

COFACTORES METÁLICOS CATALÍTICOS BIODISPONIBLES

Ariel Perrotta*. 2013. Engormix.com.

*Lab. Agroinsumos.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Minerales](#)

INTRODUCCIÓN

Los microelementos tienen funciones estructurales y catalíticas en los tejidos; entre la primera como componente integral del tejido conectivo y de la matriz orgánica del esqueleto nivel molecular

Las funciones catalíticas de los microelementos se refieren a su rol como componentes y cofactores enzimáticos.

Actúan como estimuladores de procesos fisiológicos y bioquímicos del organismo animal, incrementando la productividad y utilización de otros nutrientes esenciales. Las funciones bioquímicas que desempeñan los micronutrientes en el metabolismo y en el sistema inmunitario son de significativa importancia por sus implicancias económicas en salud y producción animal.

Para incrementar la salud productiva del ganado se requieren estado metabólico y sistema inmune funcional óptimos, para elevar la productividad acorde a su potencial y protegerlo contra agentes patógenos y tóxicos asociados con morbilidad y mortalidad.

En este aspecto, la importancia de los microelementos radica, siendo una característica común a todos, en que son biológicamente multireactivos o multifuncionales debido a sus funciones catalíticas. Esto significa que intervienen en una amplia gama de procesos metabólicos indispensables para las funciones celulares.

Cobre (Cu): además de las funciones específicas de las cupro-proteínas, el Cu tiene funciones esenciales en la respiración celular, protección contra el radical superóxido, metabolismo de aminoácidos, formación de melanina, síntesis de colágeno, elastina, síntesis neurohumoral y tejido adiposo. También, es esencial para la síntesis de hemoglobina y el desarrollo del sistema nervioso central.

DIFERENTES FUNCIONES ESTRATÉGICAS DEL COBRE

- ◆ Transporte del Fe en sangre.
- ◆ Coloración de la piel y pelos.
- ◆ Desarrollo de huesos.
- ◆ A partir de tirosina por oxidación produce noradrenalina y melanina dando pigmentación a piel y pelos.
- ◆ Intercambio de O₂ y CO₂ en pulmón.
- ◆ Desarrollo neuromuscular.
- ◆ Cofactor enzimático de la enz. lisil oxidasa en la formación de colágeno (cicatrización).
- ◆ Activación de Metalotioneína transp. Cu intracelular.
- ◆ Síntesis citocromoxidasa, enzima presente en las vellosidades intestinales, su carencia produce diarreas por atrofia de estas vellosidades.
- ◆ Los efectos del Cu sobre el metabolismo graso en rumiantes produce efectos significativos sobre el tamaño de los adipocitos, velocidad de lipólisis y composición grasa en todos los sitios de deposición.
- ◆ Las demostraciones experimentales de retardo en el crecimiento en terneros cuprodeficientes son ampliamente conocidas, pero aún no se conocen las causas por las cuales la deficiencia de Cu afecta el desarrollo de los animales, y cualquiera de las cuproenzimas y sitios de acción pueden estar involucrados.

HIPOCUPROSIS CLÍNICA

- ◆ Fractura espontánea en ternero.
- ◆ Muerte súbita en animal adulto.
- ◆ Diarrea severas (citocromo oxidasa atrofia vellosidades y mucosa intestinal)
- ◆ Anorexia.
- ◆ Despigmentación, descamación.
- ◆ Lesiones podales. Envaramiento.
- ◆ Manifestaciones nerviosas.

HIPOCUPROSIS SUBCLÍNICA

- ◆ Menor ganancia de peso. Casos de terneros al destete o animales jóvenes.
- ◆ Fallas inmunológicas.
- ◆ Ruptura de la inmunidad.
- ◆ Fallas reproductivas.
- ◆ Progesterona.

¿HORMONA “COBRE DEPENDIENTE”?

Selenio (Se): las funciones biológicas del Se la enzima glutatión peroxidasa (GSHP) como una selenoproteína, y la evidencia científica que los sitios catalíticos activos de la misma incluyen al Se, el cual es indispensable para su actividad biológica.

La GSHP su principal función bioquímica la ejerce en las reacciones celulares de oxidorreducción para protección celular contra daños oxidativos producidos por radicales libres y peróxidos o para evitar los daños oxidativos celulares. Esta selenoenzima está ampliamente distribuida en el organismo, y su función primordial en bovinos es en hígado, riñón, testículos, eritrocitos y plaquetas. Interviene en el metabolismo de prostaglandinas, glutatión, proteínas, así como en la espermatogénesis.

Un déficit de Se produce depleción de la actividad de la GSHP en todos los sitios estratégicos funcionales del organismo. Así, la deficiencia de Se en toros conduce a una reducción en la producción de espermatozoides y modifica la morfología, motilidad y viabilidad de los espermatozoides generados.

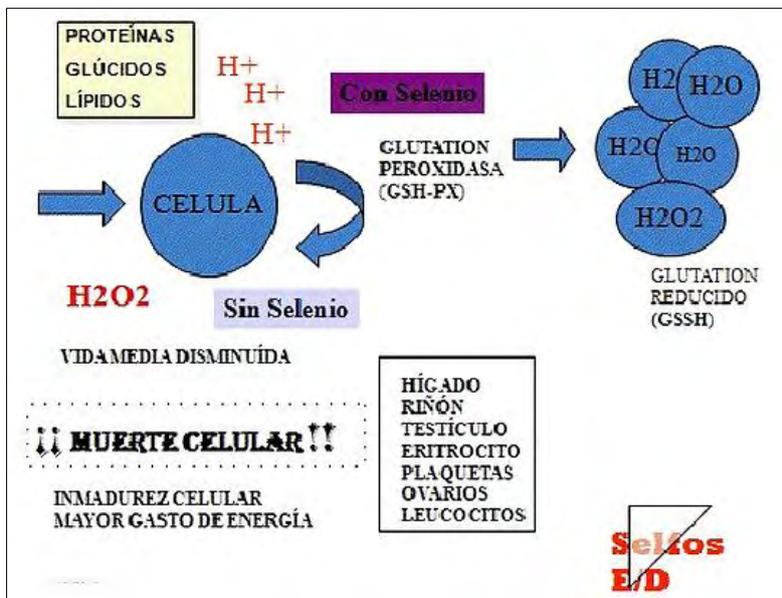
La función biológica del Se más antiguamente conocida es la asociada a vitamina E, con actividad antioxidante y antiinflamatoria, y las principales interrelaciones biológicas de este microelemento son con el azufre (macronutriente) y con micronutrientes, tales como: Cu, Zn, vitaminas E y C. Algunas interrelaciones fueron descubiertas recientemente, entre las que la vitamina C promueve la absorción intestinal de Se e incrementa su incorporación en la GSHP, y que el Zn afecta la distribución tisular del Se.

La vitamina E y el Se son esenciales para proteger el organismo animal de daños causados por la producción de metabolitos nocivos o tóxicos. Estos dos micronutrientes son necesarios y responsables del mantenimiento e integridad de paredes y membranas celulares en los tejidos. Los dos actúan juntos, la vitamina E con capacidad antioxidante previene la oxidación de ácidos grasos insaturados que produce peróxidos nocivos para las células, y sí estos se forman actúa la GSHP catalizando su destrucción (35). El Cu y el Se protegen a los tejidos de daños oxidativos a través de sus respectivas metaloenzimas superóxidodismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSHP). En la Figura N° 1 se ejemplifica el mecanismo por el cual estas enzimas ejercen protección celular en los fagocitos.

La cuprodeficiencia afecta la actividad de la GSHP y la excreción y retención tisular del Se. Los efectos de la administración de Cu sobre la reserva de Se y los efectos de éste sobre la reserva de Cu en el organismo animal sugieren una competición entre los dos elementos, la cual se atribuye a que ambos compiten por los mismos transportadores y proteínas de reserva. Por lo tanto es evidente que Se y Cu interactúan biológicamente. Además, se ha demostrado un efecto sinérgico de suplementos con Cu y Se sobre la tasa de crecimiento en terneros, pero aún se desconoce el mecanismo íntimo de interacción de los mismos.

Mayor avance aún se produce a partir de la identificación de otras proteínas plasmáticas secretadas por el hígado que fueron denominadas como selenoproteína P y 5-deiodinasa seleno-dependiente, demostrándose que su acción es la de regular la conversión de tetraiodotironina a triiodotironina, esta hormona iododependiente actúa en forma catabólica sobre el metabolismo orgánico total, es decir que la glándula tiroide puede funcionar correctamente pero sin selenio no tendremos triiodotirosina que la forma activa de tan importante hormona.

El efecto del Se y Cu sobre las funciones inmunes de células fagocíticas puede ser explicado mediante los pasos metabólicos que se llevan a cabo en el proceso de fagocitosis. Durante el mismo, los fagocitos incrementan marcadamente la respiración no-mitocondrial, la cual involucra la generación de gran cantidad de superóxido (O_2^-) con la subsecuente producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Esto produce estrés oxidativo en el medio interno inmediato de los fagocitos; esta condición puede conducir a daño celular vía la oxidación de elementos críticos dentro de las células (tioles solubles, proteínas con grupos sulfhidrilos y lipoproteínas de las membranas celulares). La función de la superóxidodismutasa (cuproenzima) y la glutatión peroxidasa (selenoenzima) es proteger a los fagocitos contra los productos citotóxicos que ellos mismos generan (O_2 y H_2O_2), los cuales son esenciales para las propiedades bactericidas de los mismos.



DONDE PEGA MÁS FUERTE LA DEFICIENCIA DE SELENIO...EN LA REPRODUCCIÓN.

- ◆ Anestros post-parto
- ◆ Metritis por retenciones placentarias.
- ◆ Muerte por debilidad de terneros

Zinc (Zn): es el microelemento que exhibe mayor multiplicidad funcional en mamíferos, ya que es un componente integrante y cofactor esencial de más de treinta enzimas tisulares, por lo que participa en una amplia variedad de reacciones metabólicas .

Entre las zinc-enzimas más relevantes pueden mencionarse: glutamato dehidrogenasa (GLDH), láctico dehidrogenasa (LDH), málico dehidrogenasa (MDH), NADH diaforasa, fosfatasa alcalina, timidina quinasa (TK), carboxypeptidasa, anhidrasa carbónica, ribonucleasa, RNA y DNA polimerasa. La mayor importancia del Zn radica, primariamente, en el metabolismo proteico y de ácidos nucleicos, interviniendo en los procesos fundamentales de multiplicación celular.

Actualmente, se conocen cuatro zinc-enzimas que controlan los eventos de la división celular y expresiones genéticas: timidina quinasa, ribonucleasa, RNA y DNA polimerasa. La TK es la más antiguamente conocida y participa en la formación de trifosfato de timidina, el cual es necesario para la síntesis de DNA.

El Zn es indispensable para la formación de proteínas en el cerebro y la síntesis de colágeno en hueso y piel, por lo cual participa activamente en los procesos de cicatrización, crecimiento y calcificación ósea. Al Zn se lo conoce como el microelemento estabilizador de macromoléculas y membranas biológicas, y además es un factor antibacteriano en fluidos amniótico y prostático.

La gran divergencia en la significancia estratégica de sus funciones a nivel celular es el motivo por el cual se encuentra asociado a: síntesis proteica, metabolismo de carbohidratos y lípidos, mineralización ósea, utilización de nutrientes, mecanismo ácido-base, espermatogénesis, apetito y sentido del gusto.

FUNCIONES DE MICRONUTRIENTES SOBRE EL SISTEMA INMUNOCOMPETENTE

Las interrelaciones entre nutrición y el sistema inmune son complejas y escasamente conocidas. En este aspecto, y en los últimos años, la actividad científica desarrollada en ovinos y bovinos exhibió creciente interés. Actualmente, existe información que indica la importancia funcional de muchos micronutrientes en el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunocompetente, específicamente referido a las vitaminas A, E y a microelementos esenciales tales como: Cu, Se y Zn .

Hace décadas que se conoce que bovinos deficientes en **vitamina A** son más susceptibles a enfermedades infecciosas y parasitarias , y que suplementos con retinol proveen resistencia a parásitos en terneros y en borregos. En este sentido, la deficiencia de vitamina A se asocia a reducida producción de anticuerpos.

La principal función de la vitamina A en los epitelios de las glándulas mamarias . Posteriormente, se demostró asociación entre bajos niveles de vitamina A plasmática en vacas lecheras y la severidad de mastitis y extensión del daño producido. En ratas, la deficiencia de vitamina A produce reducción del desarrollo alveolar y ductal mamario durante la preñez y lactación, incrementando la susceptibilidad del epitelio mamario a daño patológico producido por *Staphylococcus aureus*.

Se infiere que suplementos de vitamina E modifican ambas respuestas (IH e IC en terneros. Además, sugieren que el criterio para requerimientos mínimos no debería basarse sobre los estudios de tasa de crecimiento o sobre la

cantidad requerida para prevenir las deficiencias clínicas, sino sobre la cantidad necesaria para lograr adecuado estado de salud y óptima respuesta del sistema inmunocompetente.

Selenio: este microelemento es el más ampliamente estudiado en referencia a estas funciones. Los efectos demostrados son en tres niveles: función de células fagocíticas, inmunidad celular y humoral. El déficit de Se nutricional afecta las funciones de las células fagocíticas (macrófagos y neutrófilos). Los macrófagos contienen glutatión peroxidasa (GSHP) localizada en los lisosomas y un déficit nutricional de Se resulta en la declinación de la actividad de la GSHP en macrófagos.

En animales seleno-deficientes existe una depleción de la cantidad de linfocitos-^XB, más que una simple reducción de anticuerpos producidos por aquellas células. La óptima función de células-B, particularmente la síntesis de IgG, es dependiente del funcionamiento óptimo de macrófagos y células-T; por ello, se infiere que algunos efectos del Se sobre inmunidad humoral pueden ser secundarios al efecto sobre células-T y macrófagos. Al respecto, el efecto in vitro de deficiencia de Se sobre células T o linfocitos esplénicos es el descenso de la respuesta mitogénica de los mismos. Numerosos casos de retención placentaria en ganado lechero fueron controlados o prevenidos con suplementación de Se y/o vitamina E. Abortos, debilidad y mortalidad de neonatos e infertilidad han sido asociadas a deficiencia de Se. Existen evidencias científicas sobre el efecto de suplementaciones con Se y vitamina E sobre la reducción significativa en la incidencia de mastitis subclínica y clínica en vacas lecheras.

En estudios a campo realizados en rodeos lecheros se encontró correlación negativa entre concentración media de Se en suero y prevalencia de infecciones intramamarias con la mayoría de agentes patógenos; la suplementación de vitamina E y Se redujo la incidencia y duración de la mastitis clínica y en otros estudios realizados en vacas lecheras con baja y alta incidencia de mastitis clínica no se hallaron diferencias en la concentración plasmática de vitamina E ni en la actividad de GSHPx eritrocitaria, pero los lotes con baja incidencia de mastitis clínica mostraron correlación negativa significativa entre la actividad de glutatión peroxidasa (GSHPx) eritrocitaria y los recuentos de células somáticas en leche, lo que sugiere una asociación entre la incidencia de mastitis subclínica y la reserva de Se de las vacas.

Zinc: información científica de significancia comprueba la esencialidad del Zn en las funciones inmunológicas en animales domésticos está asociada a una depleción de la actividad inmune celular, la cual es revertida con terapias de Zn. El Zn está íntimamente relacionado al crecimiento y funcionalismo del timo, y a animales domésticos produce atrofia del sistema timolinfático, inmunidad celular disminuida e incremento en la susceptibilidad a infecciones.

En animales experimentales, la deficiencia de Zn tiene un profundo efecto sobre la anatomía de los tejidos linfoides, resultando en hipoplasia del timo, bazo, nódulos linfáticos, placas de Peyer y otros tejidos linfoides intestinales. Ambas poblaciones de células-B y T son influenciadas por esta deficiencia, pero las más severamente afectadas son las áreas de linfocitos-T en los nódulos. Del efecto del Zn sobre el sistema timolinfático se deduce la significativa importancia de este microelemento en el sistema inmunocompetente y la asociación de la deficiencia con la pérdida de actividad en el mecanismo de defensa. El Zn ha sido reconocido por varias décadas como indispensable para el crecimiento y la salud en animales.

En rumiantes, la sintomatología se manifiesta en una amplia variedad de formas incluyendo retardo en el crecimiento, pérdida de apetito, lenta cicatrización de heridas, decrecimiento de la resistencia a infecciones, retraso en el desarrollo sexual, alopecia, paraqueratosis e hiperqueratosis. Deficiencias clínicas de Zn han sido comúnmente diagnosticadas en toritos y terneros; sin embargo, en animales adultos cursan frecuentemente en forma subclínica porque los síntomas son de difícil visualización (pérdida de apetito, lenta cicatrización de heridas, entre otros).

CRONOLOGÍA DE LAS DEFICIENCIAS DE MICRONUTRIENTES

Para diagnósticos y profilaxis de las deficiencias en rumiantes es necesario conocer, en forma general, las etapas o cronología involucradas. El conjunto de "pools" corporales de micronutrientes (vitaminas y microelementos) constituyen las reservas del organismo. El hígado es un depósito común para micronutrientes (Cu, Fe, vitamina A, vitamina B 12) pero existen algunos depósitos (matriz ósea) de donde ellos no pueden ser rápidamente movilizados. Cuando los requerimientos netos (utilización + excreción) exceden la absorción de microelementos, el organismo inicia un proceso de compensación del déficit para mantener la concentración de los mismos en los sitios funcionales.

1ª. Fase.- Depleción: La reserva del microelemento en el organismo disminuye progresivamente. Durante este período de tiempo, el tenor circulante del microelemento en sangre se mantiene aproximadamente constante por control homeostático y los sistemas enzimáticos permanecen normales, aunque en algunas deficiencias (Cu) pueden aparecer algunos daños histopatológicos de importancia.

2a. fase.- Deficiencia: Cuando las reservas son demasiado bajas el nivel plasmático comienza a disminuir, el sistema enzimático es menos eficaz, y el control homeostático conserva una mínima concentración del microelemento para la actividad fisiológica. En esta fase se ha demostrado (por pruebas in vitro) inmunodepresión

en rumiantes (deficiencia de Cu y Se); también es la fase de acción profiláctica o de aplicación de medidas preventivas.

3a. fase.- Clínica leve: aparecen progresivamente lesiones bioquímicas con muy pocos signos clínicos, acompañadas por pérdidas en la producción. Esta fase, denominada deficiencia subclínica funcional o disfunción, es la más frecuente y difundida mundialmente. Es muy difícil de efectuar un diagnóstico clínico porque los síntomas no son evidentes y se necesita realizar la confirmación por análisis de laboratorio (en general evaluando la concentración en plasma del microelemento o de enzimas específicas).

4a. fase.- Clínica: es la etapa terminal con deficiencia clínica grave y sintomatología específica para cada microelemento. La instauración de esta etapa dependerá de:

- a) la intensidad de la deficiencia (déficit instantáneo entre requerimientos y aportes);
- b) la duración de déficit (o interferencia de otros componentes en el alimento);
- c) reserva corporal inicial del microelemento.

Estos son los tres componentes que generalmente integran el término severidad de una deficiencia.

FACTORES QUE RESTRINGEN O ACELERAN LA FASE DE DEPLECIÓN

Para microelementos con reserva corporal escasa o de difícil movilización (Zn) esta fase puede ser inexistente. Por otra parte, esta fase puede acelerarse: en animales en crecimiento; debido a la ingestión de antagonistas o bloqueantes de la absorción (Mo, S, Fe y fitatos para Cu; Ca para Zn); por ocurrencia de diarreas de distintos orígenes (vírico, bacteriano, parasitario, o nutricional); debido a otras condiciones (ingestión de tierra por sobre pastoreo para Cu y Zn; suplementos forrajeros mojados para Cu).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bachrach, U. Copper amine oxidases and amines as regulators of cellular processes. In: Structure and functions of amine oxidases. Bruno Mondoví. CRC Press, Inc., Florida. pp. 6-20; 63-67; 89-104. 1985.
2. Combs, G. F.; Combs, S. B. The role of selenium in nutrition. Academic Press, New York. 532p. 1986.
3. Chew, B. P.; Hellen, L. M.; Hillers, J. K. Relationship between vitamin A and caroten in blood plasma and milk and mastitis in lactating Holsteins. J. Dairy Sci., 65:2111-2118. 1982.
4. -----; Zamora, C. S.; Leudercke, L. O. Effect of vitamin A deficiency in mammary gland development and susceptibility to mastitis through intramammary infusion with *Staphylococcus aureus* in mice. Am. J. Vet. Res., 46, 1:287-293. 1985.
5. De Luca, L. M. The direct involvement of vitamin A in glycosyl transfer reactions of mammalian membranes. Vit. & Horm., 35:1-30. 1978.
6. Dembinski, Z.; Wieckowski, W. Evaluation of the prophylactic addition of ZnSO₄ to feed of cows in the prevention of early diarrhoea calves in large scale farms. Profilaktyka i Higiena Produkcji Zwierzecej. Rok XLII, 3:168-171. 1985.
7. Ettinger, M. J. Copper metabolism and diseases of copper metabolism. In: Copper proteins and copper enzymes. René Lontie. CRC Press, Inc., Florida. 111, pp- 175-229. 1984.
8. Fell, B. F.; Farmer, L.; Farquharson, C. L.; Bremmer, L.; Graca, D. S. Observations on the pancreas of cattle deficient in copper. J. Com. Path., 95:573-590. 1985.
9. Fields, M.; Ferretti, S.; Smith, J. C.; Reiser, S. Effect of copper deficiency on metabolism and mortality in rats fed sucrose or starch diets. J. Nutr., 113:1335-1345. 1983.
10. Flohé, L.; Gunzler, W. A.; Shock, H. H. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. FEBS Lett., 32:132- 134. 1973.
11. Gerloff, B. J. Effect of selenium supplementation on dairy cattle. J. Anim. Sci. 70:3934-3940. 19

Volver a: [Minerales](#)