

Curso Medicina Orthomolecular

CLASE III

Aminoácidos

Los aminoácidos son moléculas que contienen un grupo carboxilo y un grupo amino. En la naturaleza los seres humanos tenemos en total 20 aminoácidos. En el hígado se produce el 80% de los aminoácidos, y el 20% deben venir desde la dieta. Los aminoácidos esenciales son aportados por la dieta y los no esenciales son sintetizados para diferentes necesidades.

Todos contienen iguales cantidades de carbono, hidrógeno y oxígeno que los carbohidratos y las grasas, pero estas moléculas además contienen nitrógeno en un 16%. El nitrógeno va a producir lo que llamamos el balance nitrogenado positivo en las fases de crecimiento, en la fase de embarazo y cuando nos alimentamos. El balance nitrogenado negativo es todo caso de catabolismo muscular, o sea, lo que denominamos sarcopenia. Esto lo vemos en ayunos, dietas pobres en aminoácidos, envejecimiento, enfermedades crónicas y sobre-entrenamiento.

La unión química entre aminoácidos son uniones peptídicas que van a producir diferentes tipos de proteínas. Los aminoácidos se dividen en levógiros, que son los biológicamente activos y además mejor absorbidos, y dextrógiros que se encuentran solamente en las bacterias y no cumplen funciones en el organismo. Una excepción son los aminoácidos fenilalanina y metionina, que tienen la forma isomérica dextrógira y levógira, o sea, llamados D-L-fenilalanina y D-L-metionina.

Una vez que los aminoácidos han ingresado en el organismo pueden ser desnaturalizados por ruptura proteica, transaminados por transferencia de su grupo amino, participar en síntesis endógena reguladas por el ADN, como modelo en síntesis de ARN mensajero y en síntesis de proteína, también pueden ser desaminados de tal manera que abandonan el grupo amino y queda la formación de un grupo ceto-ácido.

Es muy importante recordar los aminoácidos que son esenciales, los cuales no podemos omitir en nuestra dieta porque tendríamos importantes carencias, estos son 9: la valina-leucina e isoleucina, la fenilalanina y metionina, la treonina, lisina, triptofano e histidina.

Los aminoácidos no esenciales, que pueden ser sintetizados en nuestro cuerpo, son la arginina, alanina, prolina, serina, cisteína, asparagina, glutamina, la tirosina y ácido aspártico.

Hay sustancias denominadas aminoácidos no proteicos porque no forman parte de uniones peptídicas, son derivados de otros aminoácidos, es decir que se incorporan a las proteínas, por ejemplo, la prolina, pasando a ser hidroxiprolina. Algunos aminoácidos no proteicos pueden ser utilizados como neurotransmisores, a saber, el caso de la taurina.

Es bueno saber que los aminoácidos se deben administrar en ayunas o lejos de las comidas, como dijimos en su forma levógira, que son activos, y con una dosis promedio variable desde 250mg a 1000mg por dosis hasta 3 veces por día.

Químicamente los aminoácidos se pueden dividir en aromáticos, como son los casos de la fenilalanina, la tirosina y el triptofano, los aminoácidos que contienen azufre en sus moléculas,

que son la cisteína y la metionina. Estos últimos se pueden convertir y pasar a ser aminoácidos no esenciales, como la cisteína que procede de la metionina, estos son interconvertibles. Del mismo modo la arginina puede pasar a ser la Ornitina y citrulina.

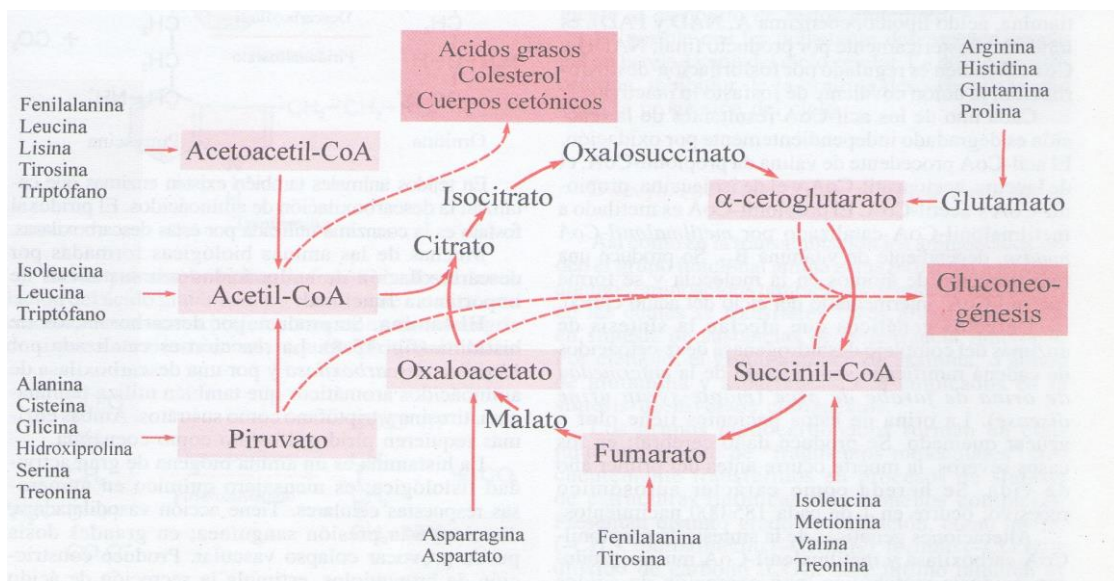
Hay un aminoácido que se forma a partir de la unión de 2 de ellos, a saber, la cistina es un aminoácido que se sintetiza a partir de la unión de los grupos sulfuros de dos cisteínas. Hay aminoácidos dicarboxílicos, o sea con dos grupos carboxilos, a saber, el ácido aspártico y el ácido glutámico que luego, cuando adquieren otro grupo amino, pasan a ser asparagina y glutamina.

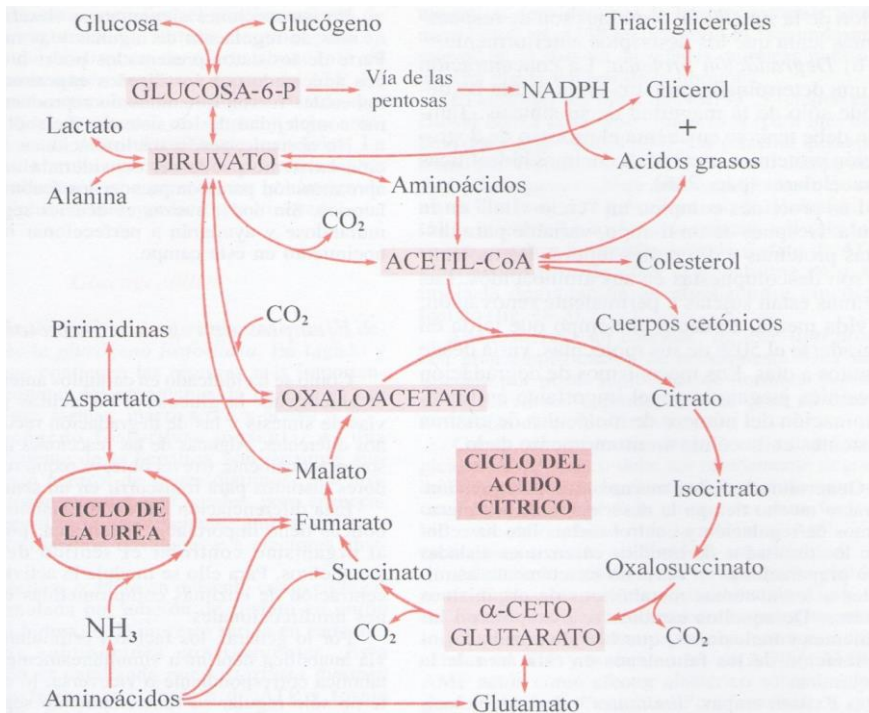
Los aminoácidos también tienen propiedades ácido base, esto le da a una misma molécula la característica de tener un grupo ácido y un grupo básico por lo cual tiene propiedades eléctricas particulares. El grupo carboxilo se comporta como ácido o dador de protones y el grupo amino acepta los protones y actúa como básico.

Metabolismo de los AA

Una vez que los aminoácidos han entrado al organismo pueden seguir distintas rutas metabólicas según las necesidades del organismo y de cada tejido.

Las proteínas cuando son incorporadas en forma compleja van a ser digeridas por la pepsina gástrica, luego la tripsina y quimiotripsina pancreáticas, y luego llegarán al enterocito ya como péptidos, dipéptidos hasta ser degradados por las peptidasas en aminoácidos y como tal ser absorbidos por el enterocito. Desde allí podrán ir al hígado y continuar su camino según las necesidades de energía, las funciones enzimáticas o también la estructura, produciendo síntesis proteica para los diferentes tejidos. Pueden ayudar y colaborar en funciones hormonales, en la síntesis y producción de colina, de creatina, de purinas, pirimidinas, melanina, melatonina, glutatión, hemoglobina, o pueden llegar a producir energía, entrar en el ciclo de Krebs y llegar a producir la molécula de su excreción, que es la urea.





Para producir energía los aminoácidos deben ingresar en el ciclo de Krebs transformándose primero en glucosa, a través de la Gluconeogénesis y luego transformarse en aceto acetil CoA y piruvato. Desde allí entran al ciclo de Krebs por distintas vías. Es interesante que el destino de los aminoácidos puede variar según la molécula de su origen, la fenilalanina, la leucina, lisina, tirosina y el triptofano pueden ingresar como aceto acetil CoA, la isoleucina-leucina y triptofano como acetil CoA, a nivel de piruvato puede entrar la alanina, cisteína, lisina, hidroxiprolina, serina y treonina, el glutamato, entra al ciclo de Krebs por el α cetoglutarato y la arginina, histidina, glutamina y prolina se transformarán en glutamato.

A nivel del oxalacetato puede entrar la asparagina y el Aspartato, a nivel del Fumarato la fenilalanina y la tirosina y a nivel de la Succinil CoA, la isoleucina, metionina, valina y treonina. Es interesante como núcleo del ciclo de Krebs, el α cetoglutarato mitocondrial.

El ciclo de Krebs es un ciclo que ocurre en la matriz de la mitocondria, pero una vez que se produce el α cetoglutarato, este sale al citoplasma y se une a un grupo amino y allí puede transformarse en aminoácidos como: glutamato y glutamina, citrulina, arginina y prolina.

El ciclo de la urea va a proceder como metabolito final de la excreción de los aminoácidos para lo cual, los aminoácidos pasaron por la interconversión del α cetoglutarato, que puede entrar o salir de la matriz mitocondrial y, como dijimos se puede intercambiar con los aminoácidos Aspartato, arginina, citrulina, Ornitina (en el ciclo citrulina-Ornitina- arginina) y también el Aspartato se puede transformar en asparagina, por otro lado el glutamato se puede transformar en glutamina y también desde allí pasar al ciclo de la arginina-Ornitina- citrulina.

Otra de las funciones a nivel hepático, que tienen los aminoácidos, es la desintoxicación. Esta función la cumple sobre todo la glicina y la glutatión, y se pueden llamar funciones de glutación y de glicinación o de conjugación con glicina.

Además están las funciones de sulfatación, acetilación y metilación, que son funciones de desintoxicación hepática.

También en el hígado se realiza la síntesis de muchas proteínas y enzimas como la tripsina, que es hecha en el hígado, y también factores de crecimiento y factores inmunológicos. Por lo tanto, las funciones biológicas de los aminoácidos, son: formar estructuras celulares, producir y regular las hormonas, sintetizar los receptores, las enzimas, los anticuerpos, producir la glucosa por la vía de la neoglucogénesis, en caso de ayuno y diabetes, y permitir que vitaminas y minerales sean mejor absorbidos y asimilados, dado que los minerales quelados, unidos a aminoácidos, son mucho mejor absorbidos.

Las funciones orthomoleculares de los aminoácidos las podríamos denominar como antioxidantes, prooxidantes, producción de Homocisteína, función quelante, la de desintoxicación hepática, precursores de neuropéptidos y neurotransmisores y función endotelial. Además tienen funciones inmunoestimulantes y de metilación.

N-acetyl-cisteína

La función antioxidante principal la cumple la N-acetil-cisteína, que junto con el selenio, la glicina y el ácido glutámico formarán la glutathion peroxidasa y también, la glutathion reductasa. Estas dos enzimas van a ser fundamentales en el sistema redox de la célula, la glutathion reductasa recordemos que depende de la vitamina B2 o riboflavina.

El glutathion es así sintetizado en un 90% en el citoplasma y en un 10% en la matriz mitocondrial. El glutathion es, entonces, el tripéptido que utilizó varias enzimas a través de las cuales pudo unir la glicina, la glutamina y la N-acetil-cisteína, con ayuda de ADP, y gasto de energía.

Serina

El aminoácido que cumple una función como neuropéptido, de los más importantes es la serina.

Esta puede atravesar la barrera hematoencefálica a través de un gradiente electroquímico positivo y, allí recién tiene la función de convertirse en colina y luego, por acetilación, en acetil colina. La colina no puede atravesar la barrera hematoencefálica por lo que debe ser sintetizada una vez en el sistema nervioso central.

La fosfatidilserina es la forma disponible de absorción de la serina, por esta razón la serina se indica en todas las alteraciones cognitivas por stress, en dosis de 250mg cada 12 hs. En casos de demencia se puede asociar a otros cognitivos como el piracetan, que tiene una vida media corta, por lo cual se dan cada 6 hs, en dosis de 80mg y que aumenta la producción de ATP. También se puede asociar a la huperzina A derivada de un fitoterápico, la Hupercina serrata, que es inhibidor de la acetilcolinesterasa y antagonista de los receptores del glutamato, llamados N-metil-D-aspartato, de esta manera también la huperzina puede proteger a la neurona de los excesos de glutamato.

La dosis de huperzina van desde 200 a 400 mcg.

También el magnesio bloquea la acción del glutamato sobre los receptores del N-metil-D-aspartato, dado que inhibe el flujo del calcio, por lo que se asocia en os casos de querer un efecto inhibitor.

La Fosfatidilcolina puede aumentar la biodisponibilidad de la colina pero, no logra atravesar la barrera hematoencefálica, por lo cual actúa a nivel periférico.

La acetil-L-carnitina aumenta la energía neuronal por otorgar un grupo acetilo a la coenzima A y entrar rápidamente al C de Krebs y luego actuar como L-carnitina y ser carrier de los ácidos grasos. Por esto se la indica en el cuadro de demencia o alteración en el aprendizaje junto con la fosfatidilserina.

Taurina

La taurina es un ácido orgánico que posee un grupo sulfonato y se encuentra en forma natural en el cuerpo y en los alimentos, principalmente en los de origen animal. En la literatura científica muchas veces se le clasifica como aminoácido pero, dado que no tiene un grupo carboxilo unido al carbono α que los caracteriza, no se puede denominar como tal.

La forma de asegurarse una ingesta adecuada de taurina es por medio de tener una dieta rica en proteínas de origen animal o suplementarse si fuera una dieta deficiente.

Las dosis recomendadas para la suplementación son de 1500mg divididos en 3 dosis de 500 lejos de las comidas.

La taurina junto con la glutamina son precursores del GABA, principal neurotransmisor depresor del sistema nervioso central, también la taurina tiene una función fundamental sobre la actividad inmunológica, estimulando la fagocitosis de los neutrófilos, y también estimula la producción de enzimas pancreáticas.

Glutamina

El origen de la glutamina está en la Transaminación del α -cetoglutarato, generado en el ciclo de Krebs para formar glutamato, un aminoácido que es un neurotransmisor y componente de estructuras, además es precursor de la glutamina, citrulina, Ornitina, arginina y prolina.

La glutamina, un aminoácido que forma parte de la síntesis del GABA junto con la glicina y la taurina, produce energía en las células gastrointestinales y puede reepitelizar el tubo digestivo.

La glutamina es también el principal aminoácido en la síntesis proteica en el músculo esquelético. Ya dijimos que sintetiza el glutathione, junto con la N-acetil- cisteína y la glicina, es precursor en la proliferación de células inmunológicas y aumenta la inmunoglobulina A.

Las indicaciones, tanto por ser precursora del GABA y del glutamato, son el síndrome de fatiga crónica, el stress y la sarcopenia, dado que va a formar parte de la síntesis de músculo esquelético.

Por ser el principal aminoácido en la síntesis del epitelio del tubo digestivo se indica en los casos de hiperpermeabilidad intestinal, que ocurre por envejecimiento, drogas o mala alimentación.

También se indica en casos de inmunodepresión, dado que favorece la proliferación de las células inmunológicas, y en caso de alergias respiratorias, por aumentar la inmunoglobulina A.

El sistema MALT es conocido como el sistema de tejido linfoide asociado a las mucosas. Se denomina NALT al sistema de tejido linfoide asociado a las narinas, BALT al tejido linfoide asociado a la mucosa de los bronquios, GALT al asociado a las glándulas mamarias, salivales y del tubo digestivo y SALT al tejido linfoide asociado a la piel, o sea, no mucosas

Todos estos sistemas pueden estar estimulados por la glutamina.

Cuando analizamos las diferencias entre las moléculas del ácido γ -amino butírico y del glutamato se nota que hay una semejanza increíble. La diferencia entre estas dos moléculas es la presencia de un carboxilo en el glutamato.

Nuestro cuerpo produce GABA a partir del glutamato decarboxilando la molécula, teniendo como cofactor esencial al fosfato de piridoxal, que es producido a partir de la piridoxina.

Es interesante que el equilibrio entre los dos afecte el comportamiento, porque el GABA es un neurotransmisor inhibitorio y el glutamato es excitatorio. El glutamato es un neurotransmisor con actividad limitada por cofactores, la glicina, la serina, el zinc son cofactores para la actividad del glutamato sobre el receptor NMDA. Sus interacciones aumentan o disminuyen la intensidad del efecto, lo que puede modular el comportamiento.

Muchos se preguntan si los receptores pueden cambiar el comportamiento, pues bien, el glutamato es el ejemplo más interesante. Su metabolismo es altamente dependiente del ácido fólico y de la vitamina B 12.

Metionina

La metionina es un aminoácido esencial que producirá la síntesis de cisteína y también de taurina. Por sí mismo es un desintoxicante de metales pesados porque puede actuar como quelante, pero esto lo hace sobre todo en su transformación a cisteína, dado que esta entrará en el citoplasma y podrá unirse a los metales pesados, incluidos los minerales como el calcio, y sacarlos del citoplasma para que luego, en una quelación con EDTA sean extraídos por vía urinaria. La metionina es interconvertible con la cisteína, al igual que otros aminoácidos como la arginina, que es interconvertible con la Ornitina y la citrulina.

En el metabolismo de la metionina sabemos que puede producirse aumentos en la Homocisteína porque dependen, en la remetilación de ellas, de la vitamina B6, 9 y 12, también de betaína como transmetilador.

Las enzimas que van a estar en la síntesis y transformación de la metionina en cisteína son las que son dependientes de la B6, 9 y 12. La cisteína es la que luego se puede transformar en taurina, también la cisteína puede entrar al ciclo de Krebs transformándose en α cetoglutarato.

Fenilalanina

La fenilalanina y la tirosina, nos darán las catecolaminas, dopamina, noradrenalina y adrenalina, y también las hormonas tiroideas y la melanina.

La fenilalanina es un aminoácido esencial, y se transforma en tirosina y, al transformarse en dopamina y norepinefrina, mejorará el estado general y podrá ser un excelente modulador del humor, en depresiones dopaminérgicas. También participa en la memoria y en las alteraciones del aprendizaje.

Por otro lado, la fenilalanina es precursora de la CCK, que es una molécula que será liberada desde el páncreas, cuando hay una alimentación rica en grasas, y su función es la de estimular la contracción de la vesícula y cerrar el esfínter pilórico. Por otro lado, la CCK, lo que produce es una estimulación del centro de la saciedad. Por esta vía la fenilalanina está también inhibiendo el apetito, además de ser una estimuladora de adrenalina y de endorfinas.

La unión de fenilalanina con la N-acetil-carnitina, que tiene buena disponibilidad para entrar al sistema nervioso central, produce un aumento de las endorfinas.

Las indicaciones en la medicina orthomolecular de la fenilalanina son:

Síndrome de fatiga crónica, obesidad, enfermedad de Parkinson, aumento de la libido, interviene en el proceso de eyaculación y del orgasmo, por regular la dopamina.

Triptofano

Otro aminoácido esencial es el triptofano, que en su síntesis hacia la serotonina será transformado en el 5HidroxiTriptofano. En la industria contamos con 5OHTP para poder acelerar la producción de serotonina.

La serotonina es un neurotransmisor que va a influenciar el humor, el apetito y, por otro lado, al transformarse en melatonina, regulará el sueño.

Además es un neuroprotector porque al aumentar la serotonina, disminuye la acción del glutamato.

La serotonina está presente en altas concentraciones en las plaquetas, en el tracto gastro-intestinal y, en cantidades más pequeñas, en el cerebro y la retina.

Luego de la liberación de las neuronas serotoninérgicas, la serotonina es recapturada por un mecanismo activo. El camino del triptofano hasta llegar a ser serotonina es un camino arduo.

Se inicia con la ingestión del triptofano en la dieta, normalmente presente en proteínas de origen animal.

El triptofano es absorbido y se une a la albumina que lo transporta y acumula en la sangre. Este triptofano debe atravesar luego la barrera hematoencefálica y ahí comienza un problema, el triptofano por el mismo, no pasa solo la BHE sino que es ayudado en su transporte por otros aminoácidos como la valina, la isoleucina, la leucina, la fenilalanina y la tirosina.

Cuando llega al sistema nervioso central será hidroxilado, incorporará un grupo hidroxilo en la posición 5, formando el 5HidroxiTriptofano, esa reacción usa hierro y ácido fólico como Cofactores, que también deben ser ingeridos, pues son esenciales.

Una vez formado el 5HTP será hidroxilado para formar la 5hidroxitriptamina, que es otro nombre de la serotonina, en esta reacción depende de piridoxina, osea, una vitamina esencial.

El calcio es un mineral importante para la migración y liberación de las vesículas de los neurotransmisores, por eso hay que tenerlo en cuenta cuando pensamos en generar una nueva red de neuroquímica que esta deficiente.

En resumen para equilibrar la serotonina se requiere del triptofano, ácido fólico, hierro, piridoxina y calcio.

La vía metabólica de la síntesis de la serotonina, continua con una metilación que sintetiza melatonina, cuando la luz deja de estimular la retina.

Es muy frecuente que el triptofano no pueda ser absorbido por problemas de disbiosis, en este caso las bacterias patógenas lo metabolizan a 3indolacetico.

Esta molécula puede ser absorbida por el intestino y se excreta por la orina, en forma inalterada, pero nunca puede ser precursora de serotonina. Por esta razón la disbiosis cursa con disminución de serotonina y puede ser una causa de depresión serotoninérgica.

El triptofano normalmente para poder ser transformado en 5hidrotriptofano, por la enzima triptofano β hidroxilasa que depende del ácido fólico (tetrahidropterina). Y luego el 5hidroxitriptofano es transformado en serotonina por una descarboxilasa, que depende de la vitamina b6 y del hierro.

Por otro lado, el 5hidroxitriptofano puede seguir una segunda vía hacia una sustancia llamada quinurenina. Y a su vez se transforma en ácido quinureninico que actúa sobre los receptores del glutamato o n-metil de Aspartato (NMDA).

La quinurenina, se transforma en hidroxiquinurenina, que tiene acciones de apoptosis neuronal, por lo cual es toxica y puede producir un cuadro de demencia.

La enzima clave y limitante, que va a transformar el 5hidroxitriptofano en quinurenina es la indolamina 2, 3 dioxigenasa.

Esta enzima puede ser estimulada por:

antígenos procedentes de una enfermedad autoinmune, por un proceso de inflamación silenciosa, como el síndrome metabólico, una hiperpermeabilidad intestinal, que deje entrar moléculas extrañas al organismo e, incluso células cancerígenas y sustancias producidas desde ellas, que van a estimularla y podrá seguir el camino citotóxico, con déficit de la producción de serotonina.

Por lo tanto, todas las enfermedades que sean estimulantes de esta enzima, van a tener como acompañante una depresión serotoninérgica.

Por otro lado, es muy importante recordar que esta enzima es inhibida por la niacina.

Es allí que el doctor Hoffer descubre que, alta dosis de niacina, pueden proteger a la neurona del desvío del triptófano hacia la quinurenina. Y de esa manera evitar la apoptosis neuronal, y antes de ello, la sobreestimulación de los receptores de NMDA, que son receptores del glutamato. Estos receptores son hiperestimulados en casos de esquizofrenia y de manía, por lo cual, la niacina en altas dosis, ha tenido muy buenos resultados en estas patologías a través de la inhibición de la vía de la quinurenina a nivel cortical.

En isquemias cerebrales agudas, hay trabajos que muestran el desvío del triptófano hacia la quinurenina, por la enzima indolaminadioxigenasa. O sea, que en un ACV agudo isquémico también se genera un desvío de estas enzimas y de esta vía del triptófano. Por lo cual, también tendría una indicación en estos casos, la niacina.

A nivel inmunológico, la enzima reguladora indolaminodioxigenasa estaría siendo modificada por muchas moléculas desencadenadas por células de la inmunidad. A saber: el Interferon alfa y beta, el Interferon gama, el factor de necrosis tumoral alfa, la Interleucina 1, 2, 4, 13, el factor de crecimiento y transformador beta.

Los procesos inflamatorios como el HIV, el cáncer o la artritis reumatoidea, todos llevan a un aumento del catabolismo del triptófano llevándolo hacia la síntesis del ácido quinolínico. Tal vez, porque durante este proceso la demanda NAD y NADH esté aumentado y el cuerpo demanda este NAD a partir del triptófano, por lo cual lleva a una disminución de la serotonina. El NAD va a ser más demandado por el aumento del stress oxidativo en todos los procesos inflamatorios crónicos. La niacina que se genera tiene actividad antiapoptótica, inhibiendo el camino del ácido quinolínico, que es la vía de la apoptosis neuronal. En una palabra, hay una fase dicotómica entre la producción exacerbada de niacina, que trata de inhibir la apoptosis que produce el otro camino metabólico del triptófano.

La inflamación ¿causaría depresión?, el cáncer ¿causaría depresión? La respuesta es clara, lo puede hacer. Las vías metabólicas son por demás seductoras en este proceso de reacción en cascada del metabolismo del triptófano, vía indolamina dioxigenasa. Hay un control interesante poco mirado en los tratamientos actuales, que podría reforzarse con niacina pudiendo inhibir con ella a la actividad de la indolamina dioxigenasa, compensando el gasto metabólico aumentando y preservando las reservas del triptófano, para que sigan el camino de la serotonina y melatonina, disminuyendo las repercusiones psiquiátricas del cáncer o inflamaciones crónicas.

Los efectos de deficiencia de serotonina, son insomnio, por déficit de melatonina, compulsión por los hidratos de carbono, manías, obesidad, síndrome de pánicos, e incluso TPM.

El triptofano para que sea precursor de serotonina, tenemos que acompañarlo con nicotinamida.

Si tuviéramos acceso al 5hidroxitriptofano, es mucho mejor, dado que su acción va a ser mas directa y lo podemos dar por vía sublingual, en dosis de 25 hasta 100mg cada 12hs y también, en forma endovenosa, teniendo prevenciones si el paciente está tomando inhibidores de recaptación de la serotonina, en dosis desde los 5mg hasta 20mg, dependiendo de la clínica y de los niveles de serotonina plasmática.

Para lograr una síntesis óptima de la serotonina tenemos que acompañarlo con vitamina b6, en dosis de 50mg, vitamina b9 en dosis de 400 microgramos y también de la vitamina b3 o niacina, en dosis de unos 100mg.

La teanina es un AA que no es propio del organismo, sino derivado del té verde, que puede ser asociado con el tratamiento de síndrome de pánico, síndrome de ansiedad generalizada y compulsiones, porque colabora en la liberación de vesículas de GABA y muchas veces ayuda en los cuadros de déficit de serotonina

La síntesis de glutamato depende del ácido Glutámico. Si bien el glutamato es un neurotransmisor excitatorio, la enzima carboxilasa lo desvía hacia la síntesis de GABA, usando la vitamina B6 como cofactor.

Por otro lado la nivelación del glutamato es importante porque puede llegar a producir apoptosis neuronal.

El omega 3, especialmente el docoxahexanoico o DHA, inhibe la acción del glutamato, por modular las entradas del calcio (mecanismo excitatorio). Recordando que el omega 3 va a formar parte de las membranas plasmáticas como principal fosfolípido del sistema nervioso central.

La acción del glutamato depende de la glicina, serina y zinc, sobre los receptores de NMDA. Por lo tanto, toda la asociación de minerales, vitaminas, aminoácidos y ácidos grasos, están aquí implicados.

Repaso de precursores:

La lisina es precursora de la carnitina, la arginina es precursora de la creatina, además del óxido nítrico; la histidina es precursora de la histamina y recordemos que la cisteína es precursora de la taurina. El Aspartato es precursor de las piridinas y purinas, y el triptofano es precursor de la serotonina y del ácido nicotínico.

Arginina

Otro aminoácido esencial muy importante es la arginina.

La arginina va a tener una función fundamental a nivel del endotelio, dado que es la precursora del óxido nítrico. El ciclo de la arginina es interconvertible con Ornitina y con citrulina. En el cambio de arginina a citrulina es, en donde se produce el óxido nítrico porque está participando allí también la óxido nítrico sintetasa.

En la formación del óxido nítrico, justamente la arginina se une al oxígeno y por medio de la reducción del NADPH reducido, se transforma en NADP oxidado, quedando la l-citrulina y el óxido nítrico.

Tenemos 3 tipos de óxido nítrico sintetasa. La tipo 1 es la óxido nítrico neuronal, que es la que estaría interviniendo el sistema CART.

La tipo 3, es la óxido nítrico sintetasa endotelial, que es la que está interviniendo en todos los procesos de vasodilatación, a nivel cardiaco para la hipertensión arterial, a nivel pulmonar para la hipertensión pulmonar y para las arteriopatías periféricas.

La óxido nítrico sintetasa endotelial se activa por el calcio; el cual se une a los receptores de la Calmodulina activada y genera bajos flujos de ON, en tiempos cortos. Esto es muy importante porque en este caso el óxido nítrico es inhibidor de la propia enzima. De tal manera que es un sistema auto regulado.

La NOSe es inhibida por la glutamina y la Lisina y es estimulada por e glutamato. Las grasas saturadas y el omega 3 la disminuyen, el resveratrol y los fitoestrogenos la aumentan.

NOSe

Aumentan	Inhiben
<ul style="list-style-type: none"> • Glutamato • Fitoestrogeno • Resveratrol • Ejercicio • ADP 	<ul style="list-style-type: none"> • Glutamina • Lisina • Grasas saturadas • Omega 3

A diferencia de la óxido nítrico sintetasa tipo 2 o inducible, esta enzima va a producir óxido nítrico a partir de la arginina, en grandes cantidades y sin ninguna autorregulación. Esto lo va a hacer en momentos de enfermedades inflamatorias agudas, por estímulos directos de la citoquinas.

Por lo cual hay una generación de flujo alto e indiscriminado de óxido nítrico que puede llevar al shock, como es el caso del shock séptico y también del shock toxico

Otra función muy importante de la arginina es la síntesis del colágeno, junto con la lisina, la prolina y la vitamina C.

La arginina también puede entrar al ciclo de KREBS como alfa-cetoglutarato y puede directamente entrar en el ciclo de producción de energía por desaminación y por lo tanto, de la neoglucogenesis.

Es importante recordar que la arginina también produce la estimulación directa de la secreción de STH. Aunque es utilizada para las pruebas de estímulo de STH, en el caso de déficit en pediatría, siempre es utilizado en forma endovenosa, aplicándose prácticamente 0,5 mg/kg de peso, en general 20 a 30 g, y se mide la STH y la IgF1 o somatomedina C a los 30, 60 y 90 minutos.

Es inútil querer estimular la hormona de crecimiento por vía oral porque, dar una cantidad de arginina de 30g, produce diarrea y ningún tipo de estímulo directo de la hormona de crecimiento, aunque se venda como tal.

Otra función importante de la arginina, es que al producir óxido nítrico, este puede estimular el sistema CART.

El sistema CART es un sistema de receptores a la cocaína. Estos receptores que existen normalmente, son aquellos que son estimulados por las anfetaminas. Por lo tanto, en pacientes dependientes de anfetaminas puede ser usada la arginina junto con la vitamina C, en la producción de óxido nítrico para hacer una disminución progresiva de las anfetaminas, porque estamos estimulando el sistema CART

. Por otro lado, se modula la dopamina con L-tirosina y DL-fenilalanina, porque son pacientes que desde ya tiene una hiperproducción de dopamina y de adrenalina. Esto se puede asociar con drogas como el bupropión en 50mg, que es una droga que va a producir un aumento artificial de dopamina y de serotonina, y al mismo tiempo, se puede asociar un fitoterápico como la mucuna, en dosis de 500mg dos veces por día, dado que es un fitoterápico que puede producir aumento de la dopamina.

La arginina estimula la síntesis proteica en los fibroblastos y en los enterocitos.

Es lógico imaginar que el mismo nutriente que aumenta la perfusión, por promover la síntesis de ON, también promueva la síntesis proteica.

En la piel, la arginina puede aumentar y producir un triple efecto estimulando la síntesis de colágeno a partir del fibroblasto y, al mismo tiempo es el sustrato en la producción de óxido nítrico, y en tercer lugar, es fuente de prolina, un aminoácido crucial para la síntesis de colágeno, proteína altamente concentrada en la piel.

Además, la síntesis proteica del fibroblasto está asociada a la cicatrización. La arginina y la prolina han sido usadas en los tratamientos de heridas acelerando la cicatrización.

Volviendo al óxido nítrico, algunos polifenoles presentes en los alimentos pueden estimular la oxidonitrosintetasa endotelial, como parte de su efecto en la prevención de la enfermedad cardíaca. Este camino metabólico demanda hierro, ácido fólico, niacina y arginina. Todos estos pasos metabólicos son limitados por enzimas y coenzimas. Todo este camino se puede llevar solo si hay armonía en la concentración de todos los ingredientes.

Uno de los elementos de la dieta, como los polifenoles, el resveratrol, es estimulante de la oxidonitricosintetasa endotelial.

Indicaciones de la Arginina:

Las vasculopatías periféricas, el accidente cerebro vascular isquémico, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la hipertensión arterial, la hipertensión pulmonar, la impotencia, entre otras.

Las dosis son de 500 a 1000mg cada 8 hs, antes de las comidas y acompañados de vitamina C, en una relacion de 1 a 3 en relacion a la dosis de arginina, y de magnesio quelado que se puede dar junto con la vitamina C después de las comidas.

Paradoja de la Arginina

Hoy se conoce como paradoja de la Arginina el hecho que este aa suba la presión arterial, esto ocurriría por la presencia patológica de un inhibidor endógeno de la oxido nítrico sintetasa endotelial (NOSe) denominado dimetilarginina(ADMA) y monometilarginina(NMMA) asimétricas que compiten con la Arginina de la dieta.

Lo que ocurre es que la ADMA aumenta en los casos de hipercolesterolemia, aterosclerosis, hipertensión arterial, insuficiencia renal e inflamación.

La ADMA es sintetizada por una enzima llamada Argininametiltransferasa que, metila residuos de Arginina nucleares.

La Arginina y la ADMA son muy semejantes y ocupan los mismos lugares de la NOSe, normalmente hay concentraciones muy bajas de ADMA pero el LDL oxidado y homocisteína la aumentan por inhibir su hidrólisis (inhiben la enzima dietilarginina-dimetil-amino-hidrolasa (DDAH)) .

La LDL oxidada también aumenta una proteína, la Kaveolina 1 que inhibe la NOSe.

Hasta ahora se sabe que los pacientes con homocisteína elevada, con LDL oxidada y con procesos inflamatorios (Obesidad por ejemplo) padecen de una disminución de oxido nítrico por aumento de la ADMA, en estos casos es bueno indicar citrulina para evita la posibilidad de un aumento de ADMA dada la alteración de su metabolismo.

En los casos de inflamación hay una disminución del oxido nítrico primero por su oxidación y pasaje a peróxido nitroso y segundo porque las citoquinas estimulan la arginasa.

En pacientes normales se puede continuar la suplementación con Arginina pero siempre corroborar el estrés oxidativo y la homocisteína.

Hoy se considera la ADMA como marcador de riesgo de aterosclerosis en pacientes con nefropatías.

Citrulina

Como vimos es un aminoácido derivado de la arginina y, como produce una acción de disminución del nitrógeno, al ceder la arginina, una molécula para formar óxido nítrico y citrulina, así colabora con la disminución del organismo del amonio. Además por sí misma, puede promover la formación de energía, produciendo alfa cetoglutarato y entrando al ciclo de KREBS.

Estimula también el sistema inmunológico.

Ornitina

La Ornitina también es un aminoácido secundario que junto con la lisina y la arginina tiene un estímulo importante sobre la hormona de crecimiento y también produce una desintoxicación del amonio y regeneración del hepatocito.

Es precursor de citrulina, prolina y también de ácido Glutámico.

Lisina

La lisina participa en el crecimiento y desarrollo de todos los tejidos, por lo tanto es importante tanto en el embarazo como en la infancia. También aumenta la del calcio.

Esta descrita su indicación en los interperiodos del herpes porque disminuye las recidivas y mejora todo el periodo evolutivo del herpes. No está indicado en el momento del brote.

Se recomienda dar junto con vitamina C y bioflavonoides.

Nunca se da junto con la arginina dado que es antagonista a nivel intestinal en su absorción.

Ácido aspártico

El ácido aspártico es un AA no esencial, que sale y entra al C. de Krebs por el oxalacetato.

Se puede transformar en asparagina, desintoxicando de NH₃ y puede bajar los AGES, por su capacidad de interactuar con H⁺.

Es un aminoácido que puede aumentar el rendimiento físico por lo tanto se da en el entrenamiento físico y en el tratamiento coadyuvante del síndrome de fatiga crónica.

Es mas frecuente encontrarlo dentro de las proteínas de origen vegetal (espárragos).

Histidina

La histidina es un aminoácido destinado al crecimiento y reparación de los tejidos.

Mantiene la vaina de mielina, la producción en medula osea de glóbulos blancos y rojos y junto con la vitamina b6 y b3, se transforma en histamina.

Glicina

Un aminoácido poco estudiado pero muy útil es la glicina. Es importante saber que la glicina puede retardar la degeneración muscular porque aumenta la producción de creatina. Además es importante en la síntesis ácidos nucleicos y ácidos biliares.

Puede colaborar como quelante intracelular y además puede tener acciones por si misma de neurotransmisor, en forma directa e indirecta, a través de la síntesis de GABA.

Es uno de los tres aminoácidos que sintetiza el glutatión.

Las dosis son de 500mg cada 8 horas y siempre lejos de las comidas.

Treonina

Es un AA esencial para la síntesis de colágeno, elastina, colágeno y músculo.

Junto con la glutamina interviene en la regeneración del epitelio del aparato digestivo y en la síntesis de la IgG.

Cistina

La cistina es un dímero de dos cisteínas unidas a través de un puente disulfuro.

Es el aminoácido más importante del folículo piloso, por lo cual se indica en la alopecia por stress, por anemia ferropénica, o hipotiroidismo. Para esto se asocia a silice, a biotina y ácido Pantoténico o pantotenato de calcio.

Dosis de 500mg cada 8 hs lejos de las comidas.

Alanina

La alanina es un importante aminoácido que colabora con los mecanismos de hiperglucemia y de glicosilación. La beta alanina es un aminoácido muy importante debido a que puede sintetizar la Carnosina, que es un dipéptido formado con beta alanina e histidina.

Las dosis de alaninason de 500gr, promedio cada 8hs y lejos de las comidas.

Una cosa muy importante es recordar el ciclo de la alanina y del piruvato, dado que el piruvato puede transformarse en alanina y viceversa.

El piruvato es un ácido graso de cadena corta que, de no existir la alanina se pudiera acumular y transformar en ácido láctico. Con lo cual, llevaría a la fatiga muscular y a la acidosis. Pero este piruvato, se puede transaminar y al hacerlo, o sea al recibir un amino, es que se transforma en α -ceto glutarato y alanina.

Este ciclo es para generar alanina en el músculo como hacedor de síntesis proteica y por otro lado que haya alfa ceto ácido, para colaborar directamente en la producción de ATP.

Luego, la alanina puede pasar a la circulación para ir al hígado, en donde, si lo requiere produce glucosa, a través de la vía de la gluconeogénesis. Allí nuevamente se transamina y el amino pasa a unirse al alfa ceto glutarato y se volverá a producir el piruvato y alanina.

El piruvato puede transformarse en glucosa, en la vía de la glucogénesis y por lo tanto, la glucosa ser depositada como glucógeno.

Este es el círculo de la alanina y de la glucosa, que nos defienden para no entrar en acidosis y por otro, lado provee de glucosa en casos de extrema necesidad para no tener que acudir directamente a las masas proteicas.

Carnosina

La Carnosina está en grandes cantidades en el músculo y el cerebro.

Su presencia es abundante en los tejidos animales (en la carne y en las vísceras).

La Carnosina es degradada por el organismo a través de la carnosinasa en alanina e histidina

Protege a los tejidos de las enzimas lisosómicas y de la autofagia (vitamina K).

Por otro lado es una reserva de histidina para la síntesis de histamina, en casos en que se necesiten por stress, por traumas o por heridas, dado que la histidina es un aminoácido muy importante en la cicatrización.

La Carnosina al estar compuesta por alanina, también actúa en la regulación de la glucosa y una de sus principales acciones es disminuir los productos avanzados de glicocilación o AGES.

También a través del ciclo de la alanina, la Carnosina es fuente de energía para la contracción muscular. Fundamentalmente esto lo hace a nivel génico, puede llegar a regular los genes por la actividad epigenómica y las señales de transmisión.

Se sinergisa con la vitamina E y previene la carbonilación de las proteínas, tiene una acción antioxidante y dos acciones propias como estimulantes del sistema inmune y acción quelante. Por todas estas razones, las indicaciones de la Carnosina son las mismas de la beta alanina.

Indicaciones de la beta Alanina / Carnosina, diabetes, inmunodepresión, gastritis, neuropatías periféricas.

La beta alanina tiene indicación en la gastritis dado que al unir la beta alanina al zinc, produce un magma protector de la hipersecreción gástrica.

Las dosis de las carnosina son de 100 a 2000mg por día.

Isoleucina, leucina y valina

Tres aminoácidos que son los llamados aminoácidos ramificados conocidos como BCAA (leucina, isoleucina y valina) son los principales productores de masa muscular. Se absorben y se dirigen al músculo esquelético. Si bien en el músculo esquelético serán transformados en un aminoácido secundario que es la glutamina.

Pueden entrar al ciclo de KREBS y producir energía. Son precursores del hidroximetilbutirato, son regeneradores principales de la vaina de mielina, por lo tanto previenen la neurodegeneración y lo hacen junto con el ácido omega 3, omega 6, DHEA vitamina b12 y ácido Lipoico

El principal aminoácido que va a entrar en el ciclo de KREBS es la leucina, por el α cetoglutarato.

La leucina, al producir el beta hidroximetilbutirato ejerce un efecto anticatabolico, por inhibir la recaptación de AA por el C. de Krebs y por inhibir la creatinquinasa.

Además es precursor del colesterol.

Se indica en dosis de 1,5 a 3 gr/día

Las indicaciones de la Leu- ISO y VAL son:

- Polineuropatías, diabéticas, alcohólicas, traumáticas o virales
- Inmunodepresión
- Colagenopatías
- Actividad deportiva

Dosis:

En la actividad física 1hora antes: 1 a 5gr cada ocho horas y siempre lejos de las comidas, manteniendo una relacion entre estos tres aminoácidos:

- Leucina 500mg
- Isoleucina 250mg
- Valina 125mg

Whey Protein

Las principales fuentes que tenemos de isoleucina, leucina y valina son el whey protein que contiene la proteína sérica de la leche, sin lactosa ni caseína. Contiene lactoglobulina, lactoalbumina, lactoferrina e inmunoglobulinas.

Creatina

Otro compuesto orgánico muy importante del músculo es la creatina, que es derivada de los aminoácidos y muy similar a ellos en cuanto a su estructura molecular. La creatina se sintetiza en el hígado, en el páncreas y en los riñones a partir de aminoácidos como la arginina, la glicina y la metionina. Este compuesto denominado ácido metil-guanílico-acético, produce el ciclo de la fosfocreatina/ADP, que va a llevar a la síntesis rápida de ATP.

La creatina es esencial para mantener los ejercicios de alta intensidad anaeróbicos, cuando la demanda de ATP es mayor que la producida por el metabolismo aeróbico. Produce la síntesis de ATP en el músculo, ante esfuerzos de origen anaeróbico, de elevada intensidad y corta duración. La suplementación con creatina es muy utilizada por deportistas del tipo de levantadores de pesas, fisicoculturistas, aunque también lo pueden utilizar aquellos que van a hacer carreras de velocidad y que van a utilizar mecanismo anaeróbico en los últimos segundos de la carrera. Su metabolización es hepática y se recicla en el músculo luego de generar ATP.

De este modo permite aumentar la reserva de ATP disponible como fuente de energía rápida para el músculo.

Su indicación es en deportistas, también en los casos de obesidad cuando ya el paciente va a iniciar una actividad muscular, y está indicada en distintas etapas del tratamiento del síndrome de fatiga crónica.

A los deportistas les da una energía sin tiempo de latencia, sin formación de ácido láctico, porque es una formación de energía anaeróbica aláctica, de alta potencia explosiva, se puede asociar a la arginina para favorecer el flujo sanguíneo, por la vasodilatación que produce el NO, para continuar con el metabolismo aeróbico del músculo.

Carnitina

Principalmente transporta ácidos grasos de cadena larga hacia el interior de la mitocondria. Lo cual va a generar altísimos porcentajes de energía para los músculos. Recordar que una molécula de glucosa en el ciclo de KREBS generara 36 moléculas de ATP, pero un ácido graso puede generar arriba de 120. El mayor uso de las grasas como fuente de energía depende de la carnitina y evita además que se depositen en cualquier parte del cuerpo, como el corazón, el endotelio, y todos los músculos.

Los efectos terapéuticos de la carnitina, es aumentar la producción de ATP en los músculos.

Indicaciones:

1. Insuficiencia cardiaca
2. IAM
3. Angina de pecho
4. Síndrome de fatiga crónica
5. Aterosclerosis
6. Dislipidemia
7. Obesidad
8. Diabetes
9. Hígado graso
10. Demencias
11. La esterilidad masculina por bajo conteo y movilidad de espermatozoides
12. la actividad física en asociación con creatina y BCAA

La carnitina es un aminoácido que se sintetiza a partir de la lisina, aminoácido por lo tanto, no es esencial. La mejor fuente de carnitina es la carne, en particular las carnes rojas, los vegetales contienen partes pequeñas de carnitina o incluso puede llegar a no contenerlas.

De todas formas, la gran cantidad de carnitina en nuestro organismo es sintetizado desde la lisina, con ayuda de la metionina (otro aminoácido esencial). En su metabolismo interviene la vitamina c, la vitamina b3, la vitamina b6 y el hierro. La deficiencia de cualquiera de estos nutrientes citados implica una consecuente deficiencia de carnitina.

En la acción molecular de la carnitina, va a intervenir una enzima que se llama carnitina acil transferasa, que es la que va a estar en el citoplasma recibiendo a los ácidos grasos de cadena corta, gracias a los Peroxisomas y receptores de la proliferación de los Peroxisomas, que actuaron sobre los AG de cadena larga. En el citoplasma, la carnitina se transformara en acil-carnitina. De esta manera atraviesa la membrana interna de la mitocondria y la acil- carnitina entrega el grupo acilo y se queda nuevamente como carnitina, volviendo al citoplasma y reciclándose.

La carnitina interactúa con la enzima Q10 y el ácido pantoténico, en la producción de energía.

La acetyl-Lcarnitina se usa más en los trastornos neurológicos porque es de mayor potencia y al dividirse en acetilos, la coenzima A y produce una mas rápida entrada al C de Krebs y además porque unida a la Colina, gracias a la acetylcolintransferasa, forma Ach.

Dosis:

L-Carnitina: 1 a 4 gr/día.

N-acetyl-LCarnitina : 500mg a 2 gr/día.

m-TOR

En inglés el *Mammalian Target of Rapamycin*, que traducido sería el blanco de los mamíferos a la rapamicina, es el receptor de la rapamicina descubierta en Nueva Zelanda en el año 1974, droga que inhibe la proliferación celular y se ha usado en el rechazo de transplantantes, luego se prohibió por sus efectos adversos.

El m-TOR es una proteinquinasa que regula la proliferación celular, el crecimiento, los estados redox celulares y es un inhibidor de la autofagia

El factor inducible por la hipoxia, HIF, un metabolito de la célula que cambia su camino metabólico, llevando a esta a comportarse de una forma más anaeróbica que aeróbica, usando como fuente de energía la glucosa por la vía glucolítica anaeróbica.

Para que esto ocurra, el HIF estimula pasos metabólicos y aumenta la expresión genética de las proteínas. Aumenta por ejemplo la expresión de transportadores de glucosa, GLUT 1 y 4.

En las membranas de las células aumenta la biosíntesis de nucleótidos y estimula la vía glucolítica anaeróbica, disminuyendo la vía oxidativa que ocurre en las mitocondrias, llevando a aumentar la apoptosis mitocondrial. Estos dos últimos pasos desvían aún más la producción de energía por la vía glucolítica anaeróbica. Este camino metabólico, es un camino que denominamos anabolizante, y es una respuesta adaptativa a la hipoxia que es estimulada por el mTOR.

Este cambio aumenta la biosíntesis celular que puede ser necesaria en tejido de alta velocidad de replicación. El estímulo de biosíntesis ocurre en células donde la replicación elevada es necesaria, como por ejemplo el fibroblasto, el enterocito, o las células del tejido sanguíneo.

El camino inverso también se hace aumentando la eficacia de la producción de energía, en detrimento del camino biosintético. Cuando analizamos la producción de la energía, esta adaptación resulta en un aumento del metabolismo oxidativo, que es útil para las células de baja capacidad biosintética, que gastan mucha energía y necesitan mantener un elevado nivel de producción de ATP, como las neuronas y las células cardíacas.

La inflamación también causa una reacción parecida. La reparación del tejido inflamado presupone una síntesis proteica. Un ejemplo de células que presentan estos cambios son algunas células cancerígenas y altamente biosintéticas y consecuentemente altamente replicativas e invasoras.

Las células neoplásicas tienen alta expresión del HIF y del mTOR. Lo que da estas características a las mismas es que se tornan allí como blanco de drogas que actúan en células de alto perfil de replicación. No es por coincidencia que los tejidos con patrón replicativo alto, sean los tejidos que más sufren la degeneración a ser tejidos neoplásicos. Pueden responder a la quimioterapia ya la radioterapia.

La adaptación a la hipoxia es importante para mantener el tejido que forzosamente precisa cambiar su ruta de síntesis de energía para su supervivencia, pagando un costo alto: el

Anabolismo celular; compensando el tamaño y la multiplicación, con pérdida de eficacia en la producción de energía. De la misma forma, entendiendo el tipo de tejidos y las vías preferenciales de producción de energía, el equilibrio metabólico energético, puede ser buscado según las necesidades de cada tejido.

Hay inhibidores del mTOR, como son la:

Quercetina, metformina, resveratrol, cafeína, ECGC (epigallocatequinas) del té verde, los detritus celulares y drogas que ven al mTOR como blanco para el cáncer.

Fisiológicamente todo lo que disminuye el mTOR estaría relacionado con la prevención del cáncer y así mejorar la expectativa de vida.

La restricción calórica es una forma, científicamente comprobada de inhibir el mTOR, cosa que esta mediada por las sirtuinas o desacetilasas de histonas que, estabilizan el ADN, modulan la telomerasa, acortan los telomeros, aumenta la expresión del P53 y bajan el stress oxidativo.

