienen enzimas para la síntesis de AG a partir de glucosa
Hexocinasa hepática	Prácticamente ausente
Presente	Respuesta del cerebro a la hipoglucemia
Incorporación de glucosa sin cambios	Disminuye la incorporación de glucosa
Cuerpos cetónicos	

El cerebro no los utiliza El cerebro los puede utilizar Utilizados por otros tejidos Los rumiantes utilizan la glucosa principalmente para el crecimiento fetal y la producción láctea. La diferencia del metabolismo intermediario de rumiantes y no rumiantes es principalmente las cantidades de carbono que pasan por ciertas vías, ya que hay una muy baja absorción de glucosa y una elevada absorción de acetato, propionato y butirato (AGV). Metabolismo de los ácidos grasos volátiles (AGV) El acetato y butirato absorbidos son las principales fuentes

de energía para oxidación, el acetato es el precursor lipogénico más importante, en tanto el propionato es utilizado para la gluconeogénesis (Figura 1).

RUMEN EPITELIO RUMINAL VENA PORTA (HÍGADO) HÍGADO SANGRE ACETATO (90%) PROPIONATO LACTATO (15%)

Gluconeogénesis

GLUCOSA PROPIONATO (85%) BUTIRATO β -OH butirato Butirato Interconversión β -OH butirato Acetoacetato Figura 1. Destino de los ácidos grasos volátiles en el rumiante

Metabolismo de lípidos Los ácidos grasos (AG) son los componentes principales de los lípidos complejos (triacilgliceroles, fosfolípidos). Los triacilgliceroles son la forma más importante de almacenamiento de energía en los animales. Este tipo de almacenamiento presenta sus ventajas, al oxidarse el C de los AG producen más ATP que cualquier otra forma de C, además, los lípidos están menos hidratados que los polisacáridos, por lo que ocupan menos espacio. Los AG se incorporan a las membranas celulares. El principal órgano de interconversión y metabolismo de lípidos es el hígado. Biosíntesis de ácidos grasos El hígado, el tejido adiposo y la glándula mamaria son los sitios más importantes de biosíntesis de AG. La actividad del tejido adiposo predomina en el rumiante. Los principales sustratos para la síntesis de AG son el acetil-CoA y el NADPH, éstos se generan en la glucólisis, el ciclo de las pentosas y el ciclo de Krebs.

El enzima citrato sintasa convierte al acetil CoA y al OAA en citrato y de esta manera logra cruzar la membrana mitocondrial para salir al citoplasma; el citrato es retransformado en acetil CoA y OAA en el citosol por el enzima ATP-citrato liasa. El oxalato se convierte en malato para regresar a la mitocondria e incorporarse al ciclo de Krebs.

El enzima málica descarboxila al malato en piruvato que puede ser transportado a la mitocondria. Este enzima en el citosol genera NADPH, necesario para la síntesis de AG. Los enzimas para la síntesis de AG están organizados en un complejo multienzimático en los animales. El complejo es llamado ácido graso sintasa que además incluye la proteína transportadora de acilos (PTA o ACP). Sólo hay una reacción en la síntesis de AG que no ocurre en el complejo, ésta es la formación de malonil-CoA a partir de acetil-CoA la cual es catalizada por la acetil-CoA carboxilasa. El complejo ácido graso sintasa cataliza: la unión

entre el acetil-CoA y malonil-CoA, una reacción de condensación, reacciones de reducción, de continuación, de elongación, desaturación.

La síntesis de AG produce principalmente ácido palmítico, que será el sustrato para producir una variedad de AG. En los rumiantes, el acetato es la fuente más importante para la síntesis de AG. Los enzimas ATPcitrato liasa y málica no funcionan. Por esta razón los rumiantes recurren al ciclo de las pentosas, a la oxidación de isocitrato a α -cetoglutarato en el citosol y la desviación isocitrato-oxaloacetato en la mitocondria, para conseguir equivalentes reductores (NAPDH). La primera reacción limitante de la síntesis de AG es la síntesis de malonil-CoA.

El enzima acetil-CoA carboxilasa es estimulado por elevadas concentraciones de citrato y altas concentraciones de ATP. Por el contrario es controlada por mecanismos de fosforilación y desfosforilación. El enzima fosforilado es menos activo. La insulina promueve la desfosforilación y el glucagon la fosforilación. Oxidación de los ácidos grasos Cuando el aporte de energía de la dieta es insuficiente, el animal responde con la señal hormonal, que se transmite al tejido adiposo por medio de la liberación de adrenalina, glucagon u otras hormonas. Éstas se unen a la membrana de la célula adiposa y estimulan la síntesis del quien activará a una proteína quinasa que fosforila y activa a la triglicérido lipasa.

Los triglicéridos se hidrolizan a diglicéridos, liberando un ácido graso del carbono 1 ó 3 del glicerol. Los diglicéridos y los monoglicéridos son hidrolizados rápidamente para producir ácidos grasos y glicerol.

El ácido graso no esterificado sale a la sangre y se une a la albúmina para ser transportado a otros tejidos, y el glicerol será utilizado por el hígado para la producción de glucosa. Los AG se oxidan en el carbono β , de ahí el nombre de β -oxidación y se degradan a ácido acético y un ácido graso con dos carbonos menos: La β -oxidación inicia con una reacción de deshidrogenación (acil-CoA deshidrogenasa), utilizando a FAD como coenzima. El producto de esta reacción es un enoil-CoA y. El enoil-Coa es hidratado por la enoil-CoA hidrasa, se produce un hidroxiacil-CoA. El grupo hidroxilo de este compuesto es oxidado por y la hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, se produce β -cetoacil-CoA y NADH. El último

paso es catalizado por una tiolasa, produciendo acetil-CoA y un acil-CoA, con dos carbonos menos que el sustrato inicial.

Estos pasos se repiten hasta que en la última secuencia de reacciones el butiril-CoA es degradado a dos acetil-CoA. En los rumiantes, la oxidación de AG de cadena impar puede representar tanto como el 25% de sus requerimientos de energía. La oxidación de un AG de

17 carbonos darían por resultado 7 acetil-CoA y un propionil-CoA. El propionil-CoA es también un producto de la degradación de valina e isoleucina. El propionil-CoA es convertido en succinil-CoA y será utilizado en el ciclo de Krebs.

Metabolismo de proteínas

Las proteínas funcionan como enzimas, para formar estructuras, pero además los aminoácidos pueden utilizarse como fuente de energía o como sustratos para otras rutas biosintéticas. En los animales superiores, los aminoácidos provienen de la proteína de la dieta o por recambio metabólico de proteína endógena. El exceso de aminoácidos se degrada parcialmente para dejar esqueletos de carbono para biosíntesis o se degradan totalmente para producir energía. Los aminoácidos son catabolizados a través de la remoción del nitrógeno (N), a través de dos rutas principales: la transaminación y la desaminación oxidativa.

En la transaminación, un aminoácido dona su grupo amino al α -cetoglutarato (ciclo de Krebs) se forma un α -cetoácido y glutamato, el coenzima utilizado es principalmente el piridoxal fosfato. Esta reacción es reversible y se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos, especialmente: cerebro, corazón, riñón, hígado. Sólo la lisina, treonina, prolina e hidroxiprolina no sufren transaminación. La regeneración del α -cetoglutarato se consigue mediante la desaminación oxidativa del glutamato catalizada por la glutamato deshidrogenasa unida al NAD. El amoníaco resultante de la desaminación de a.a. se transforma en urea en el hígado para destoxificarlo. En muchos órganos (cerebro, intestino, músculo esquelético), la glutamina es el transportador del exceso de N. En el músculo esquelético existe el ciclo glucosa-alanina para transportar el amoníaco al hígado bajo la forma de alanina. La formación de urea involucra una serie de pasos de la ornitina en arginina. La urea se forma a partir de la arginina.

El ciclo de la urea utiliza cinco enzimas: argininosuccinato sintasa, arginasa, arginosuccinato liasa (los tres se encuentran en el citosol), ornitina transcarbamoilasa y carbamoil fosfato sintasa (presentes en la mitocondria). El amonio libre formado en la desaminación oxidativa del glutamato se convierte en carbamoil fosfato, reacción catalizada por la carbamoil fosfato sintetasa I y que requiere dos ATP. El carbamoil fosfato transfiere su grupo amino a la ornitina y forma citrulina. Ésta debe transportarse a través de la membrana mitocondrial al citosol, donde se formará la urea. En cada vuelta del ciclo de la urea se eliminan dos N, uno que se origina de la desaminación oxidativa del glutamato y el otro del aspartato.

Como él se hidroliza, se necesitan 4 fosfatos de alta energía para formar una molécula de urea. El fumarato es el vínculo entre el ciclo de la urea y el de Krebs. Después de la desaminación, el esqueleto de carbono de los aminoácidos puede ser utilizado para la producción de energía. El catabolismo de los aminoácidos involucra su conversión a intermediarios en el ciclo de Krebs, su conversión a piruvato o a acetyl-CoA. Este último puede oxidarse en el ciclo de Krebs o puede convertirse en acetoacetato y lípidos. Los aminoácidos que forman acetoacetato son cetogénicos, ya que no pueden convertirse en glucosa. Los aminoácidos que forman α -cetoglutarato o ácidos dicarboxílicos de cuatro carbonos estimulan el funcionamiento del ciclo de Krebs y son considerados glucogénicos. A continuación se presenta algunos productos derivados de los aminoácidos.

Productos derivados de los aminoácidos

Aminoácido	Producto	Función
Histidina	Histamina Carnosina (β -alanilhistidina) y anserina (gpo.)	

Vasodilatador	Amortiguadores intracelulares en el músculo	Tirosina	Melanina
Catecolaminas	Hormonas tiroideas	Pigmento	Neurotransmisores
Metabolismo	Triptofano	NAD (P)	Serotonina
Melatonina	Coenzima	Neurotransmisor	Hormona
Ornitina	Esperimina, espermidina y putrescina	Estabilizadores de estructuras polianiónicas (DNA)	

Conclusión El metabolismo implica toda una serie de complicados procesos bioquímicos controlados que ocurren en las células de los animales para mantenerlos vivos. Para tener el metabolismo adecuado, los animales dependen en gran medida de los nutrimentos que adquieren vía la ración, que debe ser lo más adecuada posible para mantener el estado de salud de los animales y alcanzar las producciones deseadas.

En el caso de los rumiantes el reto está en alimentar adecuadamente a la microflora ruminal y lograr su aprovechamiento en la alimentación del animal.

4.4. Regulación del metabolismo en su conjunto.

El metabolismo debe estar estrictamente regulado y coordinado para atender a las necesidades de la célula en diferentes situaciones. Para el ser humano, así como para otros muchos organismos, los alimentos representan la fuente que puede cubrir las necesidades energéticas inmediatas, a la vez que transformarse en una reserva de nutrientes y energía que las células de los diferentes tejidos puedan utilizar en periodos de ayuno o restricción de aporte exógeno de nutrientes.

El metabolismo, definido como el conjunto de reacciones que proporciona un aporte continuo de sustratos para el mantenimiento de la vida, incluye procesos catabólicos y anabólicos. En las rutas catabólicas se libera energía, parte de la cual se transforma en trifosfato de adenosina (ATP) y se recoge en nucleótidos reducidos (NADH, NADPH y FADH₂).

Las reacciones anabólicas necesitan un aporte energético que usualmente lo proporciona la hidrólisis del ATP, molécula que es transportadora universal de energía metabólica y que también es el poder reductor necesario, suministrado por los nucleótidos reducidos. Tanto las rutas catabólicas como las anabólicas se suceden en tres niveles.

En el nivel 1, se produce la interconversión entre las macromoléculas complejas (proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y lípidos) y las moléculas sencillas, monoméricas (aminoácidos, nucleótidos, azúcares, ácidos grasos y glicerol). En el nivel 2, tiene lugar la interconversión de los monómeros y compuestos orgánicos más sencillos (piruvato y acetilCoA). Finalmente, en el nivel 3, se lleva a cabo la degradación de estos intermediarios metabólicos a compuestos inorgánicos (CO₂, H₂O y NH₃,) o la utilización de estos precursores para la síntesis de las diferentes biomoléculas. Los organismos vivos deben coordinar estas vías metabólicas para sobrevivir en etapas deficitarias y en aquellas otras en las que la disponibilidad de energía excede las necesidades inmediatas de la misma.

Entre los principales factores que controlan el flujo a través de las vías metabólicas se incluyen:

- a) disponibilidad de sustratos.
- b) regulación de la actividad enzimática (alostérica y/o por modificación covalente).
- c) regulación de la concentración de moléculas enzimáticas activas.

Las variaciones en estos parámetros están, a menudo, ligadas a la presencia en el torrente circulatorio de hormonas que constituyen una señal que simultáneamente detectan células distribuidas en órganos y tejidos diversos y que en definitiva dirigen la integración metabólica del organismo completo.

Cada tejido tiene un perfil metabólico característico. Cada tejido y órgano del cuerpo humano desempeña una función específica, para la cual ha desarrollado una anatomía y las actividades metabólicas acordes con dicha función. De entre ellos, el hígado, por su destacada función en la homeostasis del organismo, puede llevar a cabo la más extensa red de reacciones metabólicas.

– El cerebro tiene como función principal la transmisión de los impulsos nerviosos mediante un mecanismo que necesita el continuo aporte de ATP que obtiene, a partir de la glucosa (en condiciones normales) o de los cuerpos cetónicos (en situaciones como la inanición), siempre que el suministro de oxígeno sea el adecuado. El tejido adiposo está constituido por células (adipocitos) especializadas en la reesterificación de los ácidos grasos (que almacenan como triacilgliceroles en el citosol) y en la movilización de estos lípidos para satisfacer la demanda energética de las células de otros órganos y tejidos. Por tanto, los adipocitos son células metabólicamente muy activas que conservan los ácidos grasos y los liberan como fuente energética respondiendo con rapidez a distintos estímulos hormonales en coordinación metabólica con el hígado, el músculo esquelético y el corazón.

El tejido muscular esquelético actúa transformando la energía química (en forma de ATP) en energía mecánica que permite a sus células realizar trabajo y desarrollar movimiento. Su

característica metabólica más importante es la de estar muy especializado en la generación de ATP como fuente inmediata de energía a partir de creatina fosfato, glucosa, glucógeno, ácidos grasos y cuerpos cetónicos, según su tipo y grado de actividad. El hígado es la central metabólica del organismo. Regula los niveles de metabolitos en el plasma, para asegurar el adecuado suministro de los mismos al cerebro, músculo y otros órganos periféricos.

La organización estructural del parénquima hepático y los elementos vasculares de este órgano, son los más idóneos para llevar a cabo esta función. Todos los nutrientes absorbidos en el intestino (a excepción de los ácidos grasos), se liberan en la vena porta que drena directamente en el hígado, órgano que actúa así, como un “vigilante” interpuesto entre el tubo digestivo y el resto del organismo para controlar y distribuir tales nutrientes. Es especialmente importante, la función del hígado como "regulador de la glucemia". Aunque sensible a distintas hormonas, la concentración de glucosa en plasma, es en sí, el verdadero sensor que alerta al hígado del estado metabólico del organismo.

Dos proteínas hepáticas intervienen en este proceso: la proteína transportadora de glucosa GluT2 y la glucocinasa, proteína enzimática que cataliza la fosforilación de la glucosa en el hepatocito. El suministro de glucosa hepática al torrente sanguíneo e indirectamente a los tejidos extrahepáticos está asegurado por la actividad glucosa 6 fosfato fosfatasa, ligada al retículo endoplasmático de los hepatocitos. Además, el hígado contiene una importante reserva de glucosa en forma de glucógeno y lleva a cabo la ruta de la gluconeogénesis al biosintetizar glucosa a partir de precursores no glucídicos (piruvato, lactato, glicerol y ciertos aminoácidos). “Ciclo alimentación-ayuno” La complejidad de los mecanismos que regulan el metabolismo energético en los mamíferos permite a los mismos responder con eficacia a los cambios en sus demandas energéticas, integrando el metabolismo especializado de los distintos órganos y tejidos en el conjunto del organismo.

Ya se ha citado la función de los alimentos como fuente de energía, pero como la ingesta en el ser humano no es continua, la utilización de los mismos y la movilización de las reservas endógenas se desplazan claramente durante las pocas horas que transcurren entre las comidas cerrando un ciclo denominado de alimentación-ayuno, en el que se diferencian tres etapas: estado postabsortivo después de una comida; ayuno nocturno y estado de realimentación (primera ingesta).

En todas ellas, el metabolismo energético del organismo, está integrado y regulado con el fin principal de mantener la glucemia relativamente constante. La estrategia metabólica consiste en almacenar calorías cuando los nutrientes están disponibles y movilizar las reservas cuando no los hay. El hígado, actúa como un interruptor que desvía el metabolismo hacia uno u otro perfil, utilizando para ello los distintos mecanismos reguladores que ya se han mencionado. En el hígado de un organismo bien nutrido se favorece la degradación oxidativa de la glucosa (glucolisis), la síntesis de glucógeno (glucogenosíntesis) y la de los triacilgliceroles (lipogénesis). Sin embargo, el perfil metabólico de este órgano en un estado de ayuno es bastante diferente: se activa la degradación de glucógeno (glucogenólisis), la síntesis de glucosa a partir de precursores endógenos (gluconeogénesis), la síntesis de cuerpos cetónicos (cetogénesis) y la degradación de proteínas (proteólisis).

4.5 Generalidades de la integración metabólica.

A lo largo de los diferentes temas se han ido estudiando las rutas metabólicas que sirven para satisfacer las necesidades de materia y energía del organismo. En esta complicada maraña de reacciones químicas se analizaron, de manera parcializada, algunos de los controles que se ejercen sobre las mismas. Sin embargo, el estudio individualizado de reacciones y rutas en los capítulos previos, puede producir la impresión errónea de que cada reacción o ruta funciona con independencia de las demás; más bien todo lo contrario. Debe quedar claro, que ciertamente cada una de las vías tiene una regulación propia, pero existe una estrecha interrelación entre ellas, y la actividad de todas se halla integrada en el metabolismo corporal. Aunque los procedimientos de control resulten complejos, todos ellos suelen responder a unas estrategias comunes que, ajustadas siempre al principio de economía celular, permiten que con pocas variantes puedan ser aplicados a todas las rutas metabólicas. La regulación de los procesos metabólicos es necesaria para equilibrar el aporte de materia y energía en los diversos momentos de la vida celular. La presencia de gran cantidad de nutrientes, activará rutas de aprovechamiento de los mismos; mientras que en periodos de carencia, la célula utilizará las reservas almacenadas anteriormente. En los seres vivos, las rutas sintéticas y degradativas para los mismos metabolitos coexisten, y, además, están diseñadas para que funcionen en sentido unidireccional, tener ambas trabajando al mismo tiempo supone un despilfarro energético sin sentido. Para evitarlo, se ha de realizar

una integración que decida en cada momento el sentido más conveniente en el que ha de funcionar el metabolismo.

4.6 Niveles de regulación

La regulación metabólica puede ejercerse a varios niveles o escalas:

- a) A nivel molecular: mediante el control de las moléculas que participan en las reacciones metabólicas; las más importantes son las enzimas, y sobre ellas se incidirá más adelante.
- b) A nivel celular: en las células eucariotas, la existencia de compartimentos u orgánulos subcelulares determina muchas pautas de actividad metabólica. Algunas rutas metabólicas están circunscritas a un compartimento, mientras que otras pueden desarrollarse en varios compartimentos; incluso dos reacciones idénticas, integradas en vías metabólicas diferentes, son catalizadas por enzimas cuya cinética y regulación es diferente.
- c) A nivel corporal: en el caso de los organismos superiores pluricelulares, como el ser humano, se alcanza el nivel más alto de regulación ya que al estar formados por una enorme cantidad de células, es imprescindible la existencia de sistemas de integración, que por un lado permitan la realización de funciones especializadas en diferentes grupos celulares, pero que al mismo tiempo, permitan la acción concertada de células, órganos y aparatos o sistemas. Los principales sistemas de integración pluricelular son dos, el hormonal y el nervioso. Las señales hormonales y nerviosas coordinan el metabolismo entre órganos que están alejados unos de otros.

Señalar por último, que las regulaciones pueden catalogarse según su velocidad de actuación en rápidas (algunos segundos o minutos) o lentas (tardan algunas horas o días).

4.7 Mecanismos de regulación metabólica a nivel molecular

Ciertas vías metabólicas son comunes a todas las células de un organismo, son las rutas centrales del metabolismo (como la glucólisis). Pero en un organismo, complejo, hay tejidos y órganos con funciones especializadas. Sus requerimientos energéticos y sus recursos metabólicos difieren de unos a otros, y por lo tanto, contarán con rutas metabólicas propias. Sin embargo, los mecanismos de regulación son similares en ambos tipos, generales

o particulares. Los sistemas de regulación a nivel enzimático pueden clasificarse en dos tipos de regulación:

Rápidas y lentas, en función del tiempo que tardan en cambiar la velocidad de una reacción o de una ruta metabólica. Las regulaciones rápidas actúan sobre la actividad de la enzima y no sobre su concentración, distinguiéndose dos modelos:

1) Interacciones alostéricas o modificaciones no covalentes. Las enzimas reguladoras o

Alostéricas se sitúan en etapas claves de las rutas metabólicas, de tal manera que controlando su actividad se regula la velocidad de toda la ruta. Normalmente estas etapas clave corresponden a las primeras reacciones irreversibles de la ruta. Por medio de moduladores o efectores alostéricos estas enzimas identifican diferentes señales e integran esa información modificando su estado de actividad. Un caso particular de regulación alostérica lo constituye la polimerización de subunidades idénticas o distintas (inactivas), bajo el efecto de moduladores o ligandos, para formar grandes agregados enzimáticos activos.

2) Modificaciones covalentes. Muchas enzimas reguladoras, además de las interacciones alostéricas, están controladas por modificación covalente. La modificación consiste en una reacción catalizada por otra enzima u otras enzimas. La adición o separación de un grupo funcional a la enzima cambia su estado de actividad. Normalmente el grupo suele ser un fosfato, y el ciclo fosforilación-defosforilación sobre un aminoácido de una proteína (habitualmente serina o treonina) modifica sus propiedades, en particular en lo que se refiere a su actividad catalítica. Las modificaciones covalentes constituyen el punto final de una cascada de amplificación, tal y como se estudiará más adelante, que puede conectar o interrumpir una vía metabólica por una señal informativa. Las regulaciones enzimáticas lentas, modifican las concentraciones de enzimas por aumento (inducción) o disminución (represión) de la síntesis proteica, o bien por aumento o disminución de la degradación de las enzimas. Los niveles enzimáticos están sometidos normalmente a control hormonal.

4.8 Patrones metabólicos de distintos órganos

Cada órgano o tejido del cuerpo presenta unas funciones específicas, que determinan el tipo de patrón o perfil metabólico que utilizará. Así, el tejido nervioso, el muscular, el adiposo o el hígado son órganos importantes que utilizan criterios distintos a la hora de satisfacer sus necesidades energéticas. Por otro lado, hay que añadir que existen dos grandes estados del organismo, saciedad y ayuno, que van a sesgar el perfil metabólico de cada órgano, adaptándolo a cada una de las dos situaciones. Para lograr esa interrelación entre unos y otros órganos, se utilizará el control hormonal y nervioso. Se describen a continuación, los patrones metabólicos de algunos de los órganos más relevantes.

4.9 Metabolismo del hígado.

El hígado es el órgano central de procesamiento y reparto de los nutrientes al resto de los tejidos del organismo; estos tejidos se denominan de forma genérica tejidos extrahepáticos o periféricos. La actividad metabólica del hígado es esencial para suministrar combustible al cerebro, al músculo y al resto de los tejidos del cuerpo.

La mayoría de los nutrientes absorbidos por el intestino pasan a la sangre y son captados por los hepatocitos. Las clases y cantidades de nutrientes que llegan al hígado son muy variables dependiendo del tipo de dieta y la cantidad de ingesta que se realice. El hígado procesa estas moléculas, convirtiéndolas en compuestos utilizables por el resto de las células, liberándolos a sangre y regulando de esta forma el nivel de muchos metabolitos en la corriente sanguínea.

Según el predominio de unos u otros nutrientes presentes en la dieta el hígado puede modificar rápida y sencillamente su perfil metabólico. Si se analiza el metabolismo de los glúcidos, el hígado puede retener grandes cantidades de glucosa en forma de glucógeno, pudiendo llegar a almacenar hasta 400 Kcal en forma polimérica. En caso de sobreabundancia por ingesta elevada, y cuando las reservas glucídicas están completas, el hepatocito degrada la glucosa a acetil-CoA para formar ácidos grasos y desviarla hacia los depósitos lipídicos. En caso de caída de la glucemia, la degradación del glucógeno almacenado y la gluconeogénesis con lactato y alanina del músculo, glicerol del tejido adiposo, y aminoácidos glucogénicos, le capacitan para formar y liberar glucosa a la sangre.

Cuando los combustibles son abundantes, el hígado esterifica los ácidos grasos procedentes de la dieta y los libera a sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad. En los adipocitos, estas lipoproteínas se convierten en el principal suministrador de ácidos grasos para sintetizar triacilgliceroles. En situación de ayuno, convierte los ácidos grasos en cuerpos cetónicos que exporta para suministrar combustible a los tejidos periféricos. La discriminación entre ambos caminos, sintético o degradativo, es capaz de realizarla por la localización de los ácidos grasos. En situación de abundancia, se bloquea la entrada de los ácidos grasos a la mitocondria, permaneciendo en el citoplasma donde se esterifican y se envían al tejido adiposo para su almacenamiento. En el caso de carencia de combustible los ácidos grasos que salen de los adipocitos, en el hígado son convertidos en cuerpos cetónicos y éstos se distribuyen como metabolitos combustibles.

Los aminoácidos pueden ser utilizados en condiciones de abundancia para la síntesis proteica hepática, ya que en el hígado el recambio proteico es extraordinariamente elevado; o bien pueden ser exportados para sostener la síntesis proteica de otros órganos. Los aminoácidos excedentes del recambio proteico, se oxidan a acetil-CoA y son desviados a depósitos lipídicos.

Para sus necesidades energéticas el hígado utiliza preferentemente cetoácidos procedentes de la degradación de aminoácidos, ya que la glucólisis se usa como vía para obtener precursores biosintéticos, y los cuerpos cetónicos no pueden ser utilizados por carecer de enzima que degrade el acetoacetato. En resumen, su función es la de organizar el reparto de nutrientes, balanceando las fluctuaciones metabólicas que se producen por la entrada intermitente de alimentos.

4.10 Metabolismo del cerebro

La glucosa es prácticamente el único combustible utilizado por el cerebro humano, excepto durante el ayuno prolongado. Al carecer de sistema de almacenamiento, este órgano necesita un suministro continuo de glucosa. Cuando la glucemia está en valores normales de 4,7 mM (85 mg/dl) en el cerebro se mide 1 mM, si el nivel de glucosa en sangre desciende, por debajo de un nivel crítico, el proceso de la glucólisis empieza a enlentecerse. En esta situación pueden producirse cambios en el funcionamiento cerebral, con el peligro que conlleva no sólo para el cerebro sino para todo el organismo.

El cerebro consume unos 120 gramos de glucosa al día lo que supone unas 420 Kcal. En estado de reposo prácticamente el 60 % de la glucosa utilizada por todo el organismo se oxida totalmente en las neuronas. Esta degradación oxidativa lleva aparejada un elevado consumo de oxígeno, lo que en reposo supone aproximadamente un 20 % del total gastado por el organismo. Durante el ayuno prolongado, los cuerpos cetónicos (acetato y 3-hidroxibutirato), sintetizados en el hígado, reemplazan en parte a la glucosa como combustibles cerebrales. La degradación del acetoacetato proporciona dos moléculas de acetyl-CoA, que penetran en el ciclo del ácido cítrico rindiendo energía. Los ácidos grasos no pueden ser utilizados porque al ir unidos en plasma a la albúmina no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, en su sustitución se utilizan los cuerpos cetónicos. Este cambio en el combustible mayoritario de las neuronas permite reducir al mínimo la destrucción de proteínas durante el ayuno.

4.11 Metabolismo del músculo y tejido adiposo

La función básica del músculo esquelético es la contracción, y para poder realizarla todo su metabolismo está dirigido a la obtención de ATP. Como la actividad muscular es intermitente, las necesidades de ATP no son siempre las mismas y el perfil metabólico presentará variaciones según las exigencias energéticas del momento.

Los principales combustibles del músculo son glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos. El músculo difiere del cerebro en que posee una gran capacidad de almacenamiento de glucógeno, de hecho las 3/4 partes de las reservas de glucógeno del organismo están en el músculo. Este depósito glucídico puede movilizarse para dar glucosa-6-fosfato y satisfacer las necesidades metabólicas. A diferencia del hepatocito, la fibra muscular carece de glucosa-6-fosfatasa, y, por lo tanto, no puede liberar glucosa a la sangre, la retiene y oxida, sirviéndole como el mejor combustible para sus estallidos de actividad. En el músculo esquelético en contracción activa, la velocidad de la glucólisis es mucho mayor que la del ácido cítrico, por lo que el piruvato se reduce a lactato (fermentación láctica), que fluye hacia el hígado (ciclo de Cori) donde se convierte en glucosa, logrando así desviar parte de la carga metabólica del músculo al hígado.

Cuando el músculo está en reposo, su actividad metabólica es muy distinta, su principal combustible son los ácidos grasos provenientes del tejido adiposo y los cuerpos cetónicos, ambos se oxidan a acetil-CoA y proporcionan energía. El músculo cardíaco, a diferencia del esquelético está activo continuamente, además, carece de depósitos energéticos y depende constantemente del suministro de glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos de la sangre. En este tipo de células, los cuerpos cetónicos son utilizados preferentemente a la glucosa. Su metabolismo es aerobio de forma permanente, para lo que dispone de un número de mitocondrias mucho mayor que en el músculo esquelético, y por la misma razón también es mucho más dependiente del suministro de oxígeno desde la sangre.

Tejido adiposo

El tejido adiposo está formado por las células adiposas o adipocitos, de amplia distribución en el organismo. Son células metabólicamente muy activas, que juntamente con los tejidos descritos realizan una regulación metabólica integrada de todo el organismo. La mayor parte de las reservas almacenadas en estas células son triacilgliceroles y constituyen un enorme depósito de combustible metabólico. El 15 % de la masa de un individuo adulto es tejido adiposo, lo que en un hombre de unos 70 Kg, supone un contenido energético de unas 140.000 Kcal.

El tejido adiposo tiene un metabolismo oxidativo y satisface sus necesidades energéticas oxidando glucosa y ácidos grasos. Pero su función específica es la esterificación de los ácidos grasos para formar triacilgliceroles (lipogénesis), y su hidrólisis liberando ácidos grasos (lipolisis).

La síntesis de ácidos grasos se realiza en el hígado, en el tejido adiposo se realiza la condensación de estas moléculas lipídicas, por lo que la biosíntesis se reduce a la activación de estos ácidos grasos y su unión con el glicerol. El glicerol-3-fosfato es un intermediario clave que procede de un metabolito glucolítico, por este motivo las células adiposas necesitan glucosa para poder sintetizar triacilgliceroles.

Los triacilgliceroles están hidrolizándose y resintetizándose continuamente; si el nivel de glucosa es alto hay abundancia de glicerol-3-fosfato y la mayoría de los ácidos grasos se reesterifican de nuevo, pero si la cantidad de glucosa presente es escasa, habrá carencia de glicerol-3-fosfato, y los ácidos grasos no se esterifican y salen libres a sangre. De este modo, el nivel de glucosa en las células adiposas es el principal factor que determina la liberación o

no de los ácidos grasos a plasma. Existe, además, una regulación hormonal, ya que la enzima que cataliza la separación del primer ácido graso es una lipasa sometida a un estrecho control.

Fuentes:

- Burns Ralph, "Fundamentos de Química", Segunda edición, Editorial: Prentice Hall, México, 1996, 710 P.p.
- Murray, R., Darylk, Granner, Meyer, P, & Rotewell, V., (1994) Bioquímica de Harper 22° Ed. Editorial El Manual Moderno. México
- Lehninger, A., (1981) "Bioquímica" Ediciones Omega. Barcelona
- Watson, J., (1978) Biología molecular del gen. Fondo Educativo Interamericano. España.

Bibliografía complementaria:

- Laguna Piña. 2016. BIOQUÍMICA Edit. Interamericana
- UNAM.2018.FACULTAD DE MEDICINA. WEB SITE.
[http://www.facmed.unam.mx/ublicaciones/ampb/numeros/2013/03/REB32\(3\)Sep2013.p df](http://www.facmed.unam.mx/ublicaciones/ampb/numeros/2013/03/REB32(3)Sep2013.p df)
- UNAM. 2018. FACULTAD DE MEDICINA. Revista anual de Bioquímica
<http://bq.facmed.unam.mx/revista-deeducacionbioquimica.html>

- Nature. 2018. Revista científica americana en español. Vol 12
<https://www.scientificamericaespanol/author/nature-mag>