

LA VITAMINA A EN LA NATURALEZA

Introducción

En rigor, el término vitamina A debería restringirse a la sustancia química *todo-trans* retinol (ver el Glosario, Cis/trans), pero en este texto se justifica el empleo de una definición menos estricta. El alcohol llamado retinol ($C_{20}H_{30}O$, ver Figura 1.1) está representado generalmente por algunas formas estrechamente relacionadas en la naturaleza.

Por lo tanto, es práctica común decir que la vitamina A se almacena en el hígado, o que la vitamina A es necesaria para el funcionamiento normal de los bastoncillos de la retina. En realidad, el palmitato de retinilo es la forma usual de almacenamiento de la vitamina, y 11-*cis* retinal es una forma muy específica de la vitamina A que actúa como grupo protético adherido a la proteína opsina para formar la rodopsina, o púrpura visual, necesaria para la visión nocturna normal.

La vitamina A, en todas sus formas estrechamente relacionadas, solo está presente en la naturaleza como resultado de la acción enzimática en ciertos compuestos precursores en el cuerpo de la mayoría de los vertebrados. Estos precursores comprenden una proporción bastante pequeña de un grupo extenso de compuestos conocidos como carotenoides.

Una analogía sencilla puede ayudar a aclarar nuestro interés actual en esta relación. Es

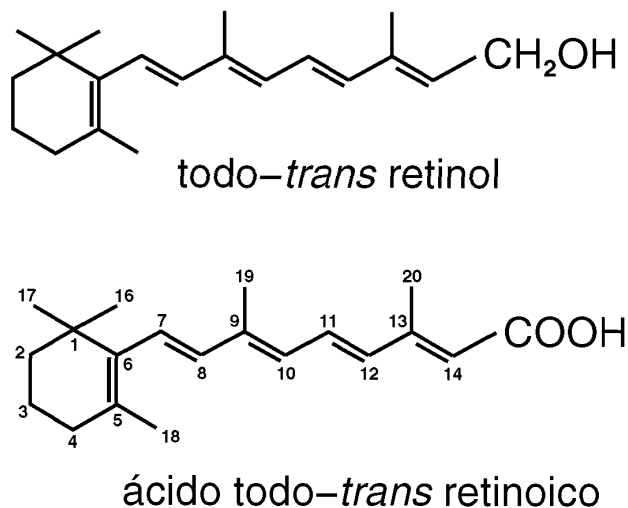


Figura 1.1. Fórmulas de retinol y ácido retinoico

como si caminásemos por una playa y encontrásemos una huella. Normalmente, tal descubrimiento despierta el interés por las posibles características del pie que hizo la impresión y, de hecho, por el dueño del pie. El pie y su marca, los carotenoides de provitamina A y vitamina A, respectivamente, en el contexto actual, son similares en ciertas maneras y muy diferentes en otras. A pesar de que se trata de entidades completamente diferentes, están vinculadas por el hecho de que la marca no puede existir sin el pie que la hizo y ambas existen en muchas formas diferentes. En la mayor parte de este libro nos interesará principalmente la huella, que en este caso se ase-

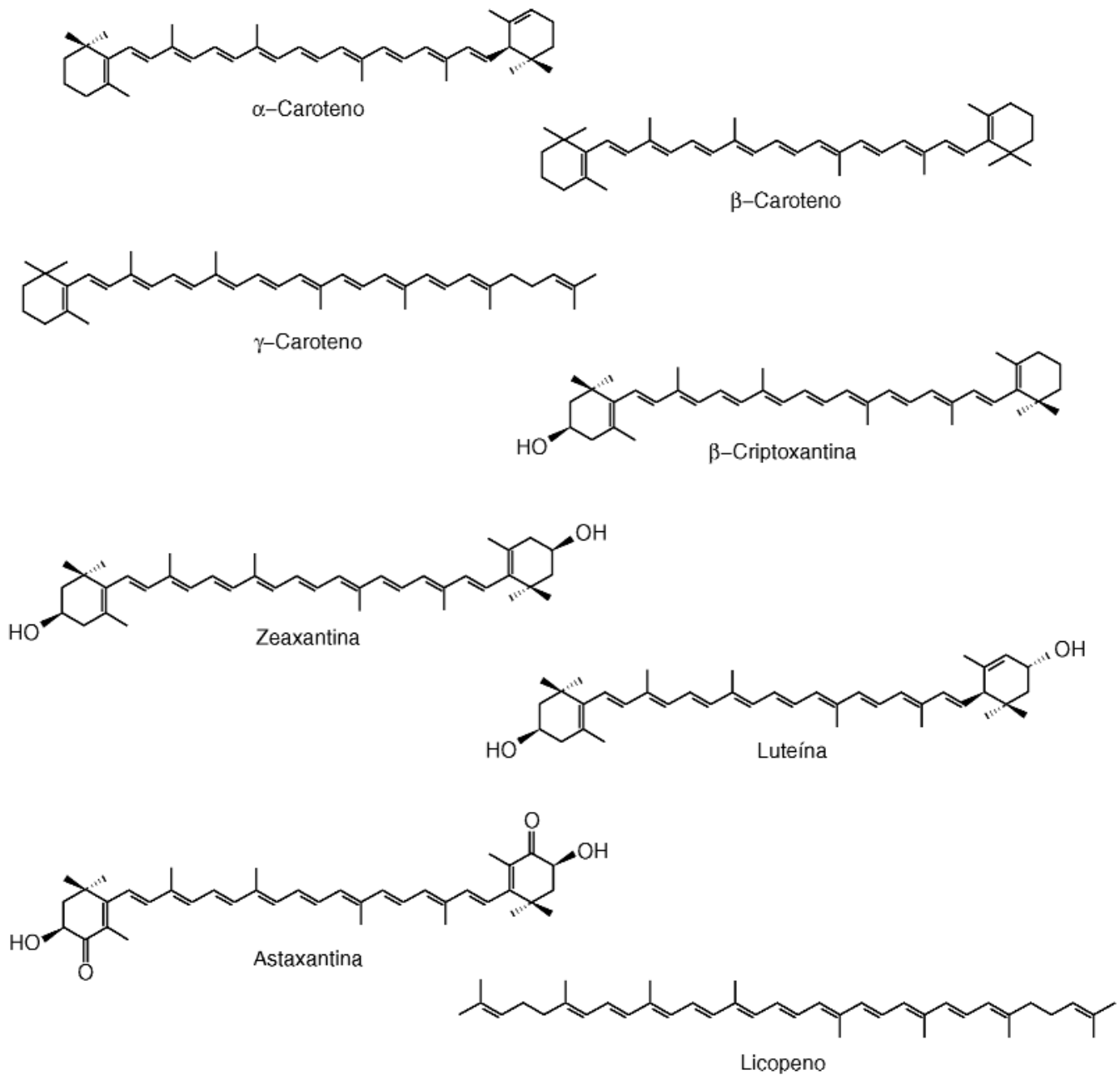


Figura 1.2. Fórmulas de algunos carotenoides comunes

meja a la vitamina A, dado que es esta la que participa en el mantenimiento de la vida y la salud, más que sus precursores, carotenoides de provitamina. Estos pueden considerarse vitamina A en potencia, pero no en la realidad.

Presencia de los carotenoides

Sin embargo, será sumamente instructivo comenzar nuestra exploración de la vitamina A en la naturaleza con una consideración de



Capítulo 1

LA VITAMINA A EN LA NATURALEZA

los carotenoides mucho más prevalentes y diversos (Karrer, Jucker, 1950). Los carotenoides son los más generalizados de todos los grupos de pigmentos naturales. Son rojos, anaranjados o amarillos y se encuentran en muchas plantas y animales. La naturaleza produce cerca de 100 millones de toneladas de pigmentos de carotenoides por año. La mayor parte es en forma de fucoxantina, el pigmento característico de muchas algas marinas pardas y el más abundante de todos los carotenoides. En las hojas de las plantas verdes, la luteína, la violaxantina y la neoxantina son los tres carotenoides principales y ninguno es capaz de convertirse en vitamina A. Hasta el presente, se han aislado y caracterizado completamente más de 600 carotenoides (Olson, 1994). La mayoría son xantófilos, los cuales tienen uno o varios grupos de oxígeno sobre el anillo o en la cadena y, de hecho, los miembros de este grupo imparten los hermosos tintes otoñales a las hojas de los árboles.

Los carotenoides de este grupo también contribuyen al plumaje sorprendente de algunas aves, como el gallito de las rocas (*Rupicola rupicola*) y el flamenco. Los colores atractivos de algunas frutas y hortalizas son también atribuibles al contenido de carotenoides. Estos son sólo unos pocos ejemplos de los casos más evidentes de carotenoides en la naturaleza. También están presentes en algas, hongos, levadura, moho, setas, bacteria y en toda clase de plantas y animales, incluidos los mamíferos. Ningún animal puede sintetizar carotenoides. Algunos pueden modificarlos levemente mediante el metabolismo oxidativo durante la digestión y la absorción. Muchos mamíferos acumulan carotenoides en sus tejidos y hay indicios de que esto posiblemente pueda demostrar una función en algunos casos poco comunes. Por ejemplo, el cuerpo amarillo del ovario humano

preferentemente acumula β -caroteno, y en los primates hay captación específica de luteína y zeaxantina en la región de la mácula de la retina (Harnois, Samson, Malenfant y col, 1989; Demmig-Adams, Gilmore, Adams III, 1996). La Figura 1.2 muestra las fórmulas estructurales de algunos carotenoides que se encuentran comúnmente en la naturaleza.

Presencia de la vitamina A

Ciertos carotenoides son capaces de convertirse en vitamina A, como ocurre en insectos, peces, reptiles, aves y mamíferos. (Entre los últimos, los miembros de la familia de los felinos carnívoros no tienen esta capacidad.) Estos carotenoides de provitamina A, según se los conoce, totalizan más de 50 actualmente. De estos, el todo-*trans* β -caroteno efectúa la contribución más extensa a la actividad de la vitamina A en productos alimenticios. α -caroteno, γ -caroteno y β -criptoxantina (3-hidroxi- β -caroteno) contribuyen en menor grado.

Para que haya actividad de provitamina A, son necesarios ciertos requisitos estructurales moleculares. El compuesto debe incluir al menos un anillo no sustituido de β -ionona y una cadena lateral de polieno. El otro extremo de la molécula puede tener una estructura cíclica o acíclica. Puede extenderse pero no acortarse a menos de una cadena de polieno de 11 carbonos. El alargamiento de la cadena reduce la actividad.

El Cuadro 1.1 muestra varias actividades de provitamina A de los carotenoides expresadas en función de la actividad del β -caroteno, que se considera ser del 100%.

En los últimos tiempos ha surgido mucho interés en la presentación y el metabolismo de 9-*cis* β -caroteno. La razón es que se ha informado



Cuadro 1.1 Actividad relativa de la provitamina A de diversos carotenoides
(Simpson, Tsou, 1986)

Carotenoide	Actividad (%)
β -caroteno	100
α -caroteno	50-54
γ -caroteno	42-50
3,4-deshidro- β -caroteno	75
β -caroteno-5,6-epóxido	21
α -caroteno-5,6-epóxido	25
3-oxo- β -caroteno	52
3-hidroxi- β -caroteno (criptoxantina)	50-60
4-hidroxi- β -caroteno	48
β -2'-apo-carotenal	activo
β -8'-apo-carotenal	72
licopeno	inactivo
luteína	inactiva
3,3'-dihidroxi- β -caroteno (zeaxantina)	inactivo

que se trata de un precursor del ácido 9-*cis* retinoico, que es el ligando para el receptor X retinoideo nuclear (ver Capítulo 3). Se ha calculado que su actividad de provitamina A puede llegar al 57% de la actividad del todo-*trans* β -caroteno. Se encuentra presente en cantidades significativas en la mayoría de los regímenes alimenticios, pero parece experimentar isomerización en un grado considerable antes de ingresar al torrente sanguíneo. Por consiguiente, no puede proporcionar muchos 9-*cis* retinoides a los tejidos (You, Parker, Goodman y col, 1996).

Las fuentes más ricas de vitamina A en la naturaleza se encuentran en el hígado de algunos peces, particularmente del lenguado, el bacalao y el tiburón. Los animales situados al final de una cadena alimentaria extensa en que primero los carotenoides y luego la vitamina A misma se concentran progresivamente

en cada eslabón, acumulan las concentraciones más altas. El oso polar y la foca barbuda presentan niveles muy altos que no ocasionan daños al animal. Sin embargo, por mucho tiempo se ha sabido que los exploradores polares y sus perros se enferman cuando se alimentan con el hígado de estos animales. Se trata de un caso de hipervitaminosis A aguda o intoxicación con vitamina A (McLaren, 1993). Otras formas de intoxicación están relacionadas principalmente con sobredosis terapéuticas y tienden a adoptar un curso crónico y muy insidioso, difícil de diagnosticar. Si se ingieren dosis altas de vitamina A o uno de los retinoides sintéticos al comienzo del embarazo, es posible que se ocasionen daños al feto. El tema del uso inocuo de la vitamina A se considera más adelante (ver Capítulo 10). El riñón, el plasma, la leche y los tejidos donde la vitamina A ejerce sus funciones principales, como el ojo y los tejidos epiteliales, tienen concentraciones muy bajas en comparación con las concentraciones que se encuentran en el hígado.

La vitamina A en el hígado y otros tejidos está principalmente presente en forma esterificada. Las preparaciones farmacéuticas que son idénticas a las fuentes naturales, tanto química como biológicamente, se encuentran también en forma de ésteres de ácido graso: acetato de retinilo, propionato o palmitato, que son más estables que el retinol.

En años recientes ha habido un interés marcado en el uso terapéutico de retinoides en algunos trastornos cutáneos y en su posible valor profiláctico en cánceres epiteliales (Orfanos, Braun-Falco, Farber y col, 1981). Se han sintetizado y examinado cientos de retinoides que no se presentan en la naturaleza. Las fórmulas de algunos de estos compuestos sumamente activos están incluidas en la Figura 1.3.

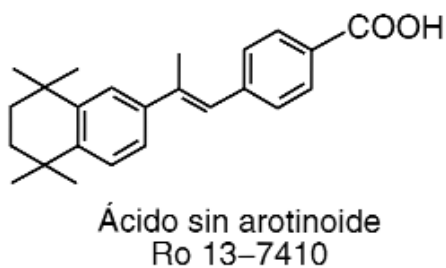
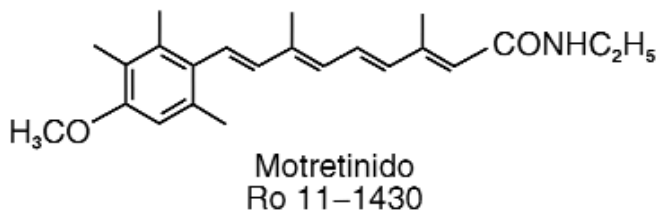
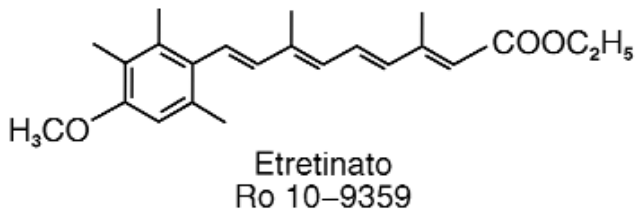
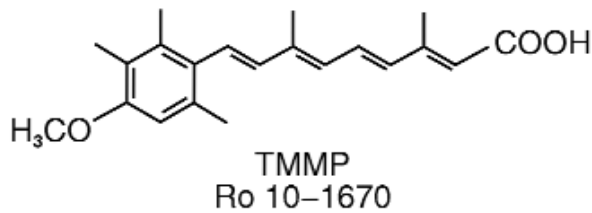
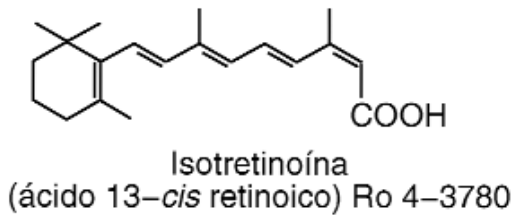


Figura 1.3. Fórmulas de algunos retinoides altamente activos

La vitamina A se ha agregado a una variedad amplia de alimentos para mejorar su valor

nutritivo (Bauernfeind, 1981). La fortificación de alimentos con vitamina A es una de las medidas disponibles para el control de los trastornos por deficiencia de esta vitamina (ver Capítulo 10).

Química

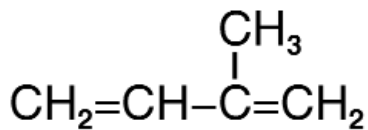
Las fórmulas estructurales de β -caroteno y vitamina A fueron establecidas por Karrer y colegas en la Universidad de Zurich entre 1928 y 1931. Isler y colegas, en Roche, produjeron una síntesis comercialmente factible de β -caroteno y vitamina A. Karrer recibió el premio Nobel de química en 1937.

Carotenoides (Britton, 1995)

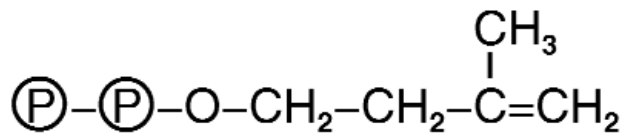
En la naturaleza, unidades de cinco carbonos se unen para formar una variedad amplia de biomoléculas. El isopentenilo difosfato es el elemento fundamental básico de cinco carbonos (isopreno) (ver Figura 1.4).

Las fragancias de muchas plantas son el producto de unidades volátiles C_{10} o C_{15} conocidas como terpenos. La cadena lateral de fitol de la clorofila se compone de cuatro de estas unidades de isopreno. Los carotenoides son también compuestos isoprenoides (metilbutadieno), biosintetizados mediante el agregado sucesivo de unidades de isopreno C_5 y luego el enlace directo de dos moléculas de geranilgeranilo difosfato C_{20} . Esto produce el esqueleto C_{40} de origen del que se derivan todos los carotenoides.

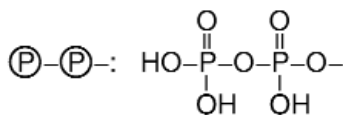
Un sistema de clasificación subdivide los carotenoides en derivados acíclicos, monocíclicos y bicíclicos. Los compuestos de origen respectivos de estas categorías son licopeno, γ -caroteno y β -caroteno.



Isopreno



Isopentenilo difosfato

**Figura 1.4. Isopreno e isopentenilo difosfato**

Anteriormente el prefijo "neo" se utilizaba para designar un estereoisómero carotenoide con al menos una configuración *cis* en la cadena de enlace doble. Actualmente la posición de un enlace doble *cis* puede normalmente asignarse con precisión por métodos espectroscópicos. El prefijo "apo" designa un carotenoide derivado de otro carotenoide por la pérdida de un elemento estructural mediante la degradación. El prefijo "pro" designa algunos carotenoides poli-*cis*.

Dado que los carotenoides poseen muchos enlaces dobles conjugados - generalmente 9 a 13 - cada uno puede formar muchos isómeros geométricos. El número total teóricamente posible de compuestos en toda la clase es del orden de los cientos de miles. Hasta hace poco tiempo, la atención se concentraba en unos pocos carotenoides dentro de la configuración todo-*trans*. La presencia de un enlace doble *cis* predispone a una mayor inestabilidad termodinámica.

El rasgo más característico de la estructura carotenoide es el sistema largo de enlaces alternados dobles y simples, es decir, la cadena de polieno, que forma la parte central de la molécula. Esta característica otorga a los carotenoides su forma molecular distintiva, la reactividad química y las propiedades de absorción de la luz. Generalmente, la forma más estable de la cadena de polieno es una conformación lineal, prolongada, como en el licopeno.

La capacidad de los carotenoides para absorber la luz visible está relacionada con la presencia de π -electrones deslocalizados. En las plantas, la transferencia de energía puede ocurrir a partir de carotenoides activados que generan clorofila activada, sustancia que interviene en la fotosíntesis. En las hojas que llevan a cabo la fotosíntesis la estructura física del cloroplasto, corpúsculo subcelular que contiene el carotenoide, facilita esta transferencia de la energía a la clorofila (Britton, 1995).

En condiciones de gran luminosidad, los tripletes de la clorofila pueden acumularse y causar daño. Los carotenoides pueden contrarrestar este efecto de dos maneras: al desactivar el estado de triplete de la clorofila o al convertir el oxígeno en estado singular a su estado de triplete basal y nuevamente permitir la liberación como calor de la energía transferida (Britton, 1995).

Debido a su alto grado de insaturación, los carotenoides pueden extraer o donar electrones, dando lugar a radicales aniónicos y catiónicos que pueden reaccionar con oxígeno u otras moléculas, lo cual pone de manifiesto tanto propiedades antioxidantes como prooxidantes en diversas condiciones. Es importante observar que estas propiedades no parecen estar de ninguna manera relaciona-



Capítulo 1

LA VITAMINA A EN LA NATURALEZA

das con la función de la provitamina. En este momento, gran parte de las investigaciones se concentran en la función potencial de los carotenoides y otros nutrientes antioxidantes para la prevención de enfermedades crónicas graves como el cáncer y la cardiopatía coronaria (Slater, Block, 1991).

Como grupo, los carotenoides no son polares y son sumamente hidrófobos, siendo prácticamente insolubles en agua. Por consiguiente, están restringidos a zonas hidrófobas de las células, como el núcleo interno de las membranas. La formación de complejos de carotenoides y proteínas en la naturaleza les permite ingresar a un medio acuoso como el plasma sanguíneo.

Vitamina A

Actualmente se considera que la vitamina A es un subgrupo de una clase de compuestos conocidos como retinoides. Todos los retinoides derivan de un compuesto de origen monocíclico que contiene cinco enlaces dobles de carbono-carbono y un grupo funcional al final de la porción acíclica. El término vitamina A se usa de manera genérica para todos los derivados de β -ionona (que no sean carotenoides) con la actividad biológica del todo-*trans* retinol.

Tanto la vitamina A como los carotenoides son solubles en la mayoría de los solventes orgánicos pero no en agua. Al igual que otras sustancias hidrófobas, su transporte dentro del cuerpo, el cual es más del 60% agua, plantea problemas que se han superado por dife-

rentes medios (ver Capítulo 3). Su sensibilidad a la oxidación, la isomerización y la polimerización ocasionan su rápida destrucción, especialmente cuando son adsorbidos como películas de superficie delgada en presencia de luz y oxígeno. Esto tiene implicaciones importantes para el almacenamiento y el análisis de los tejidos biológicos.

Métodos de análisis (Olson, 1994)

La vitamina A tiene varias propiedades físicas que se han aprovechado para su análisis en el pasado, entre las cuales sobresalen una absorción ultravioleta característica con un máximo de absorción de 325 nm y fluorescencia verdosa a 470 nm cuando se activa a 325 nm. Un cromóforo azul, que es lamentablemente transitorio, se forma ante la exposición a ciertos ácidos de Lewis, como el tricloruro de antimonio (reacción de Carr-Price) y el ácido trifluoroacético (reacción de Neeld-Pearson). Los carotenoides también tienen espectros característicos de absorción ultravioleta. Actualmente la vitamina A y los carotenoides se miden más a menudo por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (conocida como HPLC por sus siglas en inglés). La HPLC de fase recta es más apropiada para separar isómeros *cis*- de isómeros *trans*-, y la HPLC de fase inversa separa mejor los compuestos de diferente polaridad. Para prevenir la oxidación y la polimerización, las muestras deben analizarse de inmediato o guardarse congeladas en la oscuridad a -70 °C (Furr, Barua, Olson, 1992).