

UNIVERSIDAD DEL SURESTE



BIOQUIMICA II

TRABAJO:
LANZADERAS MITOCONDRIALES

DOCENTE:
MVZ.JOSE MIGUEL CULEBRO

ALUMNO:
DELGADO GONZÀLEZ JOSÈ MANUEL

10/04/2021

LA REACCIÓN ENZIMÁTICA DE LA LACTATO DESHIDROGENASA Y LA RELACIÓN LACTATO/PIRUVATO EN LAS CÉLULAS

La lactato deshidrogenasa es un heterotetrámero que se presenta en 5 isoformas y cuya composición es tejido específica, como en los músculos esquelético y cardiaco, en el hígado, riñón, bazo, sistema nervioso central e incluso en el tejido adiposo^{5,6}.

La LDH es muy activa en la mayoría de los tejidos, por lo que no es sorprendente encontrar que la relación lactato/piruvato sea generalmente mayor a

en el músculo en reposo, de 13:17, pudiendo alcanzar valores de 160:19 en condiciones de ejercicio intenso.

EL LACTATO ES EL PRODUCTO FINAL DE LA GLUCÓLISIS Y SE ENCUENTRA EN EL SISTEMA CIRCULATORIO Y DENTRO DE LAS CÉLULAS

El paradigma que describe al lactato como un compuesto de desecho derivado del metabolismo anaerobio fue prácticamente aceptado en el ámbito científico y clínico, por lo que entró a formar parte de los libros de texto de bioquímica. Es importante hacer notar que la presencia de oxígeno no modifica de manera significativa las concentraciones de lactato, como originalmente se propuso. Por ejemplo, los astrocitos del cerebro humano pueden liberar cerca de 50 micromol min⁻¹ Kg⁻¹ de lactato en estas condiciones¹².

EL LACTATO ES NECESARIO PARA LA REPARACIÓN DE TEJIDOS DAÑADOS

Una de las paradojas más llamativas relacionadas con el metabolismo del lactato fue la efectividad de las soluciones salinas glucosadas complementadas con lactato para reparar tejidos dañados por condiciones de hipoxia, por ejemplo, durante la falla cardíaca¹⁷, un evento vascular cerebral¹⁸ el shock

LAS LANZADERAS INTRACELULARES E INTERCELULARES DE LACTATO

En 1998 Brooks describió la lanzadera mitocondrial de lactato, acoplada a la de malato-aspartato, como uno de los principales mecanismos para dirigir el poder reductor del NADH citosólico al interior de la mitocondria. El piruvato, a través de su transportador, ingresa a la matriz mitocondrial, en donde se descarboxila oxidativamente para entrar al ciclo de Krebs como acetil-CoA, mientras que los electrones del NADH que se produjo en el espacio intermembranal se introducen a la matriz mitocondrial por medio de la lanzadera de aspartato-malato.

LOS ESPERMATOZOIDES, UN EJEMPLO DE TRANSPORTE DE LACTATO A LA MATRIZ MITOCONDRIAL

Para la capacitación de los espermatozoides y su rápido movimiento se requiere de un eficiente aporte energético, en el que la fructosa y el lactato son fundamentales como donadores de energía. La presencia de una lactato deshidrogenasa espermática (LDH-X o LDH-C4) en la matriz mitocondrial permite la producción del NADH en un mecanismo que no requiere de la lanzadera de malato aspartato⁴². De esta manera, con la reducción del piruvato en el citosol, se regenera el NAD⁺ y se potencia la glucólisis, y si a esto se le añade que el transporte de lactato a la matriz mitocondrial genera NADH, el resultado es un incremento en la síntesis de ATP, que permite una mayor tasa de movilidad de los espermatozoides

EL LACTATO COMO UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO Y COMO REGULADOR DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

El papel antiinflamatorio del lactato administrado por vía intravenosa originalmente se explicó por su efecto osmótico y su función como amortiguador del pH. Sin embargo, recientemente se ha descrito al lactato como un regulador de la expresión genética, que al unirse al receptor de 7 segmentos transmembranales GPR81^{5,49,50}, y a través de la vía del AMPc y del receptor de unión al AMPc, inhibe diversas vías inflamatorias⁵¹.

EL LACTATO COMO UN AGENTE TUMOROGÉNICO

El lactato estimula la glutaminólisis oxidativa y promueve el crecimiento de las células tumorales (figura 7), debido a la sobreexpresión del transportador de glutamina (ASCT2) y de la glutaminasa 1 (GLS1)^{1,56}, que se traduce en un aumento en el transporte de la glutamina y el glutamato y su posterior metabolismo. Asimismo, hay un incremento en la actividad de la enzima málica debido a defectos en su regulación⁵⁷. La acidificación del medio circundante es otro de los papeles centrales del lactato durante el desarrollo tumoral, ya que al ser cotransportado junto con protones, las células tumorales lo utilizan para disminuir el pH en casi 2 unidades, con valores entre 7.0 y 5.5^{58,59}. Por otro lado, el transporte de lactato del líquido extracelular al citosol también es importante para el crecimiento de las células tumorales. Aunque se considera que las células cancerosas se especializan en liberar lactato, se ha reportado un alto consumo de lactato en diversos tipos de células tumorales, como las de pulmón que requieren de este metabolito para favorecer su crecimiento y diseminación por los tejidos circundantes³. En ausencia de lactato, las células de tumores de pulmón disminuyen su crecimiento en casi un 80%^{1,35}. En el cáncer de mama, de cuello, de cabeza, el renal, el adrenal, el pancreático, el colorrectal y el ovárico, así como en diversos tipos de melanomas,

hay un alto consumo de lactato⁶⁰. También se ha asociado este metabolito con la vascularización y migración celular en los gliomas y otros tipos de cáncer⁶¹. Recientemente, este vínculo se explicó parcialmente al observarse que el lactato estimula la liberación de los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y de crecimiento transformante (TGF- β 2), las interleucinas proangiogénicas 1 y 8 (IL-1, IL8), el factor de necrosis NF κ β , y el factor inducible de hipoxia 1 (HIF-1 α), siguiendo en todos los casos una relación dosis-respuesta entre la concentración de lactato y la expresión de los factores antes mencionados⁶²⁻⁶⁵. Cuando se inhibe a la LDH con oxamato, disminuye la vascularización⁶⁴. Otra evidencia que vincula a la actividad de la LDH con la angiogénesis se encontró en diversas líneas celulares tumorales en las que la eliminación del gen de la LDH inhibió la migración celular, la angiogénesis y la vascularización⁶⁶⁻⁶⁸, lo que confirma el papel del lactato y la LDH en las funciones metabólicas de las células cancerígenas.