



**Instituto Boliviano  
de  
Biología de Altura**

**Diciembre de 1969**

**La Paz - Bolivia**

**Boletín No. 5**

# MODIFICACIONES DEL METABOLISMO CELULAR DURANTE LA HIPOXIA

Facultad de Medicina - Universidad  
de París.- P. GONNAD

Las investigaciones considerando la "hipoxia" han hecho el objeto de varios trabajos en la esfera de la fisiología, que se trata de "hipoxia" patológica proveniente de un disfuncionamiento pulmonario, experimental ó ecológica como la que puede resultar de la vida en altiud.

En la esfera de la Bioquímica las investigaciones son relativamente recientes y fragmentarias.

Al límite entre los dos se sitúan los estudios sobre las modificaciones del equilibrio ácido-básico é hidroelectrolítico, la eliminación de compuestos activos sobre el sistema cardio-vascular, en particular las ámnimas catecólicas (adrenalina, noradrenalina).

La influencia de la "hypoxia" sobre el metabolismo de los principales órganos merecería un estudio profundizado sobre todo lo que se trata del cerebro. Además de sus incidencias prácticas el estudio del metabolismo cerebral presenta un interés teórico en relación con las interferencias activas y específicas entre los glúcidos y los prótidos (por el intermediario del ácido glutámico) y la intervención de sistemas enzimáticos conduciendo a la formación del ácido gamma aminobutírico, de noradrenalina, de serotonina, compuestos que considerados como mediadores o no, juegan un papel fundamental en el sistema nervioso central. Estos aspectos metabólicos han hecho el objeto de trabajos recientes pero no pueden ser considerados en el cuadro general de los fenómenos de la respiración celular.

Los estudios realizados in vitro por el método manométrico de Warburg a partir de cortes y de homogenados de tejidos, la utilización de moléculas marcadas han traído informaciones de un interés indiscutible.

Se puede acometer el tema en tres etapas.

- 1º.- Discusión teórica sobre las consecuencias supuestas de la hipoxia.
- 2º.- Resultados efectivamente adquiridos y comparación en datos teóricos.
- 3º.- Perspectivas.

## 19.- Discusión teórica.-

La respiración celular tiene por objeto la síntesis de ATP fuente de energía de todas las actividades.

El principal generador de ATP siendo el ciclo cítrico, es a su nivel que puede ubicarse la mayor perturbación causada por la hypoxia.

Los glúcidos representan la más importante fuente que permite el funcionamiento del ciclo cítrico.

La degradación del glucógeno o de la glocosa conduce por diferentes vías a la formación de un compuesto a tres átomos de carbono: el ácido pirúvico está descarboxilado y el eslabón dicarbono quedando unido al coenzima A, bajo la forma de acetyl coenzima A:  $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{ SCo}$  alimenta el ciclo cítrico.

Las vías del catabolismo glúcido son:  
 la vía anerobica de Embden-Meyerhoff  
 la vía de las pentosas  
 la vía del ácido glicurónico.

Estas dos últimas pudiendo ser disminuidas en relación con la vía anaeróbica en presencia de un déficit en oxígeno.

Los lípidos y a un grado menor los prótidos contribuyen también a la alimentación en acetyl coenzima A.

Al curso del ciclo cítrico se forman sucesivamente; triácidos con seis carbono (cítrico, cis acónítico, isocítrico, oxalo succínico).

Un diácido con 5 carbonos (CX cetoglutárico) diácidos con 4 carbonos (succínico, fumárico, málico, oxalo acético).

Estas reacciones provocadas por diferentes sistemas enzimáticos se acompañan de deshidrogenación.

El oxígeno no interviene en las deshidrogenaciones, pero la regeneración de deshidrogenasas reducidas ( $\text{NADH}_2$  a partir de  $\text{NAD}$ ) exige la intervención de la cadena de citocromos, oxidados por el oxígeno proveniente de la respiración.

La oxidación del hidrógeno de NADH<sub>2</sub> por la cadena de los citocromos produce la energía necesaria para la síntesis del ATP. es la fosforilación oxidativa.

Si no acontece esta oxidación habrá un déficit en la síntesis del ATP, una acumulación de NADH<sub>2</sub> que no puede ser transformado en NAD de allí un déficit de la forma reducida de las deshidrogenasas del ciclo cítrico están reducidas proporcionalmente a este déficit.

Esta reducción daría una acumulación de ácido pirúvico pues este ya no puede estar quemado en el ciclo cítrico.

La necesidad es energía de sintetizar el ATP podría utilizar otra vía y el músculo nos ofrece un modelo de esta posibilidad.

Las condiciones realizadas al curso de un esfuerzo muscular importante pueden ser comparadas a las de una hipoxia, aunque por una parte se trata de un exceso de necesidad en oxígeno y en la otra de una falta de aportación.

La aportación en oxígeno es insuficiente para permitir la síntesis de ATP necesaria a la contracción muscular por la vía del ciclo cítrico. El músculo recurre a la fermentación láctica permitiendo la regeneración de NAD a partir de NADH<sub>2</sub> reduciendo el ácido pirúvico en ácido láctico bajo la influencia de la láctica deshidrogenasa:

CH<sub>3</sub>

CO

COOH

CH<sub>3</sub>

CHOH

COOH

NADH<sub>2</sub>

NAD

El producto de la reacción es desastro respecto a la oxidación del ácido pirúvico vía el ácido cítrico. Durante la hypoxia el metabolismo de los prótidos y en particular la síntesis proteica que necesita la intervención de ATP debe de estar perturbada.

La degradación de los ácidos grasos constituye una fuente de energía de un rendimiento menos aventajoso que la glicogenolisis y concluye también a la formación de acetyl CoA. Como este no puede ser utilizado se puede esperar que se forme el ácido acetyl acético, es decir que aparezca una cetosa.

La síntesis de los ácidos grasos permite la regeneración de un transportador de hidrógeno: NADPH a partir de NADP pero la fuente de NADPH siendo esencialmente la vía aeróbica de las pentosas, finalmente esta síntesis está moderada pues necesita NADPH<sub>2</sub>.

El ATP necesario como fuente de energía y como agente de síntesis en todos los dominios de los constituyentes bioquímicos, es así que una disminución de su tasa debe acarrear repercusiones en niveles extremadamente diferentes que no son posibles de considerar en detalle.

#### 29.- Resultados adquiridos.-

Así como existe una adaptación fisiológica a la hypoxia existe una adaptación bioquímica al nivel celular traduciendo por modificaciones de afinidad para el oxígeno y un mejoramiento del transporte a través de la célula. Las reacciones del organismo tienden en mantener un nivel normal de oxigenación en el cerebro y se comprobó una aumentación de la permeabilidad de la barrera encefálica. En una segunda etapa, la permeabilidad de esta barrera vuelve a ser normal y aparece entonces una adaptación celular propiamente dicha.

A partir de las bases teóricas se ha pensado que la medida de una producción de ácido láctico por los tejidos debería permitir de apreciar una insuficiencia de aportación en oxígeno. Los resultados han sido engañosos porque un aumento ha sido comprobado que falte o que excede el oxígeno.

Ciertamente en el organismo entero estos fenómenos son más complicados porque las modificaciones compensadoras de la producción de sangre, las modalidades metabólicas particulares de cada órgano no pueden traducirse por la sencilla expresión de un exceso de ácido láctico. Así es que el músculo cardíaco cuya esta aumentada durante la hypoxia es justamente capaz de emplear el mismo ácido láctico como fuente de energía aún en vida aeróbica contribuyendo así a la disminución de la tasa.

Para los hombres o los animales transportados a la altitud se comprueba una aumentación inmediata pero transitoria de la lactacidemia. Sujetos normales colocados en diversas altitudes que alcanzaban 4.450 mts. durante dos días y la relación lactato/piruvato siendo determinada. Después de 4 horas se observa una aumentación de la relación que después vuelve a ser normal, esta igual a 0 metros ó a 4.450 mts.

La altitud disminuye la dosis de citrato y de glucógeno en los tejidos. Correlativamente se comprueba una aumentación de la actividad de la fosforilasa cardíaca. Conviene sin embargo notar que en hypoxia crónica (los estudios han sido realizados en el Perú a 5.000 mts.) una adaptación se establece y el metabolismo de los glúcidos parece muy cercano del de los sujetos que viven a baja altitud.

Experimentalmente hay que alcanzar la anoxia en el animal para obtener las modificaciones metabólicas esperadas. Se comprueba entonces la caída del ATP cerebral y la acumulación de lactado. Si el animal está colocado en condiciones normales de oxígeno la tasa de ATP vuelve rápidamente a su valor inicial y el mismo lactado está oxidado lentamente en piruvato. Si antes que la tasa de piruvato vuelva a ser normal el animal está de nuevo expuesto a la anoxia la glicolisa se efectúa más fácilmente que durante la primera prueba de anoxia gracias al piruvato previamente acumulado permitiendo la formación de NAD a partir de NADH<sub>2</sub>.

La supervivencia en estas condiciones es más larga que cuando el animal está sometido a una sola experiencia de anoxia.

La hypoxia severa y prolongada (más de 1 hora y media) acarrea una disminución de la tasa de ATP muy variable según los órganos: el hígado es el más atacado, la baja alcanza 40% (cuarenta por ciento), mientras no es más que 20% en el cerebro y nula en el riñón. El restablecimiento en las condiciones normales de oxigenación reducen las tasas de ATP en los tres órganos al nivel primitivo atestando que los sistemas generadores de ATP no son destruidos o alterados, es decir que la falta de oxígeno impide la reoxidación de NADH<sub>2</sub> sin perjudicar la estructura ni la capacidad de funcionamiento de las deshidrogenasas.

Modificaciones afectando el metabolismo protídico pueden estar puestas en evidencia.

En ratones sometidos a altitud simulada de 3.000 mts. durante 3 a 4 semanas se comprueba una aumentación de excreción de nitrógeno urinario. La gluconeogenia está modificada por consecuencia de un cambio de actividad enzimática, cambio que parece ser adaptativo más que primario es decir que constituye una consecuencia indirecta y no inmediata de la hypoxia.

El anabolismo proteico está moderada al nivel de la mayoría de los tejidos. Después menos de dos horas de hypoxia, la incorporación de leucina C<sup>14</sup> en el hígado de rata está casi completamente abolido, moderadamente deprimida en el cerebro y en el riñón. Resultados comparables han sido obtenidos utilizando la glicocola C<sup>14</sup>. Pero aún no es posible precisar al nivel de que el organismo subcelular todavía menos al nivel de que las proteínas se sitúan electivamente la inhibición. El páncreas que presenta una intensa disminución de la incorporación de methionina y fenilalanina conteniendo carbono isotópico pero se comprueba una acumulación de tiempo que acumulación de proteínas radioactivas, consecuencia de la inhibición de excreción al nivel de las membranas celulares.

La actividad transaminasica puede ser considerada como testigo de la actividad del metabolismo proteico y varias determinaciones han sido efectuadas.

En el conejo mantenido en estado de hypoxia durante cuarenta y un días se comprueba una disminución de las transaminasas glutámica-aspartica (aspartato-aminotransferasa) sérica que puede llegar hasta la tercera parte del valor normal. Cuando se deja de hacer la experiencia la actividad no está solo restablecida pero también netamente aumentada pudiendo alcanzar más de tres veces la medida normal. Al contrario las actividades transaminásicas glutámica-aspartica y glutámica-alanina están aumentadas en el hígado, el riñón, el cerebro y el miocardio. Parece que se trata de una adaptación favoreciendo el catabolismo proteico para traer una fuente de energía suplementaria. Los animales que toleran mal la altitud presentan al contrario una disminución de transaminasas de los órganos y una aumentación de transaminasas séricas.

El metabolismo protídico comprende también los estudios que concierne al ácido glutámico cerebral y sus metabolitos, especialmente el ácido gamma amino butírico. Como varios sistemas están implicados: transaminasa glutámica aspartica, glutámica alanina, glutámica semi-aldehído succínico, decarboxilasa glutámica glutámica-sintetasa, todos interdependientes, es difícil de interpretar una acción eventual. Una influencia sobre los sistemas descarboxilantes e hidroxilantes conduciendo a la noradrenalina y la serotonina desemboca en compuestos fisiológicos activos cuya acción propia puede ella misma ejercerse sobre el metabolismo es decir que una aumentación o una disminución de sus biogénesis tendrá consecuencias indirectas sobre el metabolismo de los glúcidos, lípidos y prótidos.

### 3?.- Perspectivas.-

Experiencias recientes de incubación de cortes de tejidos con glucosa marcada sobre diferentes carbonos por  $C^{14}$  han permitido establecer un balance de su utilización, de evaluar las proporciones relativas de las diferentes metabolitos formadas.

glucógeno  
 ácido carbónico  
 ácido grasos  
 ácido láctico  
 glicerina

midiendo la radioactividad y determinando la posición de los carbonos marcados.

Ha sido posible precisar la importancia relativa de las diferentes reacciones metabólicas en relación a la glucosa empleada:

vía de las pentosas  
 decarboxilación del ácido pirúvico  
 ciclo cítrico

La influencia de la insulina o de la adrenalina sobre estas vías metabólicas han conducido a constataciones de gran importancia mostrando que la consumación bruta de glucosa es un criterio totalmente insuficiente para apreciar la intervención de estas hormonas porque efectivamente aunque sean fisiológicamente antagonistas en varios planos el consumo de glucosa esta aumentando en presencia de los efectores en proporciones equivalentes, pero el analisis detallado de las vías posibles hacen aparecer diferencias fundamentales.

Se puede imaginar experiencias de este tipo realizados desde tejidos de diferentes orígenes colocados en presión controlada de oxígeno en los microrespirómetros de Warburg o de tejidos de animales previamente sometidos a la hypoxia.

#### CONCLUSION.-

De los resultados experimentales y de las observaciones resalta que el metabolismo celular no está prácticamente modificado por la vida en altitud gracias esencialmente a una adaptación fisiológica del sistema cardio-vascular cuyo funcionamiento está modificado, permitiendo un aporte suficiente en oxígeno a las células.

Hay que alcanzar una hypoxia severa para comprobar modificaciones metabólicas, conforme a las que se podía esperar después de los datos teóricos pero las perturbaciones son reversibles, las funciones enzimáticas están modificadas pero no las mismas enzimas.