

UNIDAD 2: BIOMOLÉCULAS

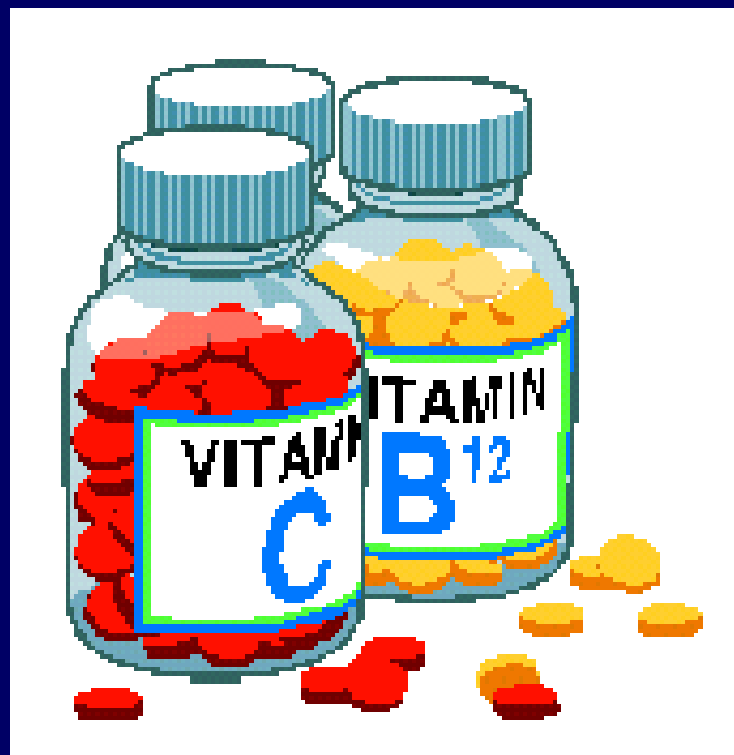


2.6. Vitaminas



2.6. 1 Estructura, Clasificación y funciones





VITAMINAS



VITAMINAS

- Compuestos orgánicos que se requieren en pequeñas cantidades para cumplir diversas funciones bioquímicas.
- En general, no pueden sintetizarse por los organismos y deben provenir de la dieta.
- Su rol más prominente es actuar como cofactores de reacciones enzimáticas.

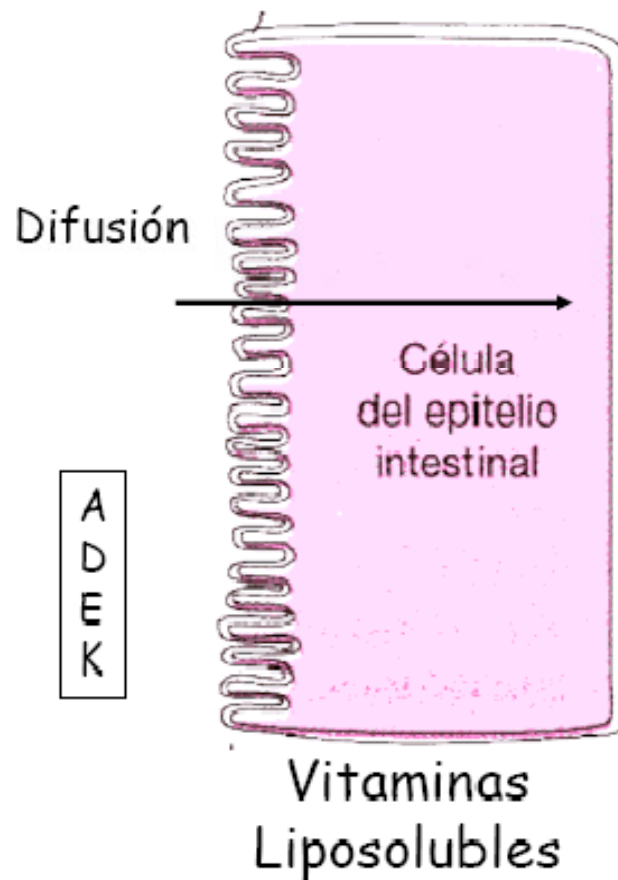
Asignaciones dietéticas recomendadas (RDA)

Nivel de ingestión de nutrientes esenciales adecuados para prevenir la aparición de deficiencia nutricional en al menos el 97 % de la población.

CLASIFICACIÓN

- **Vitaminas hidrosolubles:** se almacenan en pequeña cantidad y su solubilidad permite eliminar rápidamente el exceso
- **Vitaminas liposolubles:** pueden ser almacenadas, lo cual puede causar toxicidad cuando se acumulan en exceso

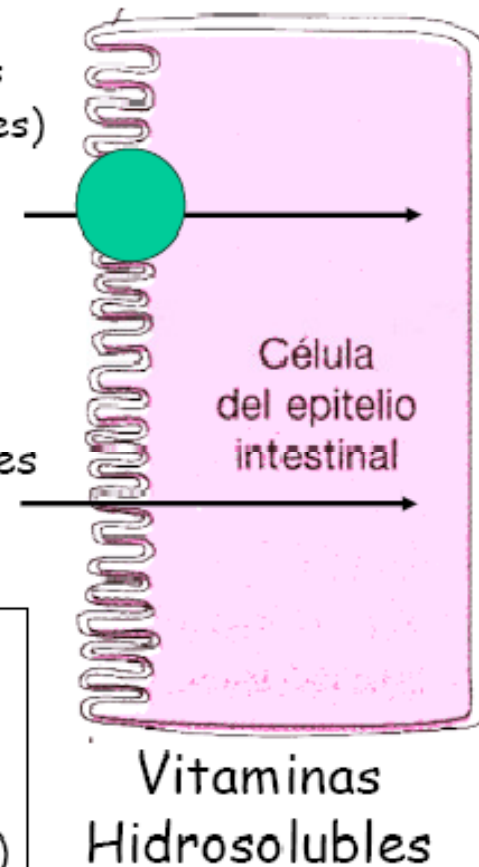
Absorción de vitaminas



Bajas
Concentraciones
(Transportadores)

Altas
Concentraciones
(difusión)

C
B1
B2
B6
B12 (especial)
Niacina
Biotina
Acido fólico



VITAMINAS HIDROSOLUBLES

- Vitamina C - ácido ascórbico
- Complejo B
 - Vitamina B₁ - Tiamina
 - Vitamina B₂ - Riboflavina
 - Vitamina B₃ - Niacina
 - Vitamina B₅ - AcidoPantoténico
 - Vitamina B₆ - Piridoxal
 - Vitamina B_{7 y 8} - Biotina
 - Vit. B₁₂ - Cobalamina
 - Acido Fólico

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

- Vitamina A - retinol
- Vitamina D₃ - calcitriol
- Vitamina E - α -tocoferol
- Vitamina K – menaquinona

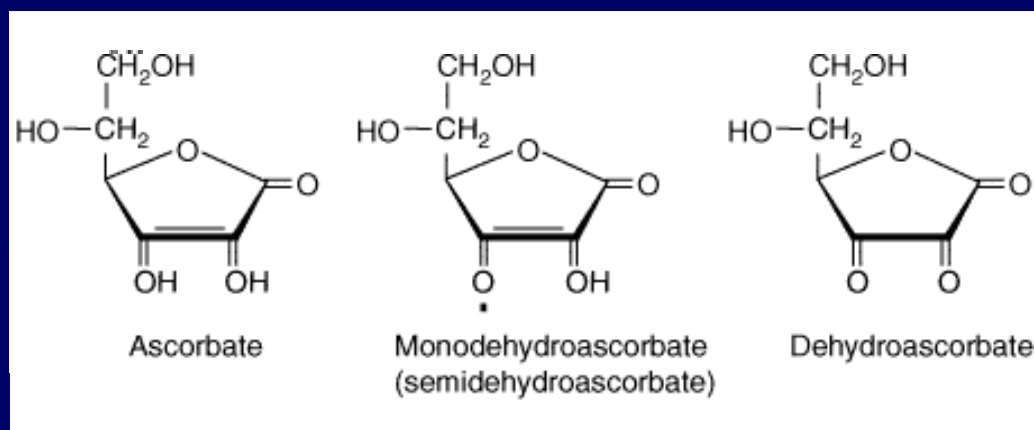
Solo se absorben bien cuando la absorción de los lípidos es normal. Se transportan por la sangre unidas a lipoproteínas. Si se consume vitamina A o D en exceso puede haber toxicidad.

Vitaminas

Hidrosolubles

Vitamina C

Ácido L-ascórbico



Los humanos y otros primates han perdido la capacidad de sintetizar vitamina C.

Está presente en cítricos, papas, brócoli, espinaca, frutillas, tomates, morrones.

La vitamina C fue aislada en 1928.

En 1932 Szent-Gyorgyi demostró que es el agente anti-escorbuto.

En 1934 Haworth logró sintetizarla artificialmente. En 1934 Roche comenzó a vender Redoxon.

En 1937 Haworth obtuvo el Nobel de química por su trabajo en la estructura del ácido ascórbico, y Szent-Gyorgyi obtuvo el Nobel de fisiología y medicina por la dilucidación de sus funciones biológicas.

RDA: 75-90 mg/día

UL: 2 g/día

Algunos científicos, entre otros Linus Pauling, argumentan que mega dosis de vitamina C son buenas para la salud. Esto es una pregunta abierta hoy en día.

Procesos en los que interviene la Vitamina C

- Antioxidante hidrosoluble. Reacciona con radicales libres y oxidantes.
- Síntesis de colágeno. Cofactor de la prolina hidroxilasa y de la lisina hidroxilasa que participan en la formación del colágeno.
- Degradación de tirosina.
- Síntesis de adrenalina a partir de tirosina.
- Formación de sales biliares.
- Síntesis de hormonas esteroideas.
- Absorción de hierro. Reduce el Fe(III).

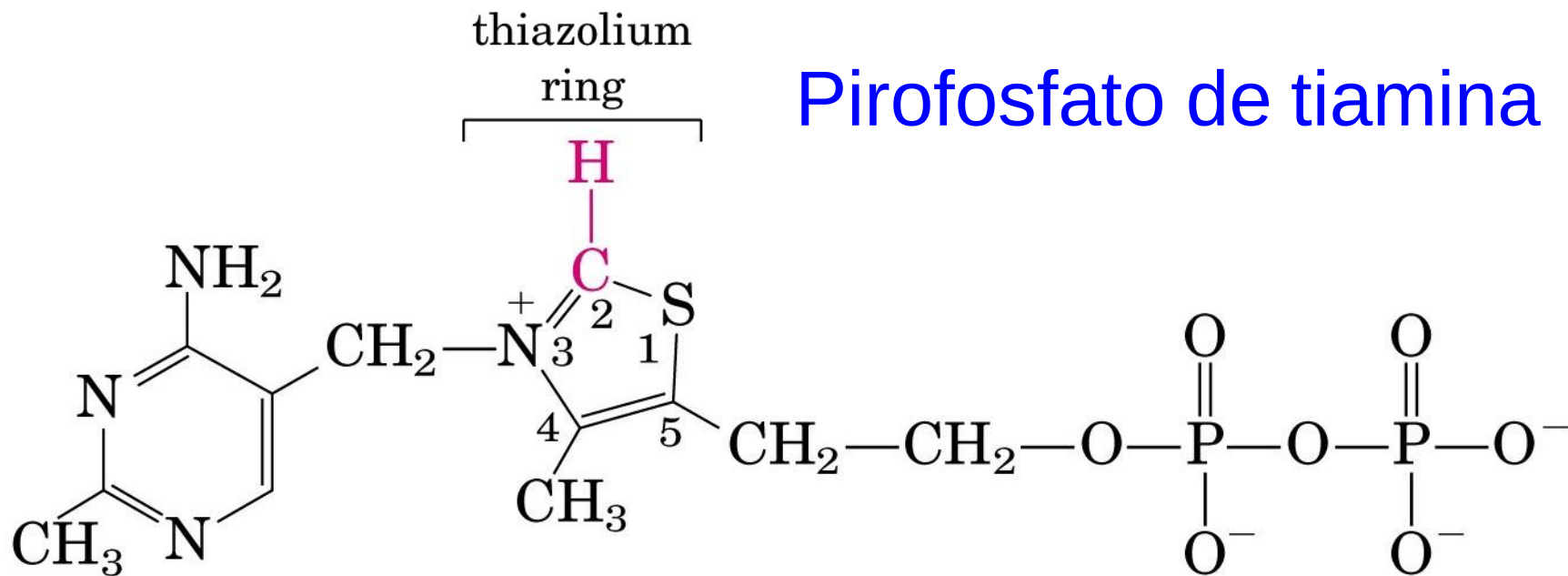
Escorbuto

- Causado por deficiencia de vitamina C.
- Hay un debilitamiento de los capilares que causa hemorragias, problemas de encías y pérdida de piezas dentales. Hay infecciones, problemas articulares, anemia, debilidad, alteraciones anímicas y hasta la muerte.
- Era un serio problema en la época de las grandes expediciones marítimas. Por ejemplo, más de la mitad de la tripulación de Vasco da Gama murió en el primer viaje alrededor del Cabo de Buena Esperanza (1497-1499).
- En 1747 el médico escocés James Lind trató marineros con limones y naranjas, en el primer experimento controlado con sujetos humanos de la historia de la medicina. Lind eligió 12 marineros con escorbuto, a unos les dio cítricos, a otros vinagre u otros tratamientos.
- En 1795 la marina británica comenzó a distribuir limas en los barcos. A causa de esto, a los marineros ingleses se les conoce como “limeys”.
- El escorbuto fue la primera enfermedad en ser asociada a una deficiencia en la dieta.

Vitamina B₁

Tiamina

Presente en granos, cerdo, leguminosas, semillas y frutos secos



RDA: 1.2 mg/día

Reacciones dependientes de pirofosfato de tiamina

El pirofosfato de tiamina es cofactor de:

- piruvato y α -cetoglutarato deshidrogenasa
- deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada (metabolismo de Leu, Ile y Val)
- transcetolasa (vía de las pentosas).

Reacciones TPP-dependientes

Enlace roto

Enzyme	Pathway(s)	Ruta ₁	Bond cleaved	Bond formed
Pyruvate decarboxylase	Ethanol fermentation		$\begin{array}{c} \text{O} \quad \quad \text{O} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{C} \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{O}^- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C} \\ \quad \diagdown \\ \quad \text{H} \end{array}$
Pyruvate dehydrogenase α -Ketoglutarate dehydrogenase	Synthesis of acetyl-CoA Citric acid cycle	}	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \quad \text{O} \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{R}^2-\text{C}-\text{C} \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{O}^- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^2-\text{C} \\ \quad \diagdown \\ \quad \text{S-CoA} \end{array}$
Transketolase	Carbon-assimilation reactions Pentose phosphate pathway	}	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{C}-\text{R}^4 \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \parallel \quad \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{C}-\text{R}^5 \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{H} \end{array}$

La deficiencia severa de tiamina en la dieta compromete la capacidad de generar energía de las células provocando graves problemas neurológicos y cardíacos.

Esta enfermedad conocida como **beriberi** se caracteriza por causar atrofia, debilidad muscular, edemas y trastornos cardíacos.

Presenta elevada incidencia en regiones donde la dieta se basa en arroz descascarillado, que tiene un contenido muy bajo de tiamina.

Vitamina B₂

Riboflavina

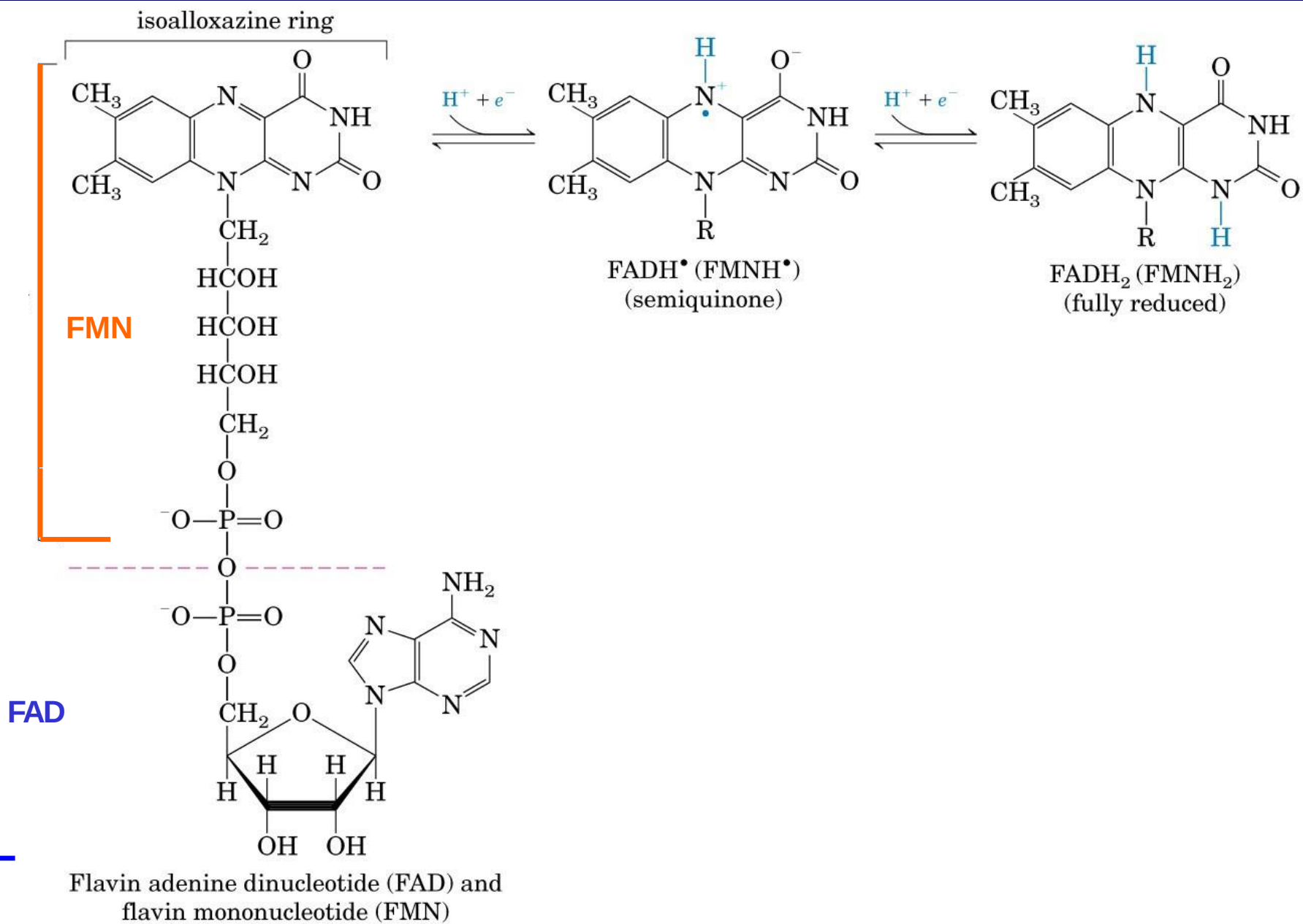
**Flavín adenín dinucleótido (FAD) o flavín
mononucleótido (FMN)**

grupo prostético de flavoproteínas

Presente en lácteos, carne, pollo, pescado y legumbres.

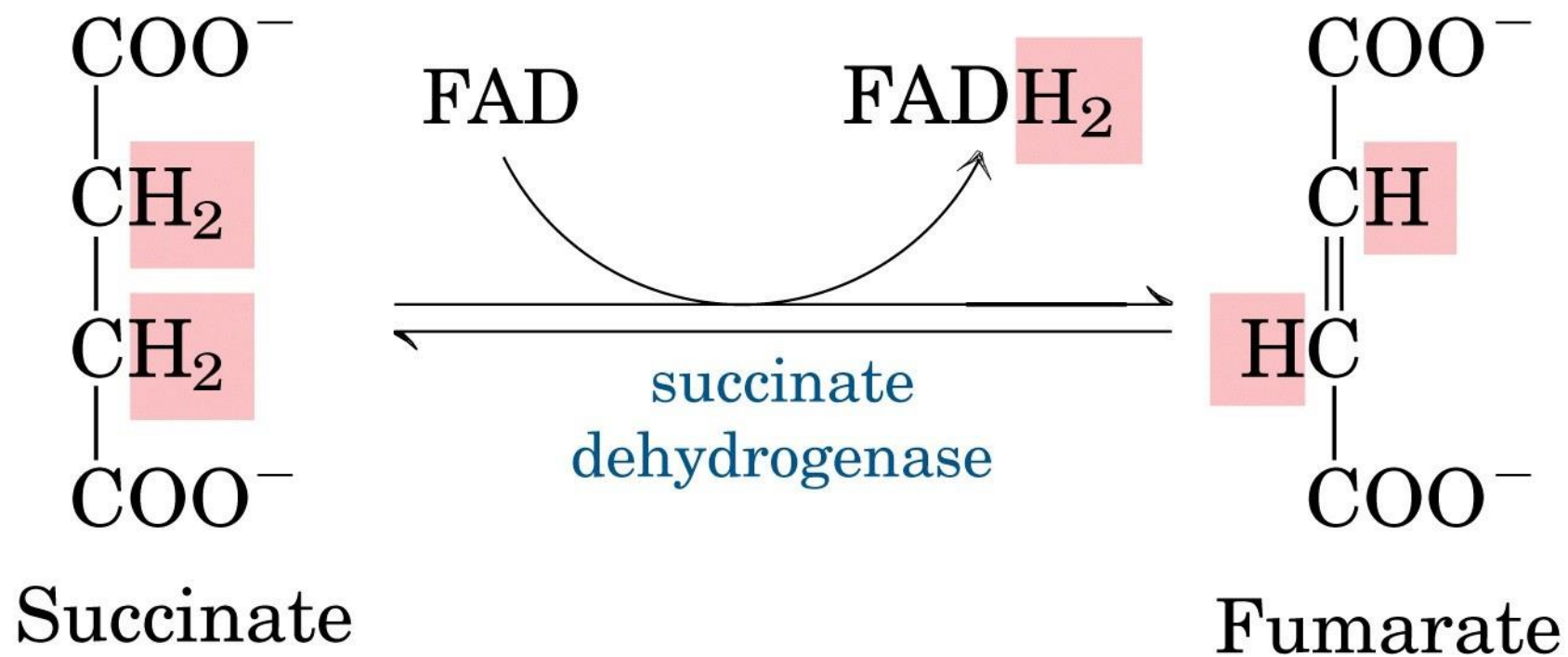
RDA: 1.1-1.3 mg/día

- La función de FMN y FAD es la transferencia de 1 ó 2 electrones en reacciones redox
- La coenzima se encuentra unida fuertemente a la proteína, a veces de forma covalente, por lo cual no pueden transferir los electrones difundiéndose de una enzima a otra.
- Versatilidad como mediadores de una gran variedad de procesos redox, presentes en deshidrogenasas, oxidasas y monooxigenasas



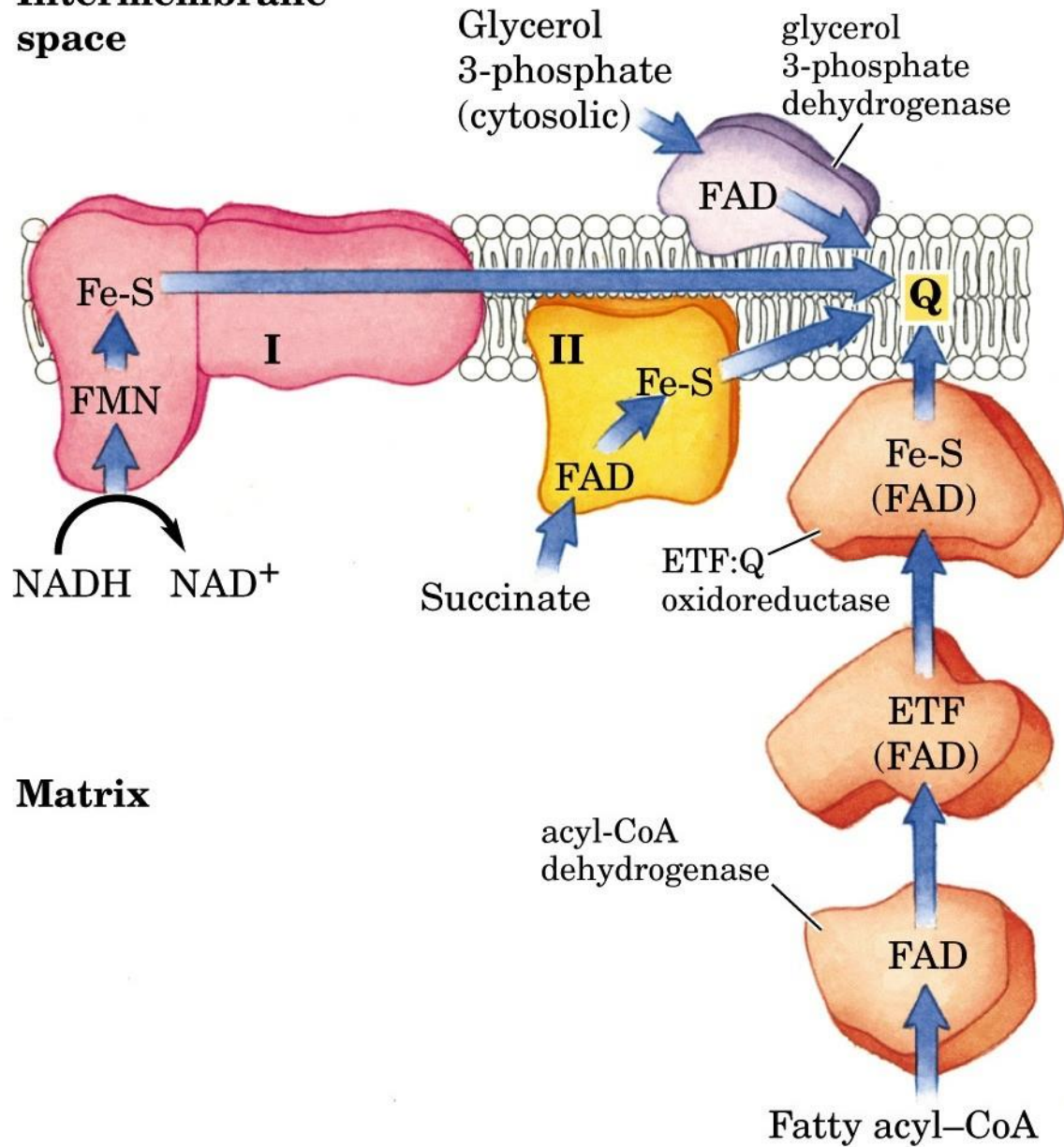
Algunas enzimas que emplean nucleótidos de flavina como coenzimas

Enzyme	Flavin nucleotide
Fatty acyl-CoA dehydrogenase	FAD
Dihydrolipoyl dehydrogenase	FAD
Succinate dehydrogenase	FAD
Glycerol 3-phosphate dehydrogenase	FAD
Thioredoxin reductase	FAD
NADH dehydrogenase (Complex I)	FMN
Glycolate dehydrogenase	FMN



$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mol}$$

**Intermembrane
space**



Matrix

Aunque las deficiencias de Riboflavina, son muy poco frecuentes, en dichos casos se observa un retraso en el crecimiento, perturbaciones oculares, degeneración de mielina y debilidad muscular.

Vitamina B₃

Niacina

(Ácido nicotínico y nicotinamida)

Dan origen a las coenzimas NAD⁺ y NADP⁺

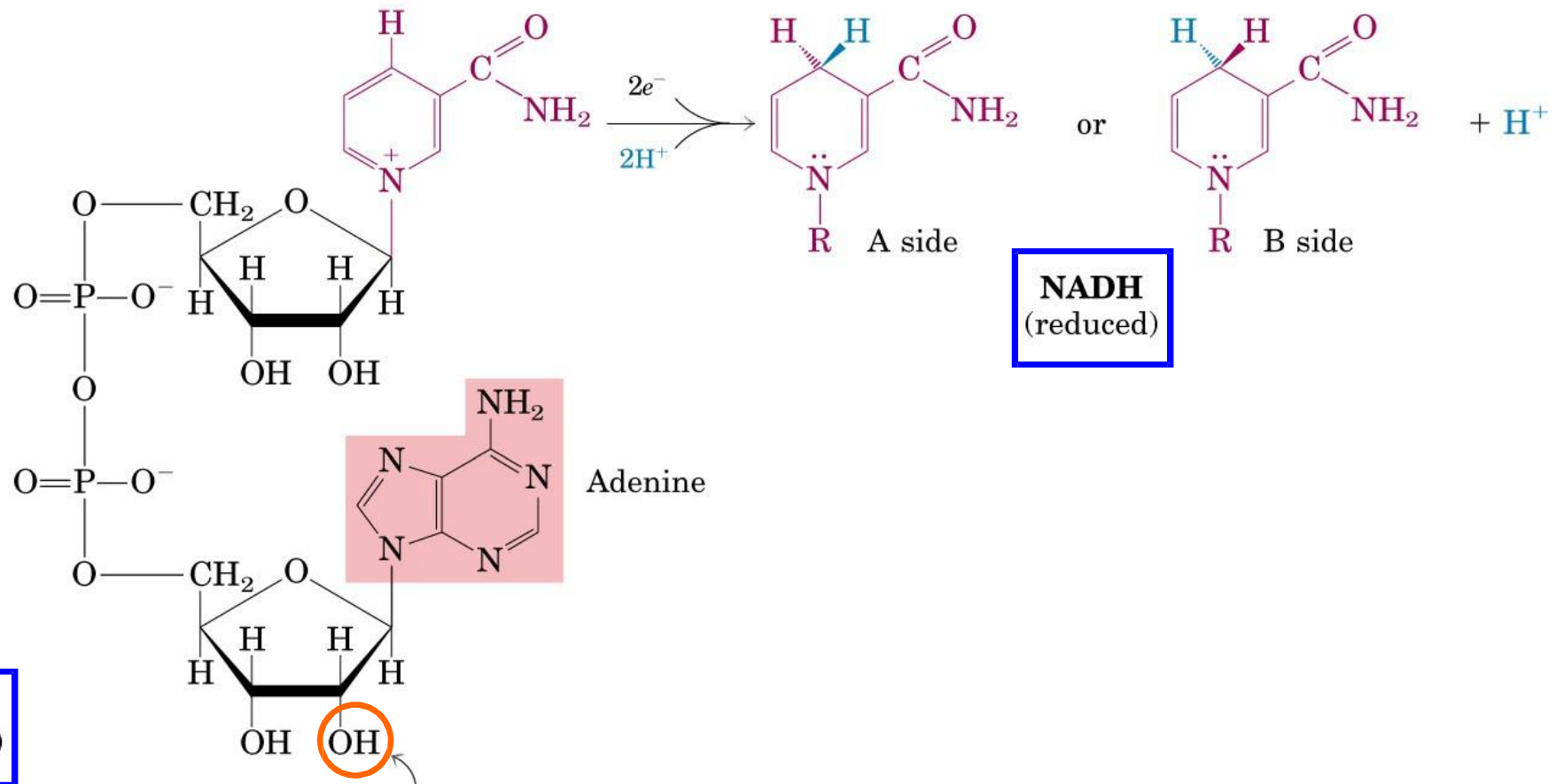
Presente en carne roja, pollo, pescado y cereales integrales.

RDA: 14-16 mg/día; UL: 35 mg/día

La niacina no es estrictamente una vitamina porque puede sintetizarse a partir del aminoácido esencial triptofano.

La síntesis requiere B1, B2 y B6.

Se necesitan 60 mg de triptofano para sintetizar 1 mg de niacina.



In NADP⁺ this hydroxyl group is esterified with phosphate.

(a)

Funciones biológicas del NAD^+ y NADP^+

- **NAD^+** es el principal recolector de equivalentes de reducción durante la degradación oxidativa. En su forma reducida (NADH), transporta estos equivalentes de reducción a la cadena respiratoria mitocondrial.
- **NADPH** a pesar de llevar a cabo el mismo proceso redox, es el encargado de donar electrones en la mayoría de los procesos biosintéticos, participando en las rutas anabólicas.

Algunas reacciones en las que interviene

Enzima	Vía	Coenzima
Isocitrato deshidrogenasa	Ciclo de Krebs	NAD ⁺
α -oxoglutarato deshidrogenasa	Ciclo de Krebs	NAD ⁺
Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	Pentosa-Fosfato	NADP ⁺
Malato deshidrogenasa	Ciclo de Krebs	NAD ⁺
Glutamato deshidrogenasa	Degradación de amino-ácidos	NAD ⁺ o NADP ⁺
Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa	Glucólisis	NAD ⁺

La **pelagra** es una enfermedad originada por una insuficiencia en la dieta de triptófano y niacina, asociada a poblaciones alimentadas con una dieta en base al maíz (cuyas proteínas son muy pobres en el contenido de Trp).

Sus síntomas característicos son: dermatitis, diarreas y demencia.

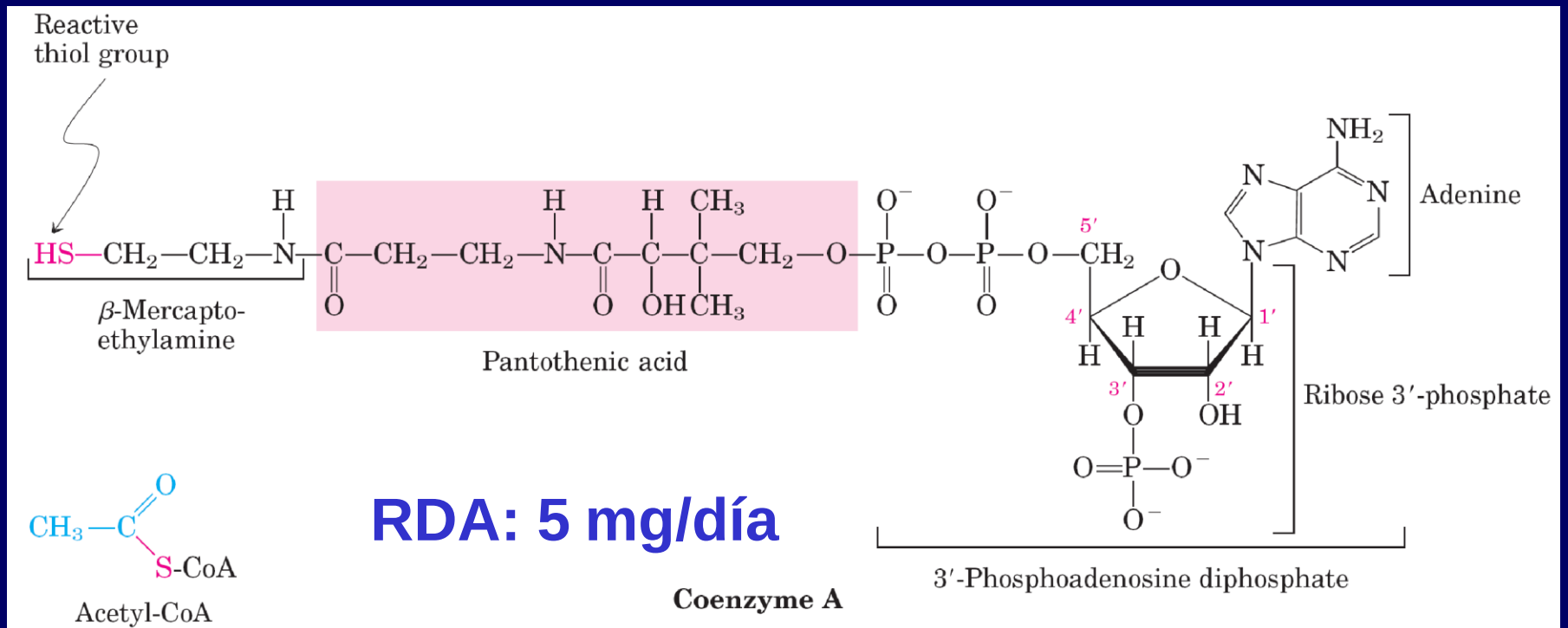
Actualmente esta enfermedad es muy poco común y se observa en alcohólicos o pacientes con trastornos importantes en la absorción.

Vitamina B₅

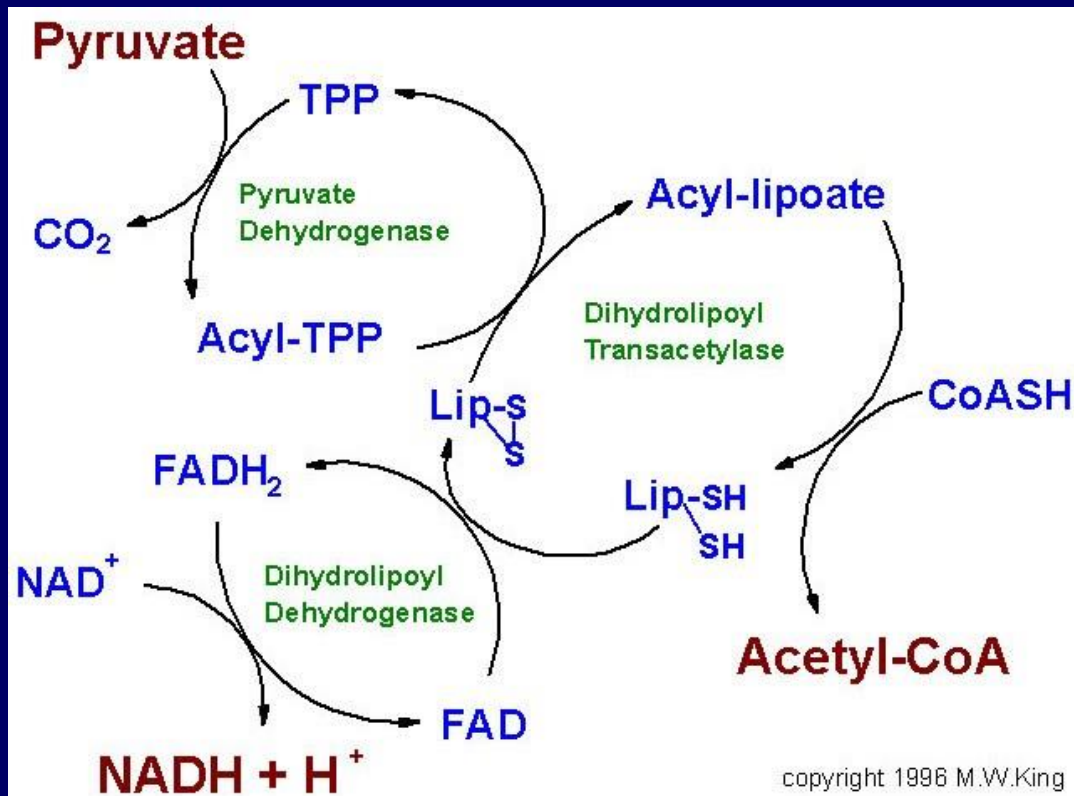
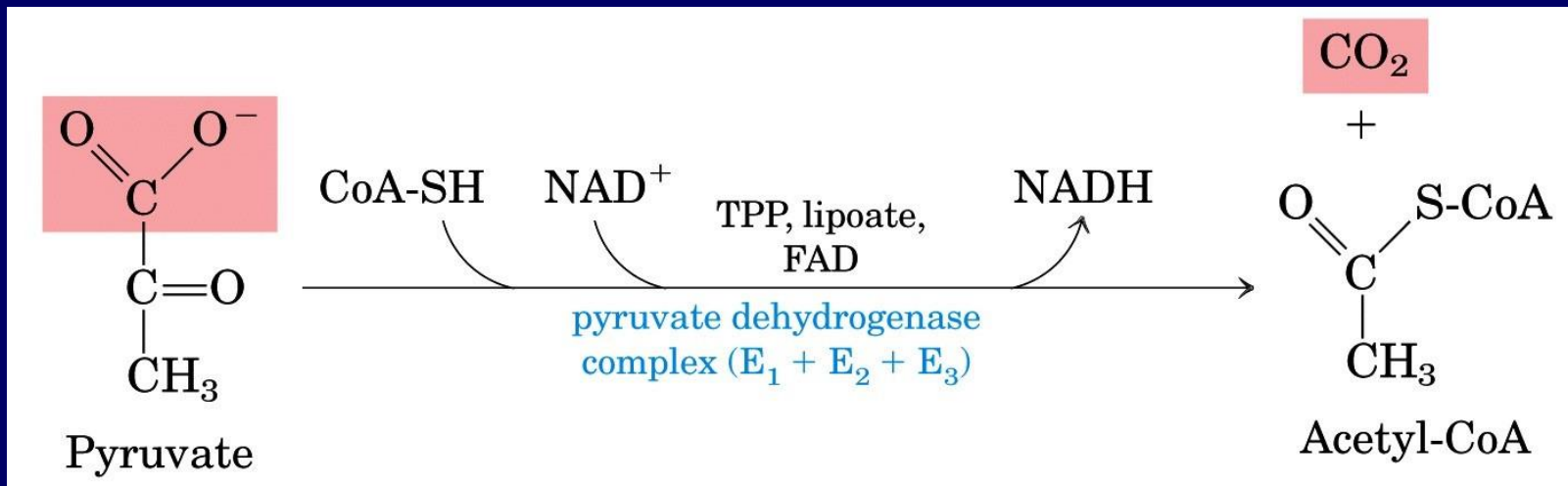
Ácido Pantoténico

Forma activa: Coenzima A

Presente en carnes, granos, legumbres



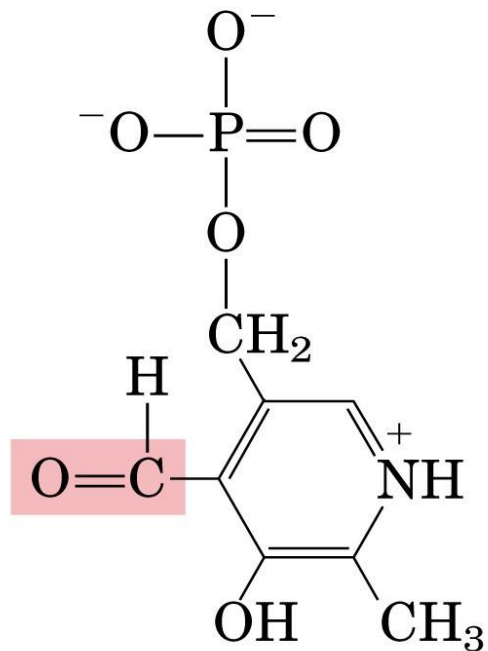
- El centro reactivo de la CoA es el grupo SH terminal, al cual se unen los grupos acilo mediante un enlace tioéster, formando el acetil-CoA que presenta un alto potencial de transferencia de grupos acetilo.
- Se han descrito hasta el momento más de 70 enzimas que utilizan el CoA o sus derivados con importantes funciones en: la oxidación de ácidos grasos, oxidación del piruvato (piruvato deshidrogenasa) y en el ciclo de Krebs.



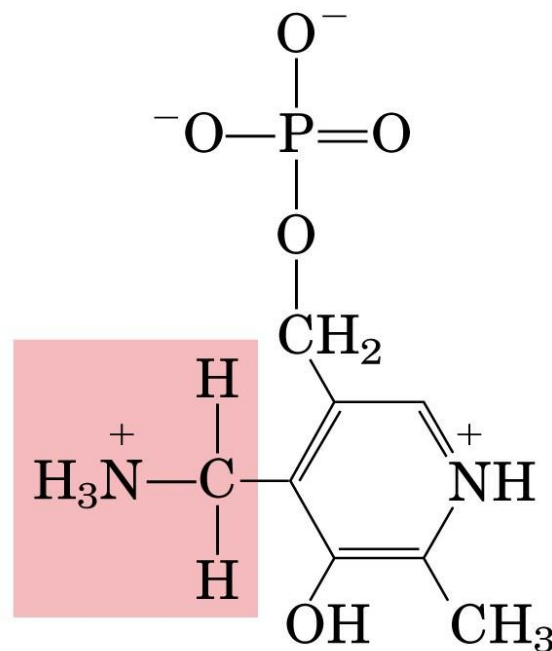
**Reacción
catalizada por el
complejo
multienzimático
de la piruvato
deshidrogenasa**

Vitamina B₆

Piridoxina, piridoxal, piridoxamina y derivados fosforilados



Pyridoxal phosphate
(PLP)



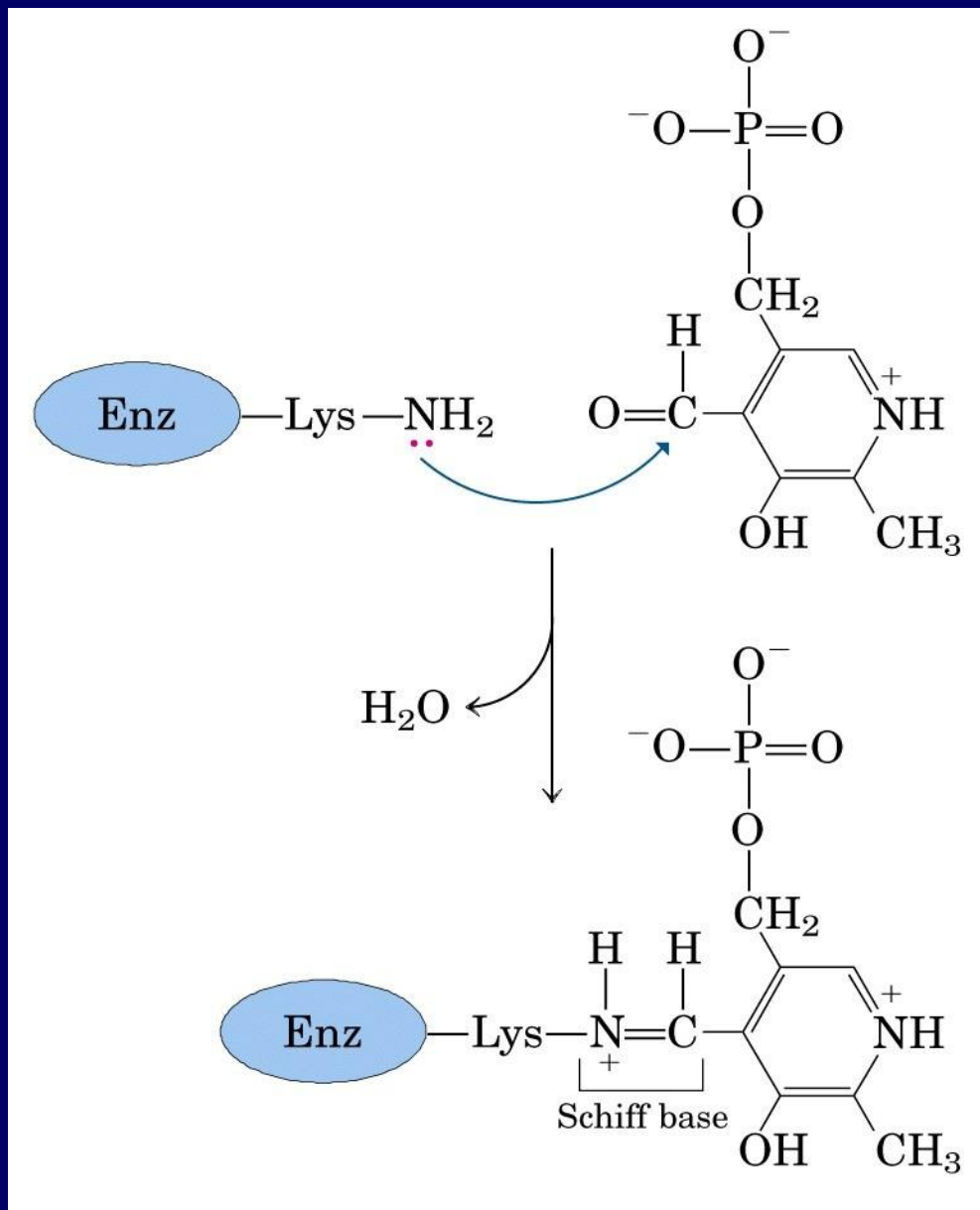
Pyridoxamine
phosphate

Presente en
pollo, carne,
pescado,
huevos, arroz
integral, frutas,
nueces.

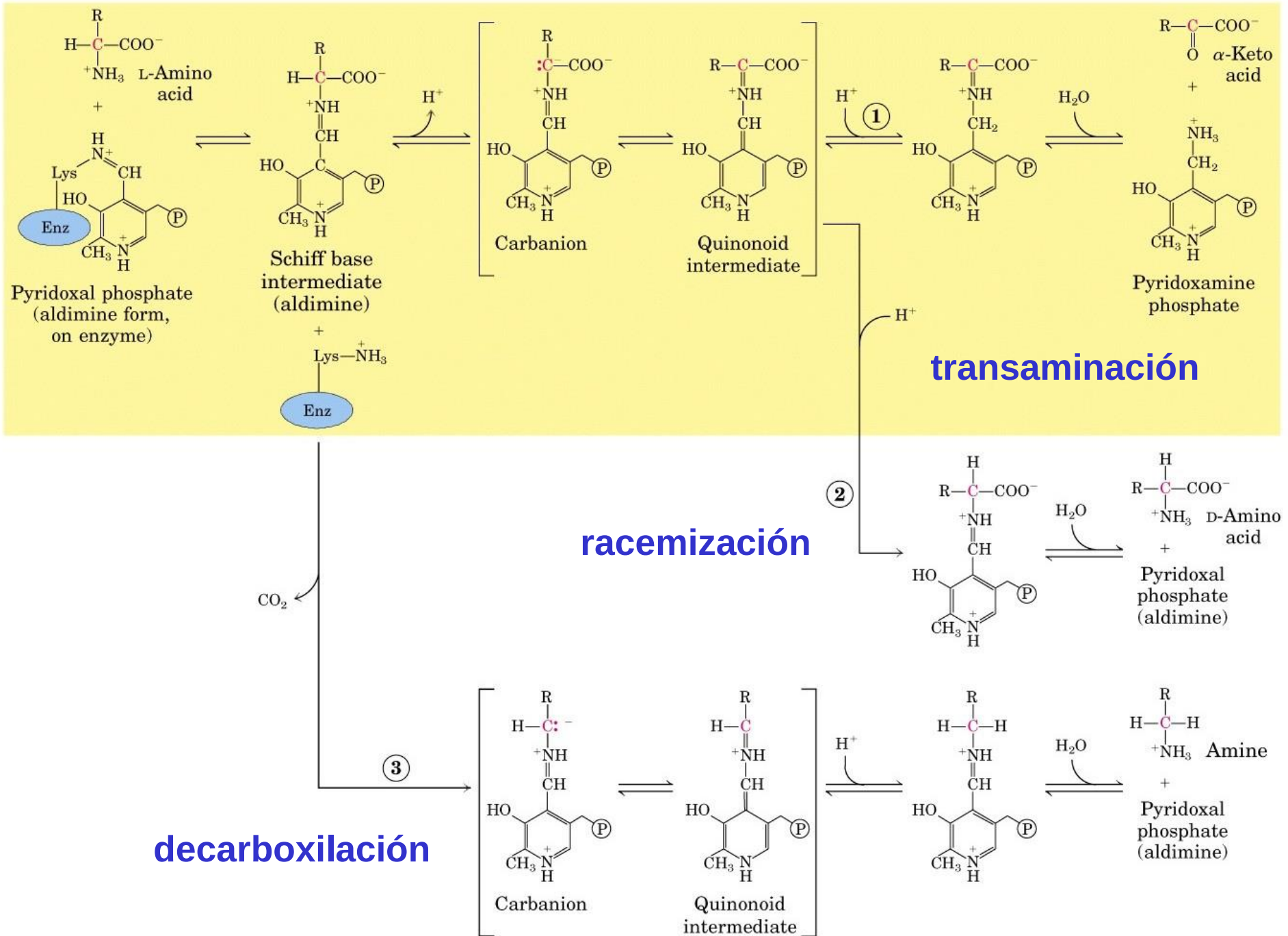
RDA: 1.3 mg
UL: 100 mg

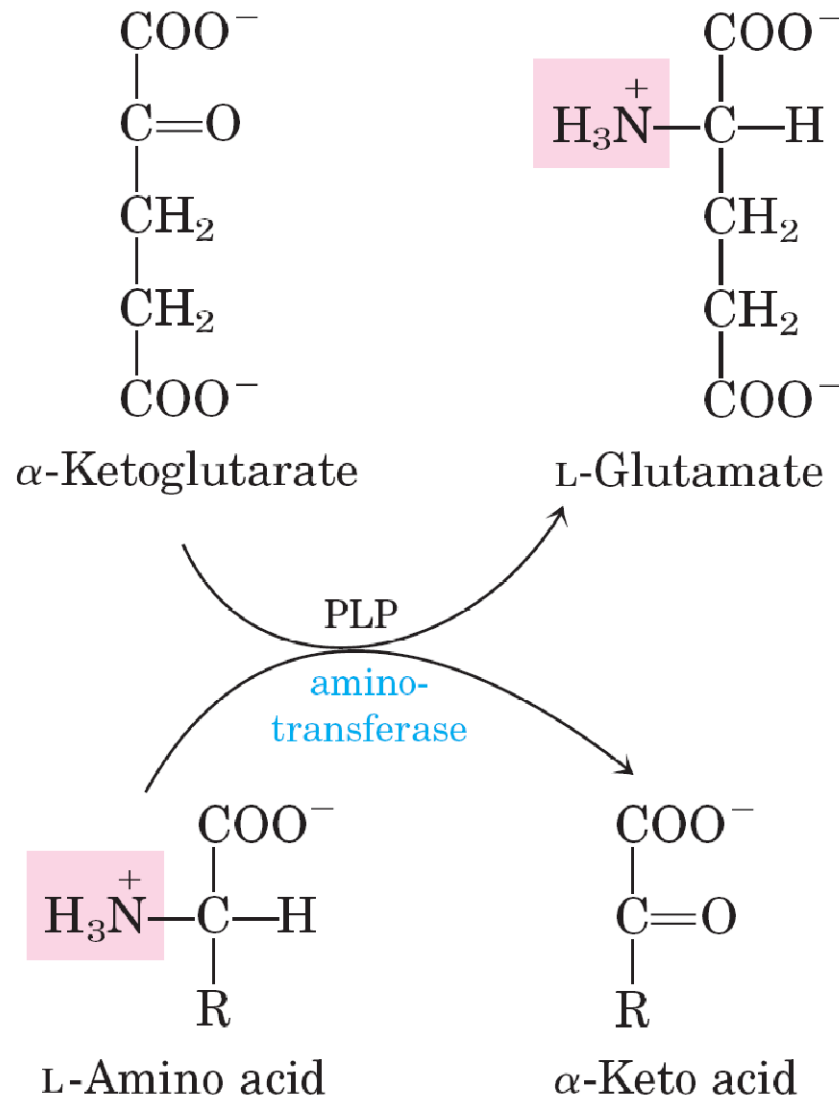
El piridoxal fosfato (PLP), es coenzima de muchas enzimas que participan del metabolismo de aminoácidos (síntesis, catabolismo e interconversión), especialmente transaminasas y descarboxilasas.

También se precisa para la síntesis de neurotransmisores (serotonina y noradrenalina) y es cofactor de la glucógeno fosforilasa.



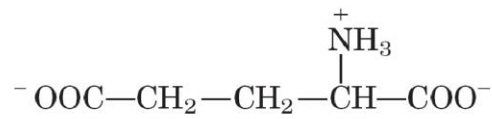
El piridoxal fosfato forma una base de Schiff (imina) con una lisina de la proteína.



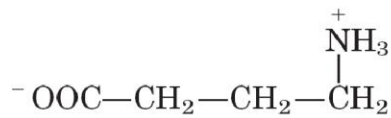
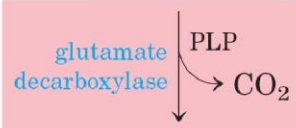


- El primer paso en el catabolismo de los aminoácidos es la remoción de los grupos amino.
- Éstos se transfieren de un aminoácido a un alfa-cetoácido catalizado por las enzimas aminotransferasas.
- Suele participar el par glutamato- α -cetoglutarato.
- Reacciones reversibles, participan en la síntesis y degradación.

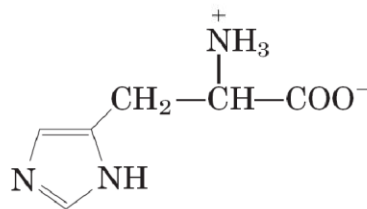
Síntesis de neurotransmisores: mecanismo de decarboxilación PLP-dependiente



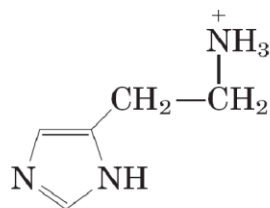
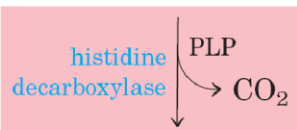
Glutamate



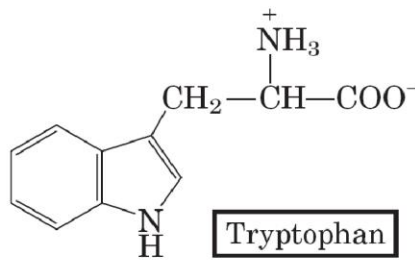
γ-Aminobutyrate
(GABA)



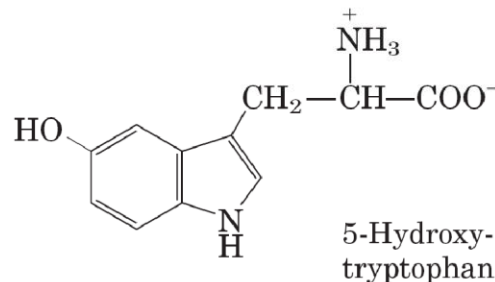
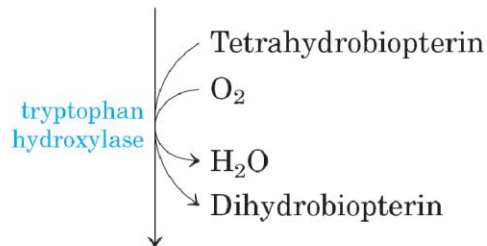
Histidine



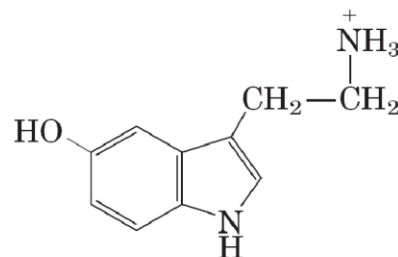
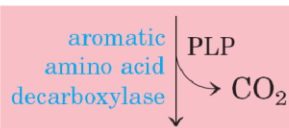
Histamine



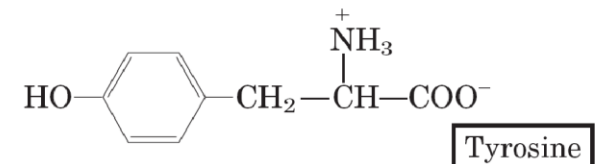
Tryptophan



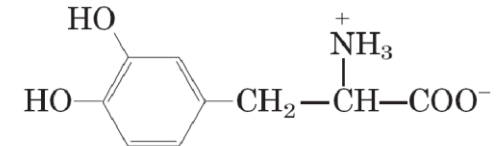
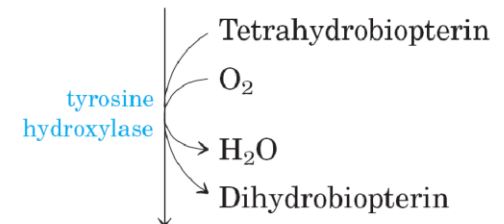
5-Hydroxy-tryptophan



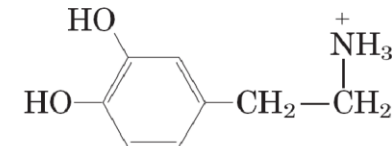
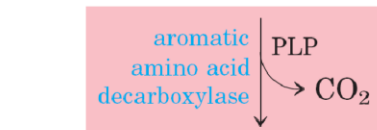
Serotonin



Tyrosine



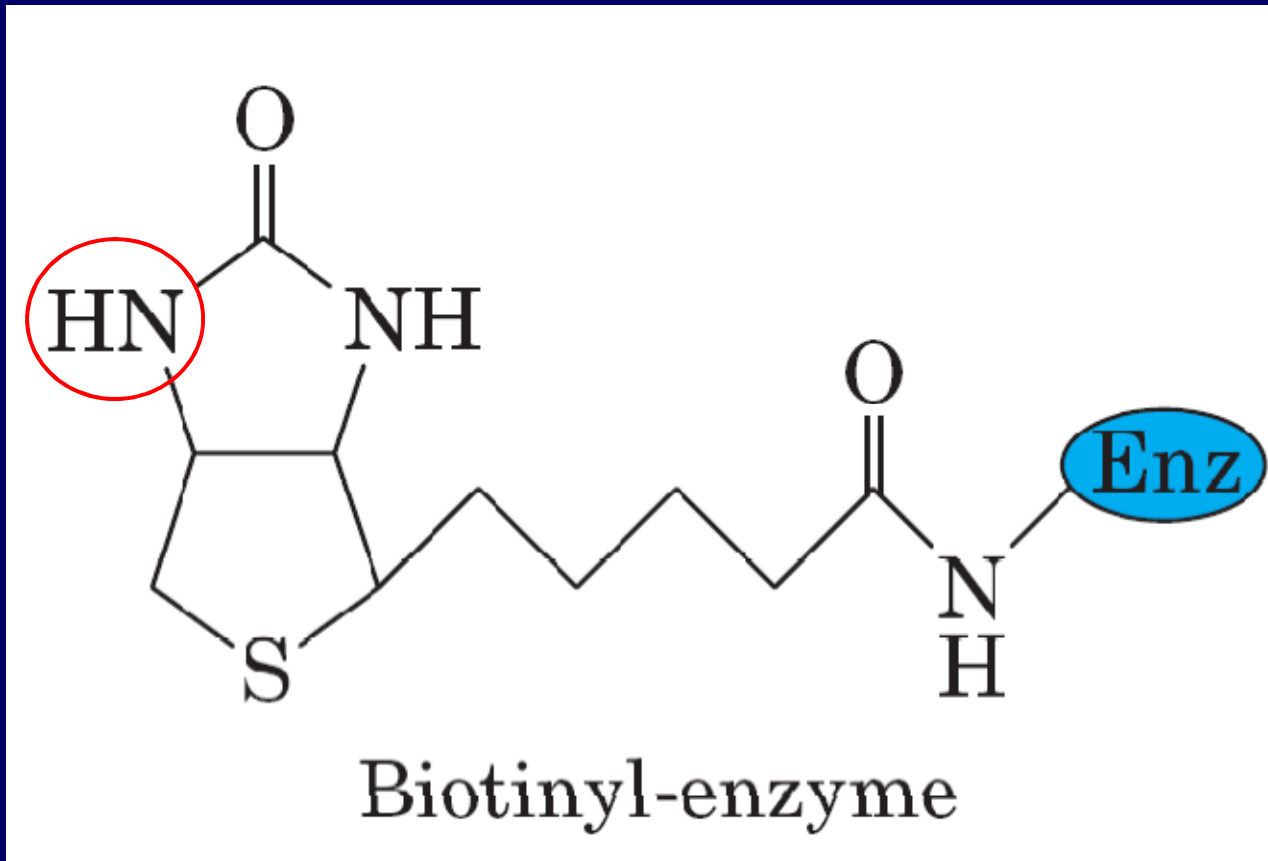
Dopa



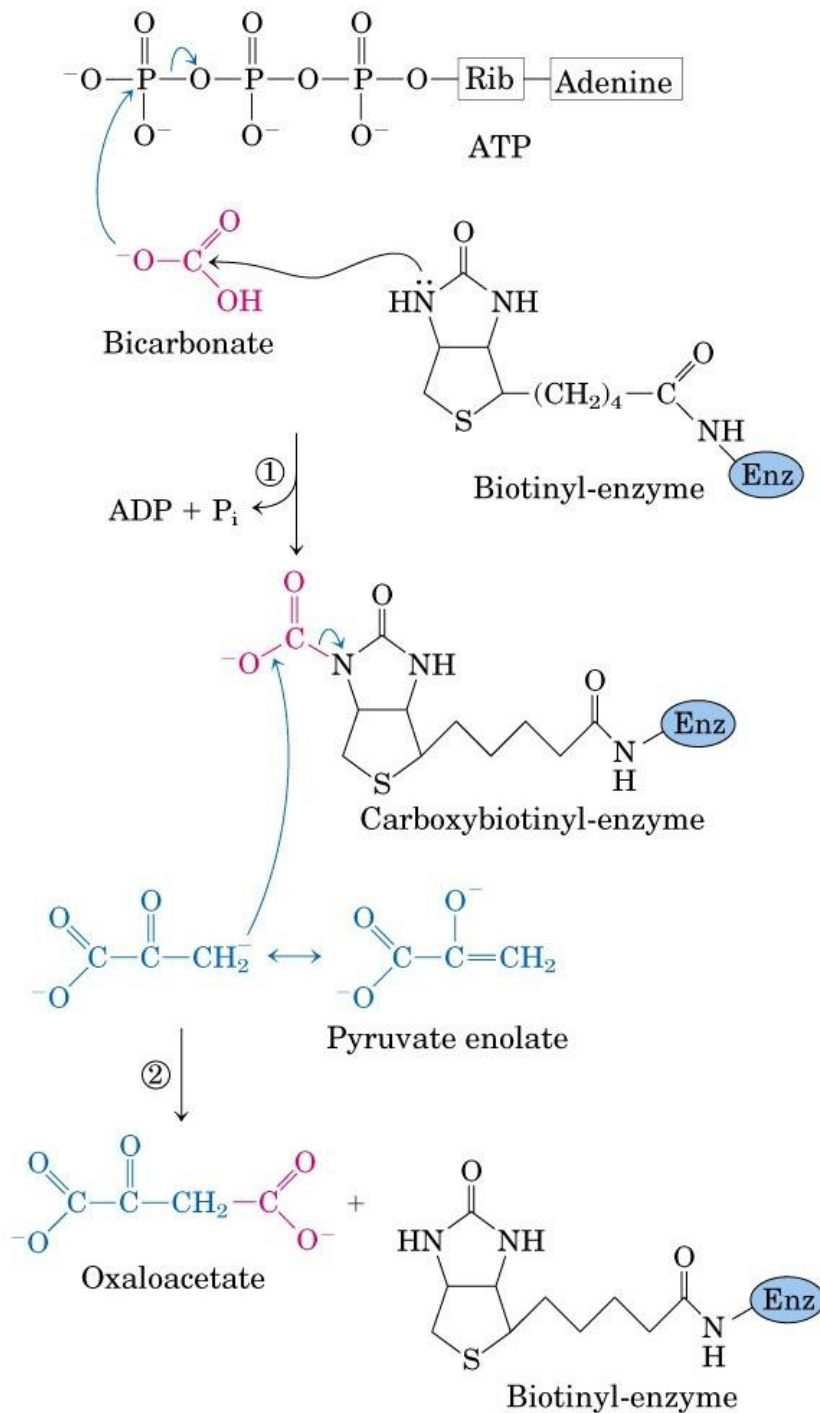
Dopamine

Vitamina B₈

Biotina



Presente en hígado y yema de huevo, siendo también sintetizada por las bacterias de la flora intestinal



Participa en reacciones de carboxilación como molécula transportadora de dióxido de carbono (CO_2)

Acepta rápidamente grupos carboxilos y los mantiene en un estado estable pero reactivo para luego transferirlo al sustrato aceptor

Reacciones catalizadas por carboxilasas biotina-dependientes

Enzima	Vía
Piruvato carboxilasa	Gluconeogénesis
Propionil CoA-carboxilasa	Catabolismo de amino-ácidos (Met, Leu y Val)
Acetil-CoA carboxilasa	Síntesis de ác. grasos

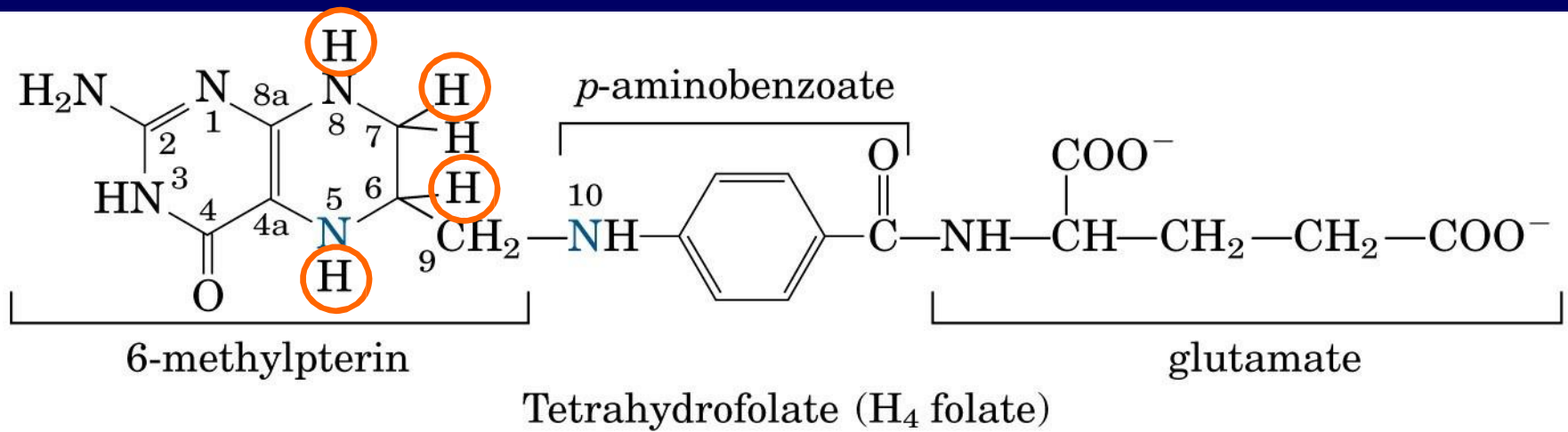
Vitaminas hematopoyéticas:

Acido Fólico

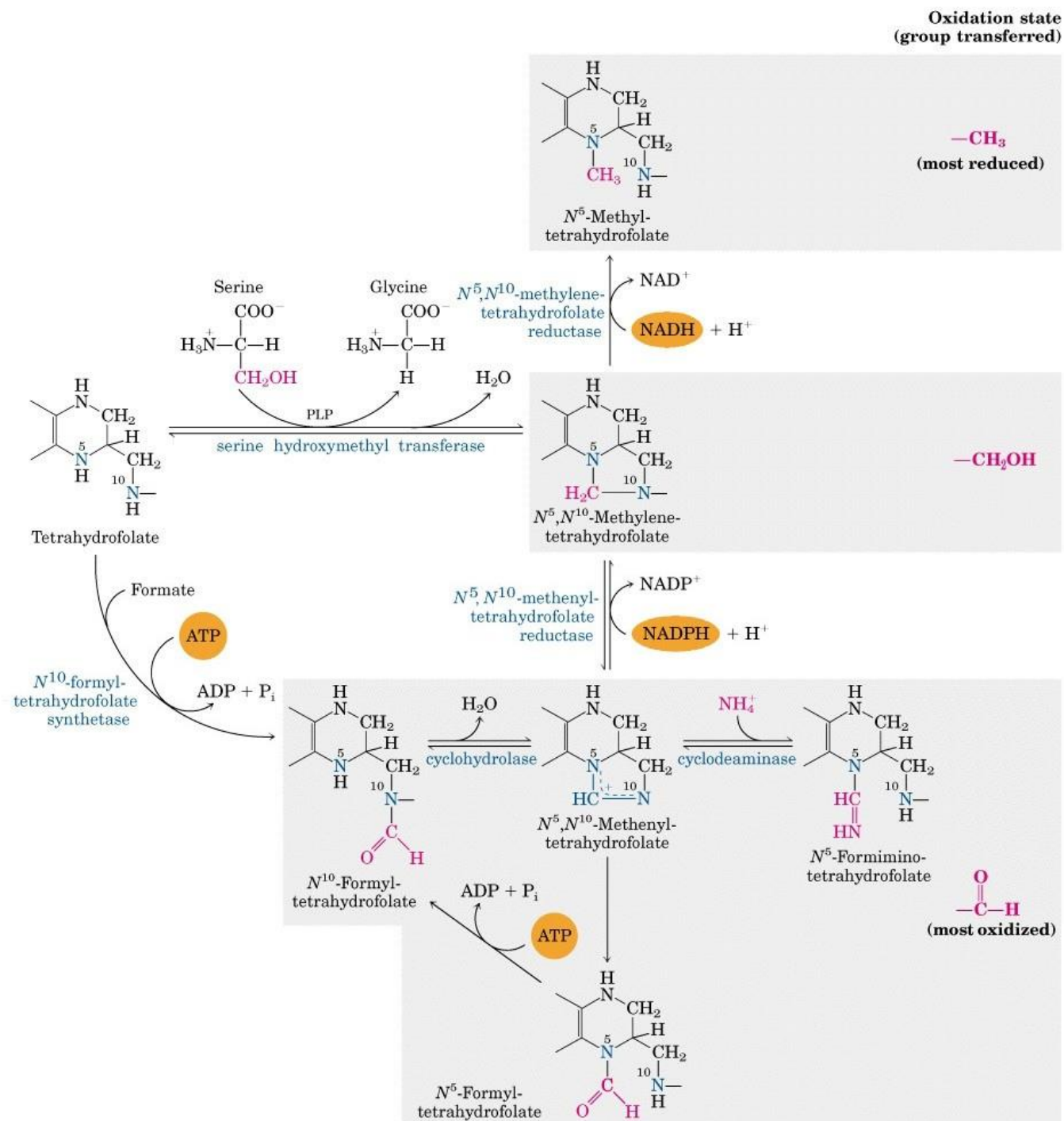
(Ácido pteroil glutámico)

Presente en cereales, legumbres, frutos cítricos y vegetales de hoja verde

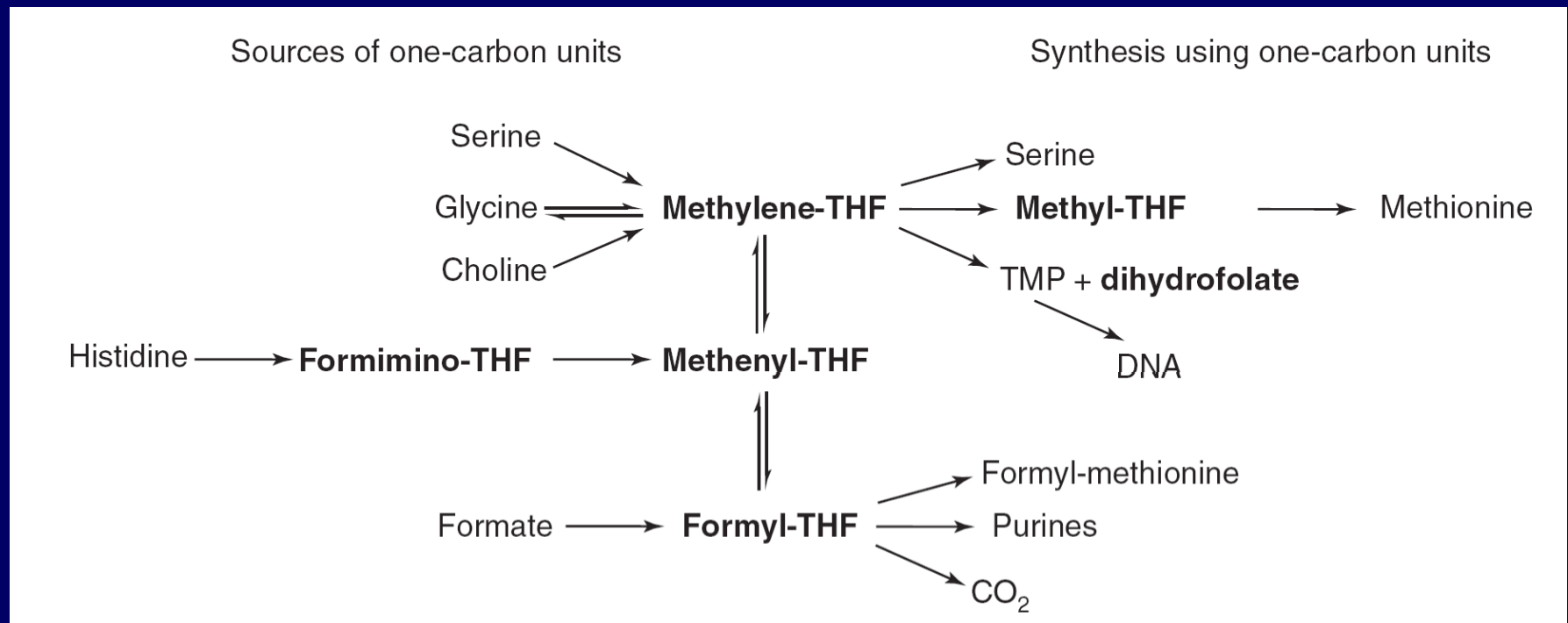
RDA: 400 μg /día



- Dentro de la célula, el folato (forma oxidada) se convierte en su forma activa tetrahidrofolato (THF), mediante dos reacciones sucesivas de reducción.
- El THF puede transportar unidades monocarbonadas en diferentes estados de oxidación unidas a N-5 (formil, formimino, metilo), a N-10 (formilo) o a ambos (metileno o metenilo).

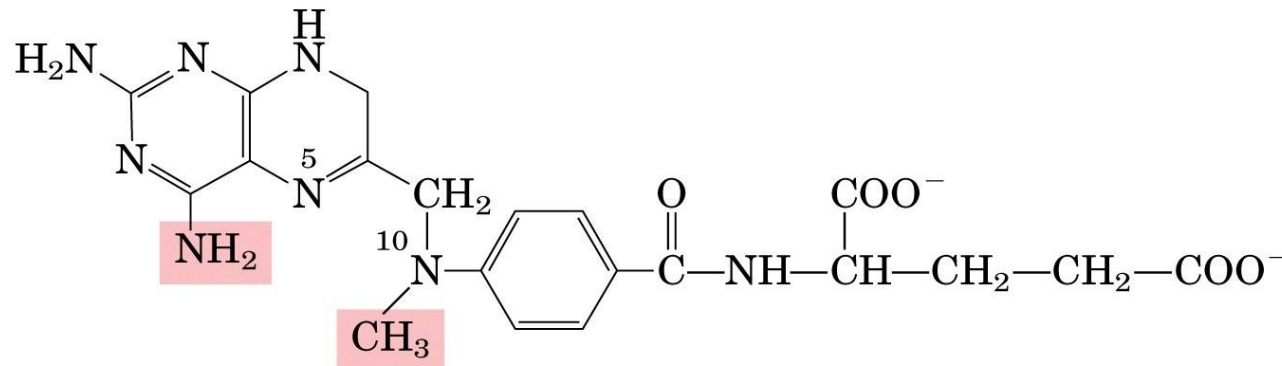


Los derivados del tetrahidrofolato se utilizan para la síntesis de aminoácidos (Ser, Met), así como de purinas y desoxitimidilato (dTMP) esenciales para la síntesis de ADN.



- La carencia de folato provoca el bloqueo en la síntesis de ADN, lo cual lleva a que las células se detengan en fase S y a un cambio megaloblástico en el tamaño y forma de los núcleos de las células en división.
- En la médula ósea se retarda la maduración de los hematíes, produciendo **anemia macrocítica** (hematíes grandes con membranas frágiles).
- Moléculas inhibidores del metabolismo de folato pueden ser usados como drogas anticancerígenas y como agentes antimicrobianos.

Los antifolatos tienen utilidad como drogas



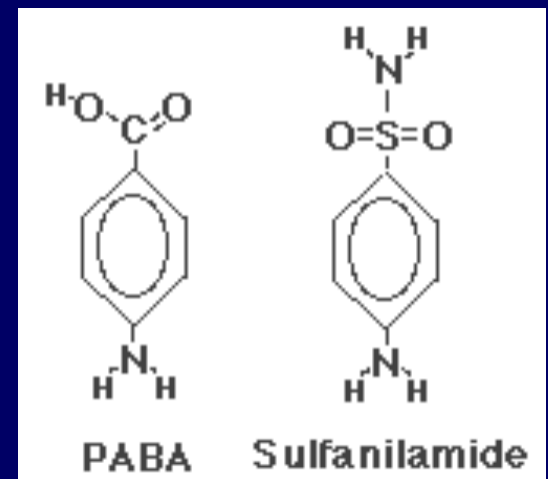
Methotrexate

Anticancerígeno
inhibidor de la
dihidrofolato
reductasa

Drogas sulfas – primeros antibióticos

Relacionadas a colorantes. Se descubrieron a partir de un colorante azo con sulfanilamida. Tienen un grupo sulfonamida.

Las bacterias necesitan sintetizar folato. La sulfa es un inhibidor de la enzima encargada de sintetizar folato a partir de PABA y dihidropteroato. Como los humanos no sintetizamos folato sino que lo adquirimos de la dieta, no nos afecta.



Vitaminas hematopoyéticas:

Vitamina B₁₂

Cobalamina

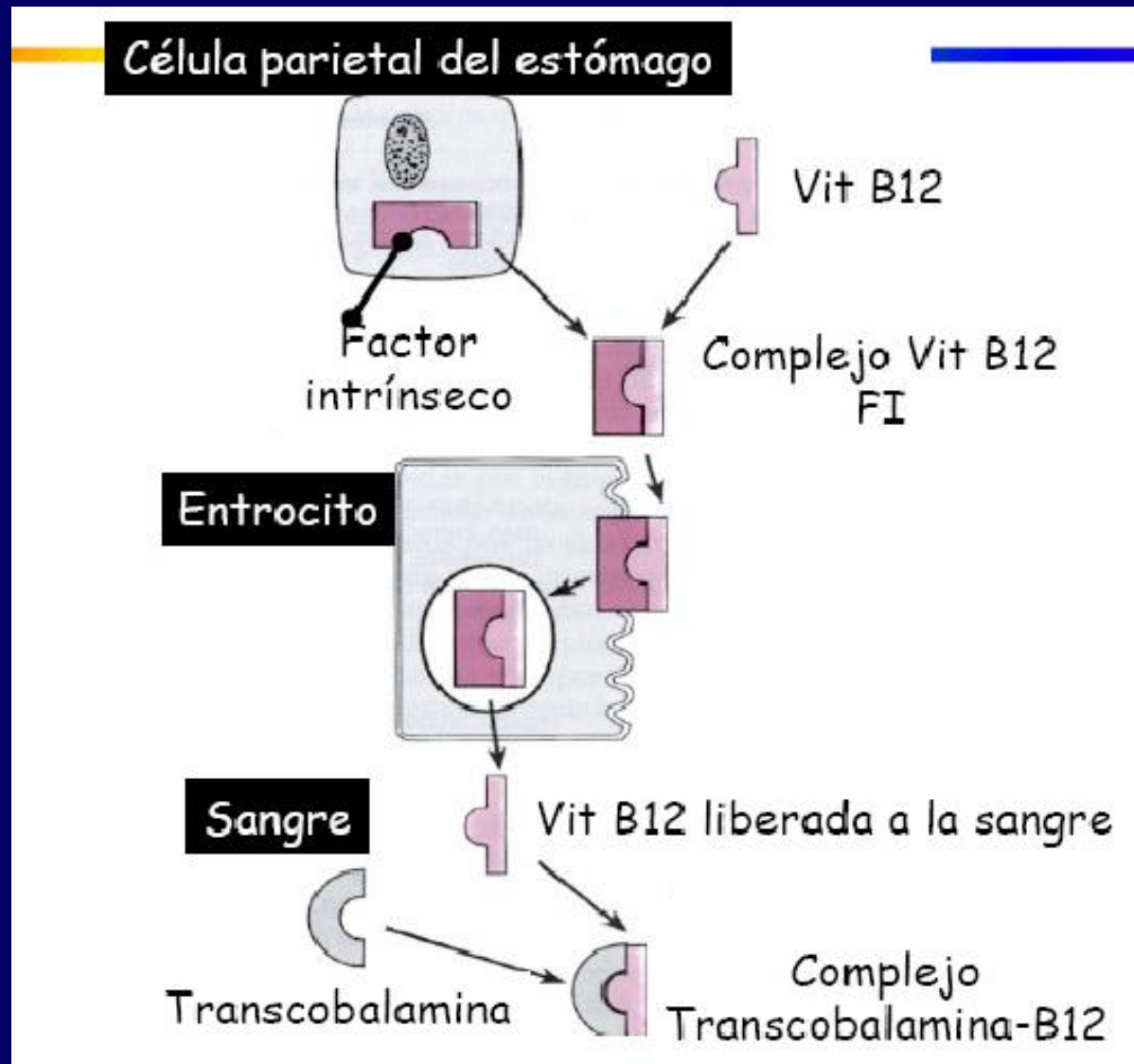
Presente en productos de
origen animal exclusivamente

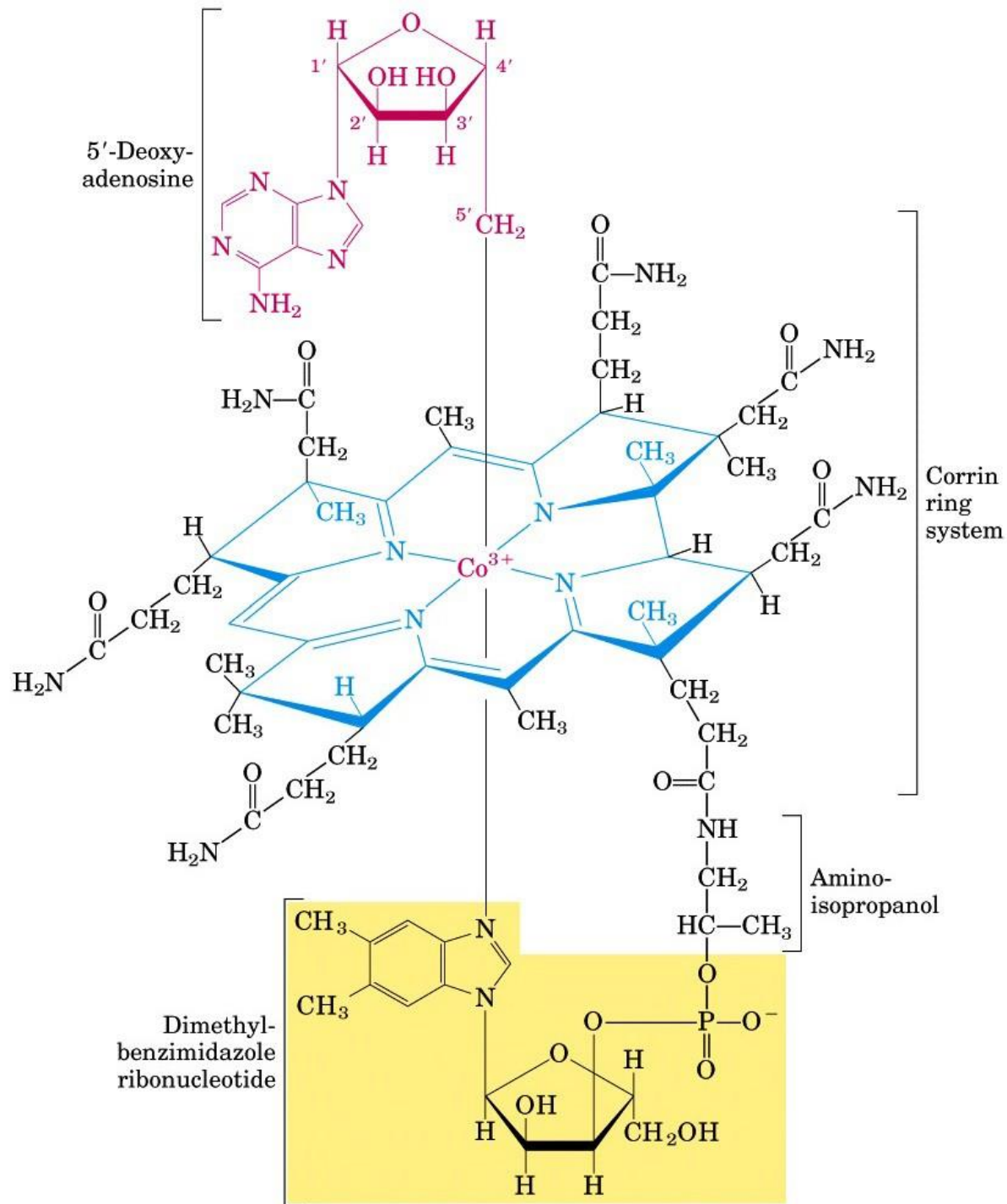
RDA: 2.4 µg/día

Cobalamina

- Es sintetizada exclusivamente por microorganismos
- Se encuentra solamente en alimentos de origen animal
- Su deficiencia causa **anemia perniciosa** (anemia megaloblástica asociada con deterioro neurológico) al bloquear el metabolismo de folato

La absorción a nivel intestinal de la vitamina B12 depende de una proteína, el factor intrínseco

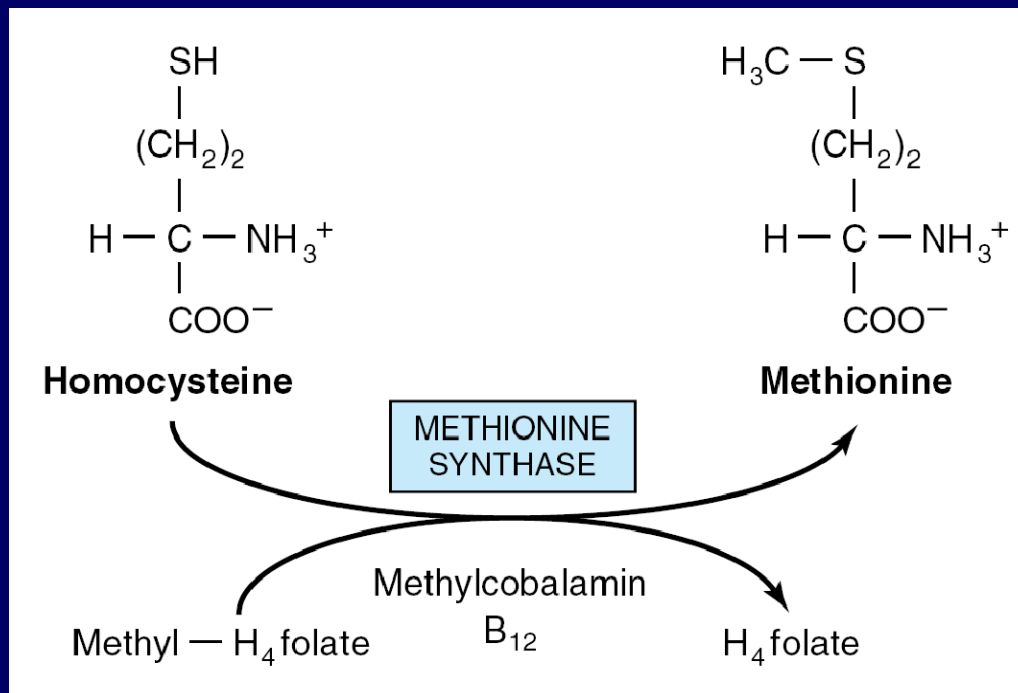




5-desoxyadenosil cobalamina

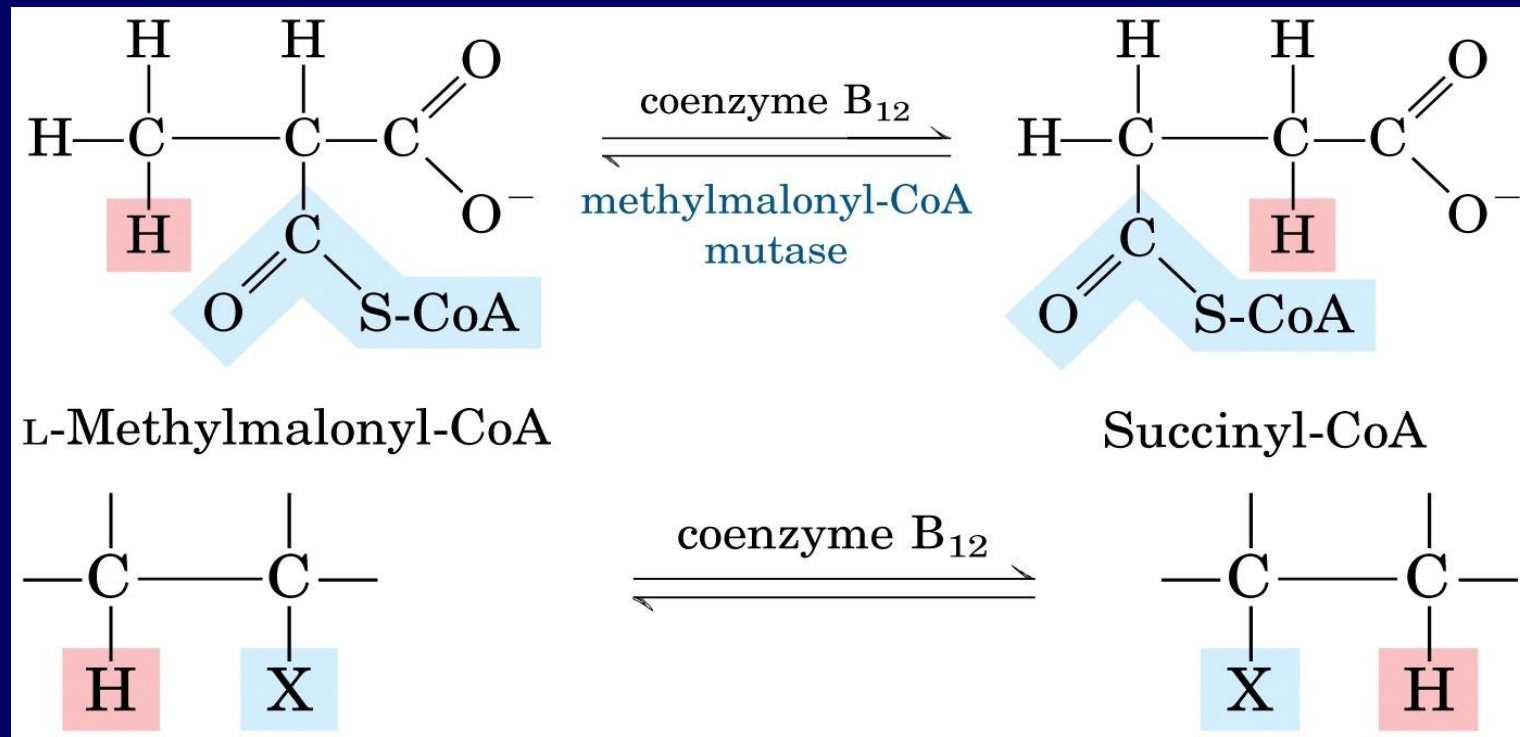
La cobalamina participa en 2 reacciones:

1. **metionina sintasa** (metil-cobalamina) convierte la homocisteína a metionina a expensas de metiltetrahidrofolato transformándose en tetrahidrofolato.



Un déficit de B_{12} lleva a una acumulación de metil-THF y a la depleción del THF necesario para la síntesis del ADN

2. metilmalonil-CoA mutasa (5-desoxiadenosil)
convierte el metilmalonil-CoA (formado en el catabolismo de Val, Ile, Thr y ácidos grasos de número impar) a succinil-CoA.



Se cree que la acumulación de metilmalonil-CoA interfiere en la formación de la vaina de mielina, conduciendo a alteraciones neurológicas

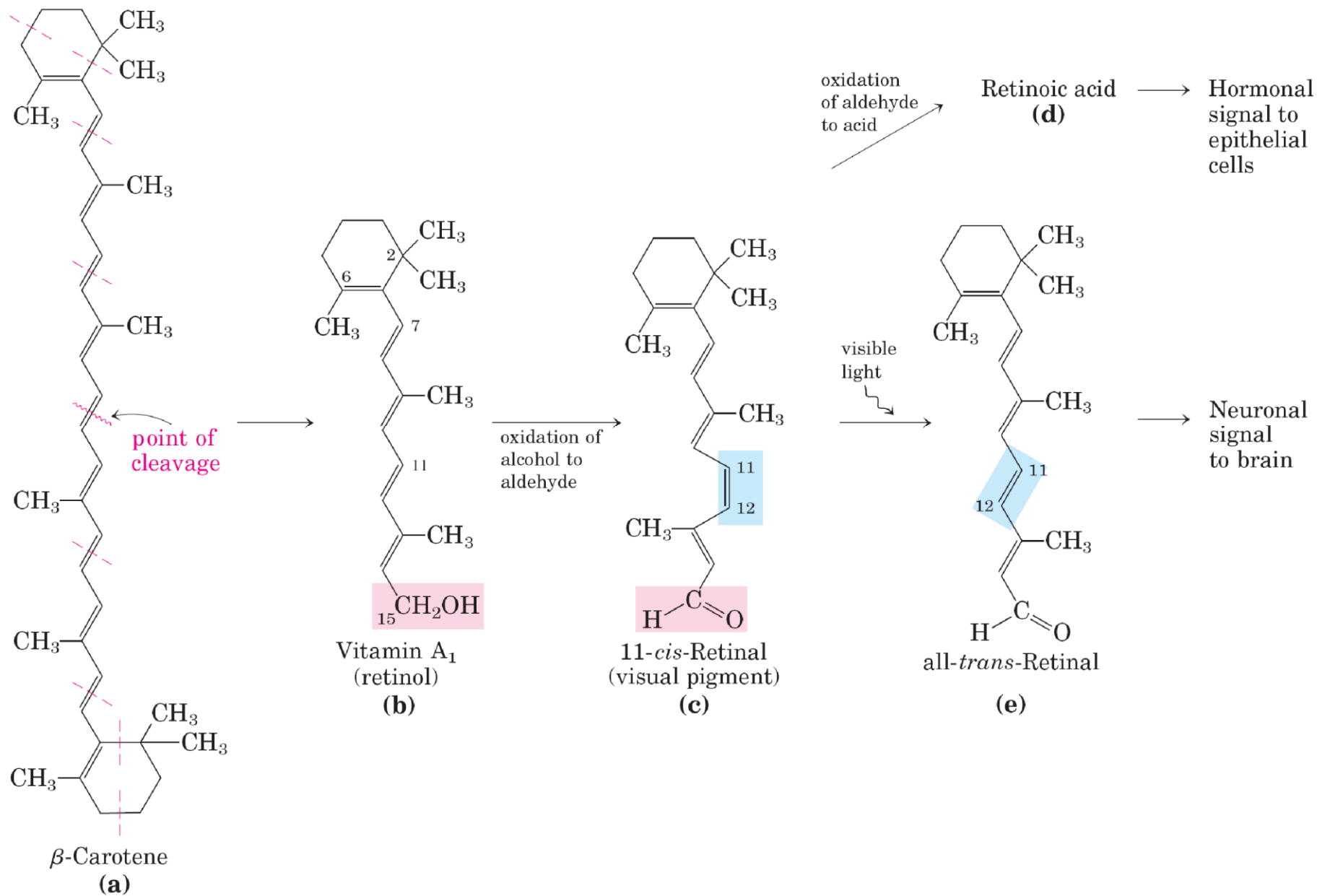
Vitaminas Liposolubles

Vitamina A

Los **retinoides** (retinol, retinaldehído y ácido retinoico) constituyen la vitamina A preformada y se encuentran en alimentos de origen animal.

Los **carotenoides** se encuentran en plantas y constituyen la provitamina A, pues pueden ser clivados para formar los retinoides.

RDA: 700-900 $\mu\text{g}/\text{día}$ UL: 3000 $\mu\text{g}/\text{día}$



Pigmento visual

• Rodopsina 11-
cis retinal
+ opsina

- La LUZ, actuando sobre la retina, causa la isomerización del *cis*-retinal a *trans*-retinal. Esto lleva a la disociación de la rodopsina en retinal y opsina, al mismo tiempo se abren canales de Ca^{2+} responsables del impulso nervioso.

El retinol y el ácido retinoico actúan como las hormonas esteroideas, uniéndose a receptores nucleares y participando en la regulación de la expresión génica y la diferenciación celular.

La vitamina A es fundamental para el mantenimiento de los tejidos epiteliales, para la síntesis adecuada de queratina y para la síntesis de glicoproteínas que humectan los epitelios.

La vitamina A tiene un rol antioxidante.

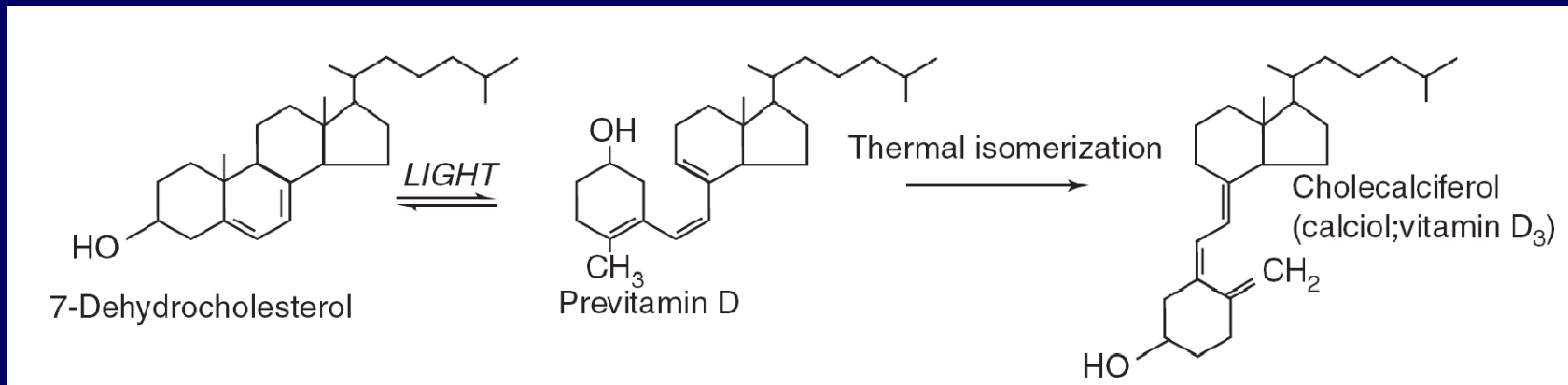
Las deficiencias en vitamina A conducen a:

- ceguera nocturna
- xeroftalmia (queratinización de la córnea y pérdida de la visión)
- hiperqueratosis folicular (piel queratinizada similar a la “piel de gallina”)
- susceptibilidad a infecciones y anemia

El consumo de vitamina A en exceso, puede resultar tóxico

Vitamina D₃ (colecalciferol)

No es estrictamente una vitamina ya que, además de ingerida, puede ser sintetizada en la piel a expensas de **luz ultravioleta** y de **7-dehidrocolesterol** (intermediario en la síntesis de colesterol).



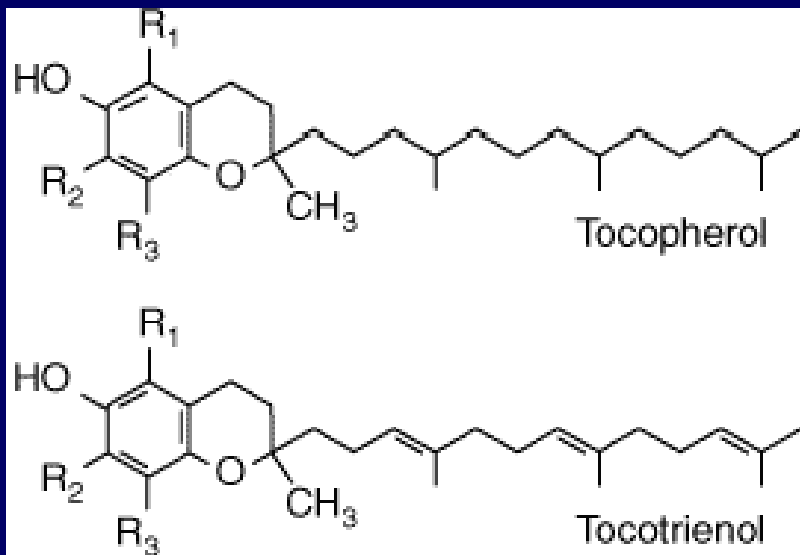
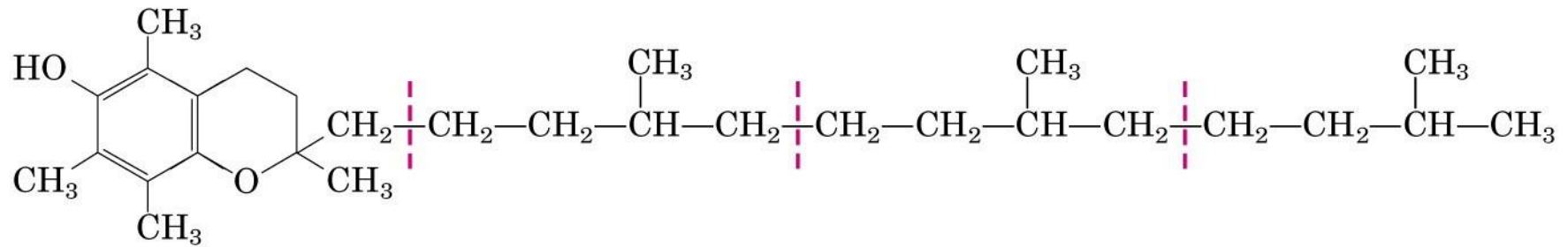
Las fuentes naturales de Vit D₃ son el pescado de agua salada, hígado y yema de huevo

RDA: 5 µg/día UL: 50 µg/día

Vitamina D

- Regulación de la absorción y homeostasis del calcio.
- Actúa vía receptores nucleares que afectan la expresión génica. Es de hecho una hormona.
- Su deficiencia lleva a raquitismo en niños (reblandecimiento y deformación en los huesos) y osteomalacia en adultos (desmineralización de los huesos, más susceptibles a las fracturas).

Vitamina E α -tocoferol

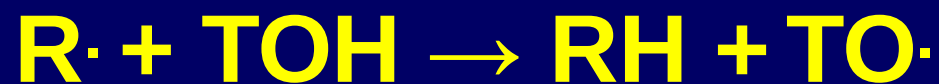
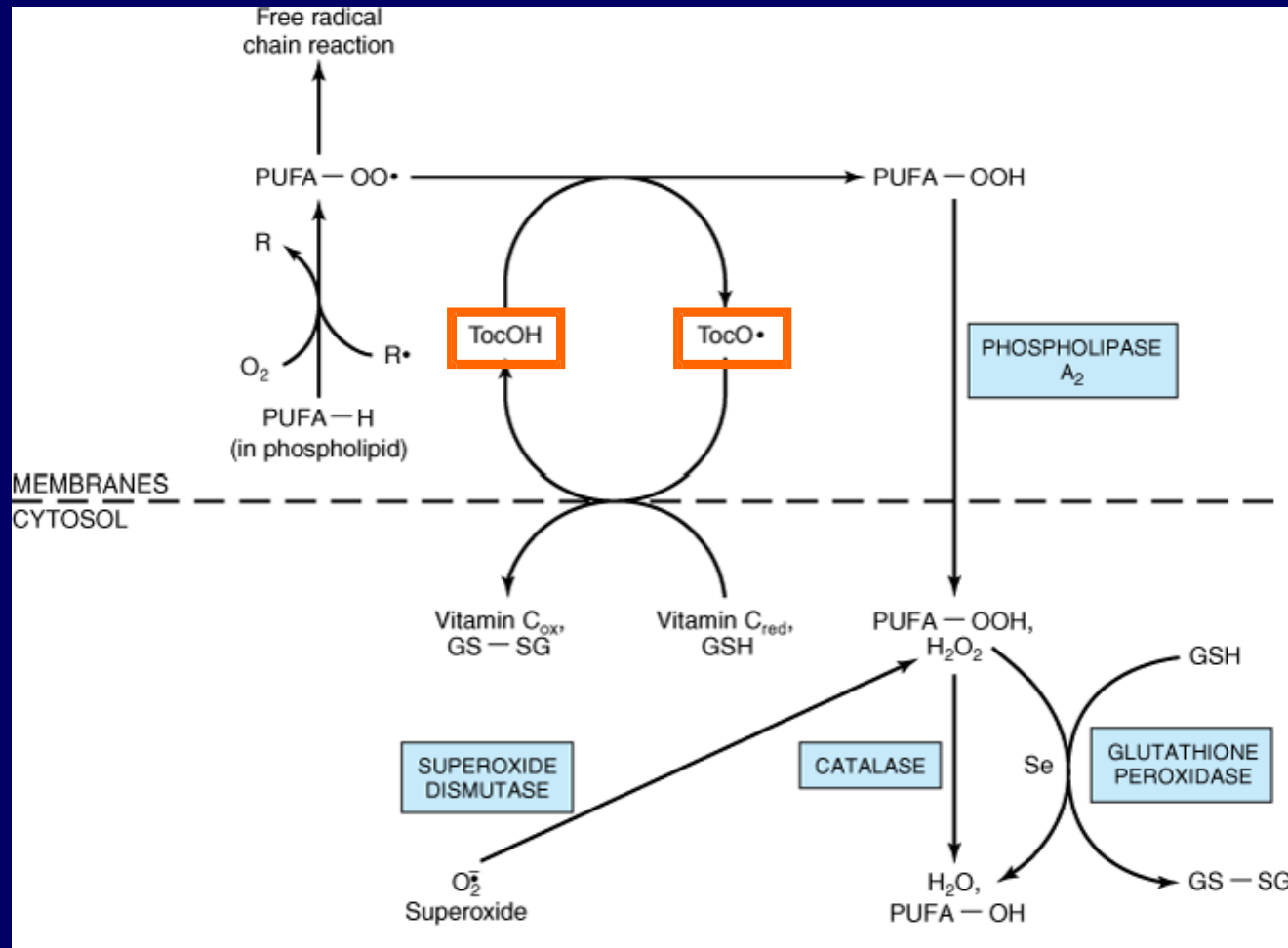


El α -tocoferol es el compuesto de la familia de la vitamina E que presenta mayor actividad biológica
 $R_1=R_2=R_3=CH_3$

RDA: 15 mg/día UL: 1 g/día

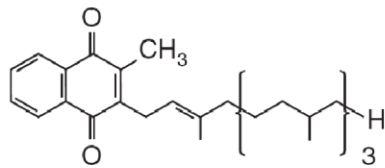
- Debido a su carácter lipofílico, la vitamina E se acumula en lipoproteínas circulantes y membranas celulares, dónde reacciona rápidamente con EROs y radicales libres.
- Actúa como atrapador de éstas especies protegiendo los ác. grasos insaturados de reacciones de peroxidación en las membranas lipídicas.
- Una función importante de la Vit E como antioxidante, es la capacidad de inhibir la oxidación de la partícula de LDL. De acuerdo a la teoría oxidativa como generadora de la aterosclerosis, el inicio de esta patología se debe a la LDL OX.

Vit E: principal antioxidante liposoluble

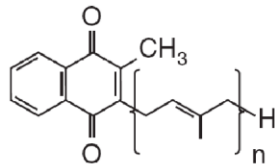


Vitamina K

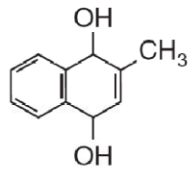
RDA: 90-120 $\mu\text{g}/\text{día}$



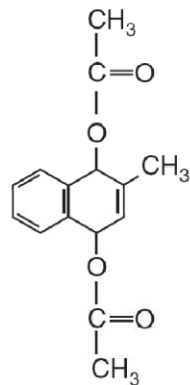
Phylloquinone



Menaquinone



Menadiol

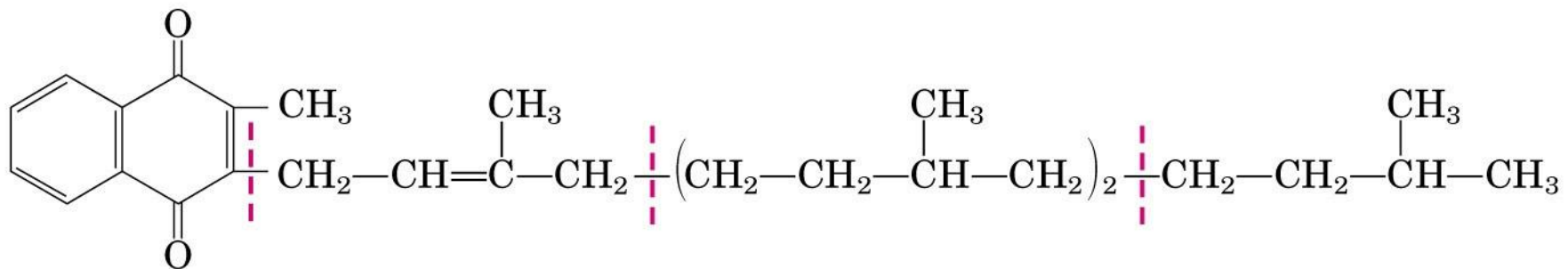


Menadiol diacetate
(acetomenaphthone)

K_1 filoquinona: derivada de vegetales

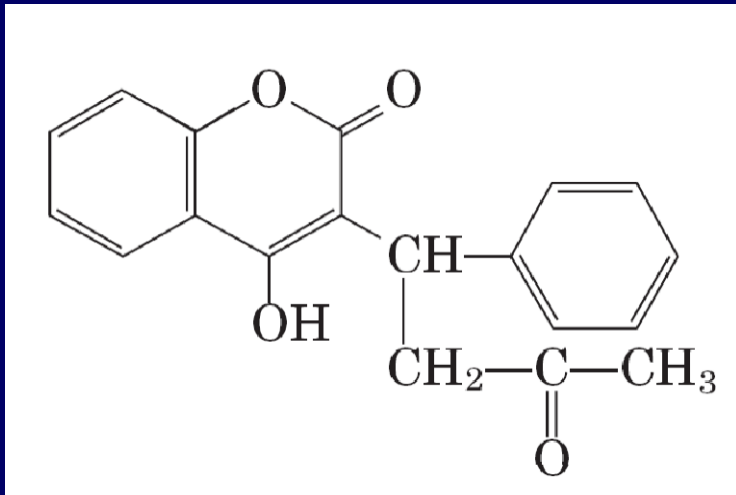
K_2 menaquinona: sintetizada por bacterias intestinales

menadiona (sintetizada químicamente) el organismo puede convertirla a la forma biológicamente activa de la vit K



La vitamina K se requiere para la conversión de la protrombina y otros factores de la coagulación en su forma activa.

La carboxilación dependiente de vit K de ciertos residuos de glutamato, los transforma en buenos agentes quelantes que pueden fijar calcio, esencial en la cascada de coagulación.



Warfarina: interfiere en la acción de la vit K inhibiendo la activación de la protrombina. Actúa como anticoagulante. Aplicación clínica en el tratamiento de la trombosis

BIBLIOGRAFÍA

1. Laguna J. Bioquímica de Laguna. 6ta ed. México: Manual moderno; 2009.