APORTES DE LA BIOQUÍMICA A LA INTERPRETACIÓN DEL METABOLISMO DEL COBALTO

Viglierchio, M. del C. [1]

[1] JTP Exclusivo Química Biológica. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLPam.

RESUMEN

Esta revisión tiene por finalidad establecer el nexo existente entre un elemento biológico, en este caso el cobalto, con la interpretación de su rol en la serie de reacciones que ocurren en un organismo vivo llamadas en conjunto: metabolismo. En primera instancia se analizará el efecto de la presencia de este elemento desde un punto de vista fisiológico y posteriormente luego se analizará el objeto de estudio desde el déficit o exceso de concentración de cobalto.

INTRODUCCIÓN

El cobalto se considera un elemento traza porque es requerido en cantidades cercanas a los 100 mg por kg de materia seca dietaria (Miller et al.,1991). Está asociado con los niveles y la funcionalidad de la Vitamina B_{12} o *cobalamina*. Esta es una vitamina hidrosoluble perteneciente al grupo B, que se comporta como una coenzima y cuyo papel fundamental reside en la transferencia de grupos de 1(un) carbono.

La vitamina B_{12}, también llamada *Factor antianemia perniciosa*, contiene un 4% de Co (Underwood, 1981).

Los vegetales no pueden sintetizar este compuesto orgánico, que consta fundamentalmente de un anillo corrina (similar a una porfirina) al cual se le une como centro del mismo, un átomo de Cobalto

Los microorganismos, bacterias y levaduras, si pueden sintetizar la vitamina B_{12}, por lo tanto es infrecuente casos de deficiencia en rumiantes ya que la flora ruminal (y la flora cecal en los monogástricos) aporta los requerimientos metabólicos necesarios de la vitamina mencionada, siempre que la concentración de cobalto en el líquido ruminal sea superior a 0,5 mg/ml, si no queda inhibida la síntesis de B_{12} en el rumen, y disminuye el aporte a la sangre y otros tejidos (Underwood, 1981).

El cobalto es un nutriente esencial para las ovejas y el ganado vacuno, provocando su falta cuadros como: Enfermedad de la Costa (en ovejas), Enfermedad Consuntiva o Marasmo Enzoótico ,en vacunos (Underwood, 1981).

La deficiencia de vitamina B_{12} está asociada con cuadros patológicos como la Aciduria metilmalónica, anemia megaloblástica y anemia perniciosa.(Murray, 1994).

Distribución en el organismo animal

Los niveles de este elemento son muy bajos en comparación con otros metales esenciales y la medición está determinada por análisis de activación neutrónica más que por espectrofotometría de absorción atómica (Miller et al.,1991).

El cobalto en la mayoría de los tejidos se encuentra en una concentración menor a 0.2 mg/kg. La acumulación no ocurre en ningún órgano o tejido en particular, aunque hígado, corazón y hueso contienen la mayor concentración. En edad fetal tampoco se

acumula, pero la concentración de cobalto de la madre tiene un impacto significativo sobre el nivel del mineral en los recién nacidos.

En resumen, el nivel del cobalto en hígado y riñón de adultos puede estar influenciado por la deficiencia o suplementación del mismo. Está normalmente asociado a la vitamina B_{12} o *cobalamina*, y cuando se presenta una deficiencia de cobalto también disminuye la vitamina B_{12}.

En vacas lecheras en lactación, no suplementadas, se ha informado un nivel de 60 a 80 ng/ml de plasma.

En la mayoría de los trabajos se informa la concentración de vitamina B_{12} en sangre o plasma, y aunque no se informe el valor del cobalto, éste se relaciona directamente con el primero.

En el suero de ovinos la vitamina B_{12}, se encuentra en un valor cercano a 400 ng/lt mientras que en bovinos puede llegar a 1000 ng/lt.. En ambas especies, la suplementación de cobalto puede incrementar apreciablemente el nivel de B_{12} en el suero.

Absorción, depósito y excreción

En los rumiantes el Co es absorbido con cierta dificultad. Luego de la administración oral o intrarruminal de Cobalto radioactivo a los ovinos y bovinos, el 84 al 98% aparece en las heces entre 5 a 14 días después. La escasa absorción puede ser explicada por la rápida captura de este elemento por parte de los microorganismos ruminales. Incrementos del Hierro pueden deprimir la absorción de Cobalto y viceversa.

En animales monogástricos el Co esencial como componente de la vitamina B_{12}. La absorción de la B_{12} depende de la síntesis por las células parietales de la mucosa gástrica, de una glucoproteína que es el *Factor intrínseco* y de una mucosa ileal sana para el ligamiento y transporte del complejo B_{12}-Factor intrínseco.

Se transporta bajo la forma de *transcobalamina II*; continúa por sangre al hígado donde se deposita como *transcobalamina I*, previamente debe pasar por la membrana plasmática como *hidroxicobalamina* (Murray, 1994).

Esta molécula se deposita en el hígado como *metilcobalamina*, *adenosilcobalamina* o *hidroxicobalamina*.
A nivel celular, atraviesa la membrana como *hidroxicobalamina*, luego se transforma en *meticobalamina* en el citosol (forma activa) y en *5'desoxiadenosilcobalamina* en la mitocondria.

En la mayoría de los animales experimentales, la distribución tisular de Co* es similar, con una rápida absorción inicial por hígado y riñón y una menor recuperación por bazo, páncreas y partes de tracto gastrointestinal. En pollos, luego de una inyección intravenosa de Co^{60}, se visualizó la radiación en la pared del intestino grueso especialmente, determinándose que este elemento fue activamente secretado allí.

La mayor cantidad de Co es eliminado por vía urinaria, pero cantidades pequeñas son también eliminadas por heces y sudor.

El contenido normal de la leche de las vacas contiene aproximadamente 0.5 μg/lt en tanto que el calostro presenta 4 a 10 veces más que la leche (Miller at al., 1991).

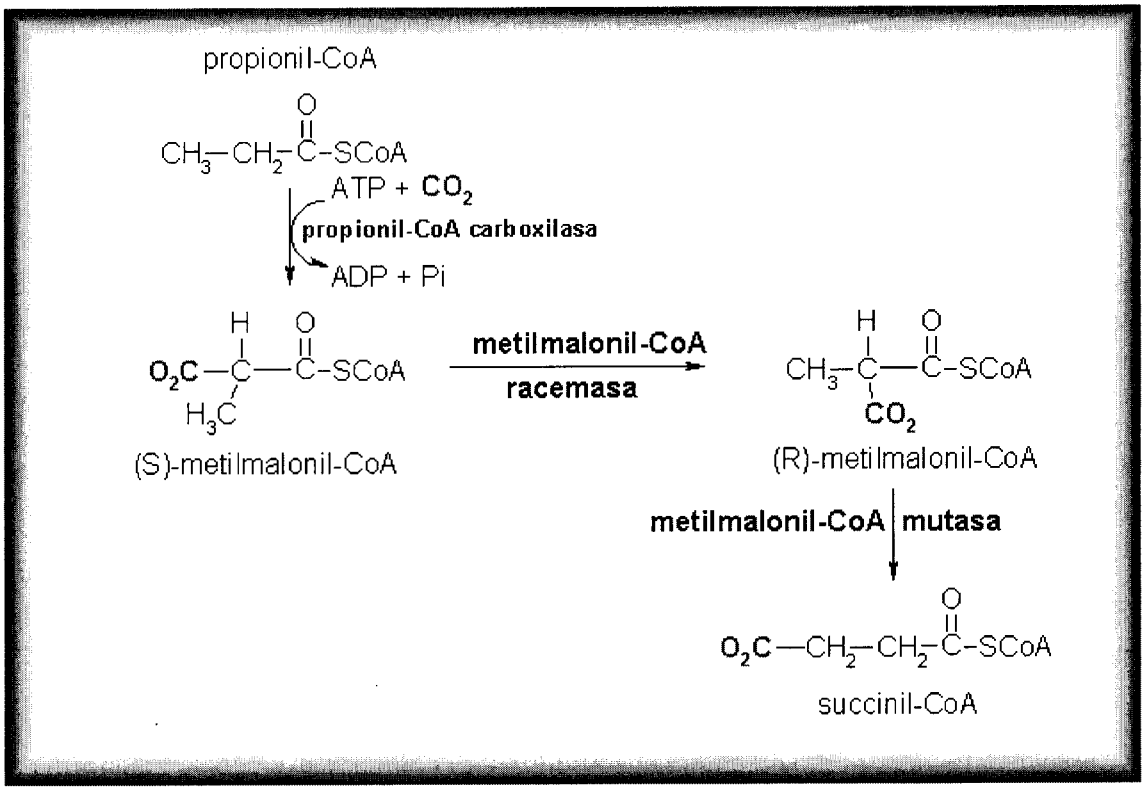
Funciones esenciales en el metabolismo

La única función del Co en el metabolismo animal es ser un componente de la B_{12} y por lo tanto está directamente asociado con la *eritropoyesis, granulopoyesis y homeostasis de la glucosa.*

La B_{12} actúa en el sitio catalítico de enzimas que catalizan mutaciones intramoleculares y en reacciones de transferencias de Carbono simple.

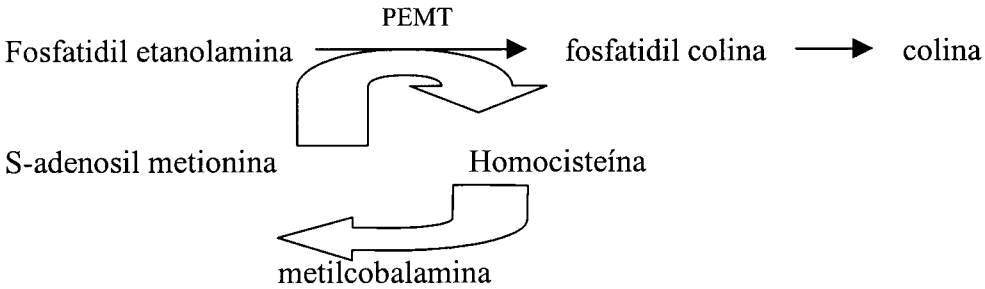
Sirve como cofactor de enzimas importantes como: la ***metilmalonil CoA mutasa*** y la *5* ***metil-tetrahidrofolato-homocisteína metil transferasa.***

La primera, cataliza el reordenamiento molecular del metilmalonil CoA a Succinil CoA, en donde la *5'adenosilcobalamina* funciona como coenzima de la *mutasa* permitiendo la transformación del metilmalonil CoA (proveniente del propionato formado como producto de la fermentación ruminal) en succinil CoA. Esta es una reacción crítica para la homeostasis de la glucosa en rumiantes, porque ese ácido graso volátil será usado como precursor gluconeogénico.



La siguiente enzima desmetila el 5 metil -tetrahidrofolato, en una reacción acoplada, regenerando metionina y tetrahidrofolato, dos compuestos esenciales para la síntesis de S-adenosilmetionina y ácidos nucleicos (el tetrahidrofolato es un precursor de la síntesis de purinas y pirimidinas). La *metilcobalamina* es la forma activa de la vitamina B_{12} que actúa como coenzima en ese proceso.

En cerebros de ratones diabéticos, fue detectada la presencia de ***fosfatidiletanolamina metiltransferasa (PEMT)***, esta enzima cataliza la siguiente reacción:



El sustrato recibe de la S-adenosil metionina un grupo metilo y se transforma en fosfatidil colina que es necesaria para la síntesis de colina. En estos animales de laboratorio, el aumento en la actividad de la PEMT sugiere que la fosfatidil colina es requerida para reemplazar la mielina lesionada o suplir de colina o acetil colina que son esenciales para el funcionamiento nervioso (Tashiro, 1983).

Deficiencia de cobalto

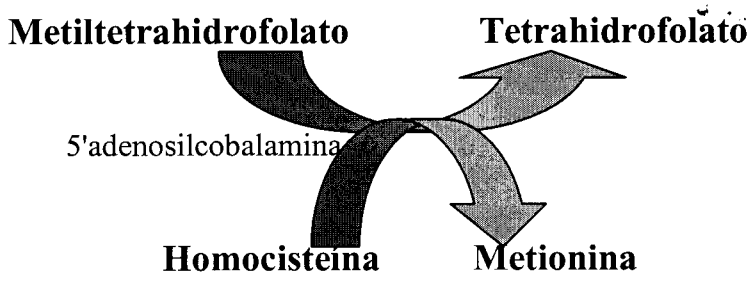
Deficiencias leves y severas ocurren en rumiantes pastando en ciertas áreas de muchos países. La forma severa de la deficiencia de Co en ovinos y bovinos es conocida como *bush-sickness* (Nueva Zelandia), *Coast disease* (Australia del Sur) o enfermedad de la costa (Church, 1993), *Wasting disease* (O. de Australia), *Nakumitis* (Kenia), *Pining* (Gran Bretaña), *Lecksucht* (Holanda y Alemania) y *Grand Traverse disease* (Michigan) (Miller et al.,1991), y cuadros tales como Mal de los arbustos, Enfermedad debilitante, Enfermedad de la sal o consuntiva (Church, 1993).

La deficiencia subclínica de Cobalto es de importancia económica porque ocurre en áreas muy extensas y es difícil de diagnosticar.

Los rumiantes pastando en áreas deficientes o consumiendo dietas que contienen menos de 0.07 a 0.11 mg/kg de materia seca muestran, disminución del apetito, reducción del crecimiento o pérdida del peso corporal seguida por emaciación extrema, indiferencia, anemia normocítica y normocrómica y eventualmente muerte (Church, 1993).

Ocurre degeneración grasa del hígado y hemosiderosis del bazo.La síntesis de B_{12} en el rumen de rumiantes deficientes está deprimida.

Al ser el Cobalto un componente esencial de la vitamina B_{12}, los signos de deficiencia son idénticos a aquellos de esta última. La lipidosis hepática y la anemia megaloblástica puede ser atribuida a la reducción en la actividad de la *5'-metiltetrahidrofolato homocisteína- metil transferasa*, por la reducción en la regeneración de la metionina y tetrahidrofolato.



La disminución en la síntesis de la metionina puede impedir la síntesis de colina y consecuentemente el transporte de lípidos hepáticos hacia los tejidos extrahepáticos y finalmente puede inducir la lipidosis hepática.

La menor producción de tetrahidrofolato reducirá la disponibilidad de donantes de metilos y por lo tanto, reducirá la biosíntesis de purinas y retardará la división celular, resultando en un anemia megaloblástica.

La reducción de la actividad de la *metilmalonil CoA mutasa,* una enzima clave en la gluconeogénesis del propionato en rumiantes, provoca disminución de glucosa en sangre, incrementando en el plasma el piruvato y el metilmalonato urinario. La elevación en sangre del piruvato y el metilmalonato suprime el centro de control del apetito en el hipotálamo, resultando en anorexia y extrema emaciación.

Recientemente, se ha reportado que la deficiencia de Cobalto disminuye la B_{12} sérica y afecta adversamente la función inmune de ovinos y bovinos, con severas consecuencias particularmente para la viabilidad de sus crías.

La reposición del Cobalto restaura la función neutrofílica en ambas especies (Miller et al., 1991).

La respuesta a la terapia y una dieta conteniendo menos de 0.08 mg Co/kg de MS son útiles para el diagnóstico de la deficiencia de Co en rumiantes. La primera respuesta notable a la alimentación con Co es un aumento del apetito seguido por aumento en la concentración de Hb en sangre.

Los niveles hepáticos y plasmáticos de B_{12} han sido usados extensamente para definir o determinar el estado del cobalto del animal. La medición del nivel de malonato plasmático ha sido propuesta como un indicador funcional de cobalamina del animal.

La deficiencia de cobalamina o de folato puede aumentar significativamente el nivel de homocisteína en sangre, siendo ésta un nuevo marcador de riesgo vascular (Córdoba, 1998). La *hiperhomocisteinemia adquirida* puede causar arteriosclerosis y trombosis, en humanos, ya sea por:

1) inhibición de la polimerización de la elastina y desintegración de la elástica interna;
2) hiperplasia de las células musculares lisas y aumento de la síntesis del tejido conectivo extracelular;
3) degradación del glicocálix vascular y de la membrana basal debido a una acumulación de proteiglicosaminoglicanos;
4) activación de algunos factores de la coagulación;
5) estimulación de la síntesis de tromboxanos B2 por las plaquetas;
6) disminución de la producción de sustancias vasorrelajantes y antiagregantes del endotelio, tales como el óxido nitroso, y
7) inhibición de la proteína C (Córdoba, 1998).

Evidencias bioquímicas

- Disminución de los niveles de glucosa en plasma.
- Disminución de la fosfatasa alcalina.
- Degeneración grasa del hígado.
- Hemosiderosis del bazo.
- Hipoplasia y anomalías de la médula ósea.
- Baja concentración de Hemoglobina.
- Bajo recuento de Glóbulos Rojos.

Toxicosis por cobalto

La toxicosis del cobalto es menos común que ocurra que la deficiencia y los niveles tóxicos son unas 3000 veces mayores que los requerimientos, en la mayoría de las especies (Miller et al.,1991).

Casos de toxicidad son a menudo el resultado de accidentes de suplementación excesiva para prevenir la deficiencia. Cotidianamente la dosis de cobalto en exceso de 4 mg y 1 mg/kg de peso corporal puede ser tóxico para ovinos y bovinos respectivamente, pero concentraciones dietarias de 10 mg/kg parecen ser seguras (Miller et al.,1991).

Signos de toxicosis incluyen policitemia en animales monogástricos y reducción de la absorción del alimento y del peso corporal, emaciación y anemia, debilidad, incremento de la hemoglobina y empaquetamiento de células rojas y elevación del nivel de Co en hígado en rumiantes (Miller et al.,1991).

Incrementar la proteína dietaria o administrar metionina pueden ser medidas para aliviar la toxicosis del Co, como también selenio y vitamina E (Miller et al.,1991).

Interacciones con otros nutrientes

El Co interfiere con la absorción del hierro y viceversa. Esta interacción implica que ambos elementos pueden usar un transportador común en la mucosa intestinal, ya que el pasaje está determinado posiblemente por el mismo mecanismo (Church, 1993).

El Co puede sustituir al Zn en la enzima *carboxipeptidasa* y reemplazar parte del Zn en la *fosfatasa alcalina*, por lo tanto suplementos de Co pueden prevenir lesiones asociadas a deficiencias de Zn, en cerdos (Miller et al.,1991).

También se ha informado que el Co puede interactuar con aminoácidos. Se administró a cerdos 0.5 a 1% de metionina aliviándose la toxicosis causada por alimentación con 600 mg de Co/kg (Miller et al.,1991).

Si se suministran 500 mg de metionina a terneros, por vía intravenosa, antes de la inyección de 50 a 75 mg de Co, se previenen o disminuyen la severidad de los signos de toxicosis de ese elemento (Miller et al.,1991).

CONCLUSIÓN

Los animales no rumiantes requieren vitamina B_{12} preformada y deben siempre ingerir tejidos animales u obtener su B_{12} a partir de microorganismos en el tracto gastrointestinal o por coprofagia.

La flora intestinal de cerdos y equinos pueden sintetizar B_{12} pero las cantidades aportadas son inadecuadas para alcanzar las necesidades de estos animales. Si bien el aporte dietario es muy bajo en comparación a los rumiantes, tienen una alta eficiencia en la absorción de esa vitamina siempre (Miller et al.,1991).

BIBLIOGRAFÍA

1. Church, C.D. 1993. El rumiante. Fisiología digestiva y Nutrición. Editorial Acribia S.A. Zaragoza. España. Pág. 392.
2. Córdoba, A.; Blanco, F.; González, F. 1998. Bases moleculares de la hiperhomocisteinemia. Química Clínica. 17: 5-18.
3. Miller, E.R.; Lei, X.; Ullrey, D.E. 1991. Micronutrientes in Agriculture. Trace Elements in Animal Nutrition (Chapter 16). Second Edition. Soil Science Society of America, Inc. Madison, Wisconsin, USA. Pág. 632-636.
4. Murray, R.K.; Granner, D.K.; Mayes, P.A., Rodwell, V.W. 1994. Bioquímica de Harper. 13° edición. Editorial El Manual Moderno. México. 960 páginas.

5. Tashiro, S.; Sudou, K.; Imoh, A.; Koide, M.; Akazawa, Y. 1983. Phosphatidylethanolamine methyltransferse activity in developing, demyelinating, and diabetic mouse brain. Tohoku J. Exp. Med. Dec; 141. Auppl: 485-90.
6. Underwood, E. J. 1981. Los minerales en la Nutrición del Ganado. 2° edición. Editorial Acribia. Zaragoza. España. Pág. 133.