



PRODUCTO ENRIQUECIDO

Dulce María Delgadillo

Dulce María Delgadillo (ciudad de México, 1965) es licenciada en biología por la UNAM, maestra en ciencias del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) del IPN y doctora en ciencias por el Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada (Cicata) del IPN.

Hoy en día es común encontrar alimentos, en especial productos lácteos, que llevan esta leyenda en su etiqueta: producto enriquecido con calcio. La publicidad de los productos ricos en calcio dice que su consumo sirve para prevenir la osteoporosis o para tener dientes fuertes y sanos. Esto es cierto, ya que la salud de huesos y dientes se favorece en gran medida por la presencia de calcio y fósforo en ellos. ¿Significa esto que el calcio está sólo presente en huesos y dientes? La respuesta es no. El calcio es algo más que un componente estructural del esqueleto.

Pero, para comenzar por el principio: ¿qué es y para qué sirve el calcio en nuestro organismo? El calcio es un elemento químico cuyo símbolo es Ca; es un catión divalente, es decir, es un ión que tiene dos cargas positivas (Ca^{2+}). El Ca^{2+} interactúa con otros dos elementos químicos, el fósforo (P) y el oxígeno (O_2 , en su forma molecular), para formar el fosfato de Ca (CaPO_4), que es el compuesto que constituye el material denso de los huesos y dientes. El balance del Ca^{2+} en el organismo está dado a nivel sérico y la forma más común de almacenaje de este mineral en el organismo son los huesos; aquí se concentra aproximadamente 99 por ciento del total de Ca^{2+} asociado con otros iones formando cristales de hidroxiapatita. El restante 1 por ciento del Ca^{2+} presente en los huesos está libre y, por lo tanto, disponible para ser tomado por las células.

La sangre también contiene Ca^{2+} y alrededor de 40 por ciento del total de éste está unido a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. El restante 60 por ciento incluye el



calcio en forma de ión libre y el Ca^{2+} que forma complejos con iones de citrato y fosfato. El mantenimiento de las reservas de Ca^{2+} y su concentración constante en el plasma depende de su ingesta diaria, de su absorción en el tracto gastrointestinal y de su excreción. De aquí la importancia de consumir productos enriquecidos con Ca^{2+} . Cuando se lleva una dieta balanceada se consumen, por día, aproximadamente 1,000 mg de Ca^{2+} . De esta cantidad casi 200 mg se pierden en el lumen del tracto gastrointestinal, en bilis y en otras secreciones. De 200 a 400 mg son absorbidos por el bazo, mientras que el resto es desechado en las heces. El

balance neto de Ca^{2+} en el organismo se mantiene a través de su excreción renal que en promedio es de 200 mg por día.

Estos breves datos nos dan una idea de la evidente relevancia del Ca^{2+} en el organismo. Sin embargo, la importancia de este ión va más allá de ser un componente esencial en el entramado estructural de los huesos. ¿En dónde radica la importancia fisiológica del Ca^{2+} ? En el humano, el Ca^{2+} es indispensable para numerosos procesos extracelulares como la coagulación sanguínea, la liberación hormonal, la conducción de estímulos nerviosos y la contracción muscular que, en el caso del músculo cardíaco, mantiene el latido regular. Sin embargo, ninguno de los procesos mencionados tendría lugar si el Ca^{2+} no jugara un papel más fino en la señalización intracelular y en la regulación de enzimas y proteínas encargadas de realizar diversas funciones metabólicas

de la célula. Esto es, la señalización celular se lleva a cabo por grupos de moléculas presentes en la superficie de la célula, que reciben las señales provenientes del medio que las circunda. Una vez captadas las señales, otras moléculas e iones como el Ca^{2+} las transmiten en el interior celular, donde moléculas efectoras inducen cambios de actividad de algunas enzimas, modifican estructuras subcelulares o cambian los gradientes de concentración de moléculas que dan respuesta a dichas señales.

Calcio como segundo mensajero

Todos los seres vivos están en continuo intercambio de materia, energía e información con el medio que los rodea a través de diversos mecanismos. A nivel celular, uno de estos mecanismos es la *transducción* (que literalmente significa traducir señales moleculares del exterior al interior celular), en la que participan primeros y segundos mensajeros y máquinas moleculares que interpretan las señales hasta producir una respuesta.

Los primeros mensajeros son las señales (físicas o químicas) extracelulares que inducen alguna(s) respuesta(s) en la célula blanco; ejemplos de estos mensajeros son las hormonas, factores de crecimiento, neuro-

CON CALCIO



transmisores, citocinas o quimiocinas, así como la luz o cualquier tipo de estrés mecánico o térmico.

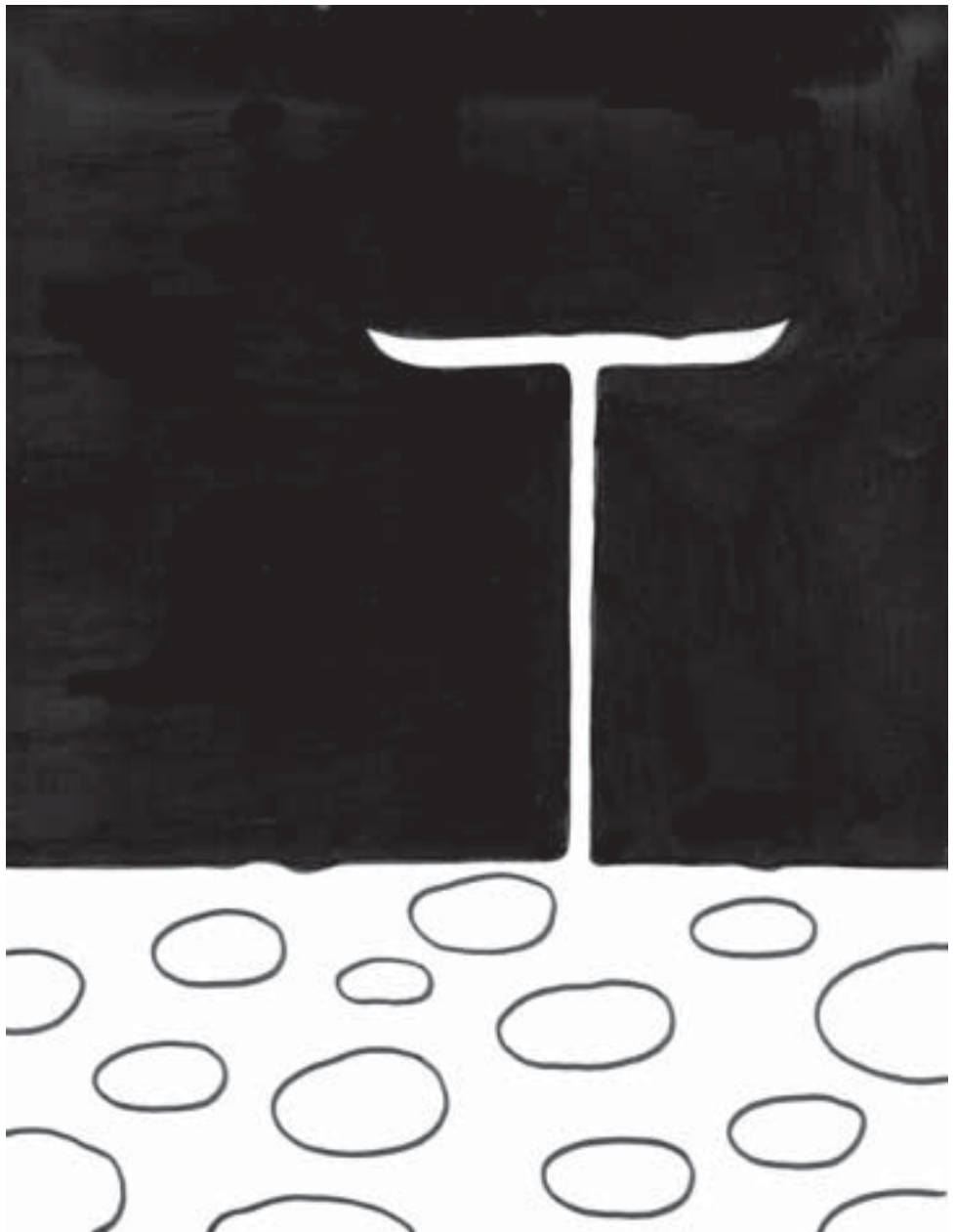
Las máquinas moleculares que transducen señales son proteínas que funcionan como receptores (moléculas que se localizan en la membrana celular y que son capaces de reconocer las señales externas), proteínas G, enzimas productoras o eliminadoras de segundos mensajeros, proteínas-cinasas, fosfoproteínas-fosfatasa y factores de transcripción. Los segundos mensajeros son iones y biomoléculas pequeñas cuyas concentraciones en la célula cambian como respuesta a un estímulo y dan lugar a la transmisión en cascada de una señal hasta generar algún tipo de respuesta, como la duplicación celular, cambios en la permeabilidad de la membrana, reorganización del citoesqueleto, síntesis de nuevas moléculas o incluso inducir un suicidio celular. Además de los iones de calcio otros segundos mensajeros son los protones o iones de hidrógeno (H^+), los nucleótidos cíclicos, como el monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), y una larga serie de compuestos lipídicos derivados de los fosfolípidos de membranas como el inositol 1, 4, 5 trifosfato (IP3) o el diacilglicerol.

¿Cómo realiza el Ca^{2+} su función de segundo mensajero? En el músculo esquelético, por ejemplo, el incremento transitorio de la concentración citosólica de Ca^{2+} , como consecuencia de una estimulación externa, ocasiona que haya una interacción entre este elemento y proteínas que unen Ca^{2+} , entre las que se encuentran la troponina C, la calmodulina y la tropomiosina. Estas moléculas actúan a su vez con las fibras musculares compuestas de las proteínas contráctiles actina y miosina, dando como resultado la contracción muscular.

La mínima concentración intracelular de Ca^{2+} regula otros procesos celulares a través de la activación de proteínas-cinasas y la consecuente fosforilación de diferentes enzimas. Además, el Ca^{2+} está involucrado en la activación de otros

mensajeros intracelulares como el AMPC y el IP3, mediando con esto la respuesta celular a hormonas, entre las que se incluyen la epinefrina, el glucagón, la vasopresina y la secretina.

Siendo el Ca^{2+} un elemento necesario en el metabolismo celular, su homeostasis o balance en el organismo es crítica



para el buen funcionamiento del mismo. Sin embargo, y paradójicamente a la importancia funcional de este elemento, la cantidad de Ca^{2+} presente en las células es muy baja (en promedio 100 nM). Las concentraciones intra y extracelulares están reguladas por su transporte bidireccional a través de la membrana plasmática y de membranas de organelos como mitocondrias y retículo endoplásmico o retículo sarcoplásmico de las células musculares.

Transporte de calcio a través de las membranas celulares

¿Cómo llega el Ca^{2+} hasta sus sitios de acción en las células? Al igual que otros iones, el Ca^{2+} cruza las membranas a través de complejos proteínicos que, en conjunto, se denominan canales iónicos. Existen varios tipos de canales de Ca^{2+} y su funcionamiento puede estar dado ya sea de manera dependiente o independiente de cambios en el voltaje de la membrana celular en la que se localizan. Dentro del grupo de los canales de Ca^{2+} , cuyo funcionamiento depende de voltaje o canales Ca_v , existen dos clases: los que se activan a valores de voltaje bajos (LVA) y los que se activan a valores de voltaje altos (HVA).

Existen al menos diez tipos diferentes de canales Ca_v conformados por cuatro subunidades proteicas: a_1 , que constituye el poro del canal y (ad), b y g consideradas como subunidades auxiliares. El aislamiento y la caracterización de los genes que codifican para las distintas subunidades de los canales de Ca_v ha mostrado que la subunidad a_1 es la parte diferencial de los canales hasta ahora conocidos.

En las últimas décadas el desarrollo de áreas como las neurociencias, la biología molecular, la biofísica y la fisiología celular, han permitido iniciar el conocimiento de la relación entre la estructura molecular de los canales Ca_v , sus funciones y su fisiopatología. En el Sistema Nervioso Central (SNC) el influjo de Ca^{2+} a través de canales Ca_v tiene funciones específicas, entre las que se incluyen la actividad de marca-paso, la liberación de neurotransmisores para la transmisión de estímulos nerviosos (proceso conocido como excitabilidad celular) y la activación de procesos moleculares (como el control de la expresión de algunos genes) que dependen de este segundo mensajero.

Trastornos ocasionados por la alteración en el equilibrio del calcio

Dado que la entrada de Ca^{2+} a las células regula muchos procesos en ellas, el tráfico correcto de este ión a través de los canales Ca_v es de suma importancia para el funcionamiento celular normal. ¿Qué pasa si los canales Ca_v no funcionan adecuadamente? En general, las afecciones causadas por mutaciones en los genes que codifican para las proteínas que forman un canal iónico se denominan canalopatías, y dan como resultado una pérdida del equilibrio iónico en la célula. Algunas de las canalopatías asociadas a mutaciones en los canales Ca_v y que se han encontrado en humanos y en ratones son, por ejemplo, mutaciones en el gen a_{1S} , que

producen la parálisis periódica hipocalémica familiar, enfermedad congénita que se caracteriza por episodios intermitentes de debilidad muscular, y la hipertermia maligna, síndrome hereditario, raro, que afecta fundamentalmente al músculo esquelético.

Otro ejemplo es una mutación en el gen a_{1F} que produce la ceguera nocturna estacionaria ligada a X. Esta enfermedad se presenta ante el déficit de vitamina A y se caracteriza por problemas para distinguir las formas en la oscuridad y acostumbrarse a ella. Alteraciones en el gen a_{1A} ocasionan la ataxia espinocerebral tipo 6, la ataxia episódica tipo 2 y la migraña hemipléjica familiar. Las dos primeras caracterizadas por problemas en la coordinación motora y la última por síntomas neurológicos focales, entre los que destacan los visuales, los sensitivos y los trastornos del lenguaje. Por otro lado, mutaciones en la subunidad auxiliar b_4 dan como consecuencia la epilepsia idiopática, distinguida por convulsiones en las que no se han detectado lesiones estructurales en el cerebro ni anormalidades neurológicas. Estos trastornos del SNC tienen su origen en alguna parte del cerebro como el cerebelo o el hipotálamo, donde normalmente existe una alta expresión de canales Ca_v . Además de las enfermedades ocasionadas por mutaciones en los genes de los canales de Ca^{2+} , la actividad de éstos puede modificarse por otros factores como los cambios en el potencial de membrana de la célula. Esto puede producir cambios leves en la excitabilidad celular o alteraciones fisiológicas graves en las que hay un incremento en la frecuencia de transmisión de los impulsos nerviosos. Este último fenómeno está asociado con enfermedades como la epilepsia.

Como se ve, el Ca^{2+} funciona para algo más que para formar parte estructural de huesos y dientes y su aprovechamiento en el organismo depende tanto de su consumo regular como del correcto funcionamiento de los canales iónicos que lo transportan. No hay que olvidar, sin embargo, que el Ca^{2+} no es el único elemento en el organismo. El mantenimiento del equilibrio electroquímico de este ión así como el de otros, entre los que se incluyen sodio, potasio, cloro, etcétera, es lo que mantiene nuestra capacidad de ver, movernos coordinadamente y responder a diferentes estímulos. Las respuestas a esos estímulos nos permiten, por ejemplo, escribir un breve artículo acerca de un pequeño ión que podemos consumir en los productos lácteos, el brócoli, la col rizada, las sardinas enlatadas con espinas, los panes enriquecidos con calcio y el queso duro de soya. •