



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

PROPUESTA DE UN TEXTO DE
APOYO PARA ESTUDIANTES DEL
CURSO DE BIOLOGÍA
MOLECULAR DE LA CÉLULA II,
DE LA LICENCIATURA EN
BIOLOGÍA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A :

MARÍA ISABEL CARRERA ZAMANILLO

DR. JOSÉ EDGARDO ESCAMILLA MARVÁN



2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Los estudios son parte importante de la formación del ser humano, pero quizás lo más relevante sean aquellas experiencias que a través de los años se adquieren. En esta facultad no sólo aprendí a trabajar, sino que descubrí lo que realmente es vivir. Agradezco de todo corazón a mis maestros que, más que simples instructores, se transformaron en mentores de mis sueños. También dedico este trabajo a mi familia y amigos, que jamás perdieron la fe en mí aunque yo misma la considerara perdida. Finalmente, recuerdo con cariño a todas esas maravillosas personas que conocí a lo largo de estos años. Sólo me resta decir a los alumnos que están por venir, que valoren cada momento dentro de la facultad, pero sobretodo, gocen hasta el más mínimo instante dentro de esta gran universidad, pues *no sólo vive para estudiar, sino que estudiamos para vivir...* para crear un mejor futuro para nosotros y para la gente que nos rodea.

Yo fui una de esas personas que vivió sensata y prolíficamente cada minuto de su vida; claro que tuve momentos de alegría. Pero si pudiera volver atrás trataría de tener solamente buenos momentos. Por si no lo saben, de eso está hecha la vida, sólo de momentos...

-Fragmento de 'INSTANTES', Jorge Luis Borges

ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
A. Introducción	
I. Aparición y diversidad de la vida en la Tierra	1
I.1 La Tierra Primitiva	1
I.2 Bioenergética en una atmósfera anóxica	6
I.3 Evolución bioenergética hacia un ambiente óxico	14
I.4 Origen del cloroplasto y mitocondria	18
II. La célula. Unidad de vida	21
II.1 Membrana plasmática	21
II.1.1 Composición de la membrana plasmática	21
II.1.1.1 Fosfolípidos	21
II.1.1.2 Otros lípidos de membrana	22
II.1.1.3 Proteínas de membrana	24
II.1.2 Teoría del mosaico fluido	26
II.1.3 Membrana plasmática en el eritrocito	27
II.1.4 Transporte de moléculas a través de la membrana plasmática	28
II.2 Matriz extracelular	36
II.3 Fusión de membranas	37
III.1.3.1 Entrada de virus a la célula	41
III. Metabolismo celular	44
III.1 Introducción al metabolismo. Bioenergética	44
III.1.1 Primera Ley- 'La energía no se crea ni se destruye, sólo se transforma'	45
III.1.2 Segunda Ley- 'Existe una direccionalidad e irreversibilidad en los procesos de transformación de energía'	45

III.1.3. Ley Cero- 'La presencia de un tercer sistema'	46
II.1.4 Sistema termodinámico	46
III.1.5 Energía de reacción	47
III.1.5.1 Cambio de energía estándar	48
III.1.5.2 Velocidad de reacción y energía de activación	49
III.1.5.3 Ley del equilibrio químico	51
III.1.5.4 Mecanismo de reacción	51
III.1.6 Acoplamiento metabólico	52
III.1.7 Enzimas como catalizadores biológicos	53
III.1.7.1 Principios de la actividad enzimática	54
III.1.7.2 Regulación enzimática	56
III.1.7.2.1 Acción enzimática sobre el metabolismo	57
III.1.7.3 Cinética enzimática	58
III.1.8 Visión general del metabolismo (componentes)	60
III.1.8.1. Requisitos metabólicos	65
III.1.8.2 Moléculas con alto contenido energético	67
iii.1.8.3 Importancia de los glúcidos en el metabolismo	74
iii.1.8.3.1 Clasificación de los glúcidos	75
III.1.8.4 La energía a través de los seres vivos	82
III.1.9 Rutas metabólicas	84
III.1.9.1 Intermediarios metabólicos	84
III.1.9.1.1 Acetil CoA	84
III.1.9.1.2 Piruvato	86
III.1.9.1.3 Glucosa-6-fosfato	87
III.1.9.2 Rutas catabólicas	87
III.1.9.2.1 Glucólisis	102
III.1.9.2.2 Glucólisis anaerobia	103

(fermentaciones)	
III.1.9.2.2.1 Fermentación láctica	104
III.1.9.2.2.2 Fermentación alcohólica	107
III.1.9.2.3 Ciclo de Krebs	118
III.1.9.2.4 El papel de la mitocondria en el metabolismo	118
III.1.9.2.4.1 Estructura mitocondrial	119
III.1.9.2.4.2 Movimiento de moléculas a través de las membranas mitocondriales	120
III.1.9.2.4.2.1 Acoplamiento quimiosmótico	121
III.1.9.2.4.2.2 Respiración celular	124
III.1.9.2.4.2.2.1 Fosforilación oxidativa	132
III.1.9.2.5 Glucogenólisis	138
III.1.9.2.6 Catabolismo de otros azúcares	146
III.1.9.2.7 Metabolismo de lípidos	147
III.1.9.2.7.1 β -oxidación	147
III.1.9.2.7.1.1 β -oxidación peroxisomal	163
III.1.9.2.7.2 α -oxidación	166
III.1.9.2.7.3 ω -oxidación	166
III.1.9.2.7.4 Importancia de la oxidación de los lípidos	168
III.9.3 Rutas anabólicas	169
III.1.9.3.1 Vía pentosas fosfato	169
III.1.9.3.2 Gluconeogénesis	176
III.1.9.3.3 Ciclo de Cori	184
III.1.9.3.4 Síntesis del glucógeno	186

(Glucogenogénesis)	
III.1.9.3.5 Síntesis del colesterol	191
III.1.9.3.6 Cetogénesis	196
III.1.9.3.7 Biosíntesis de otros ácidos grasos	201
III.1.9.3.8 Rutas metabólicas en plantas	211
III.1.9.3.8.1 Ruta de glioxilato	212
III.1.9.3.8.2 Fotosíntesis	214
III.1.9.3.8.3.1 Fotorrespiración	230
III.1.9.3.8.3.2 Ciclo C ₄	232
III.1.9.3.8.2.3 Metabolismo del ácido crasuláceo	235
III.9.4 Una consideración particular: Metabolismo del nitrógeno	236
III.1.9.4.1 Asimilación de aminoácidos	245
III.1.9.4.2 Procesos de excreción	250
III.1.9.4.3 Ciclo de la urea	254

B. Bibliografía

C. Fuentes de medios electrónicos

D. Anexo I. Medidas y constantes de importancia

E. Anexo II. Sitios web de apoyo

INTRODUCCIÓN

Algunos años atrás se podría haber afirmado que el éxito de un estudiante de la licenciatura en Biología recaía en el cúmulo de información que adquiriese durante su formación. Sin embargo, a últimas fechas se ha observado que aquellos alumnos capaces de comprender los diferentes términos expuestos en las aulas, tienen mayor probabilidad de trabajar con más eficacia que quienes jamás lograron adentrarse en la esencia de cada concepto.

Ya para la 'Reforma del Plan/96' se planteaba la necesidad de crear materias básicas que agruparan los diversos conocimientos referentes al estudio de la célula, creando entonces el curso de 'Biología Molecular de la Célula II', como espacio indicado para analizar las teorías y conceptos relativos al metabolismo y funcionamiento celular. Pero el que los estudiantes deban revisar gran cantidad de información no se traduce necesariamente en que la totalidad de los conocimientos sea realmente asimilada.

En las autoevaluaciones realizadas por el Departamento de Biología, se han tomado las calificaciones presentes en actas y se ha observado un bajo desempeño de los estudiantes en esta asignatura frente a otras materias.

Realizando un estudio de involución con respecto al desempeño de los grupos para dicho curso, se observa que en los semestres nones existe una relativa mejoría con respecto a los semestres pares (a los cuales corresponde oficialmente la materia de Biología Molecular de la Célula II, abriéndose más grupos). La variabilidad en el porcentaje de alumnos aprobados se observa en la siguiente tabla:

Tabla comparativa entre los índices de aprobación en semestres nones y pares, a lo largo de los años 2001, 2002, 2003, 2004, 2005¹

Año	Semestre 1	Semestre 2
2001	<75%	>75%
2002	<75%	>65%
2003	<75%	>60%
2004	<75%	>60%
2005	65%	Sin medición

En este instrumento de análisis se observa una variación porcentual aproximada de 15 unidades, lo cual ha sido interpretado por los miembros del Departamento como una consecuencia manifiesta de la diferencia en el número de alumnos inscritos por semestre, ya que en los cursos nones hay una mayor población del alumnado inscrita regularmente para la materia. Esta diferencia en cuanto al aprovechamiento pudiera llevar a la formación de lagunas en conocimientos formativos dentro de una disciplina que pretende ser eje vertebral de la licenciatura.

De esta manera, queda claro que el enseñar no se traduce necesariamente en aprendizaje. Para que un alumno sea capaz de manejar un conocimiento, debe antes comprenderlo e integrarlo. Cuando esto haya ocurrido, entonces se podrá decir que el proceso de formación de nuevos científicos ha sido exitoso.

La literatura científica juega un papel importante dentro de la estructuración del pensamiento de los estudiantes. Sin embargo, no siempre se tiene acceso a los libros necesarios, siendo la razón principal el que los tomos en biblioteca no son suficientes para el número de estudiantes inscritos al curso. Es así, que el uso de un texto común e introductorio para el curso de Biología Molecular de la Célula II podría sentar bases generales para la comprensión de la materia. Esto no implica que el trabajo en cuestión pretenda sustituir a la bibliografía requerida o dé la pauta para no asistir a las aulas, sino que se espera permita a los educandos

¹ Información facilitada por la Maestra Claudia Andrea Segal Kischinevzky; Laboratorio de Bioquímica, Edificio B, Biología, Facultad de Ciencias

comprender cada tema e incluso tener una preparación básica para su exposición en clase.

La actual tesis pretende compilar aquellos datos de mayor relevancia para la materia, presentando textos sencillos con imágenes, que permiten revisar cada tema de manera completa y suficiente para el manejo de los conocimientos requeridos. También se presentan fuentes que pudieran completar la formación del alumno al contener descripciones más extensas. Buscando entonces un mayor acercamiento al estudiante, se propone este libro como medio complementario al curso, donde se sintetiza de manera sencilla los conceptos expuestos por los libros tradicionales de consulta, pero al que se puede acceder sin tantas limitaciones.

Si bien, uno de los temas que ha cautivado más al ser humano es el estudio de la vida, para las ciencias biológicas este análisis se hace a partir la célula; unidad sobre la cual la naturaleza ha dado lugar a la vida. En una simple célula se puede hallar un mundo complejo y maravilloso, donde las transformaciones de materia y energía permiten la existencia de los diversos organismos vivos.

De este modo, en este texto se describen tanto la evolución química como la evolución celular dentro del planeta Tierra, mostrando la gran diversidad de mecanismos de supervivencia sobre los descansan los seres vivos. Así, se presenta un estudio detallado de la aparición, desarrollo, evolución y desenvolvimiento de los diferentes organismos, además de explicar los planes generales que sustentan a los diversos tipos de metabolismo sobre los que descansa la vida. Con esto, se crea un marco de referencia que permitirá crear en el alumno una visión general de las diferencias entre los seres de acuerdo a su conformación y metabolismo energético, considerando entonces a la célula como unidad estructural y funcional en los organismos.

Esta tesis invita a que los estudiantes consideren a la Bioquímica como una herramienta indispensable para el desempeño del biólogo como profesional, sirviendo también de apoyo para el desarrollo de otras materias, donde es importante entender la energética celular.

La ciencia no debe de estar encaminada a la formación de ideas complejas, sino que debe hallar formas más simplificadas de exponer sus conocimientos, para resultar atractiva para cualquier individuo y asegurar una mejor interpretación del conocimiento científico.

Sería conveniente entender que la enseñanza en la ciencia debe buscar la formación de profesionales preparados, que sean capaces de responder ante las necesidades de la sociedad. Parte del entendimiento del mundo natural recae sobre el proceso de aprendizaje. Al proporcionar un texto guía que acompañe al curso de Biología Molecular de la Célula II, se espera que la comprensión de temas relacionados al funcionamiento celular sea más profunda.

Las actividades científicas son percibidas como complejas por la población en general, pero esta idea viene dada, en parte, por la publicación de textos sumamente especializados que alejan el interés del público promedio. Habrá que entender que el trabajo científico va encaminado hacia un 'bien común', por lo que una misión del 'hombre de ciencia' será la de hacer accesible el conocimiento que genera. Al final, sólo resta lo dicho por el Doctor Ruy Pérez Tamayo: 'La ciencia es una actividad humana creativa cuyo objetivo es la comprensión de la naturaleza y cuyo producto es el conocimiento'².

² Pérez Tamayo, R.. Acerca de Minerva. Colección la ciencia para todos; 40. 3ª ed.. FCE, SEP, CONACYT. México. 2002. p. 38

I. APARICIÓN Y DIVERSIDAD DE LA VIDA EN LA TIERRA

I.1 LA TIERRA PRIMITIVA

El tercer planeta del sistema solar, la Tierra, se formó hace unos 4 800 millones de años. La actividad volcánica y, por consiguiente, el intenso calor ocasionó que el planeta quedara estratificado en diversas capas donde resaltan los átomos de hierro y de níquel por su actividad gravitacional.

La atmósfera de la Tierra primitiva se mantuvo gracias al campo gravitacional terrestre, y estaba formada por vapor de agua, nitrógeno, dióxido de carbono, hidrógeno y monóxido de carbono, además de metano, amoníaco y una gran cantidad de azufre y otros compuestos sulfurados. Sin embargo, el oxígeno libre era nulo y sólo se le encontraba en su forma combinada en diversos compuestos químicos, por lo que se dice que la atmósfera era **reductora**.

Es así, que para 1930 Alexander I. Oparin y J. B. S. Haldane representaron las condiciones de la Tierra primitiva en donde la formación espontánea de moléculas orgánicas complejas aún no ocurría, pues antes era necesaria una síntesis prebiótica de moléculas de estructura de carbono más sencillas, donde sólo se unían a pocos átomos.

La **sopa primigenia**, en donde se originó la vida, ocurrió tras el enfriamiento del planeta que provocó la condensación del vapor de agua de la atmósfera, por lo que durante cientos de millones de años llovió de tal manera, que se formaron los océanos, disolviéndose muchos minerales. Durante esta etapa se formó una enorme cantidad y variedad de compuestos orgánicos, en reacciones catalizadas por la luz ultravioleta proveniente del sol, por el calor derivado del vulcanismo excesivo y la energía resultante de las constantes tormentas eléctricas que acompañaron la incesante lluvia. Los compuestos orgánicos así se formaron y continuaron reaccionando con otros para constituir todo tipo de compuestos orgánicos que se acumularon formando la 'sopa primigenia' que después fue utilizada para construir y mantener a las primeras células vivas. A este conjunto de reacciones producto de la intensa reactividad química, se le conoce como **Química prebiótica**.

Durante el siglo XX, muchos científicos trataron de dilucidar el origen de la vida. Algunos propusieron que la lluvia constante de meteoritos sobre la Tierra., hace cerca de 3 800 millones de años, trajo consigo las primeras moléculas orgánicas. Se descubrió un meteorito proveniente de Marte, conocido como ALH84001, donde se estudiaron estructuras parecidas a bacterias fosilizadas. Sin embargo, aún no se puede afirmar que la vida venga del espacio exterior, siendo tan sólo una de las muchas teorías que intentan explicar cómo apareció la vida en el tercer planeta del Sistema Solar.

En 1953, Stanley Miller y Harold Urey, retomando las ideas de Oparin y Haldane, diseñaron un experimento para demostrar la posibilidad de **evolución química prebiótica**. En un aparato de cristal, sellado, colocaron una mezcla de gases: Metano, amoníaco, hidrógeno y agua, representando así a la atmósfera reductora sobre el océano. Se sometieron los componentes a calor y descargas eléctricas continuas como fuente de energía. Después de una semana, estos científicos descubrieron que se habían producido diversos aminoácidos y ácidos orgánicos, lo que sugirió que los aminoácidos, como precursores de las proteínas, pudieron haberse producido de manera abundante en la atmósfera primitiva. Primero, los gases de la atmósfera reaccionaron para formar cianuro de hidrógeno y aldehídos; éstos se combinaron con amoníaco y el cianuro para generar aminonitrilos que, al interactuar con el agua, produjeron distintos aminoácidos y amoníaco. La glicina fue el aminoácido que más abundantemente se produjo.

En 1961, Juan Oro, utilizando el mismo principio aplicado por Miller y Urey, hizo un diseño más sencillo para formar aminoácidos; mezcló cianuro de hidrógeno y amoníaco con agua, sin introducir aldehídos. A partir de éstos compuestos se formaron aminoácidos, pero también se sintetizó adenina, la cual es una de las cuatro bases nitrogenadas presentes en los ácidos nucleicos, formando parte también del **trifosfato de adenosina (ATP)**, nucleótido que será utilizado como fuente de energía química en toda la escala biológica. Estudios posteriores han establecido que las demás bases nitrogenadas pudieron surgir por la presencia de cianógeno y cianoacetileno.

Investigadores de la Carnegie Institution en Washington, Estados Unidos, afirman que en las **chimeneas de las dorsales oceánicas**, es decir, formaciones geológicas localizadas en el fondo marino de donde brota lava y donde el agua marina es filtrada, se pudieron haber formado las primeras moléculas orgánicas. En estas chimeneas, el agua fría se calienta con el magma fundido brotante, alcanzando temperaturas de hasta 350°C y, cuando sale de las grietas, se mezcla con sulfuros de hierro y níquel, los cuales transforman el nitrógeno molecular en amoníaco.

Para explicar la evolución de polímeros, Gunter Wächtershäuser y Claudia Huber retomaron la idea de las **chimeneas hidrotermales**, donde a temperaturas y presión alta, los péptidos se forman usando como **catalizadores** los sulfuros de hierro y níquel.

Sydney Fox propuso la hipótesis de **proteínas primigenias**, donde se demuestra que los aminoácidos se polimerizan de manera abiótica tras la formación de **proteínoides** (polipéptidos con propiedades catalíticas) que se formaron en charcas donde el calor del Sol favoreció su formación. Al regresar dichos proteínoides al agua, se formaron **microesferas** (cuerpos esféricos delimitados por una capa sencilla de lípidos), capaces de catalizar reacciones simples que les permitían la integración de más de estas esferas con propiedades enzimáticas que condujeron al origen de las primeras células.

De esta manera, abundantes y diversos compuestos orgánicos se formaron tras un período de **evolución química** de 1 500 millones de años, siendo los depósitos de Fig Tree en Sudáfrica los más antiguos conocidos hasta ahora y en donde se han encontrado hidrocarburos de naturaleza isoprenoide, porfirinas, purinas y pirimidinas que se depositaron hace más de 3 500 millones de años. Se piensa que los sillares orgánicos (precursores inmediatos de macromoléculas) se unieron por **enlaces covalentes**, producto de reacciones de condensación (en donde se forma un enlace covalente con eliminación de una molécula de agua, reacción contraria a la hidrólisis).

Por calentamiento de la adenosina y ribosa, en presencia de metafosfato de etilo, se produjeron las primeras moléculas de ADP y ATP que antecedieron a los oligonucleótidos.

La formación de cadenas polipeptídicas y polinucleótidas se pudo haber dado por reacciones de condensación a partir de aminoácidos libres para formar polipéptidos (proteínas), mientras que la unión de nucleótidos libres pudo formar polinucleótidos (ácidos nucleicos).

Se puede decir, que las primeras estructuras vivientes surgieron a partir de diferentes procesos, incluso simultáneos, en donde la materia orgánica de origen abiótico interactuó en diferentes sitios y tiempos. Sin embargo, se piensa que sólo un linaje de células sobrevivió y que de él descienden todas las especies existentes, claro, tras cierta presión selectiva. Es de esta manera que el primer organismo vivo debió de presentar un metabolismo para acumular, convertir y transformar nutrientes y energía, además de tener cierta capacidad para replicarse y transferir sus propiedades a otras generaciones. Dicho organismo **procarionte (bacteria)** debió haber tenido un diseño muy sencillo. Las células más antiguas se originaron hace 3600- 4800 millones de años; esto se sabe por los **microfósiles** o estromatolitos encontrados en varios yacimientos de roca, sobretudo durante el siglo XX. Fue Carl Woese quien formuló el modelo del '**ancestro universal**' o **progenote**, en donde se plantea que un solo tipo de ser viviente fue el que dio origen a los dominios **Archaea, Bacteria** y **Eucarya**. Este científico denominó a las primeras formas de vida 'progenotes', pues eran organismos con minigenes y miniproteínas contenidas en **vesículas lipídicas**. Los progenotes más antiguos sufrieron un alto índice de mutaciones y sólo sobrevivió el linaje que atravesó la selección natural. Este linaje involucraba a especies más complejas tanto morfológica como metabólicamente.

Asimismo, el **metabolismo intermediario** tuvo un origen ancestral común, en donde el ambiente jugó un papel determinante. Es necesario pensar que el tipo de metabolismo más antiguo era **anaeróbico**, debido a las condiciones reductoras de la atmósfera carente de oxígeno libre. Los sustratos pudieron ser orgánicos, además de componentes de la 'sopa primigenia'. Su origen debió haber sido

abiótico. Para obtener energía a partir de un sustrato orgánico se requiere llevar a cabo su oxidación. **Oxidación** significa la pérdida de electrones por parte de la molécula que se oxida; los electrones son necesariamente transferidos a otra molécula aceptora, la cual queda reducida. Así, el proceso se trata de una doble reacción (**oxido-reducción**), en donde un compuesto reducido pierde electrones y entonces se oxida; en muchas ocasiones la pérdida de electrones va acompañada de protones. Un segundo compuesto oxidado acepta los electrones (y en su caso, los protones) y entonces se reduce. El paso de electrones de un donador a un aceptor se lleva a cabo con la **liberación de cierta cantidad de energía**. De una molécula aceptora, los electrones pueden pasar a otro tipo de aceptor y continuar así hasta llegar a un aceptor terminal, estableciéndose, entonces, una secuencia o **cadena de oxido-reducción**, tal y como funcionan la cadena respiratoria y la fotosíntesis.

En nuestro **mundo aerobio** actual, el O_2 es el aceptor terminal de electrones. Cada vez que uno o más electrones pasan de un donador a un aceptor se libera una cantidad definida de energía, y una parte significativa de esa energía, puede ser aprovechada para llevar a cabo diversas formas de trabajo metabólico.

En las condiciones en que se originó la vida, la atmósfera era **anóxica** (carente de oxígeno) y al no haber oxígeno libre, tampoco había otros compuestos oxidados que pudieran funcionar como aceptores alternos de electrones. Actualmente, como ejemplo, las bacterias facultativas en ausencia de O_2 , pueden utilizar aceptores alternos de electrones como el NO_3^- (nitrato), SO_4^{2-} (sulfato) y otros. En otras palabras, en el medio ambiente original no había condiciones para que ocurrieran reacciones de óxido-reducción.

Antes de comentar la historia probable de la evolución de los procesos bioenergéticos, es importante advertir que en cada una de las etapas evolutivas propuestas, existen ejemplos actuales, mayormente especies bacterianas, que han conservado el proceso descrito. De tal manera, cualquier propuesta de evolución metabólica no se tiene que imaginar dentro de los procesos metabólicos en la secuencia evolutiva, sino que es posible acudir a ejemplos actuales que resulten ser representativos de etapas evolutivas coherentes. Las primeras etapas

se cree que ocurrieron hace 3800 millones de años y se extendieron hasta hace 2500 millones de años. Las **bacterias inicialmente se vieron obligadas a evolucionar y adaptar su metabolismo a una atmósfera anóxica (sin oxígeno)**. Finalmente, hace aproximadamente 2500 millones de años apareció la **fotosíntesis oxigénica** (fotosíntesis que produce O_2) en bacterias muy parecidas a las **cianobacterias** actuales y, con ello, **muy lentamente la atmósfera se volvió óxica**. De tal manera que el **O_2 -atmosférico tendría un origen biológico**.

1.2 BIOENERGÉTICA EN UNA ATMÓSFERA ANÓXICA

Para contender con la falta de aceptores de electrones en el medio ambiente ancestral, se piensa que las primeras células pudieron haber usado procesos de **fermentación**. La razón para sugerir lo anterior es que todos los procesos de fermentación tienen un esquema general (**Figura 1.1**) que consta de dos etapas: **La primera etapa es oxidativa** y genera un producto final oxidado que es usado como aceptor final de electrones para la **segunda etapa, que es reductora**. Esto significa que el mismo proceso genera su propio aceptor final de electrones. En la primera etapa (formada por varias reacciones), un sustrato reducido (ejemplo glucosa) es degradado y oxidado para formar 2 moléculas de producto oxidado (**2 piruvatos**). Los electrones liberados durante la oxidación son transferidos a 2 moléculas de **NAD^+ (nicotin adenin dinucleótido)**, produciendo 2 **$NADH$** que actúan como aceptores temporales de electrones. A este se le conoce como **glucólisis anaeróbica (Figura 1.2)** y está presente en casi todas las especies vivientes actuales, incluyendo organismos superiores. En esta etapa, parte de la **energía liberada en la oxidación de la glucosa** se aprovecha para formar **ATP** a partir de **$ADP + PO_4^{2-}$** , en reacciones que se conocen como **fosforilación a nivel de sustrato**. Los dos electrones liberados durante la oxidación son aceptados por una coenzima oxidada, generalmente **NAD^+ (nicotín adenín dinucleótido)**, que al reducirse (aceptando $2 e^- + 1H^+$), da lugar al **$NADH$** . El **$NADH$** es un aceptor temporal y no se le puede acumular reducido, es necesario reoxidarlo para que siga funcionando la glucólisis.

El ATP formado es un **compuesto de alta energía** y se le usa para impulsar distintos tipos de trabajo metabólico, por tanto, su formación es el **objetivo metabólico** principal de la glucólisis. En condiciones anaeróbicas, el NADH formado se vuelve un problema, debido a que la concentración en su forma oxidada (NAD^+) dentro de las células es muy limitada y entonces, no se le puede usar como aceptor final de electrones para simplemente acumular NADH, pues muy pronto se agotaría el poco NAD^+ disponible, provocando que la glucólisis se detuviera. Así, el NAD^+ en la célula sólo puede actuar como aceptor intermedio de electrones y se requiere de una segunda reacción de óxido-reducción con un segundo y final aceptor de electrones para reoxidar al NADH y mantener una concentración suficiente de NAD^+ ; en esto consiste la segunda etapa de la fermentación. En esta segunda etapa fermentativa, el producto de oxidación de la glucosa, las 2 moléculas de ácido pirúvico, es utilizado como aceptor final de electrones, en reacciones que usan al NADH formado como donador. Así, **la reoxidación del NADH es el objetivo metabólico** de esta etapa.

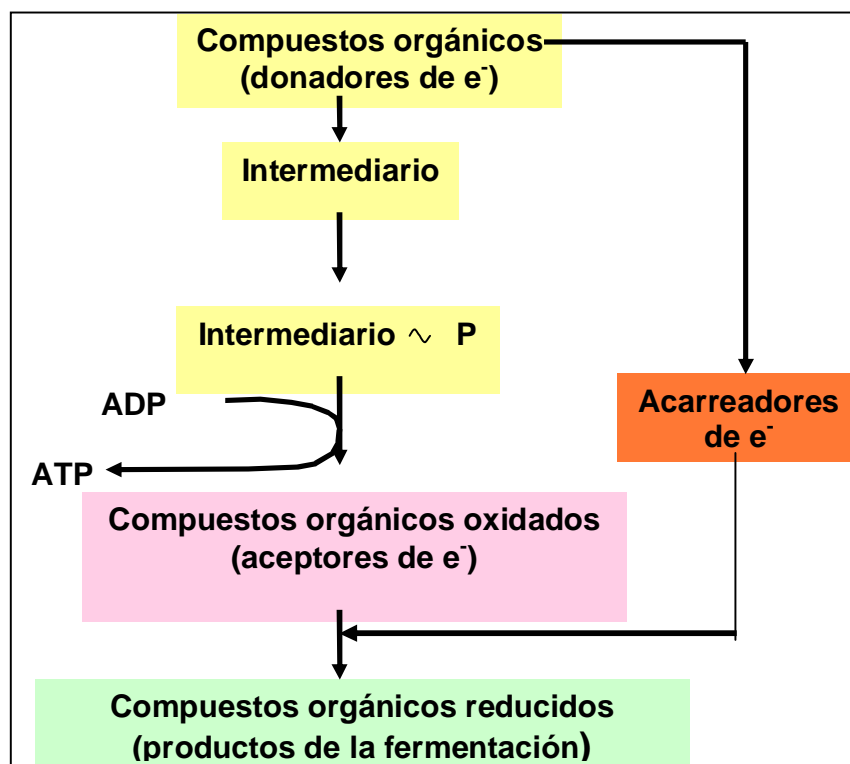


FIGURA 1.1- Proceso de fermentación

(laguna.fmedic.unam.mx)

Probablemente, los compuestos más abundantes en la 'sopa primigenia' fueron los azúcares, por lo que la evolución bacteriana generó diversos tipos de fermentación que se nombran y distinguen por los productos finales que generan y excretan al medio ambiente. Así están como ejemplos:

- La **Fermentación Láctica (Figura 1.2)**, cuando el piruvato es directamente reducido, usando NADH como donador de electrones, se produce **Ácido Láctico**. Este tipo de fermentación se halla en bacterias actuales, especialmente en bacterias lácticas (productoras de "yogurt") y en el músculo estriado de organismos superiores.

GLUCOLISIS ANAEROBIA (fermentación láctica)

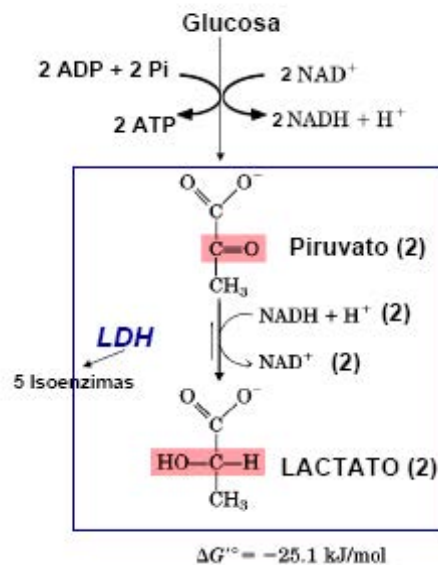


FIGURA 1.2- Reacciones en la fermentación láctica

(www.leloir.org.ar)

- La **Fermentación Alcohólica (Figura 1.3)** se da cuando el piruvato, primero es decarboxilado para producir acetaldehído que, finalmente, se reduce usando NADH como donador de electrones para producir alcohol. Este tipo de fermentación se halla en levaduras.

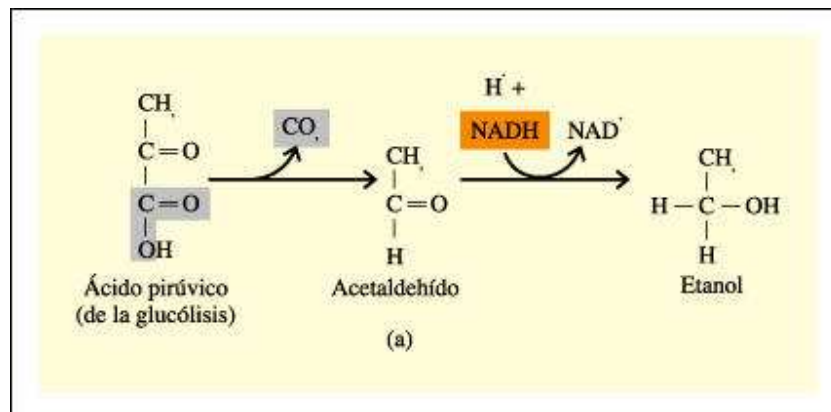


FIGURA 1.3- Reacciones en fermentación alcohólica (www.educa.aragob.es)

Baste con estos ejemplos de tipos de fermentación como representativos de una amplia diversidad que se puede encontrar en las bacterias actuales, diversidad que se generó durante la evolución de dichas bacterias en un ambiente anaeróbico inicial. Es importante mencionar que en la actualidad, los procesos de fermentación bacteriana tienen una enorme importancia industrial; como ejemplos notables se tienen a la industria láctica y la del alcohol.

Se considera que esta diversidad en los procesos de fermentación fue favorecida por la variedad química de sustratos en la 'sopa primigenia', susceptibles a ser utilizados como fuente de energía y de carbono. De esta manera se puede mencionar la aparición de la **fermentación Stickland de aminoácidos (Figura 1.4)**. Este tipo de proceso es característico de bacterias anaerobias actuales como las del género ***Clostridium***. Se piensa que esta fermentación apareció como una alternativa al agotamiento de azúcares en la mencionada 'sopa primigenia'. Un grupo de bacterias desarrolló la capacidad de fermentar aminoácidos a partir de un proceso donde se usan dos vías metabólicas, en una se oxida un aminoácido produciendo ATP y NADH, mientras en la segunda vía se usa otro aminoácido como aceptor de los electrones del NADH; el producto final reducido se expulsa al medio ambiente. Es importante hacer notar que, mientras en la fermentación de azúcares se usan dos procesos o etapas en secuencia, en la fermentación de Stickland se usan dos procesos en paralelo, uno que oxida cierto aminoácido y

otro que usa al NADH para reducir un segundo aminoácido, aceptor final de electrones.

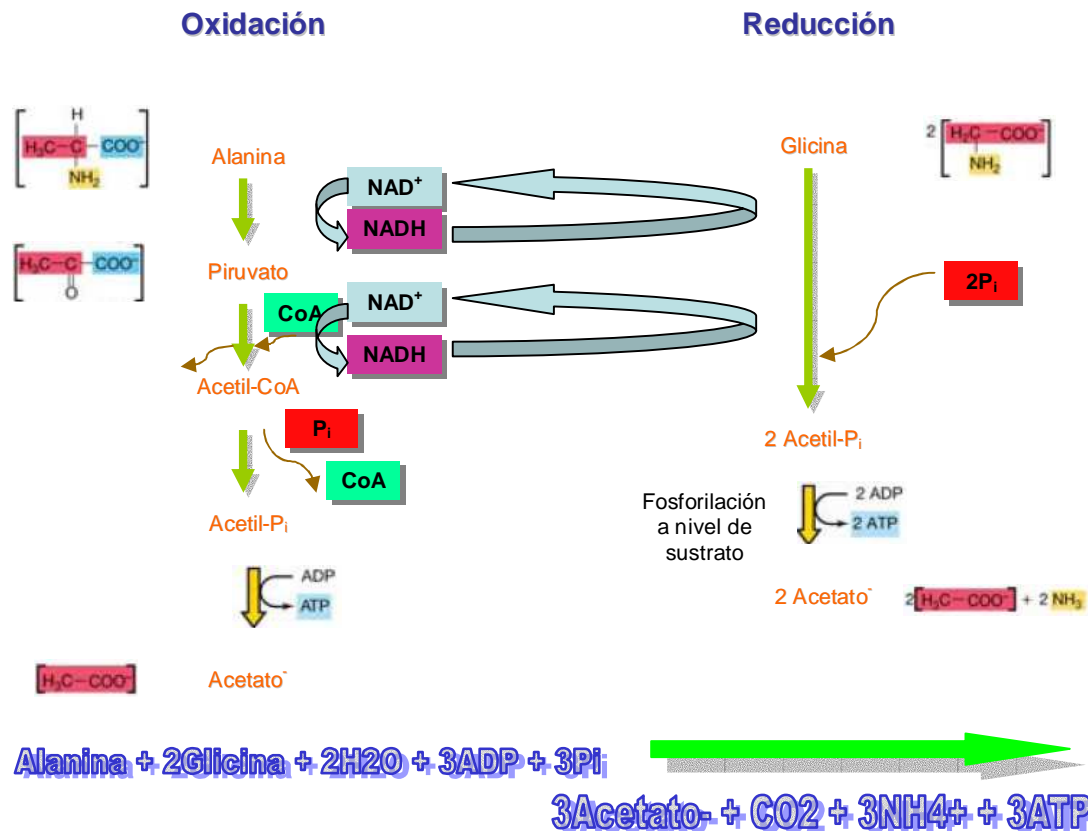


FIGURA 1.4 – Reacción de Stickland

De lo anterior se debe entender que las primeras bacterias, frente a un ambiente anóxico (donde no hay aceptores de electrones para sus reacciones bioenergéticas de oxidación,) se vieron obligadas a producir sus propios aceptores finales de electrones, como son el ácido pirúvico y sus derivados, en la fermentación de azúcares y algunos aminoácidos en la fermentación Stickland.

Uno de los usos más importantes del ATP formado por la fermentación anaerobia en microorganismos, es el servir como fuente de energía para la formación de **Gradientes Protón-Motriz**, que utilizan una enzima membranal denominada **Protón ATPasa**, la cual que funciona como **bomba de protones**, esto es, hidroliza al ATP como fuente de energía **para transportar y acumular**

protones fuera de la célula. La acción continua de la ATPasa acumula protones (H^+) en el exterior y oxidrilos (OH^-) en el interior, lo que da lugar a una diferencia de pH (ΔpH : exterior ácido, interior alcalino) y, como los H^+ y OH^- llevan una carga asociada, entonces se produce, simultáneamente, una diferencia de potencial de membrana ($\Delta\psi$: interior negativo, exterior positivo). La suma de estos dos componentes es lo que se conoce como gradiente protón-motriz y representa el **Estado Energizado de la Célula.** Este estado energizado se usa para impulsar el **transporte activo secundario**, donde se movilizan sustratos, productos de desecho o iones en ambos sentidos, aprovechando el ΔpH o el $\Delta\psi$ impuesto por este estado.

Siguiendo con el proceso de evolución celular y bioenergética, fue hasta entonces cuando las bacterias fermentadoras se multiplicaron y diversificaron a expensas de azúcares y aminoácidos disponibles; pero como los procesos de fermentación son poco eficientes en cuanto a su rendimiento energético (ejemplo: por cada mol de glucosa degradada se obtienen 2 ATPs), entonces comenzaron a mermar los sustratos fermentables presentes en la 'sopa primigenia', lo que necesariamente impuso una presión evolutiva muy fuerte sobre el estilo de vida imperante de **bacterias heterótrofas fermentadoras.** Paralelamente, algunos grupos bacterianos continuaron su evolución hacia el diseño de nuevas capacidades metabólicas radicalmente distintas y orientadas hacia la búsqueda de nuevas fuentes de energía, surgiendo en las bacterias, proteínas y grupos prostéticos fotoexcitables (capaces de absorber luz para adquirir un estado inestable de alta energía).

Es así que apareció un diseño muy simple de **fotocatálisis**, donde proteínas fotoexcitables de la membrana trabajan cual **bombas de protones impulsadas por la luz visible.** Estas bombas de protones adquirieron la capacidad de actuar como **transductores de energía luminosa** para convertirla en gradientes protón motriz y, sumando una ATPasa capaz de utilizar este gradiente, dio lugar a un sistema muy simple capaz de utilizar la fotocatalisis para impulsar la síntesis de ATP. La evolución de las porfirinas también permitió el

desarrollo de tetrapirroles con magnesio sensibles a la luz, las **bacterioclorofilas**, que también intervinieron en el desarrollo de la fotosíntesis.

Las primeras bacterias que recurrieron a una '**bomba de protones fotoexcitable**' debieron ser muy parecidas al *Halobacterium halobium* actual, donde la proteína conocida como **bacteriorrodopsina (Figura 1.5)**, contiene un pigmento llamado **retinal**, que permite transportar 2H^+ al medio extracelular por cada fotón que alcanza a dicho retinal. Esto permite crear una diferencia de potencial eléctrico, en donde las cargas positivas (H^+) viajan hacia el exterior de la membrana.

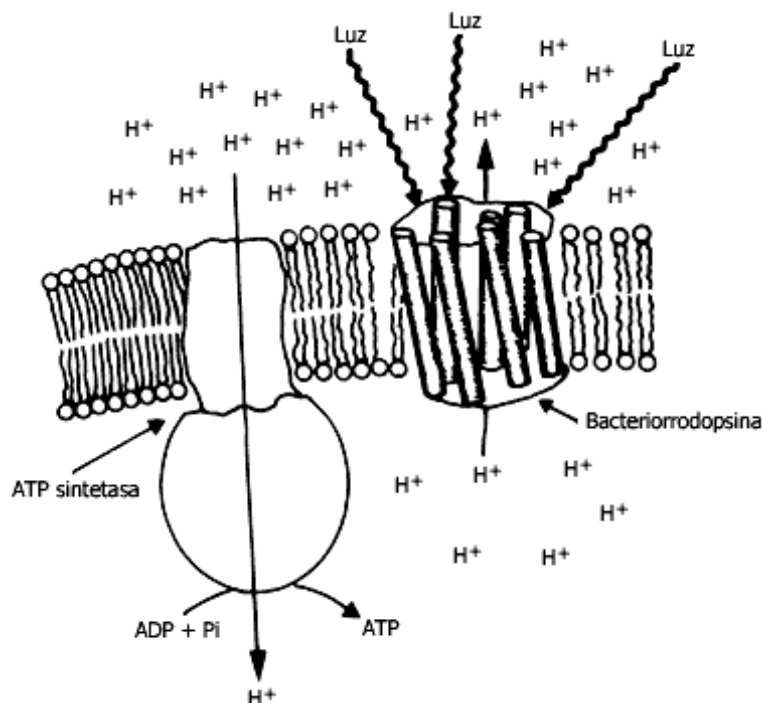


FIGURA 1.5- Bacteriorrodopsina y ATPasa en *Halobacterium halobium*
(*omega.ilce.edu.mx*)

La aparición de bombas de protones fotoexcitables acopladas a una ATPasa (funcionando en el sentido de sintasa), representó un enorme avance en la evolución, pues permitió hacer uso de la luz como una fuente de energía (prácticamente inagotable), con lo que las **bacterias fotorganotrofas** resultantes aumentaron enormemente su eficiencia bioenergética, considerando que entonces

los azúcares, aminoácidos y otros compuestos de la 'sopa primigenia' eran sólo utilizados como fuente de carbono, mientras la luz se convirtió en fuente de energía.

A continuación, la evolución siguió trabajando sobre otros sistemas fotoexcitables, sumando componentes para formar cadenas de oxidorreducción asociadas a bombas de protones y ATPasas que permitieran la oxidación de sustratos donadores de electrones; dichos electrones, tras pasar por la cadena redox, serían usados para reducir coenzimas como el NADP⁺ (equivalente a NAD⁺, pero con un fosfato más) y así obtener NADPH sin el gasto de azúcares, aminoácidos u otros sustratos oxidables. El NADPH y el NADH, son moléculas de alta energía o alto **poder reductor** que, como veremos, participan en procesos de síntesis reductiva, principalmente en la síntesis de ácidos grasos. De hecho, al ser consideradas como divisas, se puede decir que un NAD(P)H equivale a 3ATPs (en cuanto a su contenido de energía).

El primer diseño exitoso fue la **fotosíntesis anoxigénica (Figura 1.6)**, actualmente presente en **bacterias púrpuras**. Se llama anoxigénica porque el donador de electrones puede ser el **ácido sulfhídrico** (H₂S) y su oxidación genera S⁰, además de 2H⁺. Esto la distingue del siguiente gran paso de la evolución que fue precisamente la **fotosíntesis oxigénica (que genera oxígeno)**, como se estudiará más adelante.

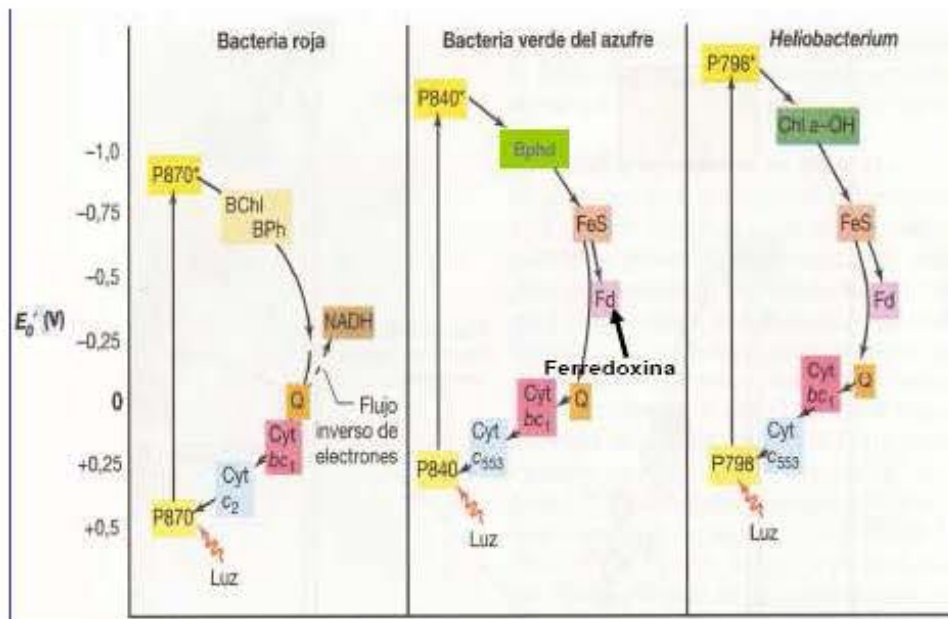


FIGURA 1.6– Cadena de transporte de electrones en fotosíntesis anoxigénica en algunos grupos bacterianos (www.uam.es)

1.3 EVOLUCIÓN BIOENERGÉTICA HACIA UN AMBIENTE ÓXICO

Casi tan dramático como el surgimiento de la vida misma (hace 3800 millones de años), ocurrió la aparición de la **fotosíntesis oxigénica (Figura 1.7)** hace 2800-2500 millones de años. Desde el punto de vista metabólico, no se puede pensar en un evento más importante que el surgimiento de **las cianobacterias**, portadoras de un tipo de fotosíntesis más complejo (en donde el cambio más significativo fue la utilización de **H₂O como donador de electrones**), que dio como producto de la reacción de fotólisis al **O₂**. La liberación de oxígeno libre primero produjo cambios químicos en el medio ambiente que se pueden resumir en la oxidación química de iones metálicos (ejemplo: Fe²⁺ y Mn²⁺) y compuestos reducidos; después, comenzó la lenta acumulación de O₂ en la atmósfera hasta llegar a una concentración global del 20%, que actualmente sigue presente. Uno de los cambios químicos mas importantes fue la formación de **la capa de ozono** que rodea a la Tierra y que reduce notablemente la cantidad de radiación ultravioleta que alcanza la supercie terrestre. Este evento posibilitó la proliferación de formas celulares hacia el medio terrestre. Es incluso importante

mencionar que la aparición del O_2 libre dio lugar más tarde a la evolución de sistemas metabólicos que le usaban como aceptor terminal de electrones, esto es, la **Respiración Aerobia**.

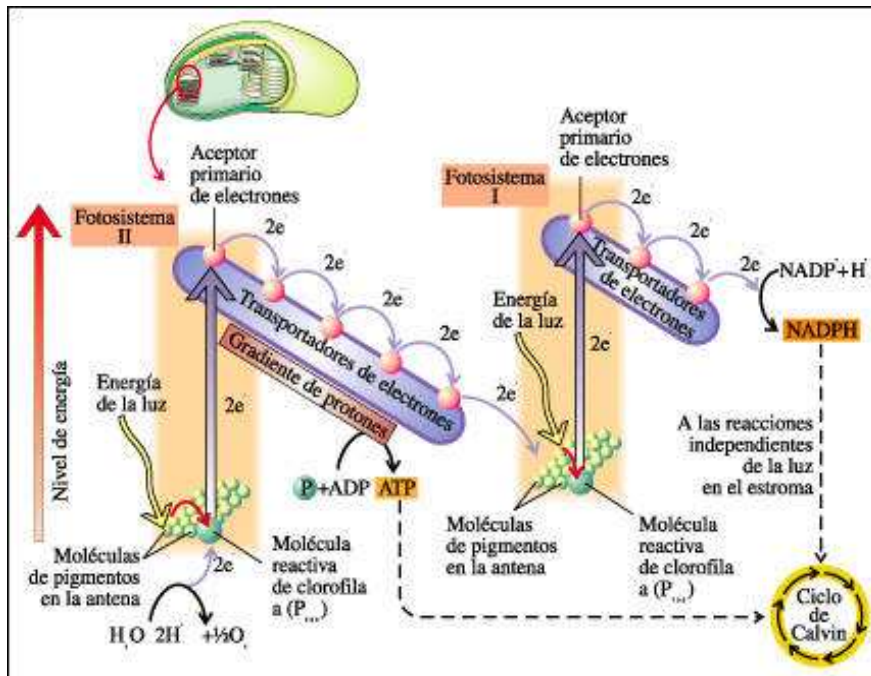


FIGURA 1.7- Esquema proceso de fotosíntesis oxigénica (www.educa.aragob.es)

La aparición del oxígeno libre en la Tierra está geológicamente bien marcada en el fondo de los mares, ya que contenían grandes cantidades de Fe^{2+} (hierro ferroso) disuelto. Al aparecer, el O_2 libre se oxidó, produciéndose Fe^{3+} (hierro férrico), que es poco soluble en agua; esto provocó la precipitación del hierro ferroso, lo que a su vez originó una gruesa capa rojiza (**hematita**). Esta capa comenzó así a formarse hace 2200 millones de años, en todos los mares de la época.

El oxígeno libre es una molécula muy reactiva, por lo que en un principio su elevación en la atmósfera resultó tóxica y letal para los anaerobios primitivos, dando lugar a una catástrofe biológica que llevó a la desaparición de la inmensa mayoría de bacterias anaerobias. Se cree que sólo sobrevivieron aquellas que se retiraron a nichos ecológicos anóxicos, como el fondo de aguas someras. Fue entonces como aparecieron los primeros **aerobios**, quienes habían desarrollando

sistemas enzimáticos para defenderse del O_2 , sin tener que utilizarlo con fines bioenergéticos. La aparición de enzimas como las **oxigenasas** e **hidroxilasas** (que utilizan O_2) permitió la eficiente remoción del “nuevo tóxico”.

Surgieron de esta manera bacterias que realizaban una **fermentación aeróbica**, donde el NADH es reoxidado con oxígeno, vía una **flavoproteína**. Hoy en día todavía existen bacterias representantes de ese tipo de fermentación, las cuales, para defenderse del O_2 , desarrollan la **bioluminiscencia**, proceso que utiliza a la enzima **Luciferasa** y su sustrato **Luciferina** dentro de reacciones cíclicas en donde se consumen ATP y O_2 , produciendo **luz**. Actualmente las bacterias luminiscentes se alojan en órganos especiales de algunos animales como las luciérnagas y peces abismales, y se usan como sistemas de señalización en la oscuridad.

La fotosíntesis oxigénica es considerablemente mas compleja que la anoxigénica, como se observa en la **(Figura 1.7)**. En realidad la fotodíntesis oxigénica está constituida por dos cadenas de transporte de electrones que son iniciadas, cada una, por un centro de reacción que es responsable de captar fotones para excitar a un **fotopigmento** (clorofila), que usa la energía del fotón para elevar su reactividad, convirtiéndose en un reductor fuerte que fácilmente dona su electrón a la cadena redox que le sigue, hasta llegar al $NADP^+$, el cual funciona como aceptor final. Esta cadena redox contiene **enzimas reductasas** y **citocromos**, además de **quinonas**, las cuales fueron mas tarde usadas como “módulos” en el diseño, por evolución, de otro tipo de sistemas redox: Las **cadenas de transporte de electrones de la respiración** o, simplemente, cadenas respiratorias. Al comparar los componentes y la organización de las cadenas respiratorias con las cadenas de la fotosíntesis resulta obvio que hay un parecido entre los “módulos” que las constituyen. Este juicio está sólidamente apoyado por la alta similitud en su estructura molecular y secuencia de aminoácidos, lo que lleva a postular que existe una estrecha relación filogenética. En este sentido, E. Broda propuso que cada tipo de bacteria respiratoria descende de un tipo específico de bacteria fotosintética (**hipótesis de la conversión obligada**). Actualmente existen bacterias capaces de crecer

heterotróficamente, es decir, respirando O_2 , pudiendo sobrevivir también en ausencia de O_2 y en presencia de luz, llevando a cabo fotosíntesis; esto lo logran rearrreglando los módulos de su cadena de transporte de electrones, pasando de una cadena respiratoria a una cadena de fotosíntesis (como *Rhodospila*, *Chromatium*, *Lamprobacter* [bacterias rojas] y *Heliobacterium*, *Chloronema* y *Chlorobium* [bacterias verdes]).

Es pertinente revisar lo que se supone ha ocurrido en la **evolución y función de las bombas de protones (Figura 1.8)**. En un primer estadio de evolución, que de acuerdo con A. Lehninger se trataba de un pasado anóxico y remoto de la Tierra, las bacterias usaban **protón ATPasas para formar sus gradientes protón-motriz**. La ATPasa, por razones de **equilibrio químico, funcionaba en el sentido de ATP-hidrolasa**, consumiendo el ATP sintetizado en la fermentación, para impulsar el transporte de H^+ hacia el exterior y así formar su gradiente protón-motriz. En el segundo estadio, otro grupo de bacterias desarrollaron **bombas redox de protones** impulsadas por una reacción de reducción seguida por una oxidación. En estas, un electrón viaja a través de la bomba y, en su paso, libera energía utilizada para exportar H^+ y entonces formar el gradiente protón-motriz. En un tercer estadio de la evolución, se cree que en grupos de bacterias fotosintéticas y respiradoras coincidieron la presencia de una H^+ -ATPasa y de bombas redox de protones organizadas en secuencias redox, como las cadenas de transporte de electrones de la fotosíntesis y de la respiración. Entonces resultó que las bombas redox, siendo varias y cinéticamente más eficientes exportando H^+ , se bastaron sobradamente para formar el gradiente protón-motriz, obligando de esta manera a que la ATPasa, por razones de equilibrio químico, funcionara en el sentido contrario, esto es, como **ATP-sintetasa**, ahora importando H^+ del gradiente preformado por la fotosíntesis o la respiración, impulsando la esterificación de ADP con P_i para formar ATP.

Lo anterior se puede concluir porque actualmente en una bacteria facultativa que crece en anaerobiosis y realiza fermentación, se observa que el gradiente de H^+ es formado por la ATPasa, funcionando como hidrolasa, siendo que esta misma bacteria puede continuar con su crecimiento en condiciones

aeróbicas, donde el gradiente es formado por la cadena respiratoria, mientras la ATPasa funciona como sintetasa.

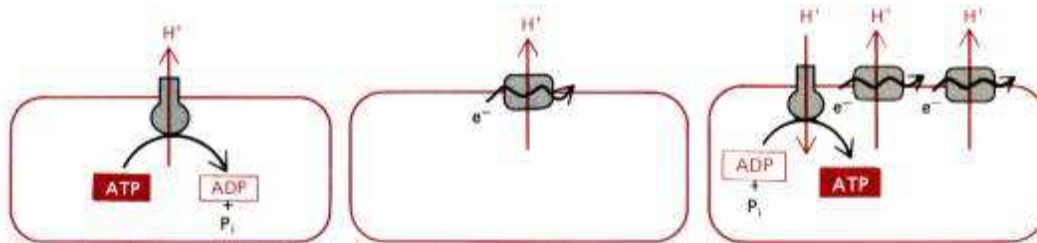


FIGURA 1.8- Evolución de bombas de protones

(www.hiru.com)

1.4 ORIGEN DEL CLOROPLASTO Y LA MITOCONDRIA

En la última etapa de la evolución bioenergética, se debe estudiar el origen de la mitocondria y el cloroplasto en eucariontes. De acuerdo a la teoría del **endosimbionte (Figura 1.9)**, hace aproximadamente 3000 millones de años, la capacidad para realizar la **fosforilación oxidativa (respiración)** y **fotofosforilación (fotosíntesis)** en procariontes favoreció su asociación simbiótica con grupos de organismos que precedieron a los eucariontes y que son conocidos como **Urcariontes**. Este grupo de organismos desarrolló sistemas membranales internos que delimitaban primordios de organelos y al núcleo, mientras obtenían su energía por fermentación y carecían de sistemas de fotosíntesis; tampoco presentaban sistemas de respiración, con lo que se dedujo que probablemente eran capaces de fagocitar. En cierto momento, un urcarionte fue penetrado por una bacteria respiradora, la cual se estabilizó en el citoplasma del urcarionte, dando lugar a una colonización simbiótica en donde el citoplasma proporcionaba a la bacteria productos de síntesis, mientras la bacteria contribuía con los productos de la fosforilación oxidativa: ATP y otros productos de oxidación. El resultado fue la formación de un organismo **Quimera** (organismo formado por dos o más especies). Esta relación en principio fue reversible, pudiendo sobrevivir cada participante por su propia cuenta. En el curso de la evolución, se piensa que la bacteria en simbiosis comenzó a transferir su genoma hacia el núcleo del **urcarionte** con lo cual, se pasó a un estado de **simbiosis obligada**, ya que la bacteria perdió su autosuficiencia. En el estado actual, la mitocondria conserva

menos del 5% de su genoma original, todo lo demás está en el núcleo de la célula, que ahora se reconoce como **eucarionte**. La línea de evolución de la **célula animal** se piensa que resultó de la asociación con una bacteria respiradora, mientras que para la línea de evolución de la **célula vegetal se requirió de una doble infección**, con una bacteria respiradora y, después o antes, con una bacteria fotosintética; esto se deduce porque las células de las plantas tienen tanto mitocondrias como cloroplastos.

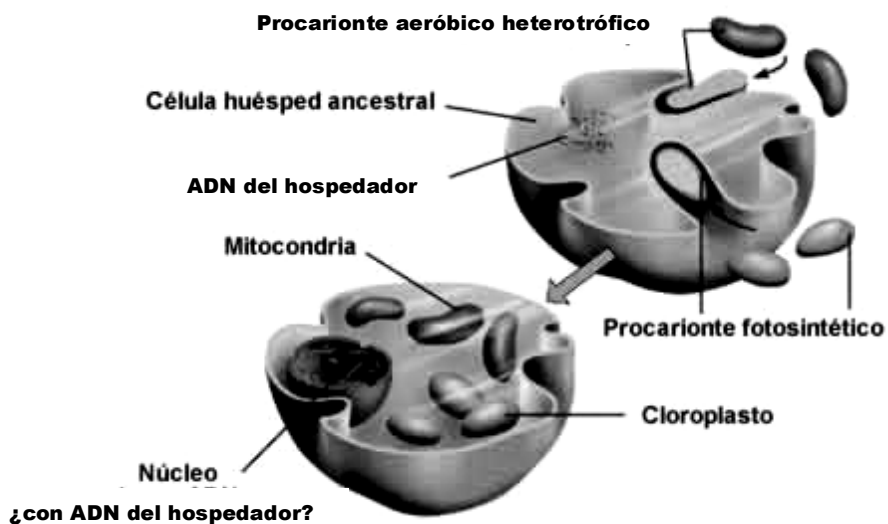


FIGURA 1.9- Modelo endosimbiótico

(www.axxon.com.ar)

Existen muchas evidencias funcionales, estructurales y filogenéticas que indican fuertemente que la mitocondria y el cloroplasto son más parecidos a una bacteria que a las células que las contienen (**Figura 1.10**).

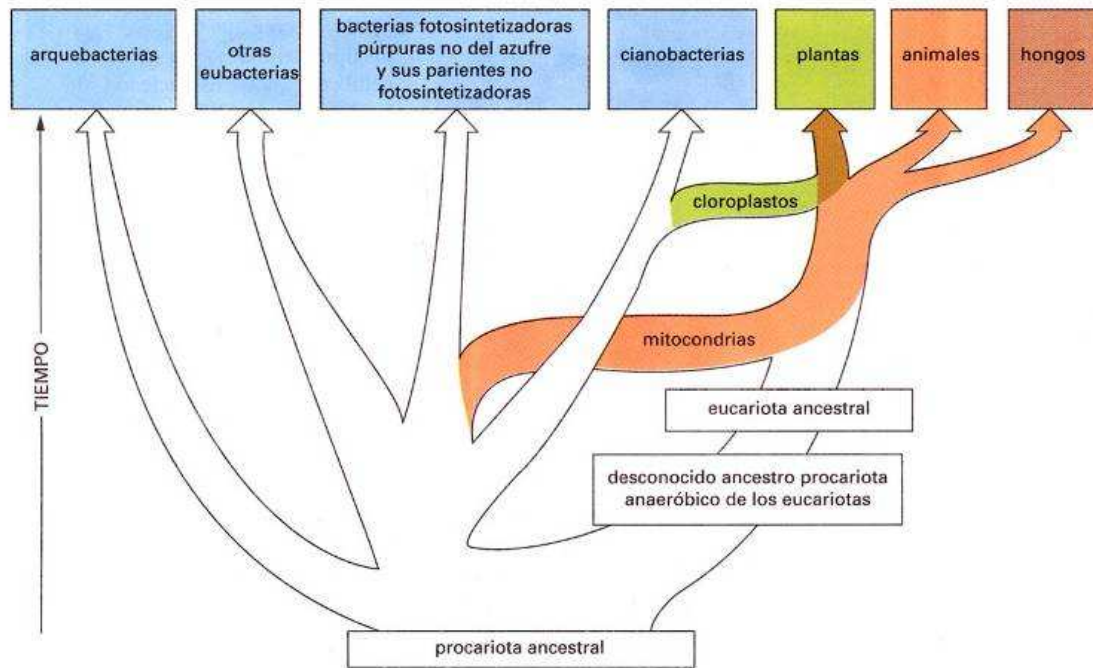


FIGURA 1.10- Evolución biológica

(cursos.puc.cl)

Algunos ejemplos actuales de la **colonización y formación de quimeras** que respaldan la teoría endosimbiótica son:

- La existencia del **poliendosimbionte** *Myxotricha paradoxa*, que asocia a tres tipos de protocitos.
- Los hipermastiginos, que son quimeras resultantes de la asociación de un protozoo con bacterias que le dan la capacidad para degradar celulosa.

Según Ernst Mayr (1953), la evolución celular se da en un mundo que no es estático, sino que **evoluciona** por procesos de cambios graduales y continuos, siendo que todos los organismos vivos provienen de un **ancestro común** y evolucionan debido a la **selección natural**.

II. LA CÉLULA, UNIDAD DE VIDA

II.1 MEMBRANA PLASMÁTICA

La **membrana plasmática** tiene como función principal delimitar y proteger al protoplasto. Separa al contenido del citoplasma del medio externo, por lo que todas las sustancias que entren o salgan de la célula, deberán atravesar esta membrana.

Su comportamiento es comparable al de una “aduana”, pues regula el intercambio de solutos con el medio. De esta manera, existen poros, canales e incluso bombas que seleccionan a aquellas moléculas que deben ser importadas o exportadas, además de mecanismos energéticamente dependientes, que impulsan el transporte de ciertos solutos, aún en contra de gradientes de concentración.

II.1.1 COMPOSICIÓN DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

Las membranas biológicas se caracterizan por estar formadas por proteínas localizadas en una **bicapa de fosfolípidos**. Los fosfolípidos tienen cierta estructura **anfipática (Figura 2.1)** que se representa por una cabeza o extremo hidrofílico, orientada hacia la fase acuosa, y dos colas hidrofóbicas que se localizan, por repulsión del agua (efecto hidrofóbico), hacia el interior de la bicapa. Es por esta disposición que muchos científicos le suelen comparar con una estructura de ‘sandwich’, donde existen dos capas fosfolípídicas encontradas por sus extremos hidrofóbicos. Sin embargo, se ha observado al microscopio que estas dos caras de la membrana no son iguales, pues difieren en el tipo de fosfolípidos y proteínas asociadas presentes.

II.1.1.1 FOSFOLÍPIDOS

Así, dentro de una clasificación general, se sabe que pueden existir cuatro tipos principales de fosfolípidos en la membrana:

- **Fosfatidilcolina**- Conformado por un esqueleto de tres átomos de glicerol con una colina ligada al primer grupo.

- **Esfingomielina**- Su estructura general agrupa a una esfingosina unida a un esqueleto de ácidos grasos que se encuentran asociados a un grupo fosfato y a un alcohol.
- **Fosfatidilserina**- Está compuesta por un esqueleto de glicerofosfato ligado a dos moléculas de ácido graso y el aminoácido L-serina.
- **Fosfatidiletanolamina**- Está formado por un esqueleto de glicerol y ácidos grasos (como las grasas simples), pero además posee un grupo fosfato y una etanolamina

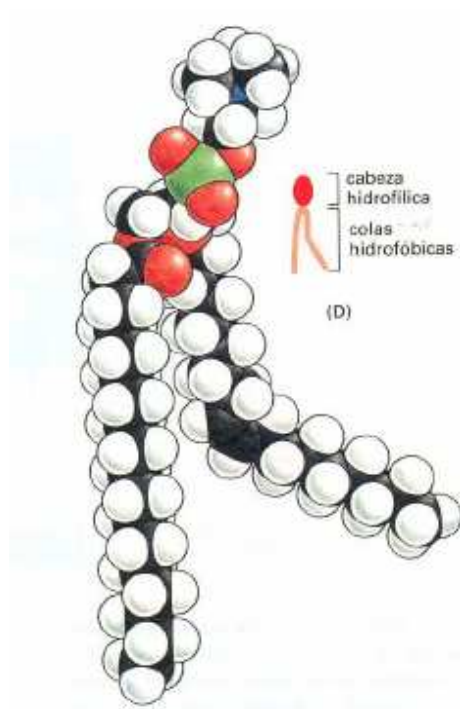


FIGURA 2.1- Estructura de un fosfolípido

(biocel.bio.ucm.es)

II.1.1.2 OTROS LÍPIDOS DE MEMBRANA

Sin embargo, la membrana plasmática también contiene **glucolípidos**, que sólo recubren su cara externa, manteniendo la adhesión entre células y tejidos de organismos multicelulares, contribuyendo también a la comunicación necesaria entre ellas. Su principal función es, entonces, servir de reconocimiento celular y actuar como receptores antigénicos.

Un componente importante de las membranas de células animales es el

colesterol (Figura 2.2); esterol que da cierta estabilidad a la bicapa, controlando su fluidez y permeabilidad. La cantidad de colesterol presente en la membrana depende del tipo de membrana en cada célula (en cuanto a su función y ubicación). Sin embargo, ni las células vegetales ni la gran mayoría de las bacterianas contienen colesterol.

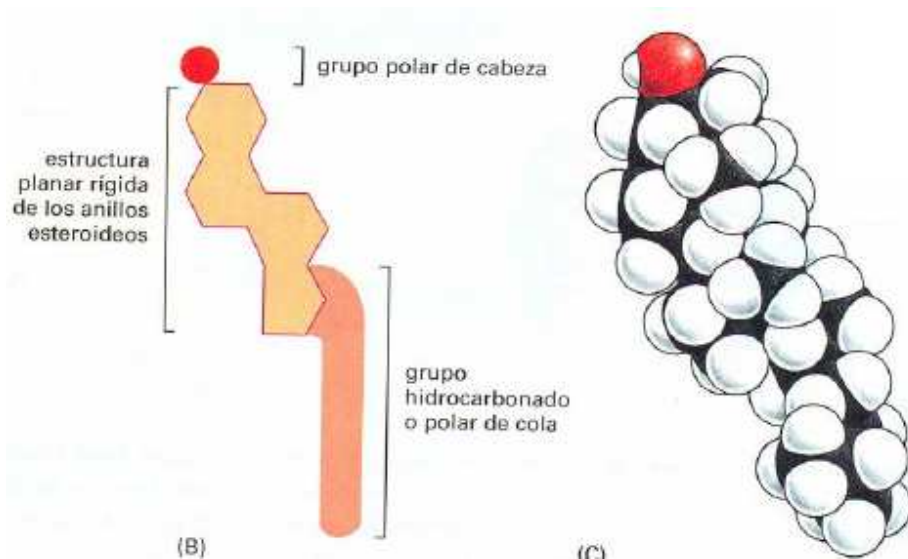


FIGURA 2.2- Estructura del colesterol

(biocel.bio.ucm.es)

La membrana también está compuesta por **glucolípidos** y **glucoproteínas**, por lo que se dice que es asimétrica, ya que estas moléculas tienen una orientación diferente: Los fosfolípidos con cabeza de carga positiva (como la esfingomiélna y la fosfatidiletanolamina) se encuentran en la cara **exoplasmática**, mientras que los fosfolípidos con cabeza neutra o negativa se encuentran en la cara **citoplasmática**. La composición química también depende del origen de la membrana plasmática considerada. Las membranas procarióticas, a diferencia de las de eucariontes, carecen de esteroides. Las bacterias pueden modificar la proporción entre ácidos grasos insaturados y saturados, con el objetivo de mantener un estado de fluidez adecuado en la membrana, como adaptación a cambios de temperatura.

II.1.1.3 PROTEÍNAS DE MEMBRANA

En cuanto a las **proteínas de membrana (Figura 2.3)**, estas pueden atravesar ambas caras de la bicapa (**proteínas transmembranales**), localizarse en la capa externa, unirse a lípidos por interacciones hidrofóbicas (**proteínas intrínsecas**), o bien, encontrarse unidas de manera indirecta por interacciones con otras proteínas de membrana (**proteínas extrínsecas o periféricas**), pero todas tienen diferentes funciones.

En general, se divide a estas proteínas por su ubicación en la topografía de la membrana:

- **Proteínas integrales**- Cruzan toda la bicapa, por lo que aparecen en ambas caras de la membrana. Ejemplo: Las glicoproteínas.
- **Proteínas periféricas**- Se encuentran unidas sólo a una cara de la membrana, ya sea la interna o la externa, por unión con otras proteínas o lípidos. Ejemplo: Actina y espectrina.

Otra clasificación se puede hacer conforme a su función:

- **De transporte**- Mueven iones y moléculas específicas hacia el interior o exterior de la célula. Ejemplo: La bomba Na^+/K^+ que por medio del transporte activo, permite a los iones moverse contra su gradiente, es decir, iones cargados positivamente pasan de un compartimento donde su concentración es baja a otro donde ésta es alta; el potasio se mantiene dentro de la célula a una concentración más alta que su concentración fuera de ella y la célula usa este gradiente de concentración de Na^+/K^+ para regular su propio volumen.
- **Integrinas**- Conectan a los filamentos intracelulares con proteínas de la matriz extracelular, mediando las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular. Constituyen estructuras celulares y algunos autores las presentan como elementos de la matriz extracelular. Ejemplo: Ciertas glucoproteínas.

- **Receptoras-** Generan señales hacia el interior de la célula como respuesta a la señal de moléculas como las hormonas, que actúan en su superficie externa. Ejemplo: Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- **Enzimáticas-** Catalizan la transformación química de sustratos.

Actúan como biocatalizadores de las reacciones químicas del metabolismo celular. Ejemplo: La adenilato ciclasa transforma al ATP en AMP_c, en respuesta a una señal hormonal externa.

- **Conductoras-** Permiten el paso de iones y moléculas de un complejo celular a otro. Ejemplo: Los citocromos, que transportan electrones.
- **Productoras de anticuerpos-** Son proteínas altamente específicas que tienen la capacidad de identificar sustancias extrañas tales como los virus, bacterias y células de otros organismos, enviando señales al interior de la célula para iniciar cierta respuesta. Dan identidad a las células. Ejemplo: Las inmunoglobulinas que actúan como anticuerpos frente a posibles antígenos.
- **De anclaje-** Son proteínas periféricas localizadas en la cara que da hacia el citosol y sirven para fijar los filamentos del citoesqueleto. Ejemplo: La Thy-1 se mantiene unida a la membrana gracias a el complejo fosfolipídico glucosilado, que también contiene azúcares y fosfolípidos.

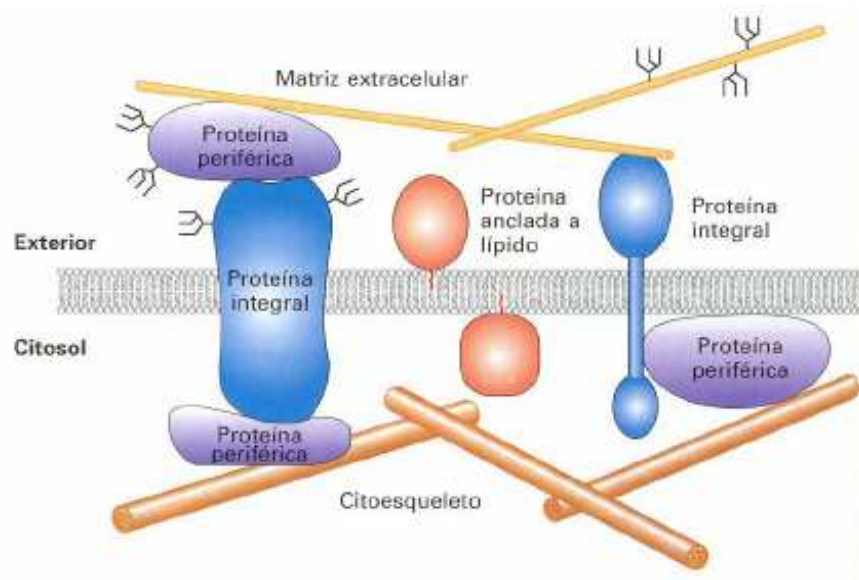


FIGURA 2.3- Proteínas de membrana

(*biocel.bio.ucm.es*)

II.1.2 MODELO DEL MOSAICO FLUIDO

La membrana no es una estructura rígida, sino que sus componentes se encuentran en continuo movimiento, como en el caso de los fosfolípidos que fluyen lateralmente y confierenle gran flexibilidad. De esta manera, vista por arriba, una membrana se vería como un mar de lípidos donde las proteínas serían una especie de islas que continuamente se desplazan lateralmente a velocidades que dependen de su tamaño molecular y de la temperatura del medio. A esta imagen de estructura dinámica se le conoce como: **Modelo de mosaico fluido (Figura 2.4)**. El estado fluido es determinante para que las proteínas asociadas, en particular, y la membrana, en general, manifiesten su actividad biológica; es decir, permitan la entrada y salida de sustancias en la célula.

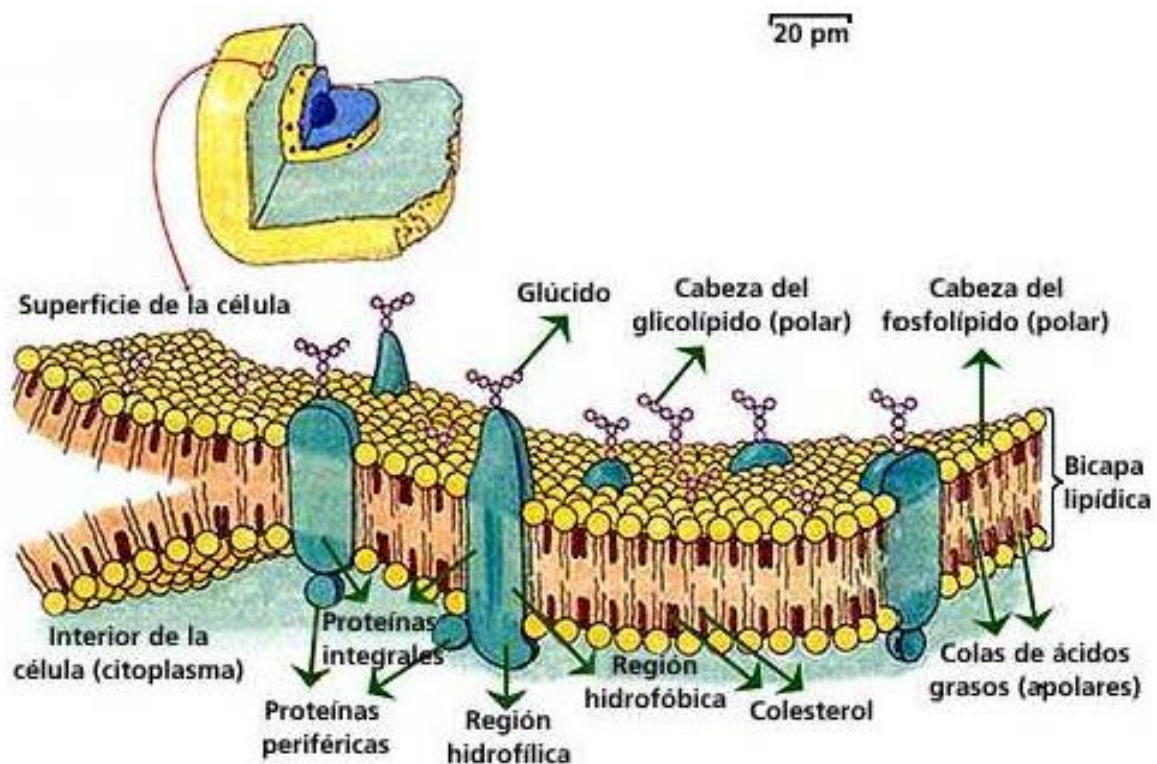


FIGURA 2.4- Modelo del mosaico fluido y componentes varios de la membrana plasmática
(www.puc.cl)

II.1.3 MEMBRANA PLASMÁTICA EN EL ERITROCITO

La membrana plasmática que mejor se conoce es la del **eritrocito** de mamíferos, cuya función principal es acarrear moléculas de oxígeno hacia los tejidos y transportar dióxido de carbono hacia los pulmones. Esta membrana es homogénea, pues sus proteínas están uniformemente distribuidas. Además, tiene un **citoesqueleto** fijado a muchos puntos de la membrana. Su estructura contiene 52% de proteínas, 40% de lípidos y el 8% de carbohidratos, siendo que la mayoría de estos últimos se encuentran unidos a proteínas.

En esta peculiar célula destaca el hecho de que sólo hay dos proteínas integrales de membrana de importancia: Glucoforina y banda 3, las cuales son glicoproteínas. Las proteínas del citoesqueleto afectan a la forma celular y a la movilidad de las proteínas integrales, por lo que son de gran importancia, debido a que la mayor parte de las proteínas predominantes se unen por enlaces no covalentes.

El citoesqueleto se encuentra formado por espectrina, actina y tropomiosina, además de la banda 4.1 y la aducina. Este 'esqueleto' se une por una proteína llamada anquirina, que tiene dos dominios y que permite unir a la membrana con la red de espectrina (**Figura 2.5**).

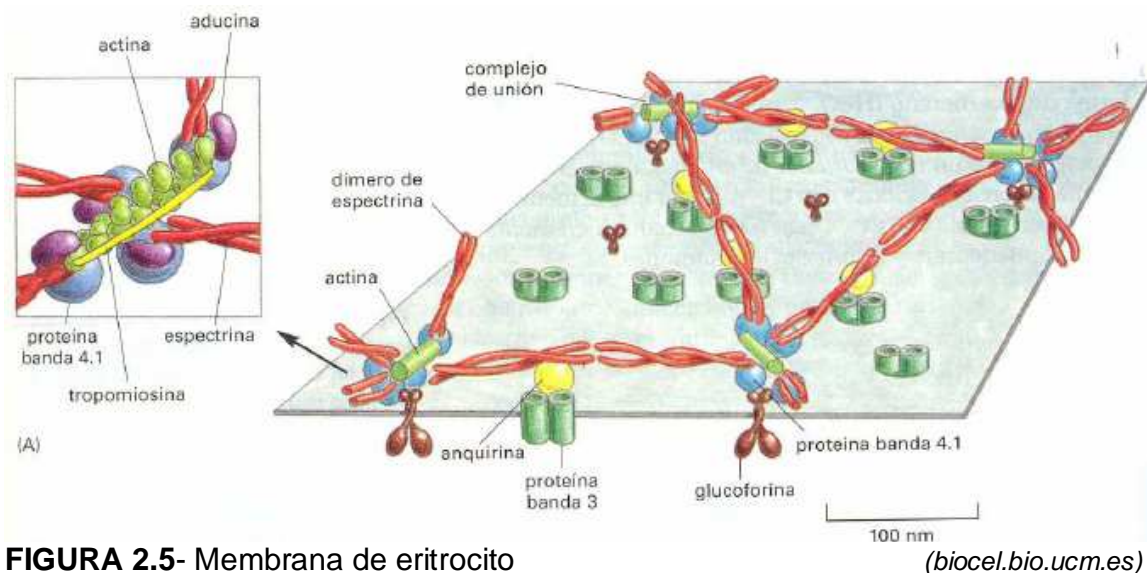


FIGURA 2.5- Membrana de eritrocito

(*biocel.bio.ucm.es*)

II.1.4 TRANSPORTE DE MOLÉCULAS A TRAVÉS DE LA MEMBRANA PLASMÁTICA

Las células sobreviven gracias al intercambio de sustancias con su entorno, por lo que la membrana plasmática se vuelve esencial en el mantenimiento y control de dicha función.

Al respecto, se dice que una propiedad característica de la membrana plasmática es su **permeabilidad selectiva**, que depende de varios factores relacionados con las propiedades físico-químicas de las sustancias, como tamaño, carga y/o naturaleza. Así, de manera general, se habla de dos tipos de proceso de transporte:

- **Transporte pasivo (Figura 2.6)**- Ocurre cuando no se requiere energía para que la sustancia cruce la membrana plasmática. Este tipo de transporte se da de dos formas, a través de ciertas moléculas que actúan como mediadores (**transporte mediado pasivo**) o sin la

presencia de estos mediadores (**transporte no mediado pasivo**).

- **Transporte activo (Figura 2.6)**- Ocurre cuando la célula utiliza ATP como fuente de energía e impulsa a cierta sustancia a través de la membrana. En algunos textos se puede mencionar como transporte mediado activo.

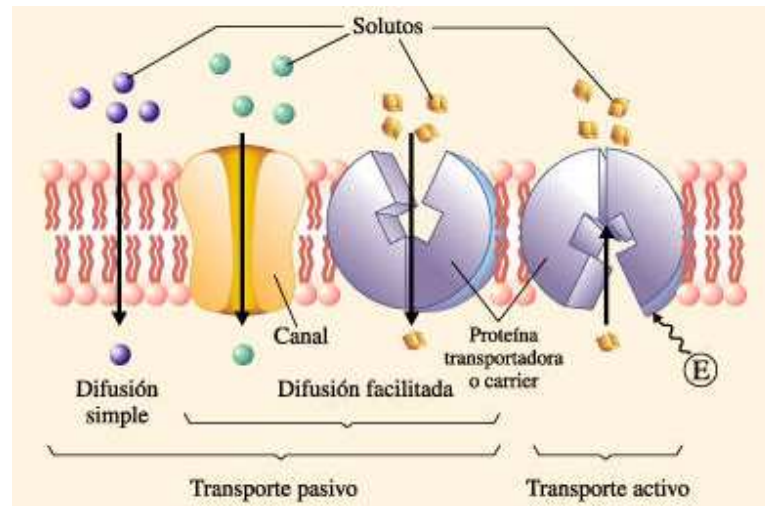


FIGURA 2.6- Transporte a través de la membrana plasmática (www.educa.aragob.es)

La **difusión pasiva** es aquella que se realiza a favor de gradientes químicos de concentración. Para este tipo de transporte se debe entender que la membrana es impermeable a la mayor parte de los solutos que ingresan a la célula, aunque ciertos iones, moléculas de agua o azúcares y aminoácidos son capaces de atravesarla mediante los canales proteicos o por una difusión a favor del gradiente de concentración, es decir, que las sustancias pasan del medio donde más abundan al medio donde hay menor concentración. En este tipo de transporte no hay participación de componentes de membrana y agrupa a cuatro tipos principales de transporte pasivo:

- **Difusión simple (FIGURA 2.8)**- Utiliza canales formados por proteínas de membrana para permitir que moléculas cargadas se difundan libremente hacia afuera y hacia adentro de la célula. Algunos ejemplos de moléculas transportadas por este tipo de difusión son el agua, oxígeno, dióxido de carbono, esteroides,

vitaminas liposolubles, urea, glicerina y alcoholes de bajo peso molecular. Esta se divide a su vez en:

- **Difusión simple a través de la bicapa-** Por la cual ingresan moléculas lipídicas como hormonas esteroideas, anestésicos como el éter y fármacos liposolubles, además de sustancias apolares como el oxígeno y el nitrógeno.
- **Difusión simple a través de canales-** En donde se utilizan las llamadas **proteínas de canal**. Así, entran iones como el Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- .
- **Ósmosis-** Implica el transporte de un disolvente, que en el caso de las células, es el agua la que pasa a través de una membrana semi-permeable que separa dos soluciones de diferentes concentraciones. Se dice que una solución es **hipotónica**, si la concentración de los solutos es menor que la del interior de la célula, mientras que una solución es **hipertónica**, cuando la concentración de solutos es mayor que la presente en el citoplasma. Es por ello muy importante que las células se mantengan en un medio **isotónico**, es decir, que la concentración de los solutos tanto al interior como al exterior se mantenga en equilibrio (**Figura 2.7**).

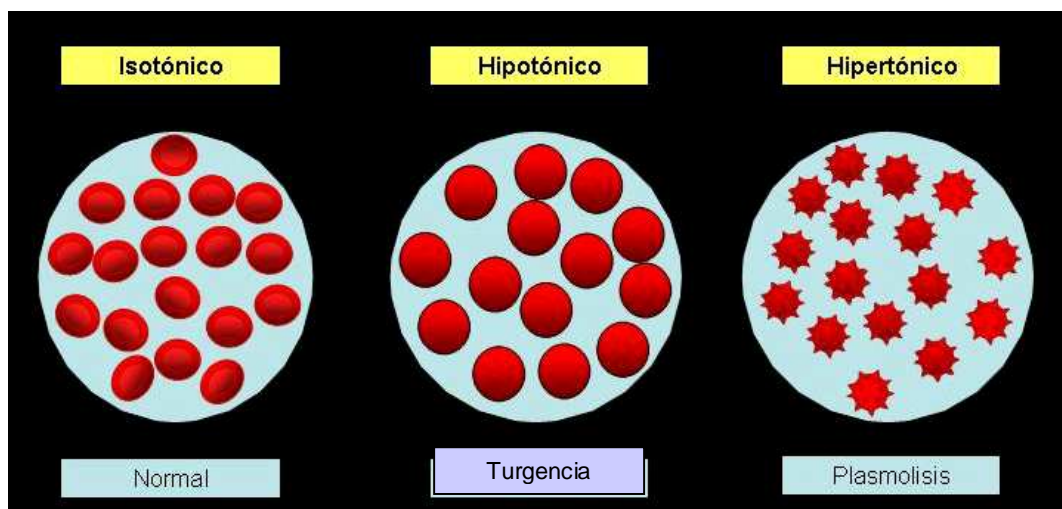


FIGURA 2.7- Fenómeno de ósmosis en eritrocito

(web.educastur.princast.es)

- **Ultrafiltración-** Se da cuando el agua y algunos solutos pasan a través de una membrana por efecto de una presión hidrostática. El movimiento es siempre desde el área de mayor presión al de menor presión. Sustancias como la urea, la creatinina y sales pasan a través de la membrana por este tipo de movimiento.
- **Difusión facilitada (Figura 2.8)-** Aquí participan ciertas proteínas de la membrana (transmembranales), conocidas como **permeasas** o **transportadoras**. Estas proteínas actúan como poros o compuertas que se abren en la presencia de un estímulo, permitiendo que el metabolito atraviese la membrana, y se cierran en ausencia del estímulo. Su acción puede depender de:
 - Canales con dos conformaciones (abiertos y cerrados): Cambian su conformación como resultado de la interacción con una molécula específica que se denomina **ligando** (molécula diferente a la que pasa el canal y que se une a un sitio específico de dicho canal).
 - Voltaje: Cuando cambia el potencial de reposo de la célula, se abre el canal y se cierra al regresar a su estado original. El **potencial de reposo** de la membrana es el potencial que existe si la membrana se encuentra en estado estacionario.

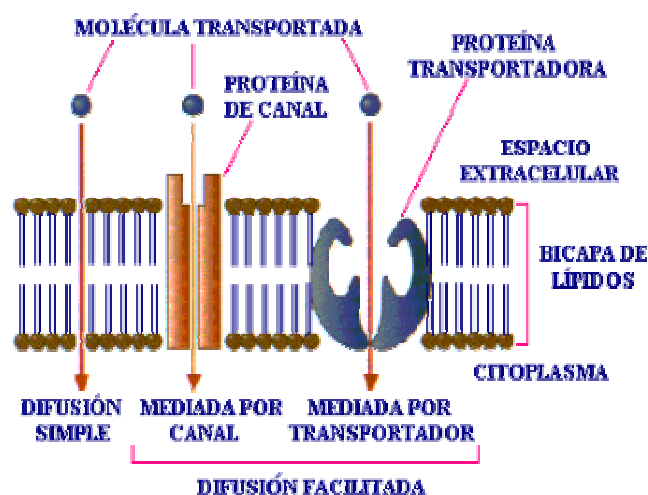


FIGURA 2.8- Tipos de transporte pasivo, mediado y no mediado (www.avolaje.com)

También hay canales activados por estrés, es decir, su apertura depende de una fuerza mecánica que se aplique al canal.

El **transporte activo (Figura 2.9)** consiste en el movimiento de moléculas a través de la membrana, pero en contra del gradiente de concentración electroquímica, por lo que se requiere un gasto energético. Estas proteínas integrales trabajan como "bombas" alimentadas por ATP. Es por ello que las proteínas relacionadas a este transporte se consideran **ATPasas**, pues hidrolizan moléculas de ATP, formando $ADP + P_i$ y utilizan la energía para impulsar el transporte, o bien, pueden depender del gradiente iónico (potencial electroquímico de protones) generado en la respiración y la fotosíntesis.

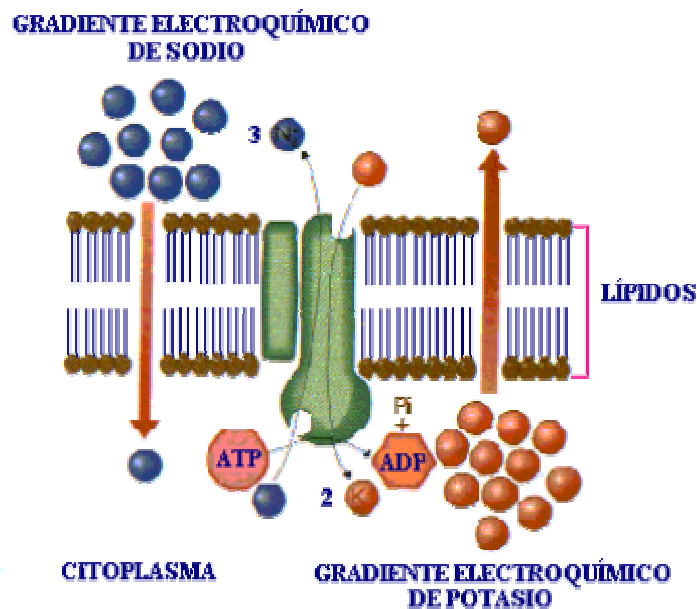


FIGURA 2.9- Transporte activo

(www.avolaje.com)

Se divide al transporte activo o transporte mediado activo en:

- **Transporte activo primario-** La energía derivada del ATP, directamente impulsa a la sustancia para que cruce la membrana, modificando la conformación de las proteínas de transporte. Ejemplo es la bomba Na^+/K^+ .
- **Transporte activo secundario-** Depende del transporte activo primario, pues utiliza la diferencia de concentración de ciertas sustancias en el exterior e interior de la célula (energía potencial producida). Cuando sólo se

transporta un soluto hablamos de **uniporte**, pero si hay presencia de más de un soluto y un movimiento acoplado, entonces se habla de **simporte**; en donde dos sustancias son obligadamente transportadas en el mismo sentido se conoce como **cotransporte**, y también es posible hallar el **antiporte**, donde para que un soluto sea transportado en un sentido, un segundo soluto es obligadamente transportado en el sentido contrario (intercambio).

- **Transporte acoplado a translocación de grupos-** Acopla la entrada del sustrato con su modificación química por unión covalente con un grupo químico. La concentración del sustrato modificado dentro de la célula supera a la del sustrato original en el exterior. Así, se gasta un enlace rico en energía, pero se cumple con la función de transportar al soluto y transformarlo para uso de la célula. Es común en bacterias anaerobias o aerobias facultativas que fermentan. El sistema PTS (fosfotransferasa) de bacterias transporta glucosa hacia el citoplasma al mismo tiempo que la fosforila usando fosfoenolpiruvato como donador del grupo P_i para formar glucosa-6-fosfato que entra a la glucólisis.

Con base en esto, el transporte activo presenta tres formas principales de proteínas que participan en el proceso:

- Transportadores acoplados. Ejemplo es el transportador ADP-ATP de mitocondrias.
- Bombas impulsadas por ATP: Mediante la hidrólisis del ATP obtienen energía para mover solutos en contra de su gradiente de concentración (ejemplo, la bomba de Na^+/K^+ que ayuda a mantener el balance osmótico de las células animales). Estas se pueden clasificar en:
 - Primarias: Se transportan iones hacia el exterior de las células y al mismo tiempo bombea iones de carga opuesta desde el exterior hacia el interior, lo que produce una diferencia en el gradiente de concentración. Ejemplo: Bomba sodio/potasio (en cada ciclo de

esta bomba pasan tres átomos de Na^+ hacia el exterior de la célula y simultáneamente transporta dos átomos de K^+ hacia el interior, pero se necesita hidrolizar una molécula de ATP para suministrar la energía necesaria).

- Secundarias: Es el transporte de sustancias muy concentradas en el interior celular como la glucosa, cuya energía requerida para el transporte deriva del gradiente de concentración de los iones sodio de la membrana celular. Ejemplo: Bomba de calcio (su función consiste en transportar calcio iónico hacia el exterior de la célula, gracias a la energía proporcionada por la hidrólisis de ATP, con la finalidad de mantener la baja concentración de Ca^{2+} en el citoplasma. La salida del calcio depende del gradiente de concentración de sodio y por consiguiente es influida por la bomba sodio-potasio).
- Bombas impulsadas por luz: Estas se encuentran en bacterias y, con el impulso energético de la luz, realizan el transporte de solutos en contra de su gradiente de concentración (ejemplo, la bacteriorrodopsina).

Es de gran importancia el intercambio de iones a través de la membrana, pues permite la supervivencia y funcionamiento celular. Alrededor de la células se encuentran iones inorgánicos (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , H^+) que pueden ser antagonistas y estar más concentrados al interior que en el exterior (ejemplo: Na^+/K^+). Las células contienen concentraciones relativamente altas de iones de cloro, bicarbonato y fosfato, además de metabolitos orgánicos, proteínas, ácidos nucleicos y aniones fijos (moléculas orgánicas con carga negativa).

El transporte de macromoléculas, fenómeno conocido como **transporte en masa**, se da mediante tres mecanismos principales: Endocitosis, exocitosis y transcitosis (**Figura 2.10**). La **endocitosis** refiere a la captación de moléculas de gran tamaño molecular; el material que ingresa para ser digerido es rodeado por una vesícula **endocítica** para que sea transferido a los **lisosomas** y entonces ser

digerido. Estas vesículas se encuentran rodeadas de filamentos proteicos de clatrina. Hay dos tipos de endocitosis:

- **Pinocitosis**- Ingreso de fluidos y moléculas pequeñas (<150nm de diámetro). Hay dos tipos de pinocitosis: La micropinocitosis donde las vesículas formadas provienen de pequeñas depresiones en la membrana llamadas caveolas, o la macropinocitosis, cuyas invaginaciones son mucho más grandes.
- **Fagocitosis**- Ingreso de partículas grandes que pueden llegar a ser incluso microorganismos o restos celulares, por lo que se forman vesículas llamadas **fagosomas** (>250 nm de diámetro). Se lleva a cabo mediante la formación de pseudópodos.

Existe una **endocitosis mediada por receptor** que es mucho más selectiva. En la superficie celular hay ciertos receptores que reconocen a las moléculas específicas y las ingresan para formar un **endosoma**. Estos receptores son llamados **ligantes**; los más comunes son las depresiones en la membrana cubiertas con **clatrina**, la cual cubre a la depresión formando una red que se invagina para formar un **receptosoma** que llega hasta el citosol y que carece de clatrina. Esto quiere decir que la clatrina sólo sirve de receptor. También están los receptores **LDL** o lipoproteínas de baja densidad. Así, se producen dos tipos de vesículas endocíticas: Los "hoyos recubiertos" o "*coated pits*", que son invaginaciones de la membrana donde se encuentran los receptores; o bien, los **caveólos**, que son invaginaciones tapizadas por una proteína especializada llamada caveolina y utilizan para transportar material desde el exterior de la célula hasta el interior mediante un proceso llamado **transcitosis**, proceso que combina la endocitosis y la exocitosis. La transcitosis es propia de células endoteliales, donde una sustancia atraviesa todo el citoplasma celular desde un polo al otro de la célula.

En cuanto a la **exocitosis**, tiene una ruta constitutiva que secreta principalmente proteínas que se adhieren a la superficie celular para convertirse en proteínas periféricas. También hay una ruta de exocitosis regulada en donde

sólo actúan ciertas células especializadas que producen vesículas secretoras formadas en el aparato de Golgi y se acumulan cerca de la membrana plasmática.

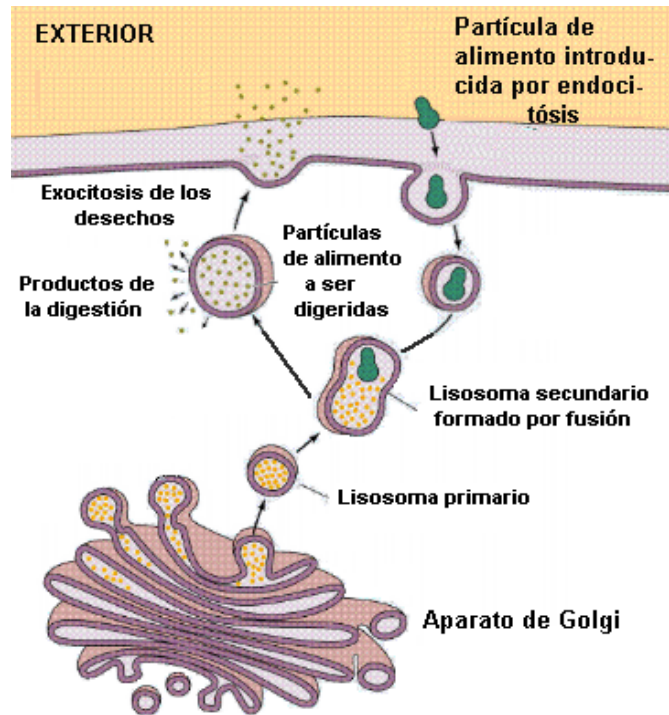


FIGURA 2.10- Digestión celular

(www.efn.uncor.edu)

II.2 MATRIZ EXTRACELULAR

En organismos pluricelulares es común hablar de una **matriz extracelular**, que agrupa a los espacios existentes entre una célula y otra. Está conformada principalmente por polisacáridos, oligosacáridos, proteínas y diversas macromoléculas. Sus funciones son múltiples, pues además de representar el ecosistema de las células, da cierta estabilidad y soporte a éstas e incluso juega un papel fundamental en procesos vitales para las células (participa en procesos de comunicación, multiplicación, preservación, procesos bioquímicos y fisiopatológicos).

Debido a que la membrana celular puede ser vulnerable en algunos tipos celulares (como en el caso de la célula animal), esta se ve reforzada por una **pared celular**, la cual es en sí, una red de proteínas fibrosas que se unen en la

superficie citosólica de la membrana. También es conocida como membrana de secreción. Si bien, la membrana celular está presente en todas las células, no ocurre lo mismo con la pared celular, pues sólo se observa en células vegetales, hongos y en algunos microorganismos. Esta pared se encuentra por afuera de la membrana plasmática y la misma célula la produce, a manera de exoesqueleto, que le brinda protección y la sostiene. Además, las glucoproteínas y los glucolípidos que se localizan en la cara externa pueden formar el **glucocálix**, que protege a la célula de lesiones mecánicas o químicas y permiten el reconocimiento célula-célula y la adhesión celular.

II.3 FUSIÓN DE MEMBRANAS

La fusión de membranas está relacionada a **procesos de transporte celular**. En este proceso intervienen ciertas **vesículas transportadoras** que comunican a los organelos entre si. Estas vesículas brotan de la endomembrana de algún organelo como aparato de Golgi o retículo endoplásmico, o bien, de cuerpos como los lisosomas y endosomas (compartimentos donantes); las vesículas viajan por el citosol hasta el organelo receptor, donde se fusionan con su membrana. El tránsito de estas vesículas transportadoras al interior de la célula permite la formación de nuevos componentes de membrana. En el caso de las proteínas de membrana, se forman en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y tras señales intracelulares específicas, viajan en vesículas hasta alguna membrana. Cuando las proteínas transmembranales atraviesan la bicapa lipídica sólo una vez (monopaso) se requiere de una señal de anclaje para que esta se inserte, pero si se trata de una proteína multipaso, entonces se requieren varias de estas señales. Las proteínas y otros componentes destinados a la membrana plasmática, son dirigidos a través del proceso de exocitosis; cuando se reciclan componentes de una membrana, entonces regresan a su sitio inicial a través de la **vía endocítica**.

Las vesículas transportadoras presentan un recubrimiento proteico que les facilita su movimiento por el citoplasma y que se genera durante la formación vesicular. La cubierta puede ser de **clatrina** (presente en vesículas endocíticas o

endosomas) o **coatómeros** (presentes en vesículas dirigidas a la membrana plasmática o en vesículas recicladoras) (**Figura 2.11**). La cubierta de clatrina se forma a partir de **trisqueliones** ensamblados de forma poliédrica y dependientes de adaptinas, mientras la cubierta del coatómero se forma por complejos proteicos llamados **COP** (*coat protein*) y proteínas **ARF** (*adenosine diphosphate ribosylation factor*), que requieren de la intervención de elementos como la proteína citosólica **GAP** (*GTPasa activating protein*).

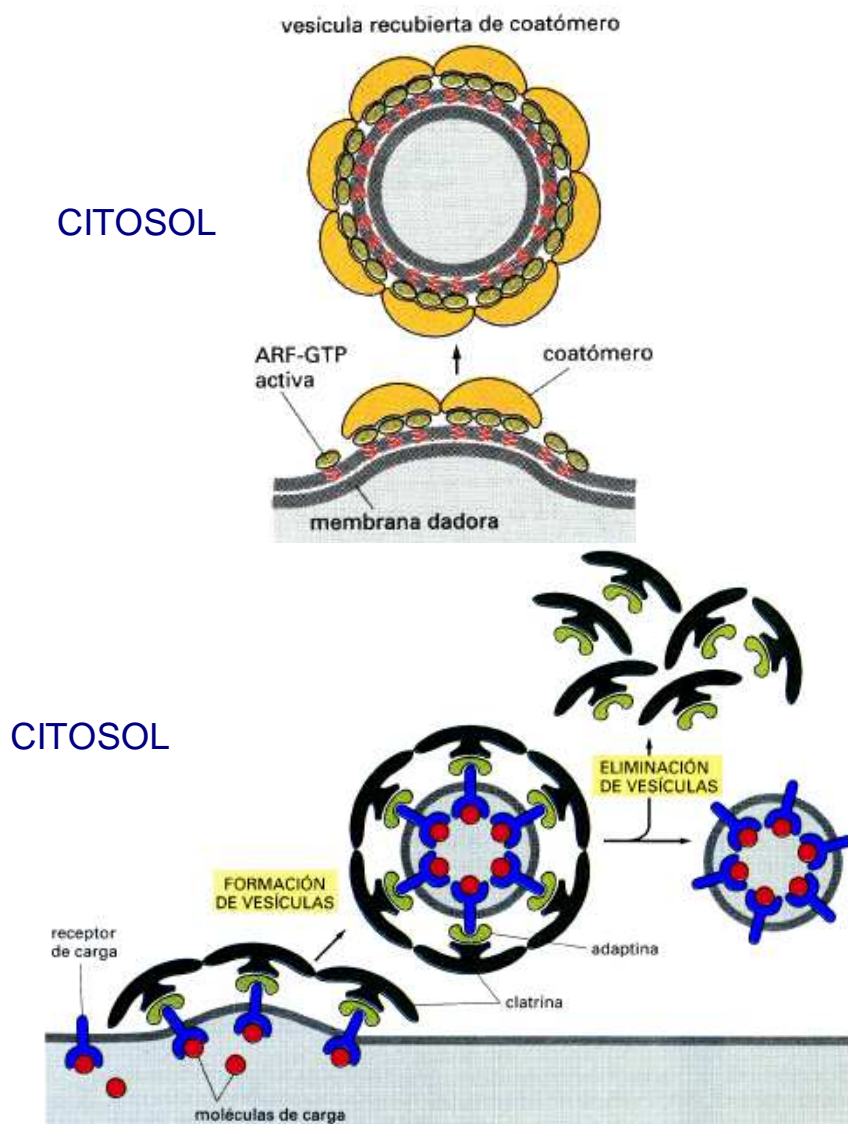


FIGURA 2.11- Proteínas intermedias en la fusión de vesículas
 (Alberts, B., Bray, D., et al. *Introducción a la Biología Celular*.p. 467)

La fusión celular implica, pues, la unión de las membranas celulares de dos o más células, así como la integración de su contenido. Este proceso no es simple, pues las membranas no se unen espontáneamente, debido a la carga negativa de fosfolípidos y glucolípidos, que intracelulares se repelen, y por la falta de bordes libres. Para que esta fusión ocurra se requiere la presencia indispensable de ciertas moléculas; en el caso específico de fusión de vesículas con membranas se conocen las **proteínas de unión** o **SNARE**, que aseguran la incorporación correcta de ciertas vesículas a la membrana. Estas proteínas se denominan así porque reciben y se acoplan a proteínas SNAP, que son receptores complementarios presentes en la membrana donante y en la membrana receptora. Es por este motivo que se reconocen dos tipos de SNARE, v-SNARE, que se encuentran en la cubierta de las vesículas, y t-SNARE, presentes en la membrana receptora. La unión de estos dos complejos se da gracias a la presencia de una proteína conocida como **Rab** (*Ras protein form brain*), que actúa sobre ambos, tras la hidrolización de GTP. Al interactuar los SNARE se integran al proceso de fusión las **proteínas fusógenas** presentes en el citoplasma: SNAP (*soluble NSF accessory proteins*) y NSF (*NEM sensitive factor*). (Figura 2.12)

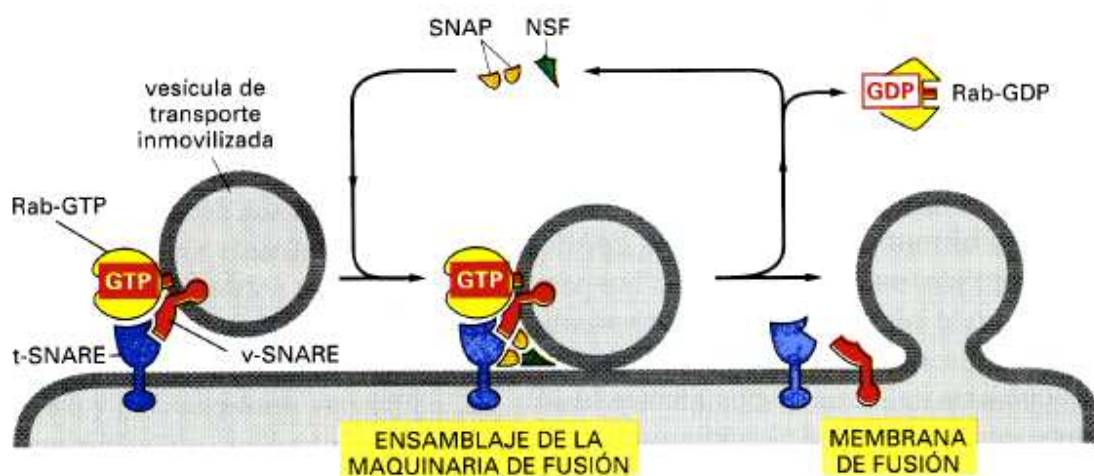


FIGURA 2.12– Fusión de membranas mediante complejos SNARE

(Alberts, B., Bray, D., et al. *Introducción a la Biología Celular*.p. 468)

Se cree que también existen mecanismos iónicos de activación para el proceso de fusión, como lo sería el aumento de Ca^{2+} al interior de la célula. Aunque todavía se desconoce gran parte de este fenómeno, se sabe que es gracias a la presencia de la **peroxidasa** y otras **enzimas lisosómicas** que se puede dar la fusión de vesículas con membranas o membrana-membrana en células tales como los fagocitos, monocitos, bacterias, protozoos, células sexuales e incluso algunos virus. Otras células, como las endoteliales o los adipositos presentan invaginaciones en sus membranas que se conocen como **caveolas** y que se forman por **caveolinas**, que las orientan hacia el citosol. Se cree que estas formaciones favorecen la concentración de ciertos solutos involucrados en la transmisión de estímulos.

La fusión de membranas es un proceso característico de células eucariontes con sistemas de **endomembranas** (**Figura 2.13**). Por ello se le ha clasificado de dos maneras:

- a) **Endoplasmática**, donde las caras citoplasmáticas se unen. Se aprecia en la exocitosis, donde las vesículas se fusionan con la membrana para dejar salir su contenido hacia el exterior de la célula. Otros ejemplos son la endocitosis, transmisión sináptica y gran parte del funcionamiento hormonal.
- b) **Ectoplasmática**, donde las membranas se encuentran en la cara que mira hacia el medio extracelular. Típica en fecundación o infecciones virales.

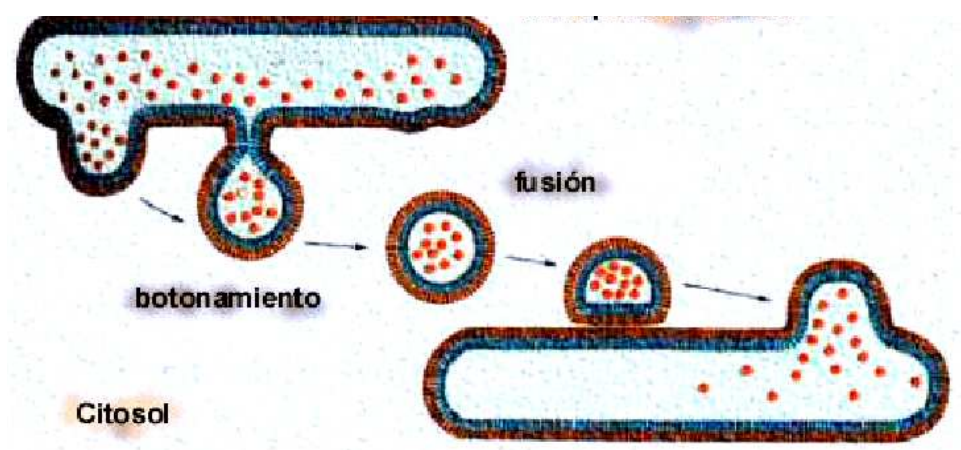


FIGURA 2.13- Transporte de vesículas a través del sistema de endomembranas

(www.ull.es)

La fusión endoplasmática es un proceso altamente regulado que se presenta en fases. Únicamente con respecto a la fusión de membranas se sabe tras una leve asociación entre las membranas de la vesícula y la plasmática, ocurre un proceso de reconocimiento y de activación de ciertas proteínas, junto con el sucesivo anclaje de la vesícula a la membrana plasmática en el punto donde sucederá la fusión. Para que esto sea posible, es necesario que las membranas se encuentren realmente cerca, para que en principio se pueda dar una **hemifusión**, es decir, se rompan ambas membranas en cierto punto (donde ocurre un cambio de polaridad) y se comiencen a unir (**Figura 2.14**).

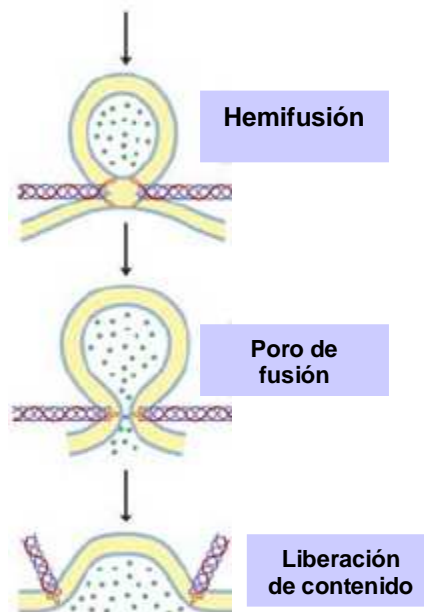


FIGURA 2.14– Formación de poro de fusión

(www.unizar.es)

II.3.1 ENTRADA DE VIRUS A LA CÉLULA

Se han estudiado con mayor detenimiento la fusión de membranas ocurrida durante la neurotransmisión y la que acompaña a la entrada de algunos virus como el de la influenza. Este tipo de infecciones virales se dan en un proceso inverso a la exocitosis.

En algunos virus la membrana externa presenta fosfolípidos que protegen a la cubierta proteica y al material genético del 'invasor'. Esta membrana también

puede estar constituida por **glucoproteínas específicas (Figura 2.15)**, que le permiten a los virus unirse a la membrana de la célula hospedera. En el caso del virus de la influenza, estas proteínas son la **glutinina (HA)**, que se une específicamente a los receptores de membrana de la célula donante, además de la **neuraminidasa (NA)**, que facilita el paso del virus a través de mucosidades. Estas proteínas son muy importantes desde el punto de vista inmunológico, ya que cubren gran parte de la superficie globular, formando una región de variación antigénica.

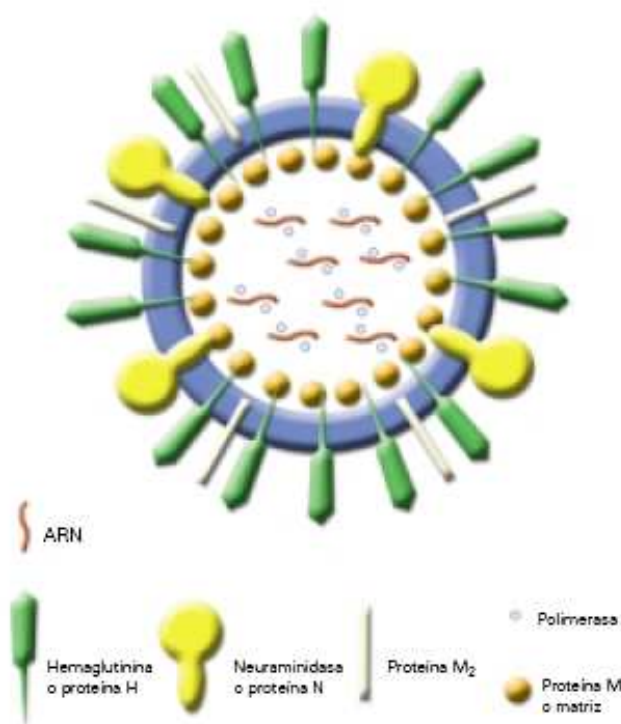


FIGURA 2.15– Representación del virus de la influenza

(www.elglobal.net)

Tras el reconocimiento del virus se inicia un **proceso endocítico**, que varía de acuerdo al tipo de virus del que se trate. En el caso del virus de la gripe, se forma un endosoma tras la **fusión peptídica de las hemaglutininas** que comienzan a abrir la primera capa de la membrana plasmática (la región proteica que directamente interacciona con la membrana se conoce como péptido de fusión), mientras la capa interna mantiene su continuidad. Se cree que esta hemifusión se da por actividad de las proteína HA. Cuando se da la fusión

completa se forma un **poro de fusión**, por el cual el endosoma deja salir su contenido hacia el interior de la célula o el virus inyecta su contenido sin la presencia del endosoma.

Otra forma de fusión de membranas ocurrida en un ataque viral consiste en el rompimiento en uno de los puntos de anclaje de la membrana, gracias a la presencia de moléculas de enzimas hidrolíticas entre las proteínas de la cápside. A través de la rotura, el virus introduce su información genética, pero su cápside queda unida a la membrana exterior de la célula hospedera. Este tipo de entrada tiene una variante, el virus puede interactuar de igual manera con las proteínas de la célula hospedera, pero se une también a un lisosoma resultado de la formación de una vesícula endocítica con lo que la cubierta lipídica del virus se funde con la membrana del lisosoma y el virus escapa hacia el citoplasma. Otros más entran directamente a la célula vía penetración, es decir, sin fusión de membranas.

Pasados los procesos de reconocimiento y penetración, la infección viral continúa con las etapas regulares de multiplicación y liberación de partículas virales. Se ha observado que los virus sin cubierta o manto ingresan en la célula completamente, mientras que los virus que poseen manto pierden su nucleocápsula. En cuanto a la liberación, habrá nada más que aclarar que las partículas víricas formadas pueden salir de la célula de distintas formas, como sería la lisis de la célula hospedera, lo inverso a la penetración directa o por procesos de exocitosis.

III. METABOLISMO CELULAR

III.1 INTRODUCCIÓN AL METABOLISMO. BIOENERGÉTICA

Metabolismo es el término utilizado para referir al conjunto de reacciones químicas que ocurren en los organismos vivos debido al uso y transferencia de materia y energía. De esta manera, los seres vivos no pueden crecer, reproducirse o mantenerse vivos sin realizar un intercambio de materia y energía con el medio ambiente. Es así que **la energía se puede definir como la capacidad para realizar trabajo** y puede ser de dos tipos; por lo que se refiere a la **energía cinética**, abarca tanto a la energía térmica como a la radiante y eléctrica, que involucran el movimiento de moléculas. La segunda forma de energía es **la potencial** o almacenada y es de gran importancia en Biología, ya que se encuentra estrechamente vinculada con los sistemas biológicos, pues implica la energía almacenada en enlaces y gradientes químicos.

La **termodinámica** es la disciplina que estudia las relaciones entre la energía y la materia, para predecir los procesos físicos y químicos que sufren las moléculas por el intercambio de energía con otras moléculas o átomos. Describe también de manera mecánica estos procesos y utiliza modelos para explicar cómo se interrelacionan la materia y la energía a partir de **leyes termodinámicas** fundamentales:

- 1. La energía no se crea ni se destruye, sólo se transforma*
- 2. La energía no se puede cambiar de una forma a otra sin la pérdida de energía utilizable*

Como los seres vivos son también sistemas físicos, entonces es posible utilizar estas leyes para explicar lo que ocurre en organismos con vida. Es por ello que la termodinámica se hace indispensable para el estudio de los seres vivos, pues permite conocer la energía total del sistema, así como los flujos de la misma y el grado de orden del sistema. Para reconocer cómo se mueve la energía dentro de dichos sistemas, existen dos leyes.

III.1.1 PRIMERA LEY- 'LA ENERGÍA NO SE CREA NI SE DESTRUYE, SÓLO SE TRANSFORMA'

Considera que toda la energía es intercambiable entre sí, por lo que se encuentra ligada al **concepto de entalpía**, que postula que 'cualquier combinación de funciones de estado solamente debe ser, también, una **función de estado**'; es decir, abarca la suma de la energía interna de un sistema, por la interacción del volumen, tensión y presión. Por 'estado' se entiende a todas aquellas propiedades que caracterizan a un sistema, mientras una 'función de estado', refiere a las cantidades que se ligan a las propiedades de dicho sistema. Esta ley describe la cantidad de energía que un sistema puede intercambiar con su entorno, a partir de ciertas condiciones. Entonces, considerando parámetros estables, refiere a la suma de la energía interna de la materia y el producto de su volumen por su presión. Se puede definir por la siguiente ecuación:

$$H = U + PV$$

- U es la energía interna.
- P es la presión del sistema.
- V es el volumen del sistema

III.1.2 SEGUNDA LEY- 'EXISTE UNA DIRECCIONALIDAD E IRREVERSIBILIDAD EN LOS PROCESOS DE TRANSFORMACIÓN DE ENERGÍA'

Esto resulta entendible si se considera que el calor no se puede transformar completamente en energía, sino que cuando alcanza un punto en su escala de aumento, otras formas de energía disminuyen, resultando en procesos específicos que encaminan a esta energía. Dicha ley surge a partir del *principio de Kelvin-Planck*, que postula que 'no existe un proceso cuyo único resultado sea la absorción de calor de una fuente y la conversión íntegra de este calor en trabajo'. Así, se habla de que los organismos vivos llevan cierto orden en sus reacciones, pero se hallan en un universo desordenado; es decir, los seres vivos se ordenan, al mismo tiempo que desordenan el ambiente en el que se encuentran: **La creciente entalpía del ser vivo, se acompaña de la creciente entropía de su**

entorno, lo que explica la disipación de energía y su aprovechamiento por otros sistemas vivos. Es por ello que se dice que la **entropía** es una medida para el desorden universal, que cuantifica la cantidad de restricciones presentes para que se lleve a cabo cierta reacción, dependiendo de los cambios ocurridos al interior del sistema, que conllevan a procesos tipo 'causa-efecto', y que aportan cierta direccionalidad al proceso. Todas las reacciones ocurren de manera espontánea, definiendo a los cambios, en las 'funciones de estado del sistema'; estos cambios pueden ser entonces de naturaleza irreversible (si ya no pueden regresar a su estado inicial) o de naturaleza reversible (si es posible que regrese todo en el sistema a su estado inicial). Cada vez que un sistema biológico disipa energía, la recupera como información disponible para el sistema, bajo la forma de cambios irreversibles de su estructura.

III.1.3 LEY CERO- 'LA PRESENCIA DE UN TERCER SISTEMA'

Sin embargo, existe una ley en termodinámica denominada **ley cero o tercera**, que establece que si dos sistemas distintos están en equilibrio termodinámico con un tercero, también tienen que estar en equilibrio entre sí. Entonces, con respecto a la entropía, la ley cero de la termodinámica establece que la entropía, dentro de un sistema, es aditiva con respecto a los subsistemas, siendo continua y diferenciable dentro de la creciente energética. Es decir, esta ley proporciona un rango de referencia para medir la entropía, por lo que en general se dice que la 'entropía de cualquier sustancia pura en equilibrio termodinámico tiende a cero a medida que la temperatura tiende a cero'; considérese para ello al 'cero absoluto' como un estado en donde todos los elementos de un sistema se encuentran en reposo.

III.1.4 SISTEMA TERMODINÁMICO

Es aquel sistema cuyo equilibrio depende del equilibrio mecánico, térmico, de fase y químico. Entonces, a la suma de todas las formas de energía (cinética, potencial e interna) dentro de un sistema se le denomina energía total.

La tendencia de un sistema al equilibrio es una consecuencia de la tendencia del aumento de entropía en el mismo. Pero debido a que los seres vivos son considerados como sistemas abiertos, cuanto más se alejen del equilibrio mayor cantidad de trabajo podrán realizar.

III.1.5 ENERGÍA DE REACCIÓN

Con respecto a los cambios que involucran alteraciones en la temperatura y presión, J.W. Gibbs postuló que de acuerdo a los procesos que involucran un cambio de energía y donde la energía libre tiende al mínimo, entonces pueden existir tres tipos (Figura 3.1):

- **Exergónica ($\Delta G < 0$):** El sistema libera energía, entonces los productos tienen menos energía libre que los reactivos
- **Endergónica ($\Delta G > 0$):** El sistema requiere energía, por lo que los productos cuentan con más energía que los reactivos
- **Isoergónica ($\Delta G = 0$):** Prevalecen condiciones de equilibrio

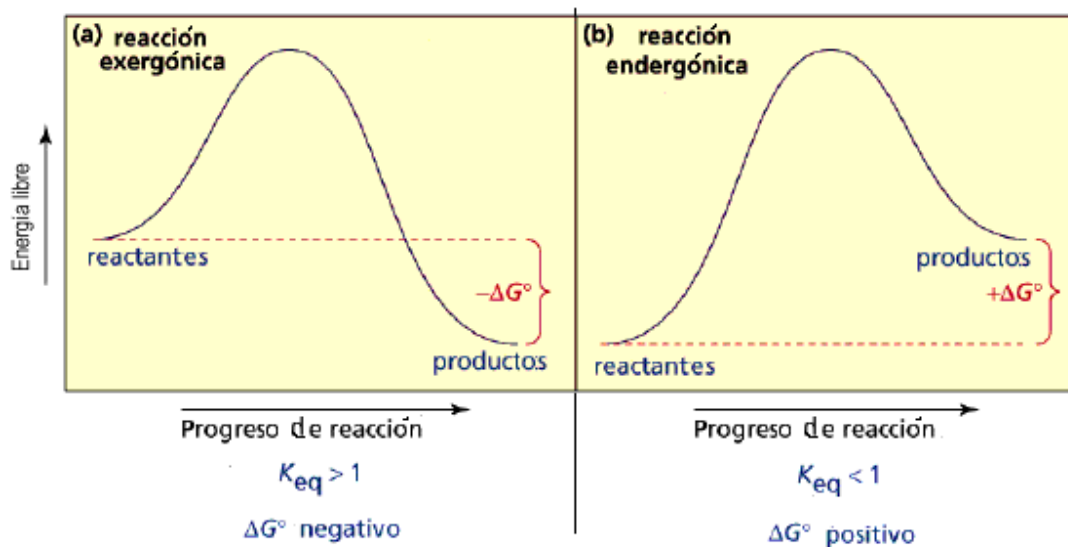
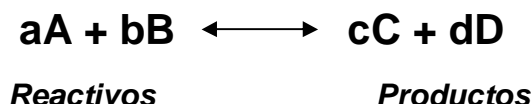


Figura 3.1- Reacciones endergónicas y exergónicas
 (www.geocities.com/pelabzen/termod.html)

La **energía libre** se define, pues, como la **fracción de energía liberada por los procesos biológicos** y que está disponible para realizar algún tipo de trabajo, **pudiendo ser cuantificada por ΔG° (valor para la energía libre)**, que refiere a la diferencia entre el contenido de energía libre de los productos y el contenido de energía libre de los reactivos en condiciones estándar, en un sistema donde:



III.1.5.1 CAMBIO DE ENERGÍA LIBRE ESTÁNDAR

Termodinámicamente, los reactivos constituyen el estado inicial, mientras los productos serían el estado final de una reacción. El **cambio de energía libre estándar químico** (ΔG°) es el cambio que acompaña a la conversión de A y B en C y D a temperatura de 298 K (25°C), a una presión parcial de cada gas, de una atm (101.3 kPa) y una concentración de cada soluto de 1M.

Debido a que los sistemas bioquímicos normalmente involucran concentraciones de H^+ lejos de 1.0M, el **cambio de energía libre estándar bioquímico** ($\Delta G^{\circ'}$) considera el cambio a pH 7.0. Esta alteración depende del estado inicial y final en los que se encuentra el sistema. Es de esta manera que ΔG° se puede calcular mediante su **constante de equilibrio** o K_{eq} (**Figura 3.2**):

$$K_{eq} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

Es decir, ésta constante resulta del producto de las concentraciones en el equilibrio de los productos elevadas a sus respectivos **coeficientes estequiométricos**; es decir, elevadas a la potencia o número de átomos de cada elemento (indican la cantidad de moles de las sustancias que intervienen en la reacción), dividido por el producto de las concentraciones de los reactivos en el equilibrio elevadas a sus respectivos coeficientes estequiométricos.

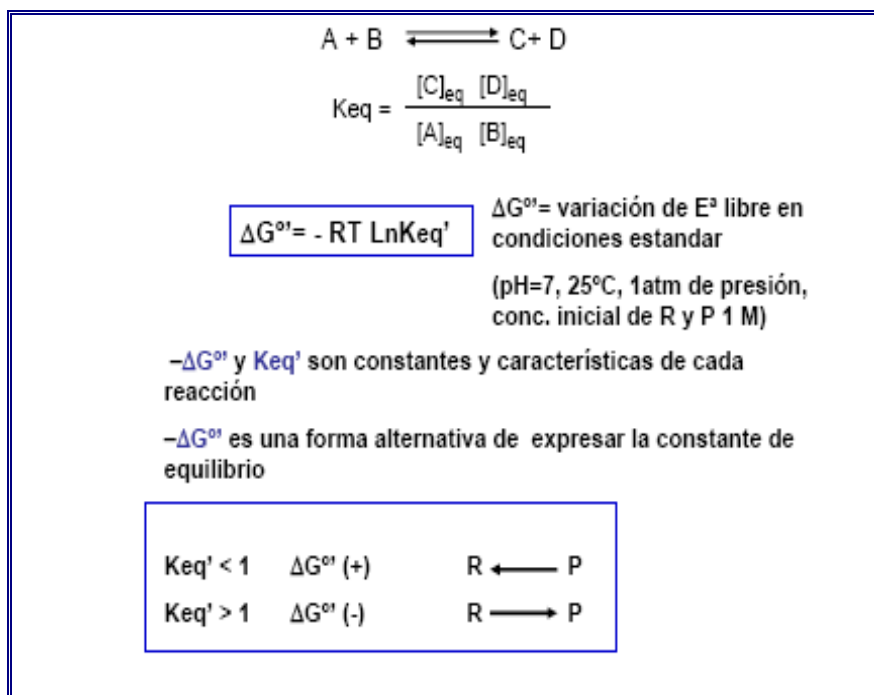


FIGURA 3.2 - Relación entre la constante de equilibrio y el cambio de energía libre (grupos.unican.es)

III.1.5.2 VELOCIDAD DE REACCIÓN Y ENERGIA DE ACTIVACIÓN

De esta manera se estudia la cinética de la reacción, es decir, la **velocidad de reacción**. La **ley de velocidad** o ecuación de velocidad relaciona a la velocidad de reacción con las concentraciones de los compuestos de la reacción, siendo muchas veces esta velocidad proporcional a las potencias de las concentraciones de los reactivos. Esta constante es específica de la rapidez, por lo que se considera como una constante de proporcionalidad entre la rapidez de la reacción experimental y las concentraciones elevadas a exponentes dados; esto se calcula en función de la temperatura, de un agente catalítico, siendo independiente de la concentración.

$$\mathbf{VELOCIDAD DE RECCIÓN = \quad V = k[A]^a [B]^b}$$

Considerando que a medida que transcurre el tiempo la **velocidad de desaparición de reactivos (V_d)** es mayor que la de **desaparición de productos (V_i)**, se debe añadir que a medida que aumenta la cantidad de productos llegará

un instante en que ambas velocidades se igualan (**condición de equilibrio químico**) y por tanto se cumplirá que:

$$\text{Velocidad directa} = V_d = k_d(A)^a(B)^b$$

$$\text{Velocidad inversa} = V_i = k_i(C)^c(D)^d$$

$$\text{Y entonces: } V_d = V_i \quad \longleftrightarrow \quad k_d(A)^a(B)^b = k_i(C)^c(D)^d$$

Así se explica que ocurran reacciones químicas por la misma energía cinética presente en las moléculas. Por lo que para que ocurra cierta reacción química, es necesario que la energía cinética total sea igual o mayor que cierto valor mínimo de energía llamado **energía de activación (Figura 3.3)**.

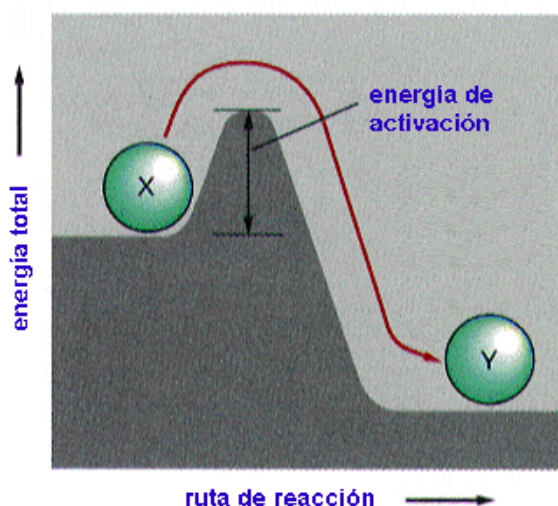


FIGURA 3.3 – Reacción que requiere energía de activación (*cursos.ciencias.uchile.cl*)

Sin embargo, no todas las reacciones requieren de esta energía de activación, sino que existen algunas que se dan inmediatamente del contacto de los reactivos, sin necesidad de agregar energía adicional; estas se conocen como **reacciones espontáneas**.

El equilibrio es un estado dinámico donde reactivos y productos se destruyen y se forman con la misma velocidad, expresándose por las constantes de equilibrio (K_{eq}), dependientes de las constantes de velocidad de las reacciones.

A la rapidez de reacción se le puede representar como función del tiempo, o bien, en un tiempo dado de la pendiente de la tangente de la curva de concentración contra tiempo. Esta medida se ve afectada por la naturaleza de los reactivos, cambios de concentración, de temperatura, de presión y de volumen, además de la presencia de catalizadores.

- **RAPIDEZ DE REACCIÓN = Cantidad de reactivo consumido (moles)/ Tiempo de reacción (segundos)**
- **RAPIDEZ DE REACCIÓN = Cantidad de producto formado (moles)/ Tiempo de reacción (segundos)**

III.1.5.3 LEY DEL EQUILIBRIO QUÍMICO

La **ley del equilibrio químico o de acción de masas** explica que en toda reacción en equilibrio se cumple que el cociente entre el producto de las concentraciones de los productos elevados a sus coeficientes estequiométricos y las concentraciones de los reactivos elevados a sus coeficientes estequiométricos es igual a una constante para cada reacción que sólo varía con la temperatura.

III.1.5.4 MECANISMO DE REACCIÓN

Al conjunto de procesos elementales de una reacción se le denomina **mecanismo de reacción**. Las variaciones en la energía libre pueden ser aditivas y así ocurrir el que una reacción endergónica sea impulsada por una exergónica, denominándose a esto, **reacciones acopladas (Figura 3.4)**, que en realidad son la base para la actividad de las rutas metabólicas.

Muchas reacciones no se pueden presentar sólo por su forma estequiométrica, sino que deben seguir ciertas etapas, cada una de las cuales se denomina '**reacción elemental**', donde la molecularidad es el número de moléculas que intervienen en un proceso elemental. Al conjunto de las reacciones

elementales mediante las que se realiza una reacción química se llama mecanismo.

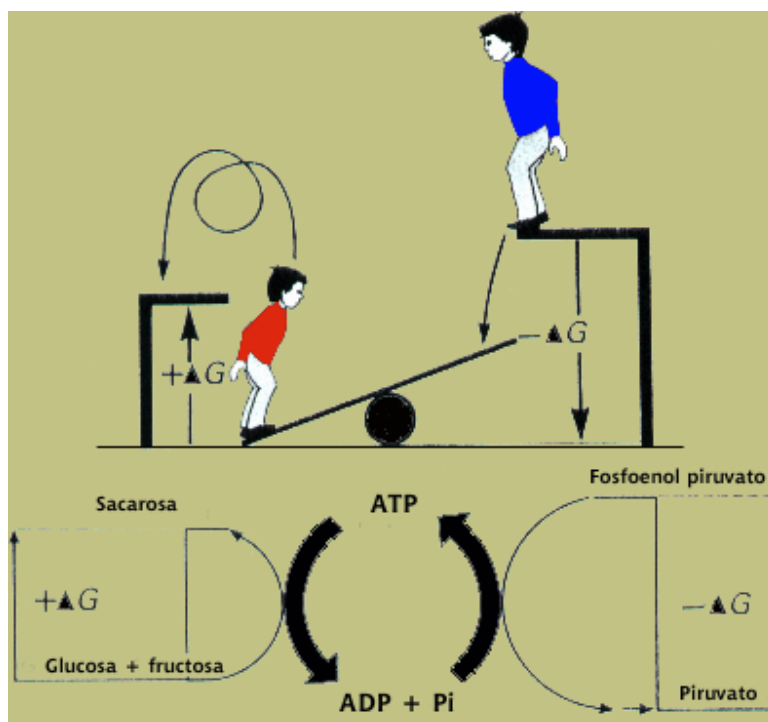


Figura 3.4- Ejemplo para una reacción acoplada

(www.forest.ula.ve)

III.1.6 ACOPLAMIENTO METABÓLICO

La energía puede ser transferida entre una reacción exergónica y una endergónica sólo si comparten intermediarios. De esta manera, en una secuencia metabólica, la energía puede ser transferida, pues el producto de una reacción es el sustrato de la siguiente, convirtiéndose en el intermediario compartido. Aún entre las reacciones que producen ATP y la reacciones que lo utilizan como fuente de energía, el ATP es parte de la reacciones señaladas y, por tanto, un intermediario compartido. Esto se observa en reacciones acopladas, donde las actividades endergónicas y exergónicas se entrecruzan gracias a la actividad de una molécula de alta energía (ATP), que permite el intercambio de energía entre el catabolismo y el anabolismo (Figura 3.5).

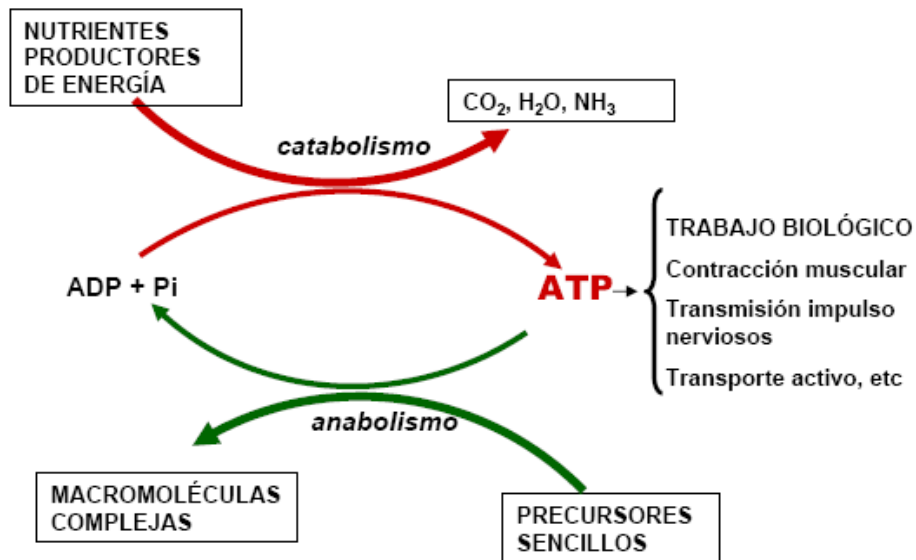


FIGURA 3.5- Acoplamiento del catabolismo y anabolismo

(grupos.unicas.es)

III.1.7 LAS ENZIMAS COMO CATALIZADORES BIOLÓGICOS

Desde el punto de vista celular, el funcionamiento del metabolismo depende de las **enzimas**, que son catalizadores extraordinarios capaces de acelerar la velocidad de las reacciones entre 10^5 y 10^{17} veces en comparación con la misma reacción no catalizada. Las enzimas como catalizadores, trabajan en condiciones moderadas de temperatura, pH y presión. **Las enzimas aceleran las reacciones sin alterar el equilibrio químico, simplemente permiten que el equilibrio químico se alcance en un tiempo mucho más corto. Estas proteínas aumentan, de manera específica, la velocidad de una reacción química al disminuir su energía de activación (energía necesaria para generar el intermediario activado).** (Figura 3.6)



FIGURA 3.6- Reacciones químicas con y sin catalizadores (www.marcapropia.net)

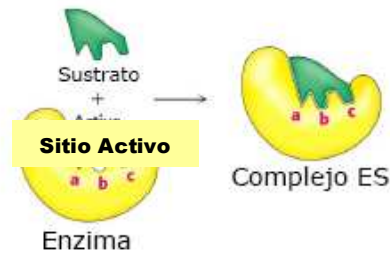
III.1.7.1 PRINCIPIOS DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Es gracias a su estructura que las enzimas presentan actividad catalítica. La especificidad del **sitio activo** de la enzima por el sustrato depende de un reconocimiento específico por interacciones químicas no covalentes (fuerzas de van der Waals, electrostáticas, hidrofóbicas y puentes de hidrógeno) que permiten discriminar finamente entre el sustrato y otras moléculas que no lo son. **El sitio activo no tiene una estructura rígida**, sino que los residuos que interactúan con grupos químicos del sustrato se acomodan en el lugar correcto (sitio activo) para obligar al sustrato a adquirir la conformación óptima que caracteriza al **estado de transición o intermediario activado**, a partir del cual, la reacción ocurre rápida y espontáneamente. A esta especificidad se le conoce como **acomodo o acoplamiento inducido**, para distinguirlo del viejo modelo rígido de interacción enzima-sustrato, llamado *de llave y cerradura*, modelo propuesto por el químico E. Fisher en 1847 que ha sido desechado a partir de los resultados obtenidos por cristalografía de rayos X que demuestran cambios conformacionales importantes durante la interacción enzima-sustrato (**Figura 3.7**).

Modelos del Complejo Enzima-Sustrato

- **La llave y la cerradura** (Fisher, 1890)

- Centro activo y sustrato son perfectamente complementarios
- Reconocimiento molecular



- **Ajuste inducido** (Koshland, 1958)

- La unión del sustrato induce un cambio en el centro activo que aumenta la complementariedad
- Reconocimiento molecular dinámico

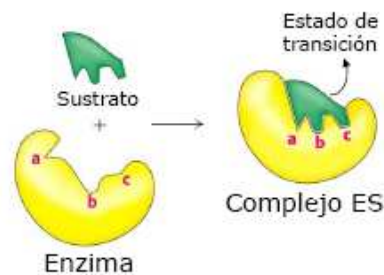


FIGURA 3.7- Tipos de unión enzima-sustrato

(www.uv.es)

Algunos de estos catalizadores biológicos dependen de otras moléculas orgánicas (**coenzimas**) o iones metálicos (**cofactores**) para poder llevar a cabo su acción catalítica. Al sistema completo *enzima-cofactor-coenzima* se le conoce como **holoenzima** (Figura 3.8), mientras que a la enzima sola y catalíticamente inactiva se le llama **apoenzima**. Cuando una coenzima está covalentemente unida o fuertemente atrapada en la estructura de la enzima, se le denomina **grupo prostético**.

Holoenzima = Apoenzima + Coenzima

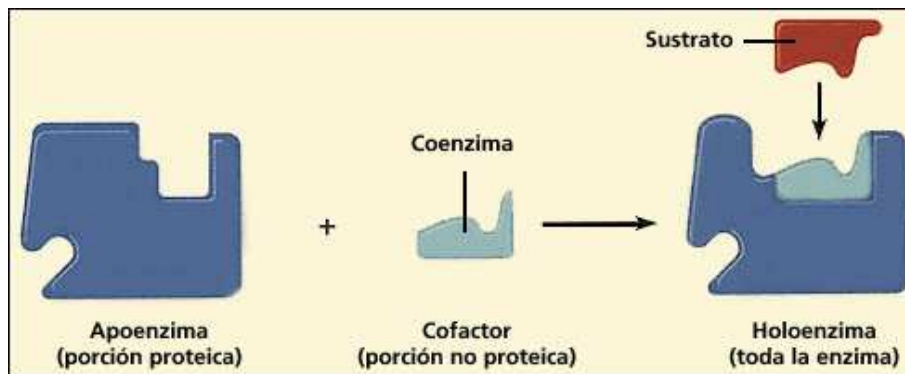


FIGURA 3.8 – Formación de holoenzima

(www.puc.cl)

III.1.7.2 REGULACIÓN ENZIMÁTICA

La **regulación de la actividad catalítica** se debe a varios factores:

- Disponibilidad de la enzima- De acuerdo a la velocidad de síntesis y degradación de enzimas en la célula.
- Actividad de la enzima- Dependiente de las alteraciones en la estructura o conformación de la enzima, la temperatura y pH del medio.
- Concentración de sustratos
- Presencia de inhibidores o activadores específicos- Son intermediarios metabólicos que sirven para significar el **estado metabólico de la célula** y actúan específicamente sobre ciertas enzimas modificando su actividad y por tanto el flujo metabólico en las vías donde forman parte.

Las células deben modular de algún modo las vías metabólicas para ejercer control sobre su actividad; es por eso que existen ciertos reguladores capaces de inhibir la actividad enzimática cuando se tiene la suficiente cantidad de producto. Es entonces que se habla de ciertas sustancias conocidas como **inhibidores** (Figura 3.9):

- **Inhibición reversible-** Agrupa a *inhibidores competitivos* que se unen a la enzima en su sitio activo, impidiendo que más sustrato sufra alguna reacción. También contempla a *inhibidores no competitivos* que se unen a la enzima en un lugar diferente al sitio activo, pero modifican la estructura de la proteína, y por ende, la forma del sitio activo. La enzima puede posteriormente volver a catalizar ciertas reacciones, cuando el inhibidor se separe de ésta.
- **Inhibición irreversible-** Incluye a aquellas sustancias capaces de unirse fuerte y permanentemente al sitio activo de la enzima mediante enlaces covalentes, destruyendo su capacidad de unirse al sustrato
- **Inhibición alostérica o retroalimentación-** Se da dentro de una reacción acoplada la inhibición de una enzima que constituye el punto estratégico de

la vía, siendo de naturaleza reversible. Se caracteriza porque el producto **final de la vía metabólica** actúa como inhibidor de su propia síntesis, uniéndose al sitio activo de la enzima reguladora o alostérica, bloqueando la actividad enzimática y así, causando que los intermediarios posteriores y el producto final de la vía no se formen.

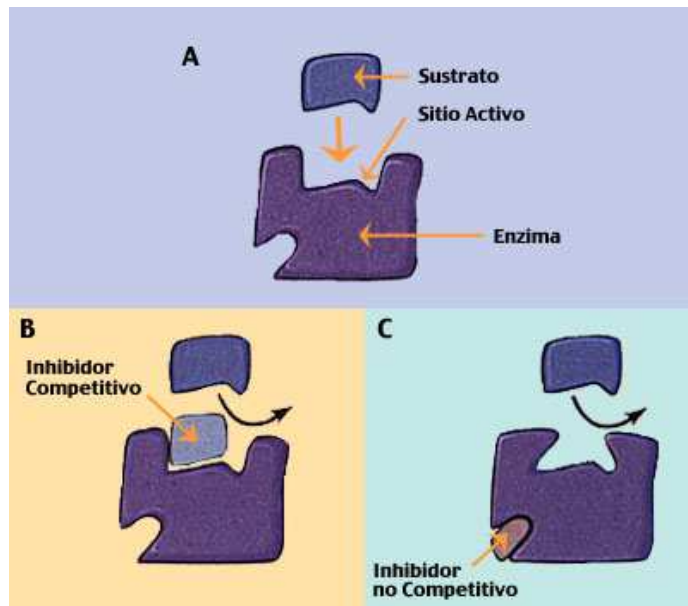


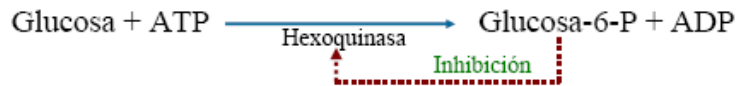
FIGURA 3.9 – Inhibidores enzimáticos

(www.puc.cl)

III.1.7.2.1 ACCIÓN ENZIMÁTICA SOBRE EL METABOLISMO

La organización del metabolismo en vías formadas por secuencias de reacciones enzimáticas permite, además de la transferencia de energía, la regulación del flujo metabólico. Habitualmente la primera enzima de una vía metabólica es una **enzima reguladora (Figura 3.10)**, capaz de responder a metabolitos específicos, cuya concentración sirve como señal del estado metabólico. Las señales pueden significar concentración de productos finales, estado energético (ATP disponible), estado redox (NADH y NADPH disponibles) y/o disponibilidad de nuevas fuentes de carbono para degradar (regulación alostérica); o si hay más de dos moléculas compitiendo por el sitio activo de la enzima (inhibición competitiva).

- Control a nivel de sustrato
 - La acumulación de producto inhibe la acción de la enzima que lo genera



- Control por retroinhibición
 - El producto final de una ruta inhibe el primer paso de la ruta



FIGURA 3.10– Regulación enzimática de rutas metabólicas

(www.uv.es)

III.1.7.3 CINÉTICA ENZIMÁTICA

La **cinética enzimática** estudia parte de la actividad enzimática. Por un lado analiza la estabilidad de la concentración de productos y reactivos, pero da más atención a la velocidad de reacción, que puede medirse como la velocidad de formación de uno o más de sus productos (**Figura 3.11**), o bien, la velocidad de utilización de sus reactivos.

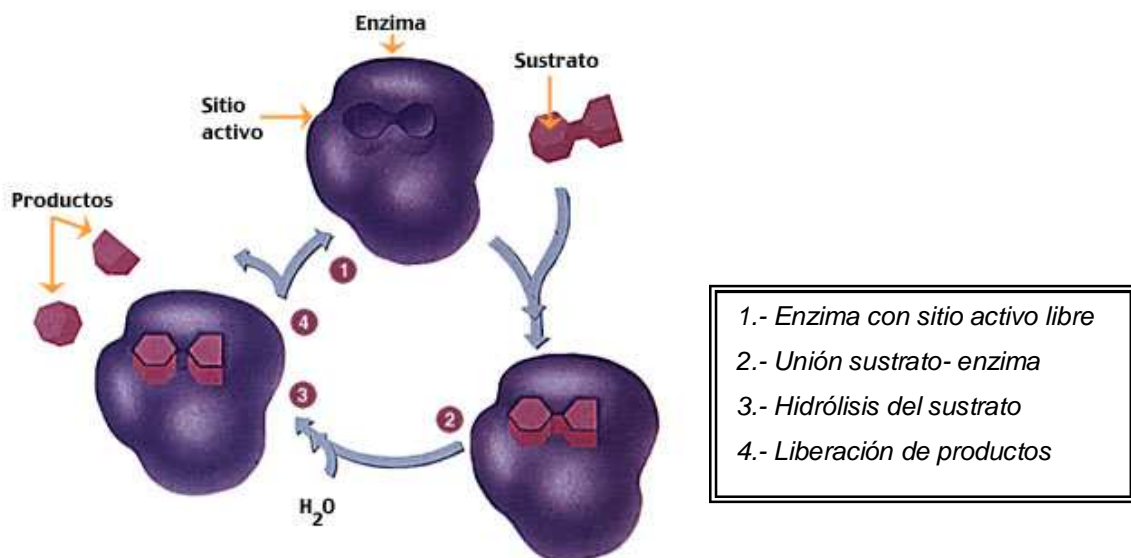
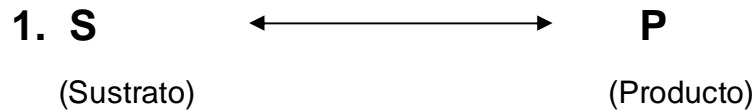


FIGURA 3.11- Actividad enzimática

(www.biologia.arizona.edu)

De manera cuantitativa, la actividad enzimática (**Figura 3.12**) se puede estudiar por la K_m (que mide la afinidad de la enzima por el sustrato) y V_{max} (medida de la velocidad máxima de catálisis enzimática), las cuales pueden ser determinadas si se tiene en cuenta:



Si el sustrato se encuentra en bajas concentraciones, la velocidad de reacción será equivalente a $[S]$ y si aumenta la concentración de dicho sustrato la velocidad de catálisis se acelera hasta llegar a una velocidad máxima, la cual es proporcional a la concentración de las enzima $[E]$ que depende de una constante específica para cada tipo de enzima (k_{cat}).

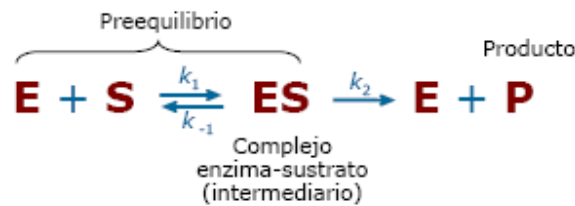


FIGURA 3.12– Cinética enzimática

(www.uv.es)

La **cinética de reacción** es estudia la cinética enzimática con respecto al tiempo. Pero la manera más común de medir esta actividad es a través de la **medición del efecto de la concentración inicial de sustrato sobre la velocidad inicial de la reacción**. Fue entonces que Michaelis y Menten propusieron una alternativa para explicar la relación observada entre la velocidad inicial (V_0) y la concentración inicial de sustrato ($[S]_0$). De esta manera, explicaron que la cinética enzimática ocurre en dos etapas; en la primera se forma el **complejo enzima-sustrato**, mientras que en la segunda etapa el complejo enzima-sustrato da lugar a la formación del producto, liberando la enzima libre y adoptando como parámetro el estado estacionario, donde la concentración del complejo enzima-sustrato es pequeña y constante a lo largo de la reacción, por lo que la **velocidad de**

formación del complejo enzima-sustrato (V_1) es igual a la de su disociación ($V_2 + V_3$):

$$V_1 = V_2 + V_3$$

Entonces, si el complejo enzima-sustrato se mantiene constante, la velocidad de formación de los productos también es una constante. Entendiendo esto, se puede aceptar que **la constante K_M expresa la concentración de sustrato para la cual la velocidad de reacción es la mitad de la velocidad máxima**. Esta constante muestra la afinidad de la enzima por el sustrato, con lo que a menor K_M , mayor afinidad del enzima por el sustrato, y a mayor K_M , menor afinidad. Es así, como 'la constante de Michaelis-Menten es igual a la concentración del sustrato en la que la velocidad inicial de la reacción es la mitad de la velocidad máxima' (**Figura 3.13**).

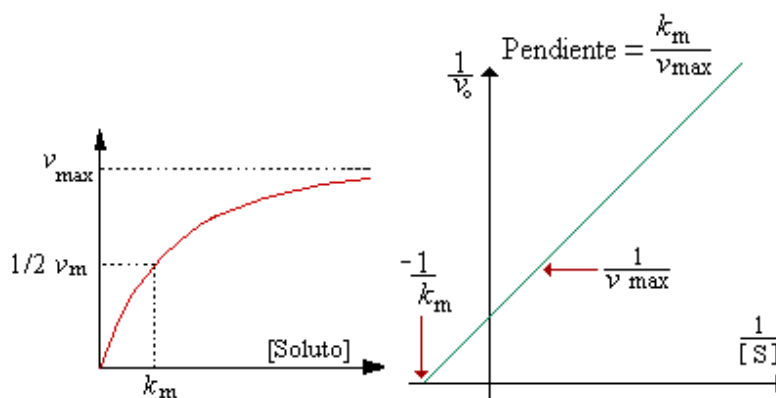


FIGURA 3.13- Cinética enzimática Michaelis-Menten

(soko.com.ar)

Hay enzimas que no obedecen la ecuación de Michaelis-Menten y se dice que su cinética no es Michaeliana. Esto ocurre con las **enzimas alostéricas**, cuya gráfica v frente a $[S]$ no resulta en una hipérbola, sino en una sigmoide.

III.1.8 VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO (COMPONENTES)

El **metabolismo** también refiere al conjunto de transformaciones químicas que ocurren en una célula, a través de vías donde actúan proteínas con acción catalítica denominadas **enzimas**.

Dichas proteínas son altamente especializadas y cumplen la función de **regular de la velocidad de las reacciones químicas** que se llevan a cabo en el organismo. Cabe señalar que el metabolismo se compone por cientos de reacciones enzimáticas organizadas en rutas características. Estos procesos en donde hay intercambio de moléculas y de energía, representan las **rutas metabólicas**, las cuales conllevan a reacciones de oxidación (metabolismo energético), en donde se libera energía para que la célula pueda llevar a cabo ciertas reacciones, además de reducciones que implican ganancia de electrones. Es por ello que se considera a las **reacciones de oxidorreducción** como la fuente más importante de la energía en procesos bioquímicos.

Una oxidación siempre ocurre de manera simultánea con una reducción. Cuando un material se oxida, los electrones perdidos se transfieren a otro material, reduciéndolo. Hay que recordar que cuanto más sea la tendencia de una molécula o átomo para transferir electrones, actuará así como agente reductor (su potencial de reducción será más negativo) y, cuanto más positivo sea este valor, su capacidad para aceptar electrones y por tanto, su capacidad oxidante será mayor. El potencial de oxidorreducción se expresa como E^0 y se le mide en voltios.

A continuación se presenta una tabla con los valores de los principales pares redox de interés biológico:

TABLA 1- Pares redox de importancia biológica

(chimera.javeriana.edu.co)

Pares redox	D Eo' Voltios
H ₂ O / OH ⁻ + H	+1,35
H ₂ O / ½ O ₂	+0,82
NO ₂ ⁻ / NO ₃ ⁻	+0,42
Ferrocianuro / ferricianuro	+0,36
H ₂ O ₂ / ½ O ₂ + H ₂ O	+0,30
Cit a Fe ²⁺ / Fe ³⁺	+0,29
Cit c Fe ²⁺ / Fe ³⁺	+0,22
Butiril-CoA / Crotonil-CoA	+0,19
Hemoglobina / metehemoglobina	+0,17
Cit b ₂ Fe ²⁺ / Fe ²⁺	+0,12
Ubiquinona red / ox	+0,10
Ascórbico / dehidroascórbico	+0,08
Cit b Fe ²⁺ / Fe ³⁺	+0,07
Azul de metileno red / ox	+0,01
FADH ₂ / FAD	- 0,12
Málico / oxalacético	- 0,17
Láctico / Pirúvico	- 0,19
Etanol / Acetaldehído	- 0,20
Glutación red / ox	- 0,23
β-hidroxibutírico / Acetoacético	- 0,27
Gliceraldehido-3-P + P _i / 1,3 di-P-glicérico	- 0,29
Lipoico red / ox	- 0,29
NADH + H ⁺ / NAD ⁺	- 0,32
Ferredoxina red / ox	- 0,42

Retomando el concepto de **vías metabólicas (Figura 3.14)**, su función es la degradar uno o más sustrato (**catabolismo**) o sintetizar algún producto específico (**anabolismo**). Debido a que justamente el metabolismo agrupa a procesos anabólicos y catabólicos se le denomina **metabolismo intermediario**. Las vías catabólicas liberan energía y una parte de ella, aproximadamente el 38%, se guarda como NAD(P)H y ATP; representan procesos oxidativos de moléculas nutrientes complejas (carbohidratos, lípidos, proteínas) obtenidas del ambiente o de reservas celulares, que son transformadas a lo largo de varias reacciones en moléculas más simples; vale la pena mencionar que estas reacciones son normalmente exergónicas. Las vías anabólicas agrupan a reacciones de biosíntesis, requiriendo energía y consumiendo el NAD(P)H y el ATP generado por el catabolismo, con lo que el anabolismo y el catabolismo comparten ciertos

intermediarios. Además, algunas de las rutas centrales del metabolismo intermediario participan tanto en el catabolismo como en el anabolismo. Estas rutas se denominan **anfibólicas**, pues no son puramente anabólicas o catabólicas.

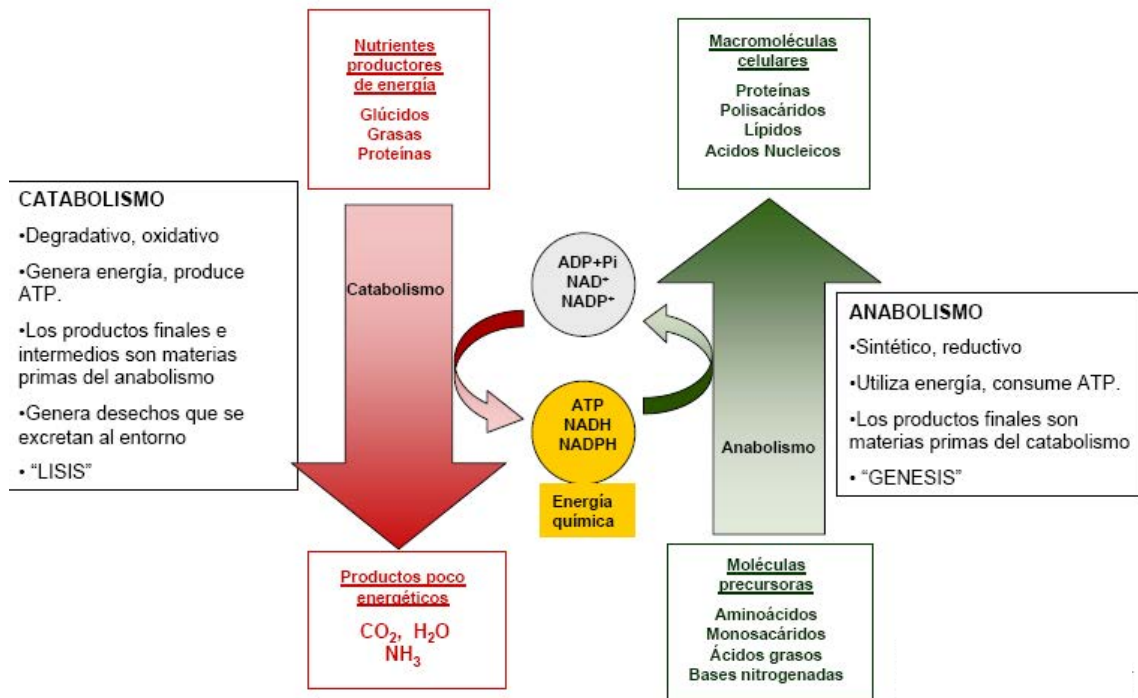


FIGURA 3.14- Rutas metabólicas

(grupos.unican.es)

Ahondando más en el tema del **catabolismo**, agrupa a las **vías metabólicas que producen energía**, o sea, que generan NADH, NADPH y ATP, mediante procesos de **oxidación**, por el aumento en la entropía de las moléculas. Hay tres pasos importantes en el catabolismo aeróbico de carbohidratos, lípidos y proteínas, los cuales son reducidos a dióxido de carbono, agua y amonio.

Fase I: Rompimiento de moléculas complejas; proteínas en aminoácidos, polisacáridos en azúcares más sencillos, y lípidos en glicerol y ácidos grasos.

Fase II: Formación de metabolitos intermedios; aminoácidos en alfacetoácidos, glucosa en piruvato, glicerol en piruvato, ácidos grasos en acetil-CoA.

Fase III: Combustión de los grupos acetilo provenientes del acetil-CoA y alfacetoácidos, producción de dióxido de carbono y agua.

Por su parte, **el anabolismo requiere de energía** para llevar a cabo las reacciones **endergónicas**, donde ocurre la biosíntesis de moléculas reducidas. Esta energía proviene, justamente, de la hidrólisis de la molécula de ATP. La entropía en este caso decrece, por lo que energéticamente estas reacciones no son favorables.

Un **metabolito** es cualquier sustancia o molécula que forme parte, como intermediario, de estas vías. Las moléculas intermediarias se relacionan gracias a las vías metabólicas. Las vías metabólicas están constituidas por secuencias de reacciones químicas catalizadas, cada una, por una enzima independiente, de las cuales se hablará más adelante.

Hay cuatro características que describen a las rutas metabólicas:

- Las vías metabólicas son **irreversibles**, pues se requiere energía para cada reacción, lo que permite haya una interconversión independiente de moléculas y una regulación de la velocidad de cada proceso.
- Todas las vías tienen **una etapa obligada y exergónica** que permite a los intermediarios seguir a través de una vía en específico.
- Todas las vías **están reguladas mediante un paso limitante en la velocidad de reacción** y ocurre mediante enzimas que conforman sistemas multienzimáticos organizados y que funcionan de manera conjunta.
- En organismos eucariontes las vías metabólicas **ocurren en compartimentos específicos de la célula**, donde la membrana representa un papel importante en la selección de metabolitos.

Más adelante se observarán cómo todos estos compuestos ingresan a los procesos metabólicos en la célula y cómo se transforman permitiendo a los seres vivos continuar con sus reacciones vitales. A continuación se presenta un esquema con las principales rutas metabólicas (**Figura 3.15**):

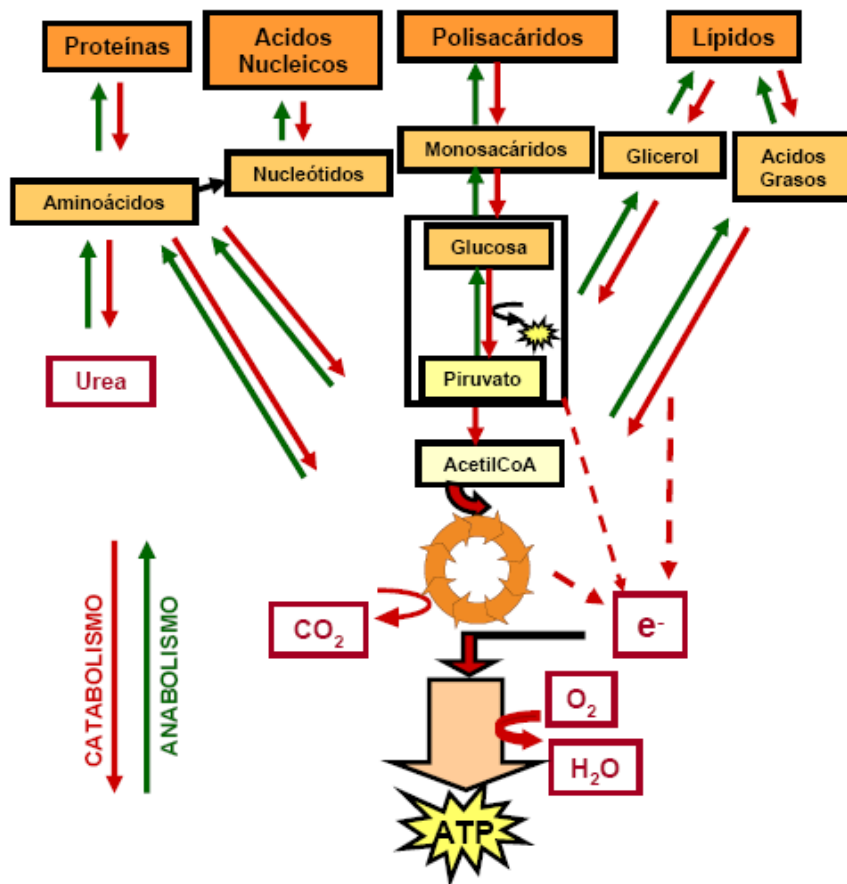


FIGURA 3.15- Esquema general de las vías metabólicas

(grupos.unican.es)

III.1.8.1 REQUISITOS METABÓLICOS

Desde el punto de vista termodinámico, los seres vivos son sistemas abiertos, pues intercambian energía y materia con el medio ambiente. Sin embargo, se encuentran muy lejos del comportamiento de los modelos de sistema abierto, que en termodinámica, absorben o ceden energía térmica al medio ambiente hasta alcanzar el equilibrio (ejemplo: “cuerpo negro”). Aún así, se puede decir que la observación de los sistemas biológicos muestra que son muy estables, pareciendo estar en equilibrio termodinámico, pero aislados del medio ambiente; a estos se les denomina **sistemas cerrados**.

Realizando un examen cuidadoso de un ser vivo, se demostraría que su estabilidad aparente, lejos del equilibrio termodinámico, es debida a que los seres vivos se encuentran en un estado dinámico, pero rigurosamente controlado, de

intercambio de energía y materia con el medio ambiente que se denomina **equilibrio de flujo de energía**.

Las células son “máquinas químicas”, ya que utilizan energía química para llevar a cabo los distintos tipos de trabajo que requieren para construirse a si mismas y mantener su elevada complejidad estructural y funcional (**Figura 3.16**). **La energía química es aquella contenida en los enlaces químicos** y los trabajos a realizar son diversos, tales como la biosíntesis, contracción muscular, transmisión nerviosa o transporte transmembranal.

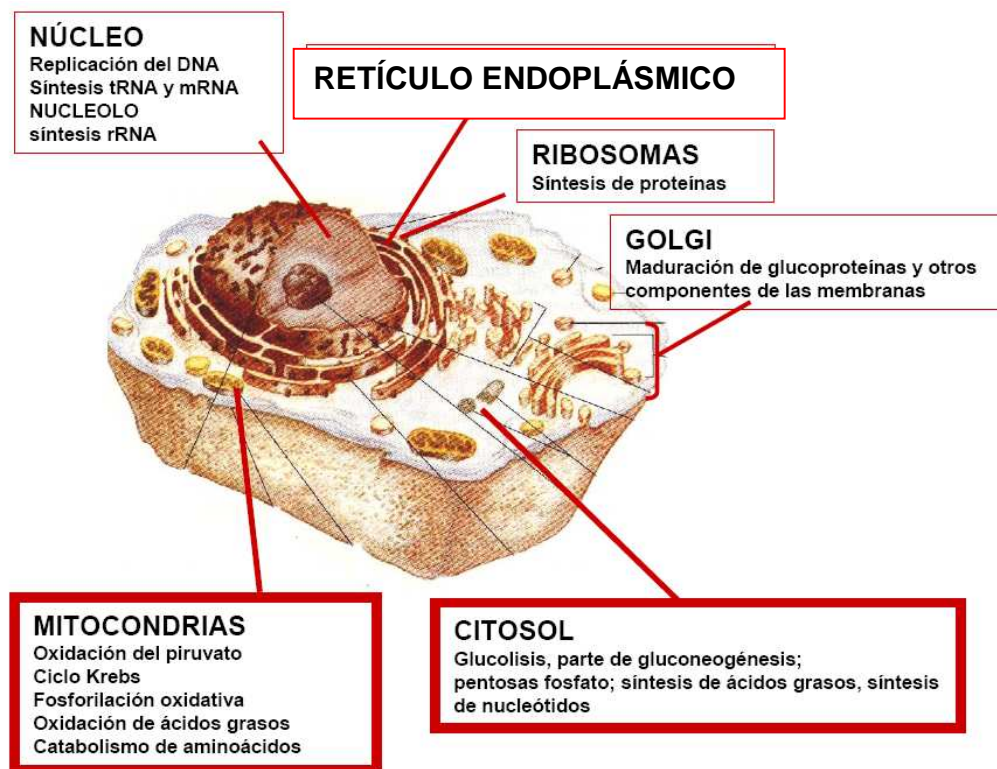


FIGURA 3.16- Organelos de la célula animal donde se llevan a cabo algunas actividades metabólicas *(grupos.unican.es)*

Es gracias al **metabolismo** que los organismos pueden extraer energía química de sus alimentos o de la luz. En este último caso, **las células funcionan como transductores de energía**, pues a través de la fotosíntesis convierten la

energía luminosa en energía química (ATP, NADPH y Glucosa), accesible a todos los seres vivos (**Figura 3.17**).

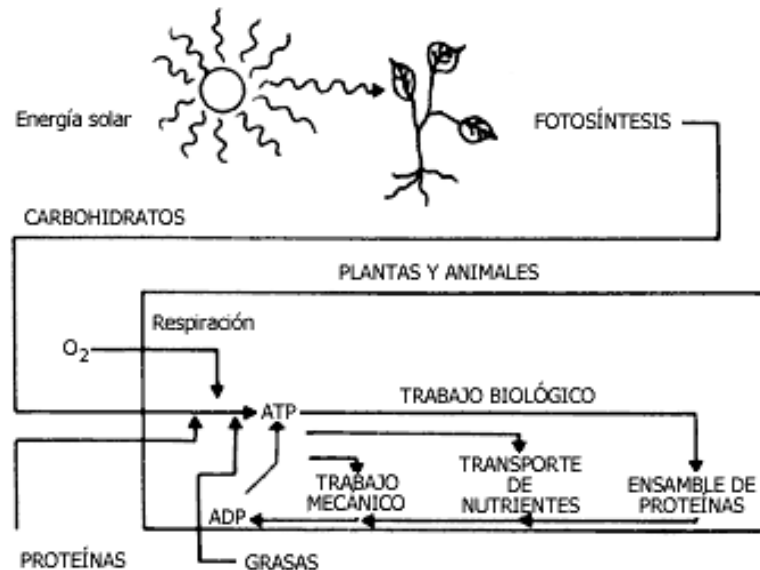


FIGURA 3.17- Flujo energético en los seres vivos

(omega.ilce.edu.mx)

III.1.8.2 MOLÉCULAS CON ALTO CONTENIDO ENERGÉTICO

En cuanto a las **reacciones energéticas**, éstas dependen de moléculas portadoras de energía, siendo la más común el **trifosfato de adenosina o ATP (Figura 3.18)**. Esta molécula es realmente un nucleótido que consta de una purina (adenina), un azúcar (ribosa), y tres grupos fosfato. Se forma a partir de difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (P_i), originando un enlace de alta energía que permite una interconversión en moléculas por su potencial alto para transferencia de grupos, que se traduce en 'el negativo de la energía libre de hidrólisis' (-ΔG°). Es por ello que si esta medida se incrementa en valores negativos, hay mayor tendencia de transferir donadores al agua, electrones u otros grupos. También es importante mencionar que el acoplamiento de reacciones exergónicas y endergónicas se da gracias a la participación de esta molécula como moneda de intercambio energético. La energía liberada cuando se hidroliza enzimáticamente el ATP (**Figura 3.19**), convirtiéndose en ADP y P_i, se utiliza para impulsar reacciones endergónicas (que requieren energía) de biosíntesis en cualquier parte de la célula. Su síntesis puede ocurrir en el citosol (glucólisis), en

la mitocondria (respiración celular) o en el cloroplasto (fotosíntesis), pero de estos procesos metabólicos se hablará con detalle más adelante.

Es entonces que se puede decir que las reacciones que suministran la energía necesaria para formar moléculas de ATP son las reacciones de oxidación. Justamente esta capacidad energética del ATP radica en su potencial de transferencia de 7.3 kcal/mol. El **potencial de transferencia** se puede definir como la energía libre que el compuesto es capaz de ceder a otra sustancia junto con el grupo transferido; esta energía es retenida en un enlace y se transfiere a otro compuesto al transferirle un grupo.

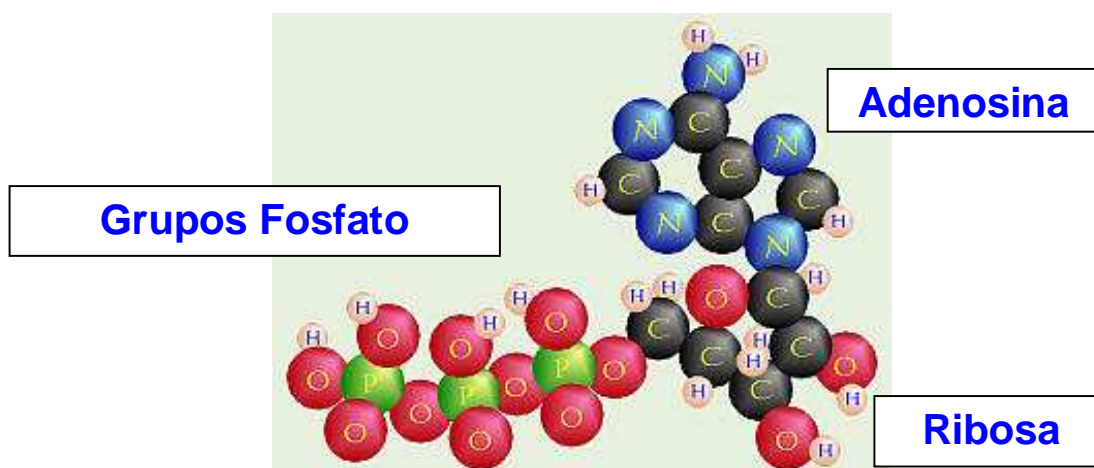
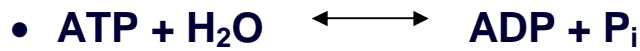


Figura 3.18- Molécula de ATP

(biology.clc.uc.edu)

El potencial del ATP varía en gran medida con el pH, la concentración de metales divalentes y la fuerza iónica, principalmente. Sin embargo, la molécula de ATP es cinéticamente estable a un pH de 7,0, debido a que su energía de activación es muy alta; su grupo fosfato se encuentra siempre en estado activo, lo que permite que ocurra su hidrólisis y, por tanto, el rompimiento del enlace altamente energético que mantiene unido a sus tres grupos fosfato.

La hidrólisis del ATP (**Figura 3.19**) se puede observar en la siguiente fórmula, donde se deben sumar los valores de ΔG° de las reacciones consecutivas debido a que la primera ruptura de la molécula de ATP se encuentra en equilibrio:



(fórmula de hidrólisis)

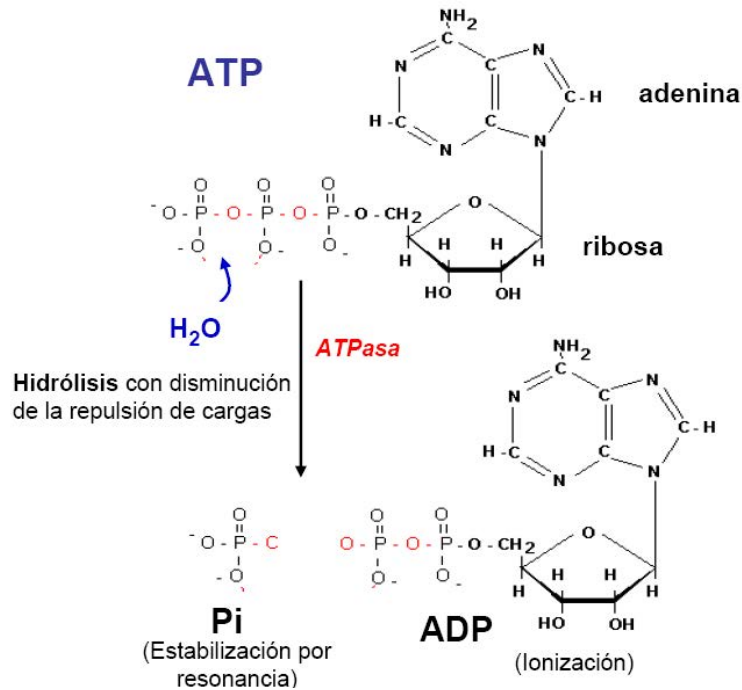


FIGURA 3.19 – Hidrólisis del ATP

(*grupos.unican.es*)

El ATP puede ser regenerado a través de diferentes procesos. Uno de ellos requiere del fosfoenolpiruvato, al cual se transfiere un grupo fosforilo de un compuesto de alta energía, al ADP; a este tipo de reacciones se les llama **fosforilaciones a nivel sustrato**. Otra vía se da a partir de la **fosforilación oxidativa** o de la **fotofosforilación**, en donde gracias a un gradiente de protones, el ADP puede ser transformado en ATP mediante una fosforilación a nivel sustrato o el metabolismo oxidativo. El ATP debe ser regenerado, porque se usa intensamente para suministrar energía a las reacciones acopladas que lo requieran. El ATP, tras su hidrólisis, libera una energía libre estándar que está entre los valores del 1,3-difosfoglicerato y de la glucosa 6-fosfato.

Existen otros nucleótidos trifosfatos además del ATP, estos son CTP, GTP y UTP, que cambian sólo en el nucleótido presente. Pero sólo el GTP puede considerarse transferidor de grupos fosfato. Estas moléculas están interconectadas por enzimas que las mantienen en el mismo nivel de fosforilación, aunque la especificidad enzimática las diversifica en vías metabólicas diferentes. Todas las moléculas energéticas liberan la energía que transportan mediante la ruptura de un solo enlace en su molécula. Por esta razón, al enlace que se rompe se le denomina **enlace rico en energía**.

Entre los **grupos fosforilados que tienen un valor energético** dependiente del ΔG° ; si su potencial es mayor al del ATP, entonces quiere decir que tenderán a perder su grupo fosfato, siempre y cuando haya un catalizador presente. La conservación y transferencia de la energía celular se lleva a cabo gracias a la transferencia de **grupos fosfato**. Los compuestos más ricos en energía (1,3- bifosfoglicerato y PEP [fosfoenolpiruvato]) ceden su energía al ATP, siendo esta la unidad energética que entrecruza catabolismo y anabolismo.

El consumo de ATP se realiza de diferentes maneras en las reacciones del metabolismo:

1. En las primeras etapas de la degradación de nutrientes (fase de activación), la hidrólisis de ATP puede estar acoplada enzimáticamente a la formación de **compuestos fosforilados (intermediarios activados)**.

2. Formación de **nucleósidos trifosfato (NTPs)** a partir de ATP (la cual es una molécula nucleósido difosfato [NDP]), en reacciones donde interviene la enzima *nucleósido difosfato cinasa*, importante en la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos que necesitan de nucleósidos trifosfatos diferentes al ATP.

3. Muchos de los procesos fisiológicos requieren de energía y dependen de la hidrólisis acoplada del ATP, por lo que generalmente son reacciones unidireccionales (irreversibles).

4. La ruptura ortofosfatolítica refiere a la formación de ADP y P_i a partir de la hidrólisis de ATP, mientras que la ruptura pirofosfatolítica refiere a la producción de AMP y PP_i , siendo que esta última da lugar a la hidrólisis de dos enlaces fosfato.

El hecho de que los enlaces fosfato contengan gran cantidad de energía se debe a que los dos grupos fosforilo son electrofílicos y compiten por los electrones del átomo del oxígeno. Además existen también repulsiones electrostáticas entre los grupos que contienen un fosfoanhídrido. El ATP contiene tres o cuatro cargas negativas cuyas repulsiones se reducen tras la hidrólisis.

TABLA 2- Compuestos ricos energéticamente

(web.usal.es)

COMPUESTO	$\Delta G^{0'}$ de Hidrólisis (kcal/mol)
Fosfoenol-piruvato	-14.8
Carbamil-fosfato	-12.3
Fosfocreatina	-10.3
ATP (-----> ADP + P _i)	-7.3
ADP (-----> AMP + P _i)	-7.3
AMP (-----> Adenosina + P _i)	-3.4
Glucosa-6-fosfato	-3.3
Glicerol-1-fosfato	-2.2

Dentro de los compuestos ricos energéticamente se encuentra el **fosfoenolpiruvato**, intermediario importante en la glucólisis, siendo el único compuesto en que su sustrato aceptor no es fosforilado directamente por ATP. Existen compuestos conocidos como **acilfosfatos** (anhídridos ácidos mixtos) que contienen un enlace anhídrido ácido que tras la hidrólisis libera energía; estos compuestos son el carbamil-fosfato y el 1,3-difosfoglicerato. Los **fosfoamidatos** contienen un enlace P-N que almacena grupos fosfato (ejemplo la fosfocreatina). Los **fosfodiésteres cíclicos** como el AMP cíclico y GMP cíclico, son ejemplos de compuestos energéticamente similares. Otro caso es el de los **tioésteres**, los glucósidos difosfatos, los ésteres especiales de oxígeno, algunos grupos metilo y los glucósidos difosfatos. También se tienen compuestos tales como los ésteres ordinarios que son compuestos escasos en energía. El enlace de N-P del fosfato de creatina, el fosfato del enol del fosfoenolpiruvato, las uniones fosfoanhídrido del

ATP y de PP_i , y el enlace del acilfosfato del aspartil fosfato, son enlaces de fosfato ricos en energía típicos, mientras que los fosfoésteres tales como la glucosa-6-fosfato y el glicerol fosfato son compuestos fosfatados típicos de baja energía. Por esto es comprensible que las reacciones de óxido-reducción estén asociadas a la transferencia de energía en la célula (**Figura 3.20**).

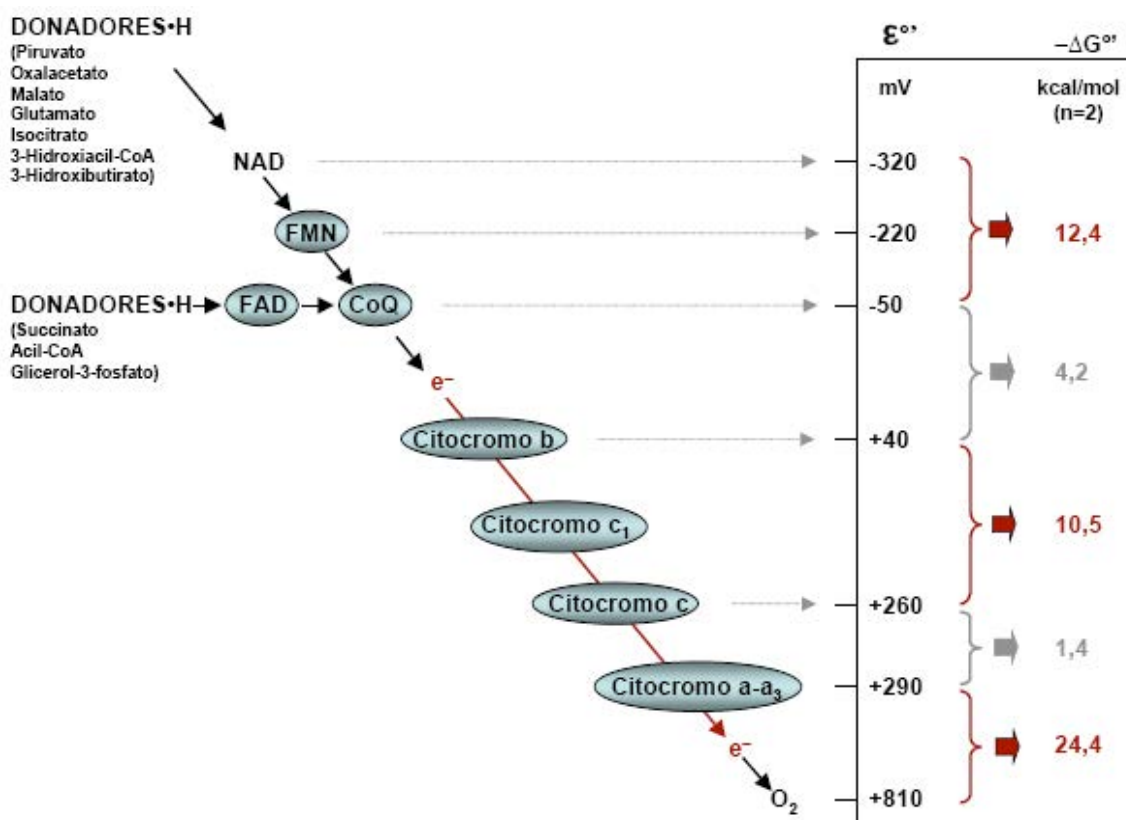


FIGURA 3.20- Potencial de transferencia de algunas moléculas intermediarias (www3.usal.es)

El **potencial de transferencia del grupo fosfato (Figura 3.21)**, indica la capacidad de esta molécula para desprenderse de una molécula de fosfato y generar energía. Sin embargo, el ATP se caracteriza por ser un intermediario común en las reacciones catalizadas por enzimas. Hay otras moléculas capaces

de ceder grupos fosfato y generar mayor o menor cantidad de energía tras su hidrólisis.

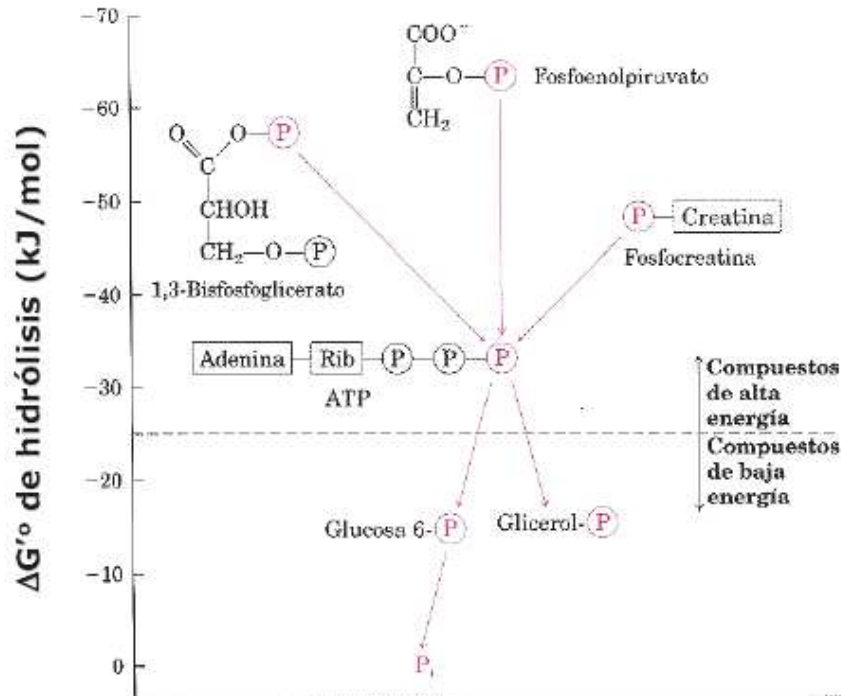
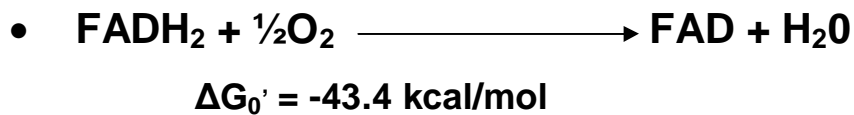


FIGURA 3.21- Relaciones entre moléculas energéticas (www2.uah.es)

Hay cierta relación entre el contenido de hidrógenos de una molécula y la cantidad de energía que se puede obtener de ella. **Cuanto mayor sea su contenido en hidrógeno, mayor será su contenido energético** y más energía se puede sacar de él. Cuanto más oxidada sea una sustancia, menos energía contiene. Existen, pues, algunas moléculas que facilitan la transferencia de energía en el metabolismo; es decir, funcionan como aceptores de átomos de hidrógeno liberados en las reacciones de deshidrogenación, y también funcionan como donadores de átomos de hidrógeno requeridos para las reacciones de hidrogenación. Es de esta manera, que durante el catabolismo de la glucosa son de gran importancia dos cofactores que participan en reacciones redox y que son un par de nucleótidos: **Nicotinamida adenín dinucleótido** (NAD^+ en su forma oxidada y $\text{NADH} + \text{H}^+$ cuando está reducido) y **nicotinamida adenín dinucleótido fosfato** (NADP^+). Tanto el NAD^+ como el NADP^+ aceptan dos electrones, pero un solo protón. También es importante el cofactor **FAD (flavina)**

adenina dinucleótido) capaz de transportar dos hidrógenos, siendo FAD en su forma oxidada y FADH₂ cuando está reducido. En general, estos dos compuestos sirven para equilibrar las reacciones de oxidación y reducción al absorber o aportar electrones. El NAD⁺ y FAD se utilizan en procesos respiratorios celulares, mientras que el NADP⁺ participa en procesos de biosíntesis.



Otros cofactores que facilitan la transferencia de electrones son la ubiquinona o coenzima Q y el grupo hemo en los citocromos, pero ya se hablará de ellos más adelante.

III.1.8.3 IMPORTANCIA DE LOS GLÚCIDOS EN EL METABOLISMO

Los **carbohidratos** constituyen la principal fuente de almacenamiento y obtención de energía, además de ser parte estructural de algunas moléculas; en procariontes sirven también como precursores de compuestos y actúan dentro del reconocimiento celular, al ser parte esencial de su pared. Es por ello que son los compuestos orgánicos más abundantes en la naturaleza. Contienen carbono, hidrógeno y oxígeno en mayores cantidades, junto a otros posibles elementos como azufre o nitrógeno. Su nombre deriva de su fórmula empírica C_n(H₂O)_n y reciben también el nombre de **glúcidos** o azúcares. Sin embargo, es importante aclarar que el término glúcido es realmente utilizado para los derivados de la glucosa, mientras que el término azúcar sólo debe utilizarse para referir a los monosacáridos (aldosas y cetosas) y a los oligosacáridos (disacáridos).

III.1.8.3.1 CLASIFICACIÓN DE LOS GLÚCIDOS

En cuanto a las unidades que conforman a los glúcidos, se puede establecer una clasificación general, que se presenta en la **Tabla 3**:

TABLA 3– Clasificación de glúcidos

Monosacáridos	$C_6H_{12}O_6$	Biosas Triosas Tetrosas Pentosas Hexosas
Oligosacáridos	$(C_6H_{10}O_5)_n$	Disacáridos Trisacáridos Tetrasacáridos
Polisacáridos	$n(2-12)$ $(C_6H_{10}O_5)_n$	De reserva Estructurales Gomas

Se puede dividir a los azúcares en tres grandes grupos:

- Monosacáridos:** Los monosacáridos o azúcares simples son los glúcidos más sencillos, pues en su estructura sólo se encuentran entre tres y siete carbonos y no pueden hidrolizarse en moléculas más pequeñas; sus cadenas carbonadas no contienen ramificaciones, que contienen carbonos unidos a grupos alcohol (-OH), a excepción de uno, que está unido a un átomo de oxígeno (C=O, grupo carbonilo). Dependiendo justamente de la orientación de este oxígeno se les puede dividir en (**Figura 3.22**): **Aldosas** (si el grupo carbonilo está en el extremo de la cadena se trata de un grupo aldehído [-CHO]) o **cetosas** (el carbono carbonílico está en el segundo carbono).

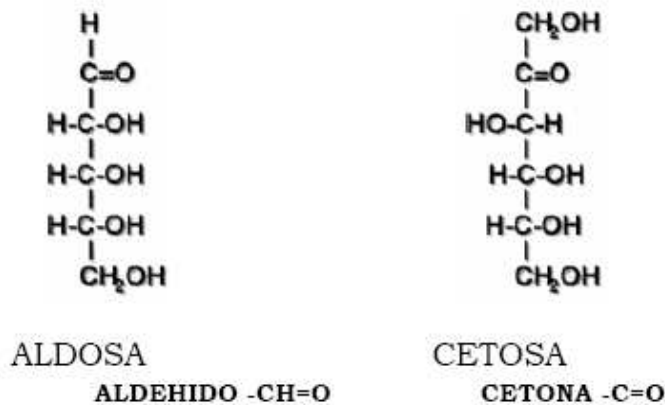


FIGURA 3.22– Estructura de aldosas y cetosas

(fcqb.uasnet.mx)

Los grupos aldehídos o cetonas pueden reaccionar con un hidroxilo de la misma molécula convirtiéndola en anillo (**Figura 3.23**); de esta manera, si las aldopentosas y las hexosas se disuelven en agua, el grupo carbonilo (-C=O) reacciona con el grupo hidroxilo (del C₄ en las aldopentosas o del C₅ en las hexosas), formándose un **hemiacetal** (reacción entre un alcohol y un aldehído) o un **hemiacetal** (reacción entre un alcohol y una cetona), con lo que la molécula adquiere esta forma cíclica.

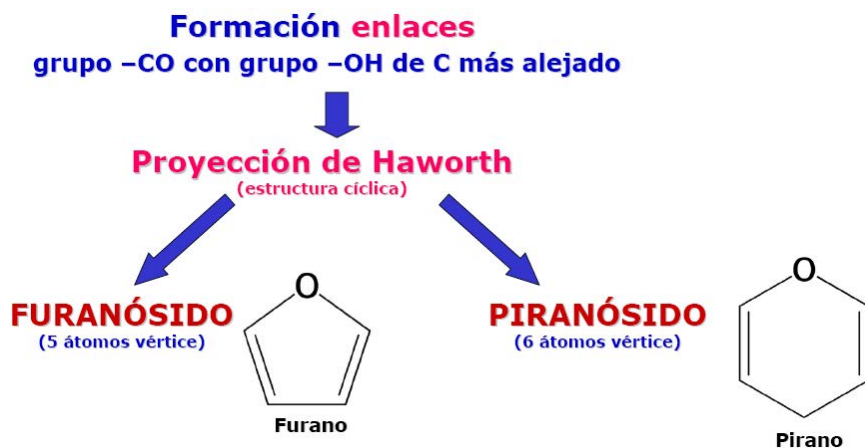


FIGURA 3.23- Formación cíclica de monosacáridos

(www2.uah.es)

Dependiendo del número de átomos de carbono, los monosacáridos se denominan **triosas**, **tetrosas**, **pentosas**, **hexosas** (**Figura 3.24**). La importancia de los monosacáridos radica en que se forman en la naturaleza tras la fijación del

CO₂ por organismos fotosintéticos, quienes actúan como 'productores' dentro de las cadenas tróficas. Algunos ejemplos de interés biológico son la maltosa, la lactosa y la sacarosa.

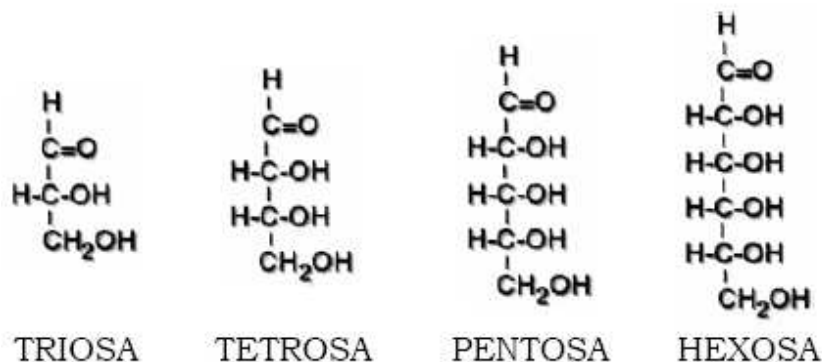


FIGURA 3.24– Tipos de monosacáridos

(fcqb.uasnet.mx:8100)

Cuando los compuestos poseen una misma fórmula estructural, pero difieren en su configuración espacial, se les llama **estereoisómeros**. El número de isómeros va a depender del número de átomos de carbono asimétricos, ya sea por su actividad óptica (el caso de *D* y *L* [Figura 3.25], o en las estructuras cíclicas piranosa y furanosa), por los **anómeros** (diastereoisómeros que difieren en la configuración del grupo carbonilo potencialmente libre, para alcanzar el equilibrio; predomina el anómero β por ser más estable que el α [Figura 3.26]), por los **epímeros** (isómeros que se diferencian por su configuración en un átomo de carbono, al cambiar la configuración quiral) o por el isomerismo aldosa-cetosa (es decir, por la fórmula estructural de la fructosa).



FIGURA 3.25- Actividad óptica en monosacáridos

(docencia.izt.uam.mx)

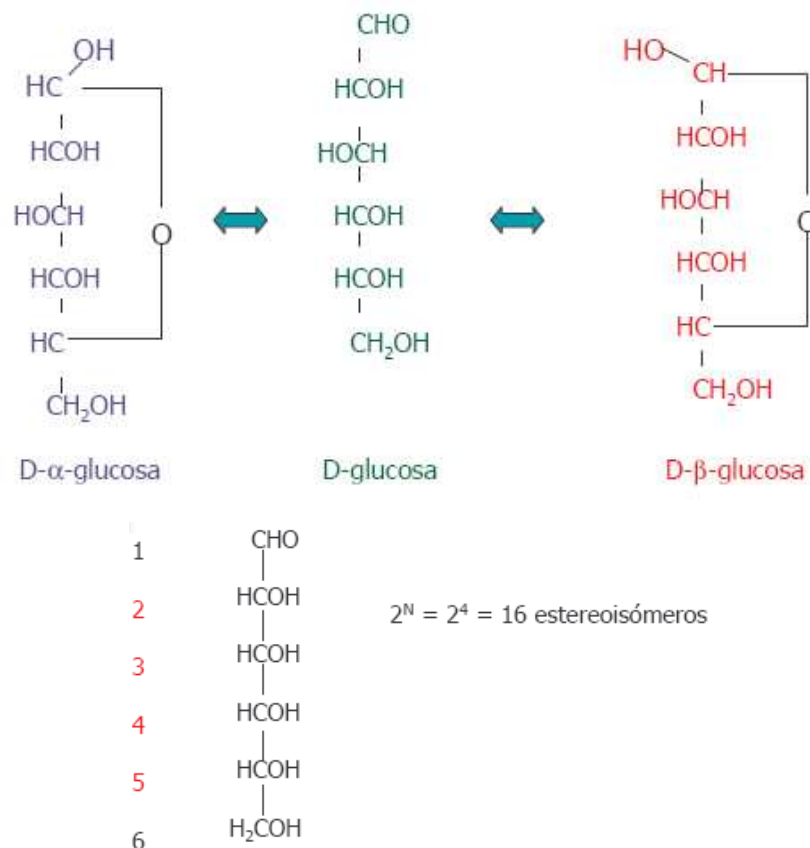


FIGURA 3.26– Anómeros en monosacáridos

(*docencia.izt.uam.mx*)

La *D*-glucosa adquiere importancia al saber que de ella derivan hexosas como la manosa y la galactosa. En cuanto a la glucosa, no sólo es el monosacárido más extendido dentro de la naturaleza, sino que incluso puede existir en tres formas; se presenta en estructura lineal o en anillo, ya sea como **glucopiranososa** (6 miembros) o como **glucofuranosa** (5 miembros). Mientras la glucosa se presenta normalmente de forma independiente dentro de los organismos, la manosa y la galactosa forman parte de polisacáridos u oligosacáridos, respectivamente.

Los monosacáridos pueden derivar en:

- **Glucósidos**- Compuestos formados por un monosacárido o su residuo y el grupo hidroxilo de otro compuesto que no es monosacárido. Poseen un enlace glucosídico o acetal.

- **Ácidos de azúcares-** Compuestos formados por la oxidación de aldosas del C₁, C₆ o ambas, que dan ácidos carboxílicos. Tienen a formar ésteres o lactosas. Ejemplo son los ácidos aldónicos, ácido urónico, ácido aldárico, y el ácido ascórbico.
- **Desoxiazúcares-** Compuestos derivados de monosacáridos donde el grupo hidroxilo es reemplazado por un átomo de hidrógeno. Un ejemplo de importancia es la desoxirribosa.
- **Aminoazúcares-** Compuestos donde el grupo hidroxilo sobre algún carbono del anillo piranosico es reemplazado por un grupo amino. Entre estos se hallan la *D*-glucosamina y la *N*-acetilglucosamina.

b) **Oligosacáridos:** Son polímeros de monosacáridos con un número de unidades monoméricas entre 3-6, y se producen tras la hidrólisis de algunos monosacáridos. Estos glúcidos pueden tener sus estructuras unidas a proteínas o a lípidos, para formar glucoproteínas o glucolípidos. Entre los oligosacáridos simples destacan los **disacáridos**, que se forman por dos monosacáridos unidos covalentemente por un enlace O-glucosídico, mono o dicarbonílico (**Figura 3.27**).

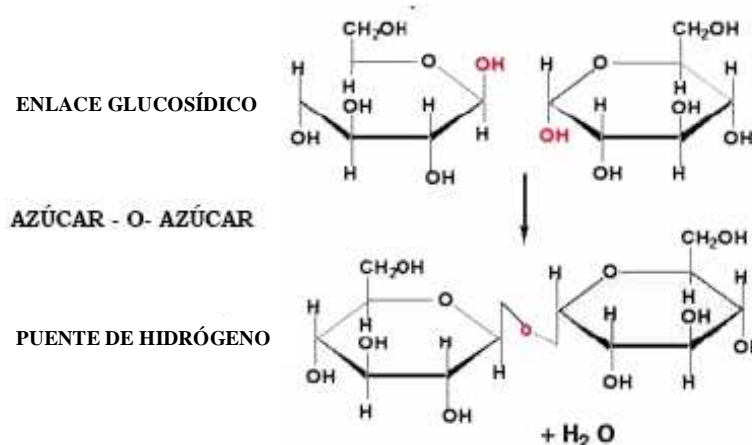


FIGURA 3.27– Formación de disacáridos

(fcqb.uasnet.mx:8100)

Además, este enlace glucosídico en los **disacáridos** puede ser α o β en función del -OH hemiacetal (**Figura 3.28**). También se pueden formar a través de

los carbonos anoméricos de ambos monosacáridos. A este grupo pertenecen los polihidroxialdehídos o cetonas, cuya conformación es más estable (ejemplo es la molécula de la glucosa que alcanza mayor estabilidad con una conformación β). Son componentes de las glucoproteínas, membranas celulares y líquidos corporales. Por lo que se refiere a los disacáridos de importancia para la Biología, destacan la lactosa, la maltosa y la sacarosa.

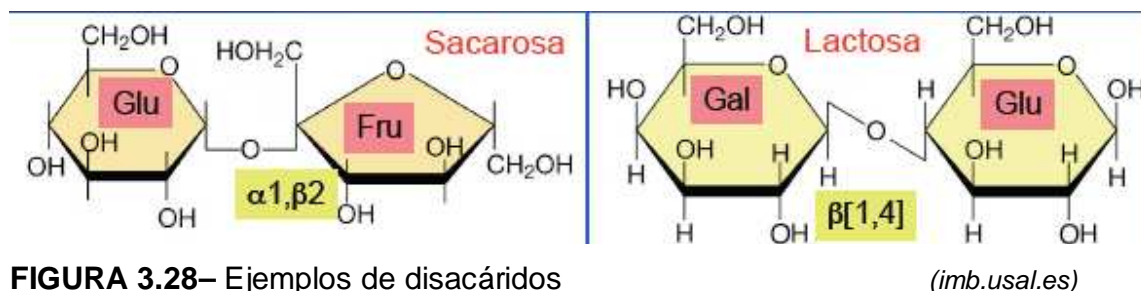


FIGURA 3.28– Ejemplos de disacáridos

(imb.usal.es)

Las **glucoproteínas** presentan estructuras glucosídicas que contribuyen a la estabilidad y plegado de las proteínas a las que se unen. Es gracias a las estructuras de hidratos de carbono que estas proteínas adquieren mayor solubilidad en agua. Ahora bien, los residuos de azúcar de las glucoproteínas pueden estar unidos a dos tipos de residuos de aminoácidos: Cuando se trata de una serina o treonina que se une al grupo hidroxilo del azúcar entonces se refiere como una *O*-glucoproteínas; si este grupo hidroxilo se une al grupo amida de la asparagina se dice que se trata de una *N*-glucoproteína. Estas moléculas participan también en el reconocimiento celular cuando están presentes en la superficie de la membrana plasmática.

Los **mucopolisacáridos** son compuestos de cadenas complejas, tienen gran cantidad de aminoazúcares y ácidos urónicos; se encuentran unidos covalentemente a una proteína. Son conocidos también como glucosaminoglucanos. Hay siete tipos de mucopolisacáridos y difieren en su composición, enlace glucosídico, en la cantidad y en la posición de los sustituyentes sulfato: Ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfatos de queratán, heparina, sulfato de heparina y sulfato de dermatán.

c) **Polisacáridos:** Son polímeros compuestos por monómeros repetidos y se conocen como **carbohidratos complejos** (Figura 3.29). Pueden descomponerse en polisacáridos más pequeños, así como en disacáridos o monosacáridos, mediante hidrólisis. Ejemplos son el **almidón** (contiene amilasa y amilopectina), la **celulosa** (conformada por cadenas lineales unidas por enlaces β -1,4-glucosídicos), en el caso de plantas, o el **glucógeno** (compuesto por cadenas lineales de amilopectina con ramificaciones de gran peso molecular), en el caso de los animales. Sus estructuras, al ser altamente ramificadas, estos azúcares poseen un alto peso molecular. Se les ha dividido a su vez en **homopolisacáridos** (formados por la repetición de un monosacárido) y en **heteropolisacáridos** (formados por la repetición ordenada de un disacárido formado por dos monosacáridos distintos).

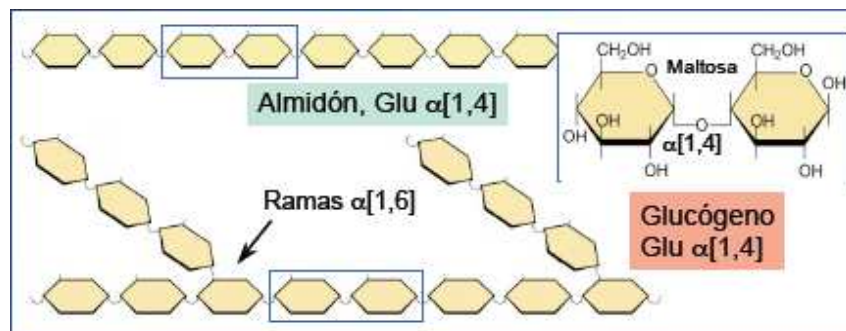


FIGURA 3.29– Ejemplos de polisacáridos

(imb.usal.es)

Otros heterósidos (polisacáridos conformados por azúcares diferentes) son los ácidos de azúcares (ácidos aldónicos, ácidos urónicos y ácidos aldáricos, vitamina C y ácido ascórbico, ácido *D*-glucónico), desoxiazúcares (desoxirribosa, *L*-fucosa, 2-desoxiglucosa) y aminoazúcares (*D*-glucosamina, *D*-galactosamina y *D*-manosamina, *N*-acetilglucosamina, ácidos siálicos).

iii.1.8.4 LA ENERGÍA A LO TRAVÉS DE LOS SERES VIVOS

Por lo que se refiere a las fuentes de carbono utilizadas como medio de energía, hay dos tipos de células (**Figura 3.30**):

- **Autótrofos**- Utilizan dióxido de carbono y son capaces de producir sus propios nutrientes a partir de H_2O , CO_2 , NH_3 y H_2S .
- **Heterótrofos**- Requieren de una fuente de compuestos de carbono complejos, glucosa, por ejemplo, y obtienen su energía mediante la oxidación de compuestos orgánicos

Para llevar a cabo las reacciones de **oxidorreducción** los organismos obtienen oxígeno de la atmósfera o en su ausencia, algunos pueden utilizar aceptores de electrones alternos:

- **Aerobios**- Utilizan el oxígeno para oxidar sus nutrientes y viven en presencia de él
- **Anaerobios**- Catabolizan sus nutrientes sin necesidad de oxígeno y viven en ausencia de él.
- **Anaerobios obligados**- El oxígeno les es tóxico y utilizan otros aceptores.
- **Anaerobios facultativos**- Prefieren al oxígeno como aceptor de electrones, pero en su ausencia usan otros aceptores.

Ahora bien, los organismos también se pueden clasificar por el medio que utilizan como fuente de energía:

- **Fotótrofos**- Emplean la luz
- **Quimiótrofos**- Mediante reacciones de oxidorreducción obtienen energía
- **Quimiolitótrofos**- Utilizan compuestos inorgánicos como donadores de electrones. Ejemplos: el hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, amoníaco o azufre
- **Quimioorganótrofos**- Utilizan moléculas orgánicas como donadores de electrones. Ejemplo: glucosa

De acuerdo a su nutrición, los organismos se pueden clasificar de la siguiente manera (**Tabla 4**):

TABLA 4- Nutrición de organismos

Tipo de organismos	Fuente de carbono	Fuente de energía	Donador de electrones	Ejemplos
Fotoautótrofos	Dióxido de carbono	Luz	H ₂ O, H ₂ S, azufre, compuestos inorgánicos	Plantas verdes, algas y bacterias fotosintéticas
Fotoheterótrofos	Compuestos orgánicos	Luz	Compuestos orgánicos	Bacterias púrpura no dependientes de azufre
Quimioautótrofos	Dióxido de carbono	Reacciones de oxido-reducción	Compuestos inorgánicos como: H ₂ , H ₂ S, NH ₄ ⁺ , Fe ₂ ⁺	Bacterias dependientes de azufre y fierro
Quimioheterótrofos	Compuestos orgánicos	Reacciones de oxido-reducción	Compuestos orgánicos	Animales, bacterias y hongos

En cuanto a la **transferencia energética** entre los organismos **autótrofos** y los **heterótrofos (Figura 3.22)**, cabe señalar que las bacterias fotosintéticas, las algas y las plantas verdes se han colocado en la base de las cadenas tróficas, debido a que de ellas dependen los organismos heterótrofos que pueden ser ya sea consumidores primarios (herbívoros) o secundarios (carnívoros). Los organismos heterótrofos necesitan obtener su fuente de carbono de compuestos orgánicos ya formados y los organismos autótrofos son los únicos capaces de producirlos.

En resumen, se puede decir que los organismos vivos son interdependientes en relación a sus nutrientes, pues unos dependen de los desechos de otros; a este fenómeno se le conoce como **sintropía**.

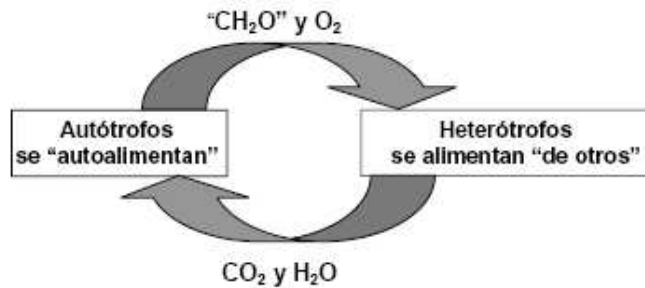


FIGURA 3.30- Relación entre metabolismo autótrofo y heterótrofo
(mit.ocw.universia.net)

III.1.8.5 PRINCIPALES FUNCIONES DEL METABOLISMO

Así, para concluir, se pueden enumerar cuatro funciones principales del metabolismo:

1. Obtención de energía a partir de reacciones químicas que involucran procesos de oxidorreducción
2. Conversión de nutrientes en elementos más simples para la obtención de energía
3. Síntesis de biomoléculas simples, macromoléculas y otros componentes celulares, para los continuos procesos celulares que sustentan la vida
4. Coordinación de procesos de degradación y de biosíntesis, mediante cierto control que mantiene en equilibrio dichos procesos

III.1.9 RUTAS METABÓLICAS

III.1.9.1 INTERMEDIARIOS METABÓLICOS

III.1.9.1.1 ACETIL CoA

Resulta importante el compuesto **acetil coenzima A**, pues representa un punto en común de varias vías catabólicas, al ser **intermediario** en la degradación de toda clase de biomoléculas endógenas o provenientes de los alimentos.

Así, sus destinos pueden ser muy variados (**Figura 3.31**):

- El acetil-CoA entra en el ciclo de Krebs donde se oxida hasta CO_2 y H_2O . Siendo el acetil-CoA el producto terminal común en la degradación de

azúcares, aminoácidos y lípidos; también, es el alimentador principal del ciclo de Krebs.

- El acetil-CoA se usa como precursor en la síntesis de ácidos grasos que, posteriormente, se usarán en la síntesis de triacil-glicéridos y fosfolípidos de la membrana.
- El acetil-CoA también es precursor en la síntesis de colesterol.
- El acetil-CoA puede derivar de los aminoácidos cetogénicos, participando también en la formación de cuerpos cetónicos en condiciones especiales del metabolismo. Estos cuerpos cetónicos se usarán como sustratos energéticos.
- En algunos casos, se podrá utilizar para sintetizar carbohidratos (como en semillas donde ocurre el ciclo del glioxilato).

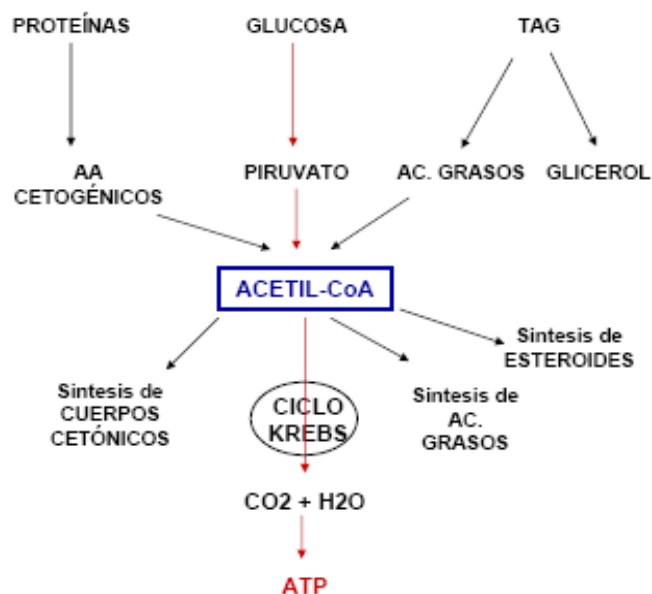


FIGURA 3.31 – Papel del Acetil-CoA como punto de intersección del metabolismo intermediario *(grupos.unican.es)*

La estructura del acetil-CoA está formada por un grupo acetilo, de dos carbonos unidos de manera covalente por un enlace tioéster a la **Coenzima A**. El enlace tioéster es un enlace de alta energía, suficiente para llevar a cabo la

transferencia del grupo acetilo a otras moléculas (ejemplo: La formación de citrato a partir de acetil-CoA y oxalocetato).

III.1.9.1.2 PIRUVATO

Otro punto de intersección lo representa el piruvato, el cual sirve como punto común dentro de algunas rutas catabólicas, derivando de la glucosa-6-fosfato, del lactato y de la alanina (**Figura 3.32**). Así, se puede reducir al piruvato a partir de NADH y la lactato deshidrogenasa para formar NAD^+ y lactato; o bien, conectar al metabolismo de los aminoácidos y de los azúcares por el proceso de transaminación, donde hay una interconversión entre la alanina y el piruvato; o una tercera vía sería a través de su carboxilación a oxalacetato en el interior de la mitocondria, con lo que se puede sintetizar glucosa a partir de piruvato; un cuarto camino lleva a este intermediario a sufrir una descarboxilación oxidativa para producir acetil-CoA.

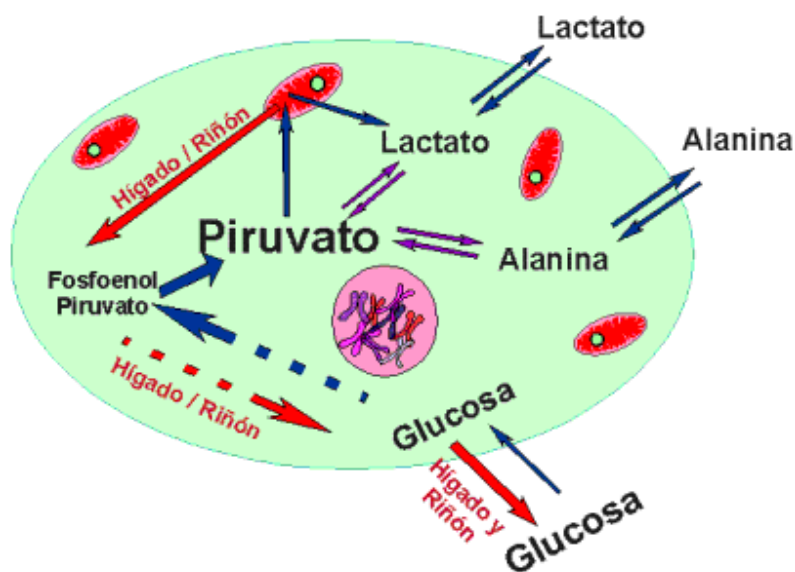


FIGURA 3.32- Piruvato como intermediario

(www.lab314.com)

III.1.9.1.3 GLUCOSA-6-FOSFATO

Este intermediario puede utilizarse para la síntesis de glucógeno, degradarse vía piruvato o convertirse en ribosa-5-fosfato en la vía colateral de las pentosas fosfato. Sin embargo, cuando se requiere energía, la glucosa-6-fosfato

se degrada por la vía glucolítica. En la vía de las pentosas fosfato también se produce NADPH, necesario para la biosíntesis reductora, principalmente de ácidos grasos. La glucosa-6-fosfato se obtiene mediante la fosforilación de la glucosa libre y, también, por la vía gluconeogénica a partir de piruvato y aminoácidos glucogénicos (**Figura 3.33**).

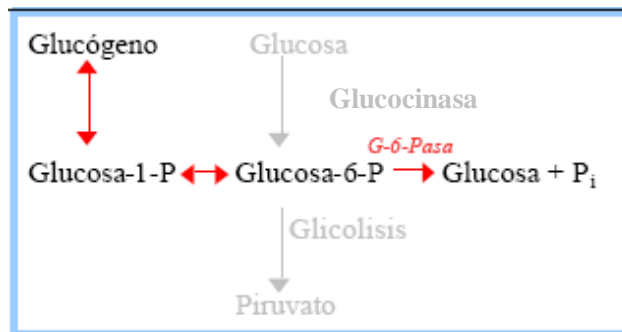


FIGURA 3.33- Vías de la glucosa-6-fosfato

(bioweb.uv.es)

III.1.9.2 RUTAS CATABÓLICAS

III.1.9.2.1 GLUCÓLISIS

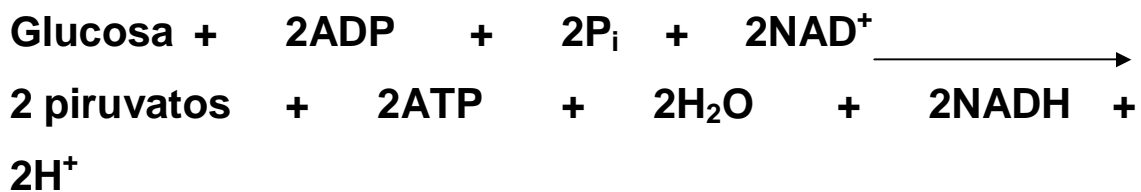
La **glucólisis** trata de la **degradación de la molécula de la glucosa**. El término original sería glicólisis, cuyas raíces son griegas: *Glycos*: azúcar, y *lysis*: ruptura, pero hay que considerar que bajo condiciones normales, la glucosa es el azúcar que mayormente es degradado por el metabolismo y, por tanto, la adopción del término *glucólisis*. La glucosa no sólo es una excelente fuente de energía, sino que incluso es un versátil precursor de varios metabolitos presentes en vías biosintéticas.

Pero no todos los organismos acceden directamente a la glucosa; por ejemplo, los organismos fotosintéticos deben reducir antes el CO₂ atmosférico a triosas y entonces, transformar estas en glucosa. Es de esta manera que la glucólisis se caracteriza porque se puede dar en presencia o en ausencia de O₂. En condiciones aeróbicas, el piruvato obtenido a partir de la oxidación de la glucosa, se transformará en CO₂ y agua, al pasar por el ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa. Ahora bien, en condiciones anaeróbicas, este piruvato

puede transformarse en lactato (como en el músculo) o en etanol y CO₂ (como en las levaduras).

La oxidación de la glucosa comienza con la **glucólisis** o **vía glucolítica de Embden-Meyerhoff** y ocurre en el **citósol**, tanto en células eucariontes como procariontes, por lo que se considera un fenómeno metabólico universal. Las enzimas participantes en la glucólisis se hallan en el citósol y, al parecer, no forman asociaciones entre sí o, en algún caso, dependen débilmente de alguna estructura celular.

La reacción general se aprecia en la siguiente ecuación:



Sin embargo, esta ecuación no muestra la complejidad del proceso, pues a lo largo de reacciones sucesivas donde intervienen 9 o hasta 11 diferentes enzimas, la molécula de glucosa se va oxidando hasta transformarse en 2 moléculas de piruvato, que pasarán posteriormente a la cadena respiratoria de la célula para formar ATP. Para que esto ocurra, se requiere de la adición de grupos fosforilo a la glucosa, la transformación de intermediarios fosforilados en moléculas de transferencia de grupos fosfato y el acoplamiento químico de las reacciones de esta vía, para sintetizar ATP a partir de ADP y P_i.

Sus objetivos fisiológicos radican en el **rompimiento de azúcares** (principalmente glucosa) para obtener la energía necesaria para que las células lleven a cabo sus funciones. Así, permite almacenar energía en forma de ATP y NADH, a partir de la formación de 2 piruvatos, que pueden ser transformados en acetil-CoA, dependiendo de la presencia de O₂.

El acetil-CoA ingresa al ciclo de Krebs para su oxidación completa y entonces dar CO₂ y H₂O. Con esto, pueden darse más reacciones metabólicas y, por ende, obtenerse más energía y otras moléculas de importancia para el organismo. Un ejemplo es el ácido láctico, que se produce vía reacciones

glucolíticas anaeróbicas y que puede servir como fuente adicional de combustible metabólico, o bien, se puede tomar el ejemplo de las levaduras, que llevan a cabo fermentaciones de gran utilidad para el hombre. Antes de estudiar el esquema general de la glucólisis, sería importante dar un vistazo general a lo que ocurre tras dicho proceso, pues en si, esta ruta metabólica da pie para que ocurran otras (**Figura 3.34**):

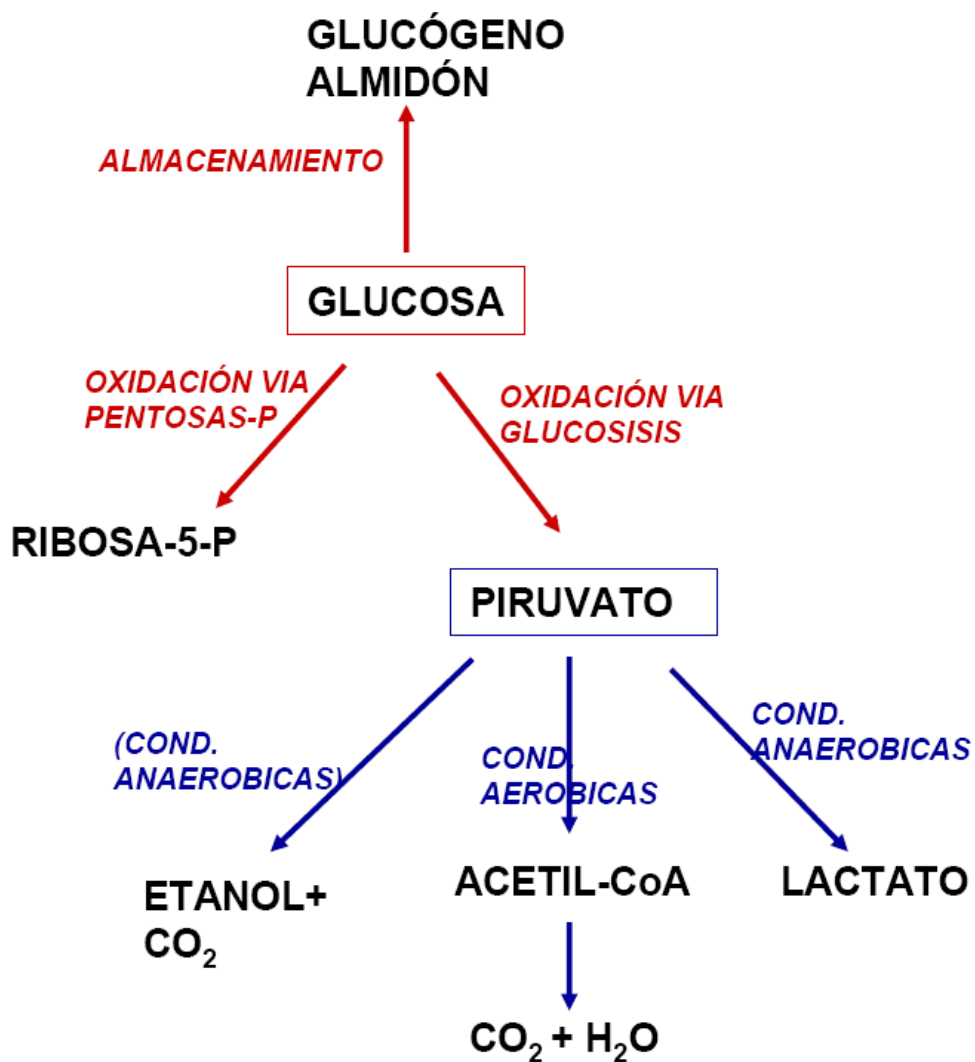
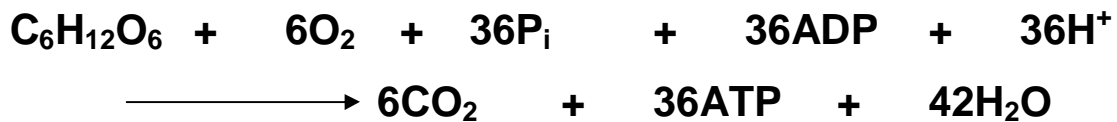


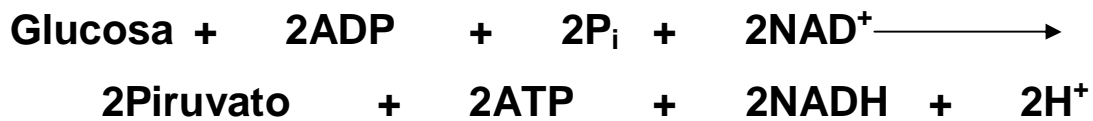
FIGURA 3.34- Vías de degradación de glucosa

(*grupos.unican.es*)

Cabe resaltar que se requiere de dos moléculas de ATP para fosforilar a la glucosa antes de generar ATP. Si se completa la **oxidación aeróbica** de la glucosa se sintetizarán 36 moléculas de ATP:



Así, esta vía puede ser resumida de la siguiente manera:



La vía glucolítica se divide en dos fases, de acuerdo a las moléculas que intervienen en cada reacción (**Figura 3.35**):

- **FASE I**- La glucosa es fosforilada y partida para dar dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato (requiere de la inversión de dos moléculas de ATP).
- **FASE II**- Las dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato se convierten en piruvato, produciéndose 4 ATPs.

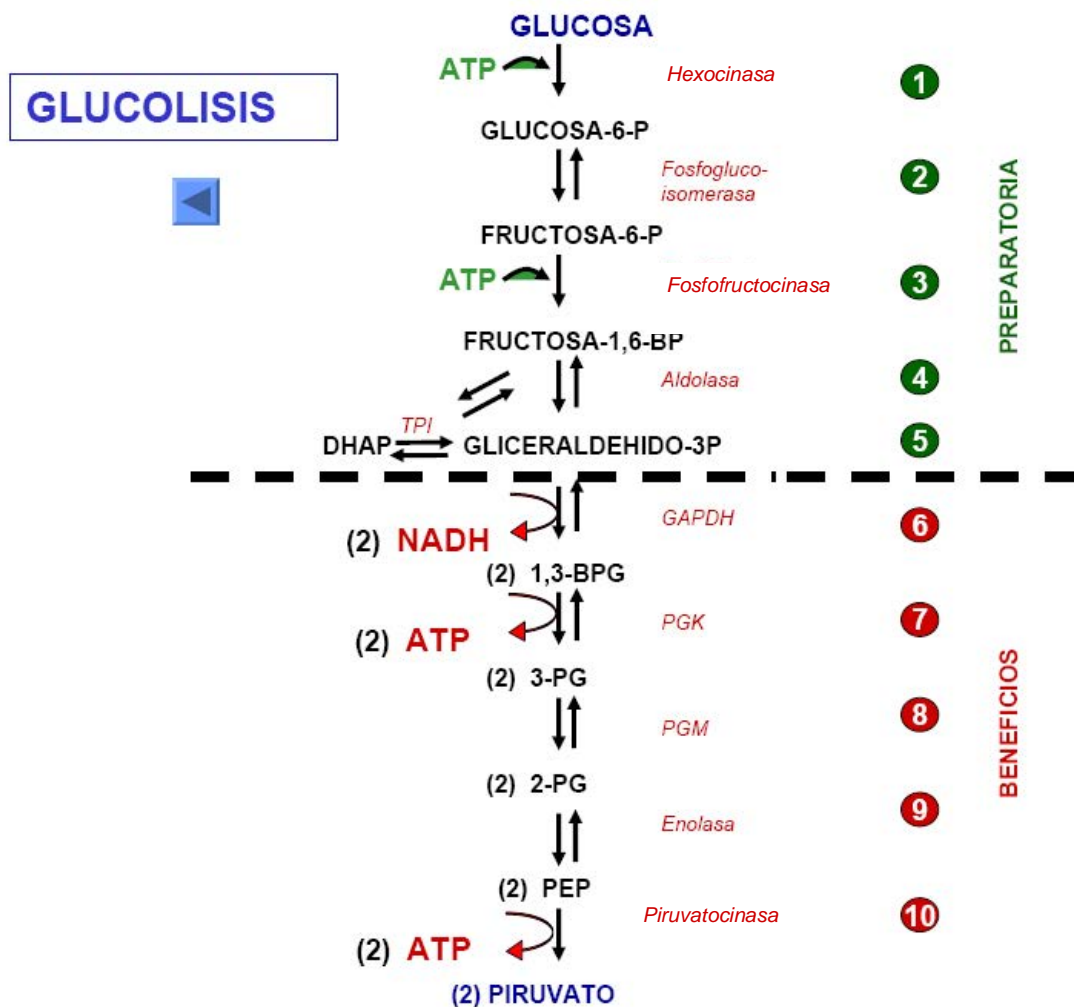


FIGURA 3.35– Esquema general de la glucólisis

(grupos.unican.es)

La mayoría de los pasos de la ruta son reversibles, aunque los catalizados por las enzimas **hexocinasa**, **fosfofructocinasa** y **piruvato cinasa**, son irreversibles.

Es importante resaltar que el NAD^+ es el aceptor de electrones durante la glucólisis. Por ello, el NADH formado durante el proceso debe ser continuamente reoxidado para mantener el suministro de NAD^+ .

Las reacciones dentro de la glucólisis se explican a continuación:

- I. **Hexocinasa:** La primera reacción de la glucólisis trata de la transferencia de un grupo fosfato del ATP a la glucosa, formándose **glucosa-6-fosfato** por la hexocinasa (**Figura 3.28**). La hexocinasa es una enzima

relativamente inespecífica presente en todas las células y cataliza la fosforilación de las hexosas. Sólo en el hígado se encuentra una enzima específica para la glucosa, que es la **glucocinasa**. Hexocinasa y glucocinasa son enzimas diferentes que catalizan la misma reacción y por tanto son **isoenzimas**. Actúan en diferentes tejidos y su mayor diferencia es su distante afinidad (K_m) por la glucosa, lo que explica las diferencias fisiológicas de los tejidos que tienen una u otra. Así, funciona después de haber ingerido alimentos, cuando la glucosa aumenta notablemente su concentración en el torrente sanguíneo (glucemia). El hígado y su glucocinasa son responsables de recoger los excesos de glucosa en sangre y, por tanto, regulan la glucemia. La función reguladora de la glucemia por el hígado se logra debido a las características cinéticas de la glucocinasa, cuya K_m elevada (**Figura 3.36**) sólo le permite funcionar cuando la glucemia es alta y, entonces, recoge los excesos de glucosa, fosforilándolas, mientras la glucosa-6-fosfato formada se usa para sintetizar glucógeno, que se ha de depositar en el hígado como reserva de glucosa. Cuando la glucemia es baja (ayuno, por ejemplo), el hígado no puede utilizar la glucosa sanguínea debido a la baja afinidad de la glucocinasa (ie. $K_m = 5-12\text{mM}$) por la glucosa. Entonces, los tejidos periféricos que poseen hexocinasa (principalmente cerebro y músculo) tienen preferencia para utilizar a la glucosa como fuente de energía, gracias a que la hexocinasa tiene una alta afinidad por la glucosa ($K_m = 100\mu\text{M}$). En suma, cerebro, músculo y otros tejidos periféricos con hexocinasa, tienen preferencia en la utilización de la glucosa circulante, gracias a que esta enzima es cuando menos, 50 veces más afín por la glucosa en comparación con la glucocinasa del hígado. La importancia fisiológica de la glucocinasa y el hígado es que actúan para remover el exceso de glucosa circulante (glucemia alta) que ocurre, por ejemplo, después de comer (glucemia posprandial). La hexocinasa es inhibida por la GLUCOSA-6-FOSFATO

(el producto de la reacción que cataliza) y la glucocinasa es inhibida por la FRUCTOSA-6-FOSFATO.

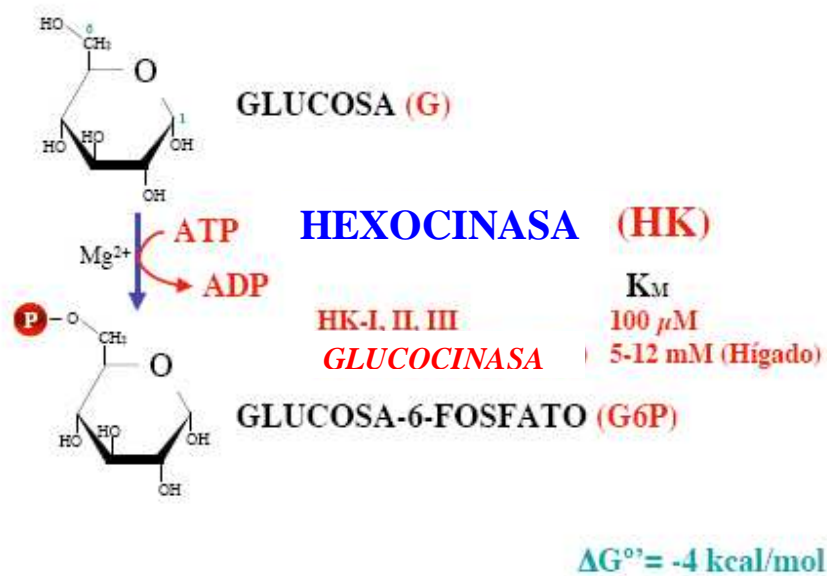
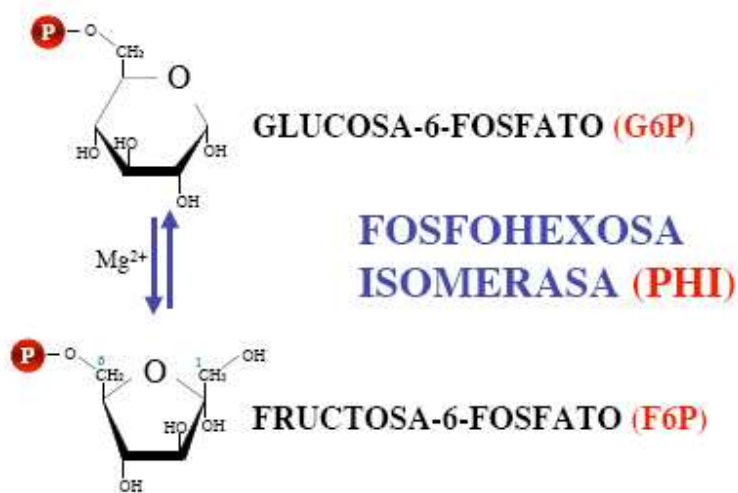


FIGURA 3.36– Moléculas involucradas en reacción I de glucólisis (www3.usal.es)

II. **Fosfoglucosa isomerasa**: La segunda reacción trata de la conversión de la glucosa-6-fosfato por la fosfoglucosa isomerasa en **fructosa-6-fosfato (Figura 3.37)**, mediante una catálisis ácido-base. En si, esta reacción isomeriza una aldosa en una cetosa, lo que en medios carentes de enzimas, puede llevar a la producción de manosa por la racemización del segundo carbono de la glucosa. La fosfoglucosa isomerasa presenta una absoluta estereoespecificidad por el sustrato y requiere de Mg^{2+} para su actividad. Esta reacción es reversible.



$$\Delta G^{\circ} = -0.4 \text{ kcal/mol}$$

FIGURA 3.37– Moléculas involucradas en reacción II de glucólisis (www3.usal.es)

III. **Fosfofructocinasa**: En la tercera reacción, la fosfofructocinasa se fosforila a la fructosa-6-fosfato para formar **fructosa-1,6-bifosfato** o fructosa-1,6-difosfato (**Figura 3.38**); la enzima de esta reacción es alostérica, por lo que **es la principal reguladora de la glucólisis**, ya que controla una reacción que influye directamente en la velocidad de la vía. Es por ello que en algunos organismos la fosfofructocinasa es estimulada alostéricamente por compuestos de ‘baja energía’, tales como el NAD^+ y el AMP, y es inhibida por moléculas de ‘alta energía’ como el ATP, o bien, por saturación de intermediarios posteriores como el citrato en el ciclo de Krebs. La reacción es similar a la ocurrida con la hexocinasa. Sin embargo, existen dos tipos de esta enzima, la primera (PFK1) cataliza la reacción como antes se ha explicado, y la PFK2 que interviene en la formación de fructosa-2,6-difosfato, siendo la molécula que estimula a la fosfofructocinasa-1 (PFK-1) e inhibe a la fructosa difosfatasa (FDAasa), actuando como enzima reguladora del flujo glucolítico; ella misma es regulada a través de reacciones de fosforilación.

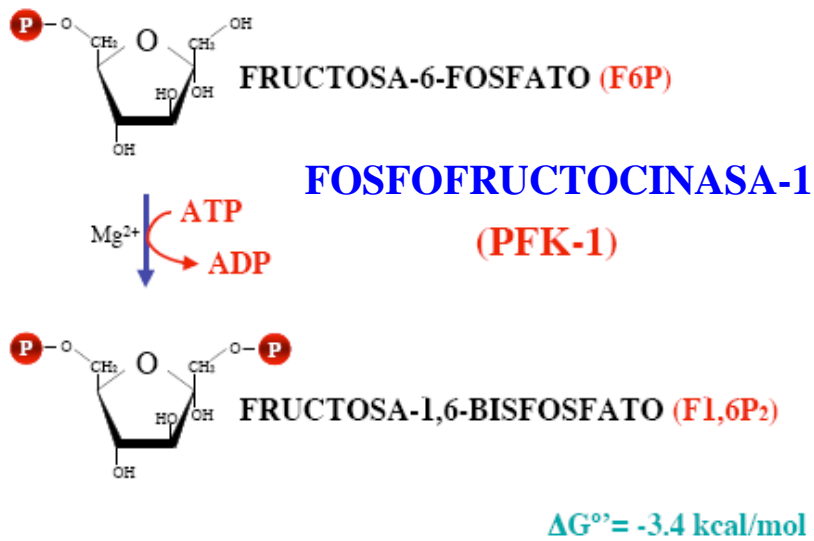


FIGURA 3.38– Moléculas involucradas en reacción III de glucólisis (www3.usal.es)

IV. **Aldolasa**: La cuarta reacción incluye a una aldolasa que cataliza el rompimiento de la fructosa-1,6-bifosfato en dos triosas: El **gliceraldehído-3-fosfato** y la dihidroxiacetona fosfato (**Figura 3.39**). La reacción general conlleva una rotura aldólica que requiere de la presencia de un carbonilo.

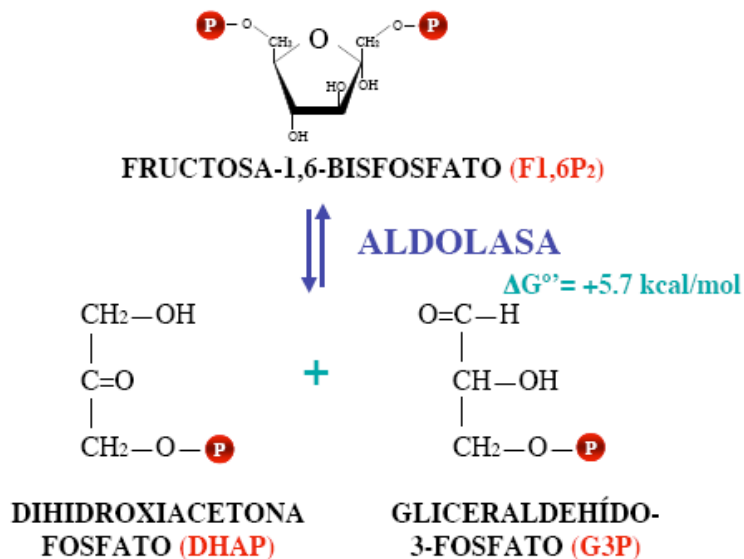


FIGURA 3.39 – Moléculas involucradas en reacción IV de glucólisis (www3.usal.es)

V. **Triosa fosfato isomerasa:** Esta enzima cataliza la conversión de la dihidroxiacetona-fosfato a **gliceraldehído-3-fosfato (Figura 3.40)**. La dihidroxiacetona-fosfato no tiene salida metabólica y así, toda se convierte en gliceraldehído-3-fosfato para continuar la glucólisis. Esta representa la última reacción de la primera etapa de la glucólisis.

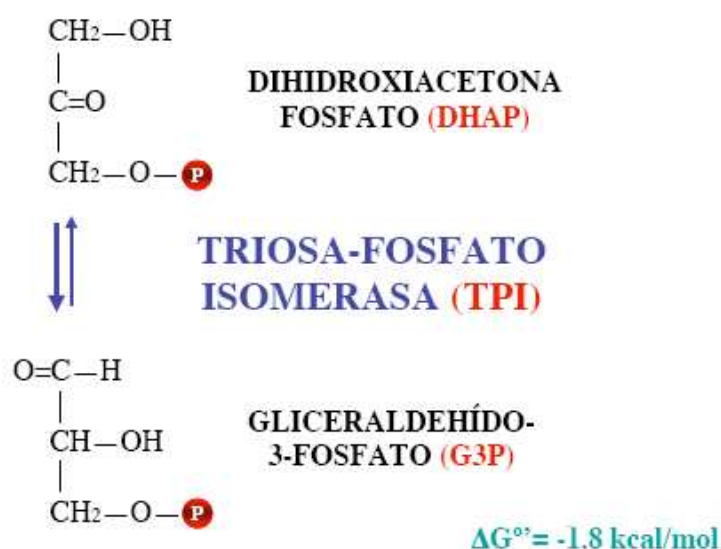


FIGURA 3.40– Moléculas involucradas en reacción V de glucólisis (www3.usal.es)

NOTA: Hay que tomar en cuenta que a partir de la siguiente reacción se estarán metabolizando dos triosas-fosfato (gliceraldehído-3-fosfato) y, por tanto, todos los componentes de cada reacción se multiplican por dos.

VI. **Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa:** En la reacción seis (**Figura 3.41**) ocurre la oxidación del aldehído; la energía liberada se utiliza para la fosforilación del intermediario oxidado (ácido), produciéndose el **acil fosfato 1,3-bisfosfoglicerato, que es un éster fosfórico de alta energía** (en la posición C₁). Durante la oxidación, un NAD⁺ actúa como aceptor de electrones para formar **NADH**, cuya reoxidación se estudiará más adelante.



FIGURA 3.41– Moléculas involucradas en reacción VI de glucólisis (www3.usal.es)

- VII. **Fosfoglicerato cinasa:** En la reacción siete, se produce **3-fosfoglicerato y un ATP (Figura 3.42)**. Aquí ocurre una **fosforilación a nivel de sustrato**, en donde el fosfato de alta energía en la posición C₁ es transferido al ADP para formar un ATP y 3-fosfoglicerato.



FIGURA 3.42– Moléculas involucradas en reacción VII de glucólisis (www3.usal.es)

- VIII. **Fosfoglicerato mutasa:** En la octava reacción, el metabolito resultante de la reacción anterior es transformado por la fosfoglicerato mutasa, que

transfiere al grupo fosforilo de su sitio activo al sustrato, formando un intermediario 2,3-bifosfato (2,3-bifosfoglicerato o 2,3BPG). A continuación, el intermediario bifosforilado regresa el fosforilo de la posición C₃, a la enzima para formar **2- fosfoglicerato (Figura 3.43)**. Ocasionalmente, el 2,3BPG se disocia de la enzima, dejándola en forma inactiva. Ahora bien, el intermediario disociado 2,3BPG tiene un papel muy importante, pues se une a la hemoglobina para dar su comportamiento alostérico en la unión con el oxígeno, comportamiento que conlleva a la correcta fisiología de la hemoglobina como molécula que acarrea oxígeno entre los pulmones y los tejidos en mamíferos. Sin 2,3BPG, la hemoglobina se uniría al oxígeno, pero no se lo cedería a los tejidos; por lo que la velocidad de la glucólisis afecta también la capacidad de los eritrocitos para transportar oxígeno. A más glucólisis, habrá más 2,3BPG libre que se unirá a la hemoglobina, aumentando su eficiencia como transportador de oxígeno.



FIGURA 3.43– Moléculas involucradas en reacción VIII de glucólisis (www3.usal.es)

- IX. **Enolasa:** En la reacción número nueve, el 2-fosfoglicerato se deshidrata para formar **fosfoenolpiruvato (Figura 3.44)**, reacción a cargo de la

enolasa, que extrae una molécula de H₂O del sustrato para generar un compuesto enol. El enol formado, fosfoenol piruvato o PEP, se caracteriza por su alto contenido energético en el enlace fosfato. La enolasa es inhibida por fluoruro, en presencia de fosfato, porque se forma un fluorofosfato que probablemente secuestra al Mg²⁺ de la enzima, indispensable para la reacción.

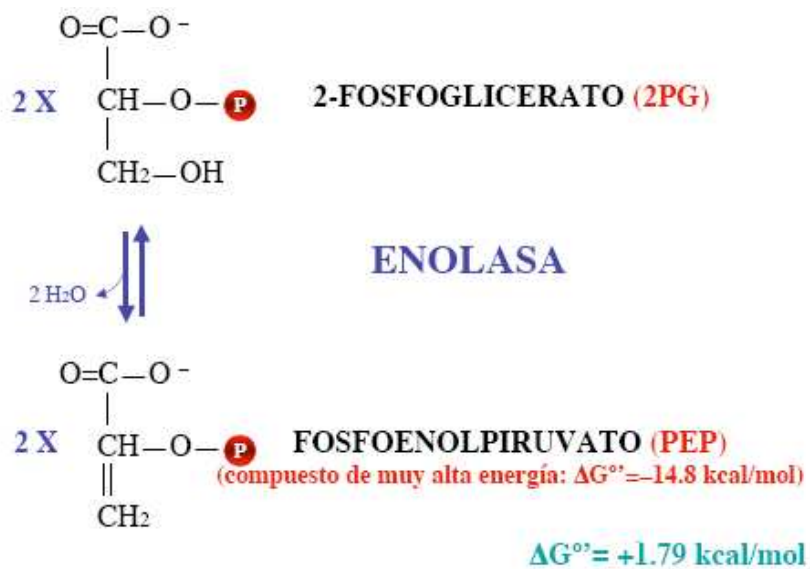


FIGURA 3.44– Moléculas involucradas en reacción IX de glucólisis (www3.usal.es)

- X. **Piruvato cinasa**: En la última reacción ocurre la síntesis de ATP para formar **piruvato** a partir de la acción de la piruvato cinasa sobre el fosfoenolpiruvato (**Figura 3.45**). En si, lo que hace esta enzima es transferir el fosforilo de alta energía del PEP (fosfoenolpiruvato) al ADP para formar ATP y piruvato. Debido a que en esta reacción es muy exergónica e irreversible.



FIGURA 3.45– Moléculas involucradas en reacción X de glucólisis (www3.usal.es)

El **ácido pirúvico** es el producto terminal de la glucólisis y puede seguir varios caminos metabólicos, dependiendo de las condiciones de la célula.

La enzima más importante en la glucólisis es la **fosfofructocinasa (PFK1)**, pues es reguladora al intervenir en una reacción fisiológicamente irreversible; mientras que la **glucosa-6-fosfato** representa un punto de ramificación metabólica, ya que puede ser convertida en glucógeno, pentosas fosfatos o piruvato. Como se comentó antes, la actividad de la PFK1 se ve controlada por los niveles de ATP, la cantidad de citrato, la fructosa-2,6-difosfato y el AMP, que son sus reguladores alostéricos positivos o activadores. Otros puntos de regulación resultan ser la **hexocinasa** y la **piruvato cinasa**.

A continuación se presenta una figura donde aparecen estos moduladores, junto con otras moléculas que intervienen en la inhibición de estas enzimas (**Figura 3.46**):

REGULACIÓN DE LA GLUCOLISIS

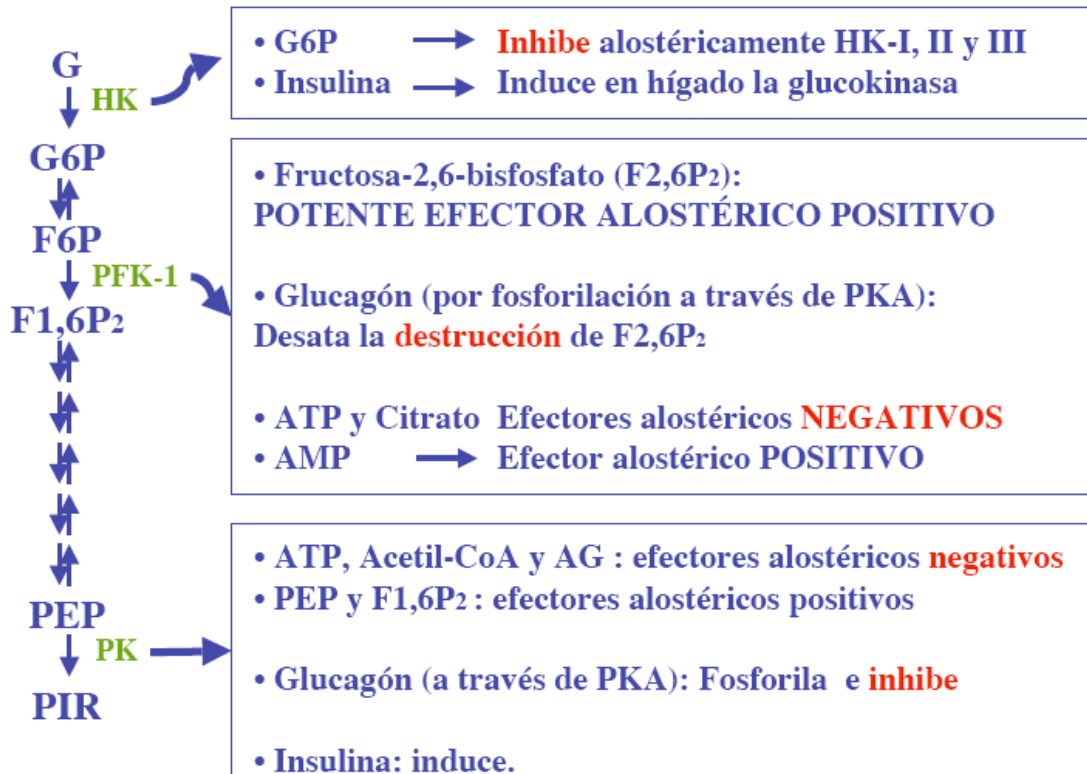


FIGURA 3.46 – Regulación de la glucólisis

(www3.usal.es)

Así, se observa que **de una molécula de glucosa se obtienen dos moléculas de ácido pirúvico y cuatro moléculas de ATP**. Dado que en la primera fase se invierten 2 ATPs en la activación de la glucosa y de la fructosa-6-fosfato, con lo que el rendimiento neto son **2 moléculas de ATP y 2 moléculas de NADH (Figura 3.47)**. La energía total acumulada en 2 ATP es 14.6 kcal/mol.

$$\begin{array}{rcl}
 2 \text{ ATP} & = & 2 \text{ ATP} \\
 2 \text{ NADH (x3)} & = & 6 \text{ ATP} \\
 \hline
 & & \mathbf{8 \text{ ATP}}
 \end{array}$$

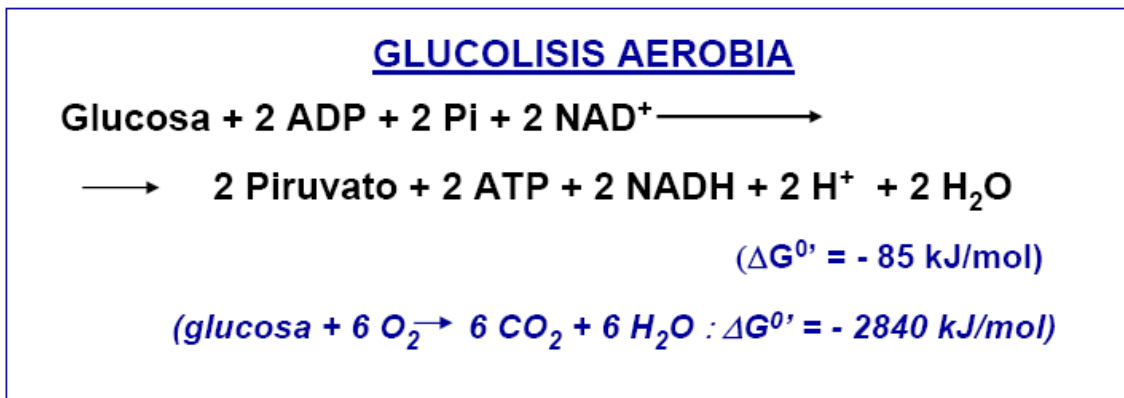


FIGURA 3.47– Balance energético de la glucólisis por vía aerobia (*grupos.unican.es*)

III.1.9.2.2 GLUCÓLISIS ANAEROBIA (FERMENTACIONES)

Ahora bien, manteniendo las condiciones aeróbicas, el NAD^+ es reciclado por las células en NADH , a través de la enzima GAPDH, que posteriormente pasa del citosol a la mitocondria para sufrir una nueva oxidación.

Sin embargo, en ausencia de O_2 , el NAD^+ es recuperado por la **reducción del piruvato (Figura 3.48)**, representando una extensión de la vía glucolítica. En condiciones anaerobias son las **fermentaciones** por las cuales se puede producir ATP. Estas reacciones implican oxidaciones parciales donde la misma sustancia aceptora de electrones actúa también como dador de electrones.

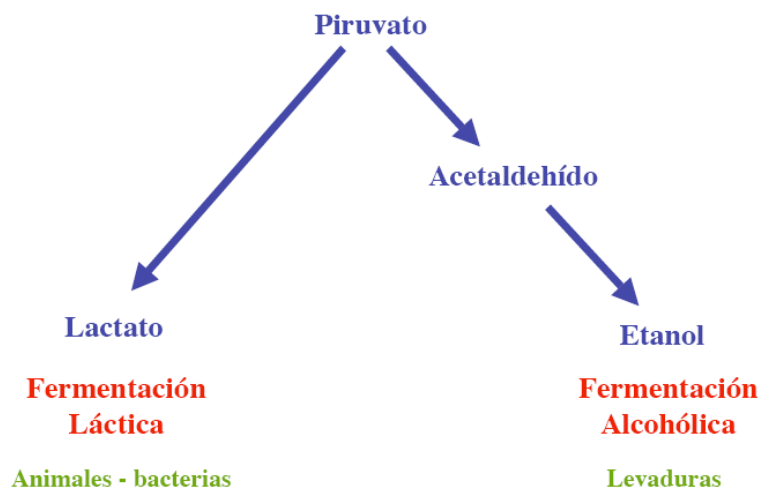


FIGURA 3.48- Destino del ácido pirúvico

(*www3.usal.es*)

Aunque los procesos de fermentación anaeróbica son energéticamente más pobres que la fosforilación oxidativa, la velocidad de producción de ATP puede ser más rápida en la fermentación que en la fosforilación oxidativa.

III.1.9.2.2.1 FERMENTACIÓN LÁCTICA

La **fermentación láctica (Figura 3.49)** es de gran importancia, pues ocurre en el músculo, cuando hay altos requerimientos de ATP (ejercicio) y se ha consumido el O_2 , por lo que es muchas veces clasificada como la reacción 11 de la glucólisis. También ocurre en muchas bacterias (lácticas) y en algunos protozoarios, por lo que incluso tiene cierta relevancia industrial (producción de lácteos acidificados). En esta reacción participa la **lactato deshidrogenasa**, que cataliza la oxidación del NADH por el piruvato para dar **NAD⁺ y lactato**; parte de este lactato es exportado al torrente sanguíneo para que en el hígado se sintetice de nuevo glucosa. Justamente, este proceso tiene como fin el regenerar al dinucleótido adenina nicotinamina (NAD⁺) necesario para la glucólisis, permitiendo que continúe la producción de ATP; en células musculares bien oxigenadas, es usado directamente para completar el ciclo de Krebs y degradar a la glucosa a través del ciclo de Cori. Al final, se obtienen dos moléculas de ácido láctico como producto final, teniendo un rendimiento energético de 2 ATPs por molécula de glucosa.

Esta reacción es reversible. Para que ocurra, debe ingresar primero el NADH, seguido por el piruvato; tras el paso catalítico (reacción de oxidorreducción) se libera lactato y NAD⁺.

El lactato es producido constantemente por el metabolismo, pero cuando su concentración es muy alta, es posible que pueda contribuir a un efecto ácido (**acidosis**), a causa de la fuerte diferencia de iones en el medio, con lo que se altera el pH en el tejido. Su eliminación depende de transportadores monocarboxilatos, concentración de LDH y de la capacidad oxidativa en los tejidos.

Cabe resaltar que los mamíferos cuentan con 5 isoenzimas de la LDH que participan en esta reacción.

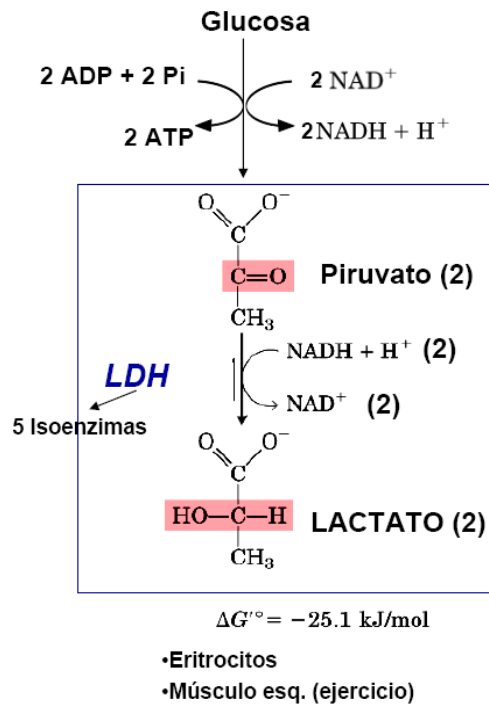
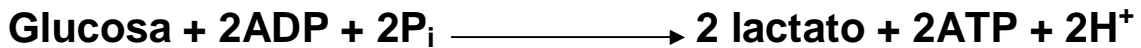


FIGURA 3.49– Esquema general de la fermentación láctica (grupos.unican.es)

La reacción resumida de la fermentación homoláctica es:



Existen diferentes tipos de células y tejidos que utilizan básicamente la fermentación homoláctica para la obtención del ATP como, por ejemplo, los eritrocitos, que carecen de mitocondrias, o la córnea, la lente y regiones de la retina, la médula del riñón, los testículos y los leucocitos.

III.1.9.2.2 FERMENTACIÓN ALCOHÓLICA

La fermentación alcohólica es el **proceso anaerobio** que realizan las levaduras, otros hongos y algunas bacterias. Para que esta reacción inicie, los organismos deben incorporar el ácido pirúvico, que es transformado en alcohol etílico o etanol y CO_2 , para la continua recuperación del NAD^+ . Este tipo de respiración es ampliamente aprovechado por la industria, la cual utiliza

principalmente levaduras para la producción de vino, cerveza, pan y muchos otros alimentos, a partir de la liberación del etanol o del dióxido de carbono.

Para el inicio de este proceso debe ocurrir antes la **descarboxilación del piruvato**, que se da por acción de la **piruvato descarboxilasa**, compuesta por pirofosfato de tiamina (TPP) (conocido como anillo de tiazolio), que constituye la parte activa de la molécula. Esta reacción conlleva una descarboxilación simple y es irreversible. Así, la acción de esta enzima da como productos acetaldehído y CO₂. Para que esto ocurra, acetaldehído es reducido a etanol por el NADH, gracias a la acción de la enzima **alcohol deshidrogenasa**, la cual sólo facilita una reacción redox (el acetaldehído es reducido por adición de 2 electrones y 2 protones aportados por el NADH). **(Figura 3.50)**



FIGURA 3.50– Esquema general de la fermentación alcohólica (www3.usal.es)

La reacción resumida de la fermentación alcohólica es:



Existen muchos otros procesos de fermentación que dependen de la naturaleza de la molécula que actúe como aceptor de electrones, pero al ser la

fermentación láctica y la alcohólica las de mayor relevancia, habrá sólo que tener en mente algunos otros ejemplos de este proceso:

- La **fermentación heteroláctica** produce otras moléculas, además de las del ácido láctico. Este proceso lo llevan a cabo bacterias del grupo láctico pertenecientes a los géneros *Leuconostoc* y *Lactobacillus*. Es importante en la fabricación de alimentos fermentados como el 'sauerkraut'.
- Por la **fermentación ácido-mixta** se excreta etanol y ácidos, como el acético, el láctico, el succínico o el fórmico, y se lleva a cabo en las enterobacterias. Industrialmente se utiliza para la producción de H₂.
- Por la **fermentación del ácido propiónico** se transforman azúcares y lactato en acetato, CO₂ y ácido propiónico como productos finales. Esta fermentación la realizan bacterias presentes en el rumen de herbívoros, pero industrialmente se utiliza para la producción de queso suizo.
- Por otra parte, la **fermentación butanodiólica** produce acetoína, la cual es reducida a 2,3-butanodiol, además de etanol. Es una variante de la fermentación del ácido propiónico.
- La **fermentación del butanol** es llevada a cabo por bacterias del género *Clostridium*, que producen compuestos orgánicos disolventes de gran importancia industrial como la acetona.

Así, habrá que resaltar el hecho de que las fermentaciones generan muy poca energía si se comparan con la respiración, ya que a partir de una molécula de glucosa, sólo **se obtienen 2 moléculas de ATP**, mientras que en la respiración se producen 38 moléculas de ATP, a partir de una molécula de glucosa. Esto resulta por la oxidación del NADH₂, que no ingresa en la cadena respiratoria, sino que cede sus electrones a compuestos orgánicos con poco poder oxidante, diferentes al oxígeno.

III.1.9.2.3 CICLO DE KREBS

El **ciclo de Krebs** es la vía terminal y común para la oxidación en condiciones aeróbicas de carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos. Es por ello que se le considera **anfibólica**, pues opera tanto catabólica como anabólicamente. Se lleva a cabo en la mitocondria de células eucariotes o en el citoplasma de células procariotas. También se le llama **ciclo del ácido cítrico** o **ciclo de los ácidos tricarboxílicos**.

Esta vía abarca un conjunto de reacciones que van encaminadas a **oxidar a la molécula de acetil-CoA a partir del ácido pirúvico entrante**, en dos moléculas de CO₂. La oxidación de acetil-CoA produce coenzimas reducidas: NADH y FADH₂, que mas adelante serán oxidadas por la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa para producir cantidades considerables de ATP y de GTP por fosforilación a nivel de sustrato (se reducen 4 coenzimas 3 NAD⁺ a 3 NADH y 1 FAD a 1 FADH₂, con lo que se genera un GTP a partir de GDP y P_i, el GTP equivale energéticamente a un ATP). Cabe destacar que muchos de los intermediarios metabólicos que participan en esta vía son precursores de otras rutas anabólicas. También dirige el exceso de energía y a muchos intermediarios hacia la síntesis de ácidos grasos. Algunos de sus intermediarios metabólicos regulan de forma directa o indirecta (alostérica) a otros sistemas enzimáticos.

Ahora bien, de manera general se puede resumir a esta vía como una ruta donde un **sistema multienzimático funciona como aceptor de los grupos acetilo del acetil-CoA como combustible**, degradándolo hasta CO₂ y átomos de hidrógeno (NADH y FADH₂), para que estos sean conducidos hasta el O₂, que se reduce para formar H₂O (en la cadena de transporte de electrones). Para ello, consta de ocho reacciones enzimáticas, que se acomplan en algunos casos a la cadena de transporte de electrones para producir la mayor parte de la energía para la célula, a través de 3 moléculas de NADH, una de FADH₂ y una de GTP (**Figura 3.51**).

De esta manera, su balance general queda expresado en la siguiente ecuación:

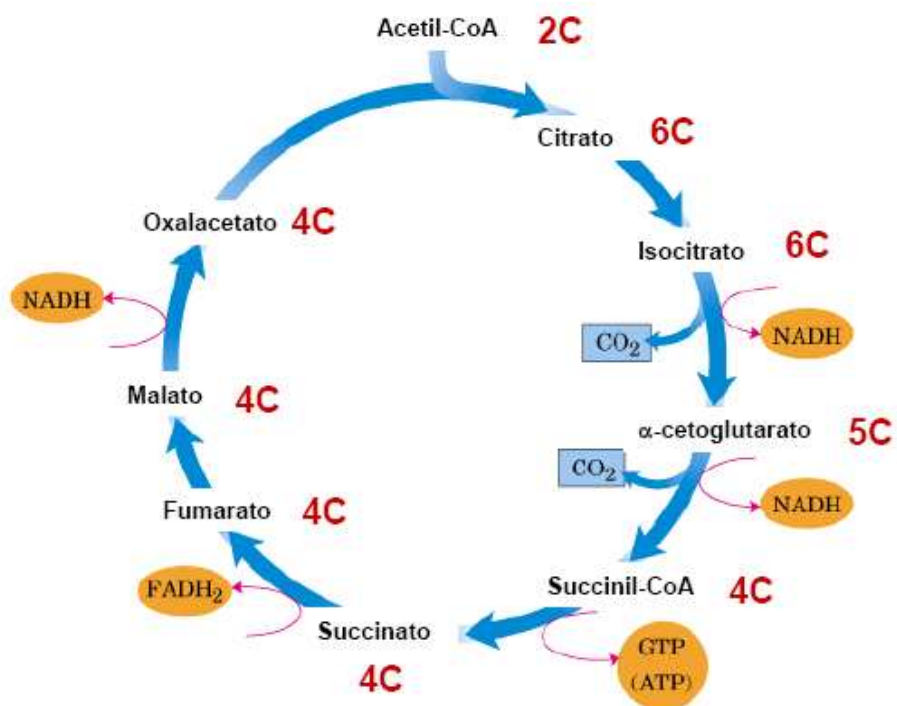
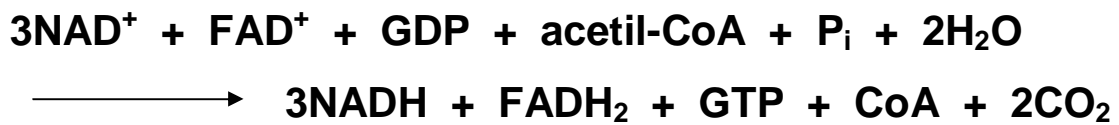


FIGURA 3.51- Ciclo de Krebs o de los ácidos tricarboxílicos (grupos.unican.es)

Las reacciones específicas de esta vía metabólica son:

- I. **CITRATO SINTASA:** La primera reacción es catalizada por la citrato sintasa que condensa al acetil-CoA con el oxaloacetato, para producir citrato (Figura 3.52).

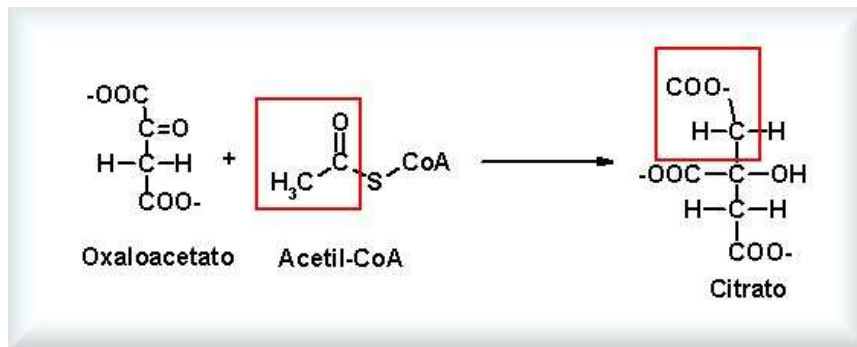


FIGURA 3.52– Acción de la citrato sintasa

(laguna.fmedic.unam.mx)

El citrato es un metabolito muy importante para la regulación de la glucólisis, pues actúa como inhibidor alostérico de la fosfofructocinasa (PFK1). El sentido fisiológico de esta inhibición radica en que la concentración del citrato sirve como señal indicativa del congestionamiento de intermediarios del ciclo de Krebs; así, el citrato inhibe a la PFK1 para impedir que se siga degradando más glucosa.

- II. **ACONITASA**: Esta enzima transforma al citrato en **isocitrato**, mediante una doble reacción de deshidratación-hidratación, donde se produce cis-aconitato como intermediario unido a la enzima, seguida de una hidratación y la formación del isómero isocitrato (**Figura 3.53**).

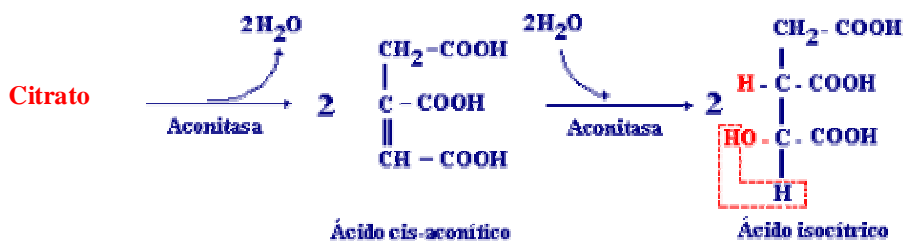


FIGURA 3.53– Actividad de la aconitasa

(www.avolaje.com)

- III. **ISOCITRATO DESHIDROGENASA**: Esta enzima cataliza una doble reacción denominada **descarboxilación oxidativa**: La oxidación del isocitrato en **oxalosuccinato** se da mediante una reducción acoplada de NAD^+ a NADH . A esta reacción le sigue otra donde el oxalosuccinato

es descarboxilado para formar α -cetoglutarato (Figura 3.54). En esta reacción se produce NADH y CO_2 .

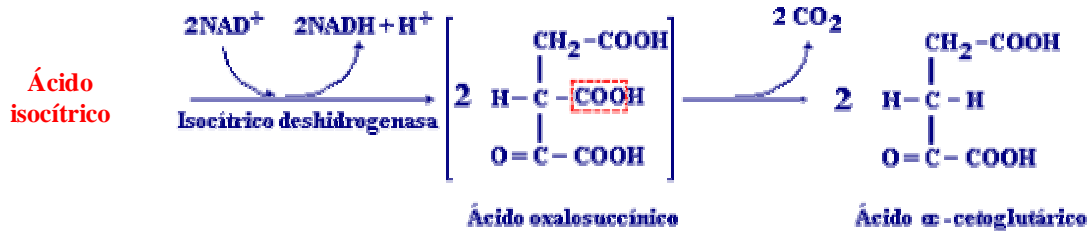


FIGURA 3.54– Catálisis mediada por la isocitrato deshidrogenasa (www.avolaje.com)

- IV. **2-OXOGLUTARATO DESHIDROGENASA:** Esta enzima cataliza una reacción compleja donde se descarboxila al α -oxoglutarato, formando CO_2 y, paralelamente, se le oxida actuando el NAD^+ como aceptor. Finalmente, el residuo carbonilo es transferido a una CoASH, con lo que se forma un tioéster de alta energía, el **succinil-CoA (Figura 3.55)**.

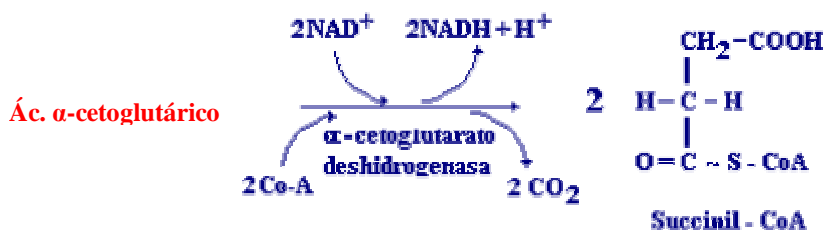


FIGURA 3.55- Descripción detallada de las reacciones a partir del α -oxoglutarato (www.avolaje.com)

- V. **SUCCINIL-CoA SINTETASA:** Esta enzima convierte al succinil-CoA en **succinato**, aprovechado la alta energía del enlace tioéster para llevar a cabo una reacción de fosforilación a nivel de sustrato (Figura 3.56), y formar una molécula de GTP, a partir de $\text{GDP} + \text{P}_i$ (Figura 3.57).

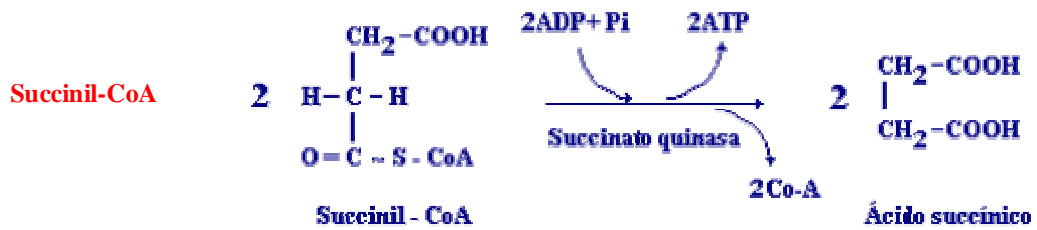


FIGURA 3.56– Formación de succinato

(www.avolaje.com)

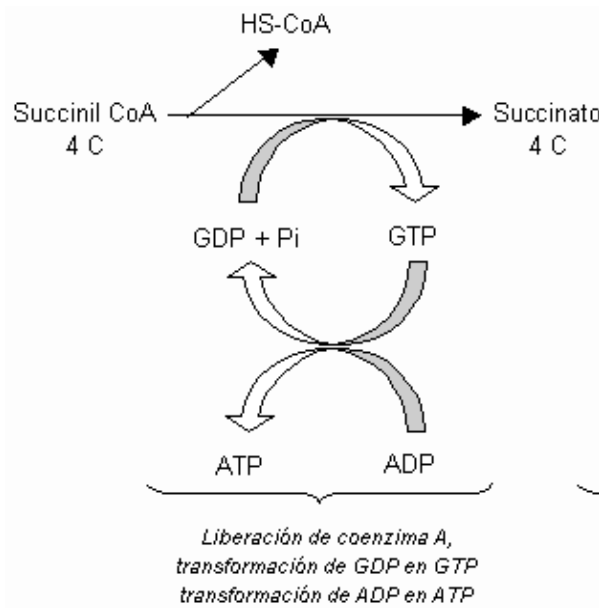


FIGURA 3.57– Formación de GTP gracias a la succinato quinasa o succinili-CoA sintetasa

(www.monografias.com)

- VI. **SUCCINATO DESHIDROGENASA:** Esta enzima es la única del ciclo de Krebs que se encuentra formando parte de la membrana celular en bacterias y de la membrana interna de la mitocondria. Es interesante el hecho de que esta proteína en verdad forma parte de dos caminos metabólicos: Como deshidrogenasa de succinato en el ciclo de Krebs, quedándose con los electrones en su grupo prostético FAD^+ para formar FADH_2 ; como parte de la cadena respiratoria, donde actúa como **quinona reductasa**, cediendo los electrones del FADH_2 a la quinona de la cadena respiratoria. El succinato es oxidado, pasando de un enlace sencillo a un **doble enlace trans**, lo que resulta en una molécula de

fumarato (Figura 3.58). Los electrones son transferidos al FAD formando FADH₂.



FIGURA 3.58– Formación de fumarato

(www.avolaje.com)

VII. **FUMARASA**: La fumarasa cataliza la hidratación del doble enlace del fumarato, lo que resulta en **malato** (Figura 3.59), preparando a la molécula para una última oxidación.

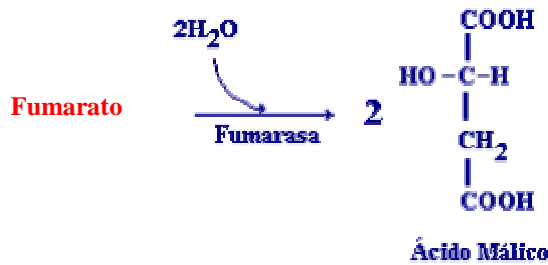


FIGURA 3.59– Acción de la fumarasa

(www.avolaje.com)

VIII. **MALATO DESHIDROGENASA**: Esta enzima regenera el **oxaloacetato** (Figura 3.60) al oxidar el segundo grupo alcohol del malato en una cetona, con una reducción de una tercera molécula de NAD⁺ a NADH.

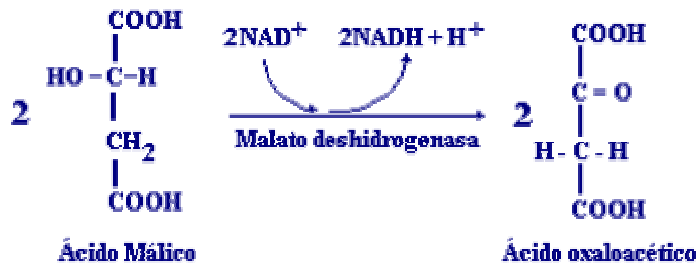


FIGURA 3.60- Actividad de la malato deshidrogenasa

(www.avolaje.com)

En consecuencia, este ciclo regenera catalíticamente oxaloacetato, para producir NADH y FADH₂, que serán reoxidados por el oxígeno a través de la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Esto se da gracias a la oxidación de grupos acetilo que son donados por la acetil-CoA.

La regulación del ciclo del ácido cítrico viene dada por la energía liberada por la **citrato sintasa**, la **isocitrato deshidrogenasa** y la **2-oxoglutarato deshidrogenasa**, cuyas reacciones exergónicas impulsan el funcionamiento del ciclo. También hay una regulación dependiente de la **disponibilidad del sustrato (NAD⁺)**: El incremento del NAD⁺ (poder reductor bajo) va a ser determinante en el funcionamiento de la primera parte del ciclo, donde se llevan a cabo las dos reacciones consecutivas de descarboxilación oxidativa, catalizadas por la isocitrato y α-cetoglutarato deshidrogenasas. En ambas reacciones se requiere NAD⁺ como aceptor de electrones. Si los requerimientos energéticos de la célula están satisfechos, entonces se acumula el ATP (carga energética alta) y disminuye la oxidación del NADH en la cadena respiratoria. Este NADH se acumula (carga energética alta) e inhibe el ciclo de Krebs. Otros reguladores alostéricos de este ciclo son el **ADP**, como activador alostérico de la isocitrato deshidrogenasa, ya que el ATP que se acumula en el músculo durante el reposo, inhibe a esta enzima; el Ca²⁺, estimula la degradación del glucógeno, activando a la isocitrato deshidrogenasa y a la α-oxoglutarato deshidrogenasa para la producción de ATP.

Cabe señalar que el precursor del acetil-CoA a partir del catabolismo de carbohidratos es el **piruvato**, el cual es oxidado al entrar a la mitocondria a través de un **simporte específico de piruvato-H⁺**. En si, la acetil-CoA se forma de la **descarboxilación del piruvato por la piruvato deshidrogenasa**, cuyo complejo abarca tres elementos catalíticos: Piruvato deshidrogenasa (E1), dihidrolipoil transacetilasa (E2) y dihidrolipoil deshidrogenasa (E3), que actúan dentro de cinco reacciones cuya visión global es (**Figura 3.61**):



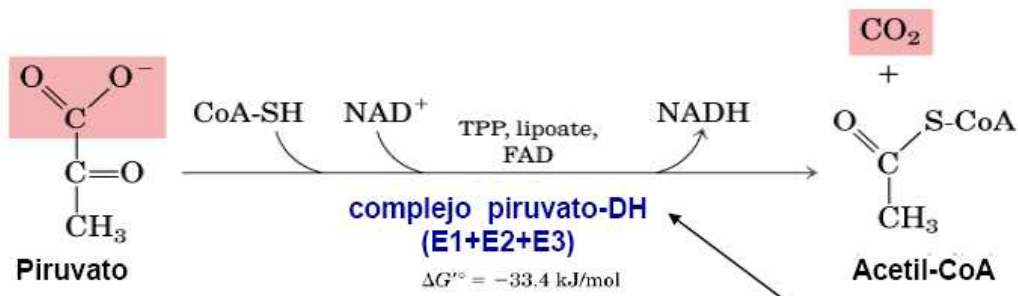


FIGURA 3.61- Formación de acetil-CoA por acción de la piruvato descarboxilasa (grupos.unican.es)

La **regulación de la piruvato deshidrogenasa** viene dada por la cantidad del NADH producido, por la concentración de acetil-CoA y por la modificación covalente a través de procesos de fosforilación/desfosforilación de la subunidad E1 (**Figura 3.62**). El sentido fisiológico de su regulación por fosforilación a partir de ATP implica que en un estado energético elevado, el ATP se acumula para la degradación de piruvato.

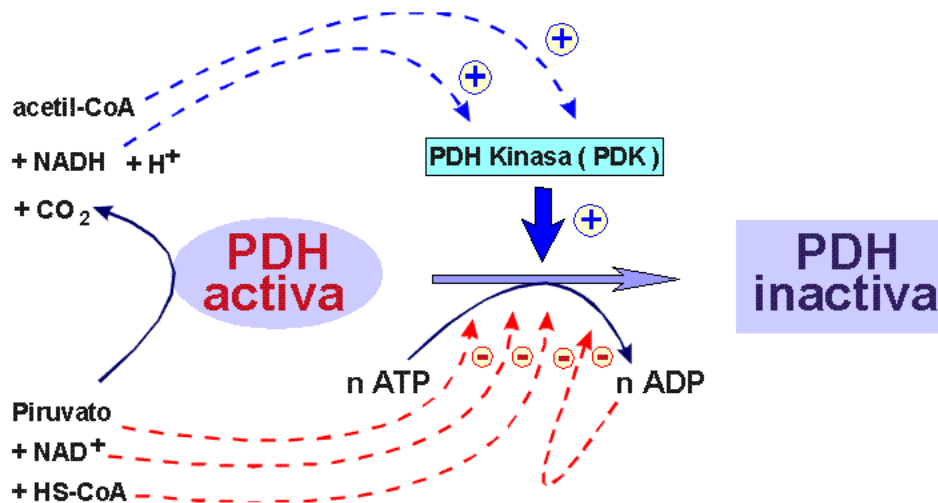


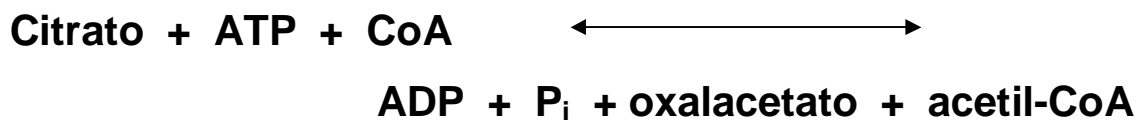
FIGURA 3.62- Regulación de la piruvato deshidrogenasa

(www.lab314.com)

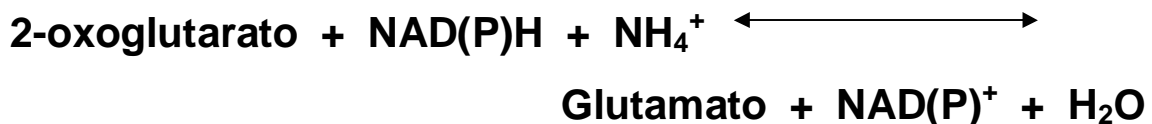
Como se había indicado anteriormente, por la participación de reacciones tanto anabólicas como catabólicas se dice que esta vía es **anfibiólica**, mientras que por la formación de intermediarios, también se le considera **anapletórica**. Esto se debe a que algunas vías biosintéticas utilizan los intermediarios

producidos durante el ciclo, resultando las siguientes relaciones entre vías metabólicas (**Figura 3.63**):

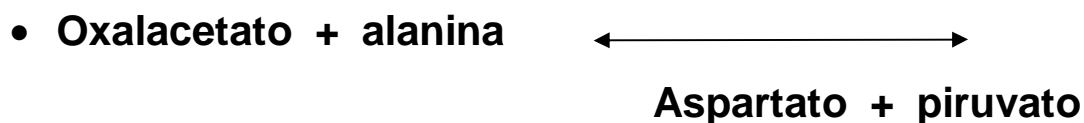
- a) Biosíntesis de glucosa a través de la gluconeogénesis, cuando el malato es transportado a través de la membrana mitocondrial hacia el citosol
- b) Biosíntesis de ácidos grasos y colesterol por la generación de acetil-CoA (no atraviesa la membrana mitocondrial interna), con lo que es generado en el citosol a partir de citrato que expulsa la mitocondria, mediante la siguiente reacción que cataliza la ATP-citrato liasa



- c) Biosíntesis de aminoácidos gracias al α -cetoglutarato, necesario para la síntesis de glutamato con NAD^+ o NADP^+ por medio de la glutamato deshidrogenasa, y el uso de oxalacetato para la síntesis de aspartato.



- d) Biosíntesis de porfirinas mediante el uso del succinil-CoA como punto de partida.



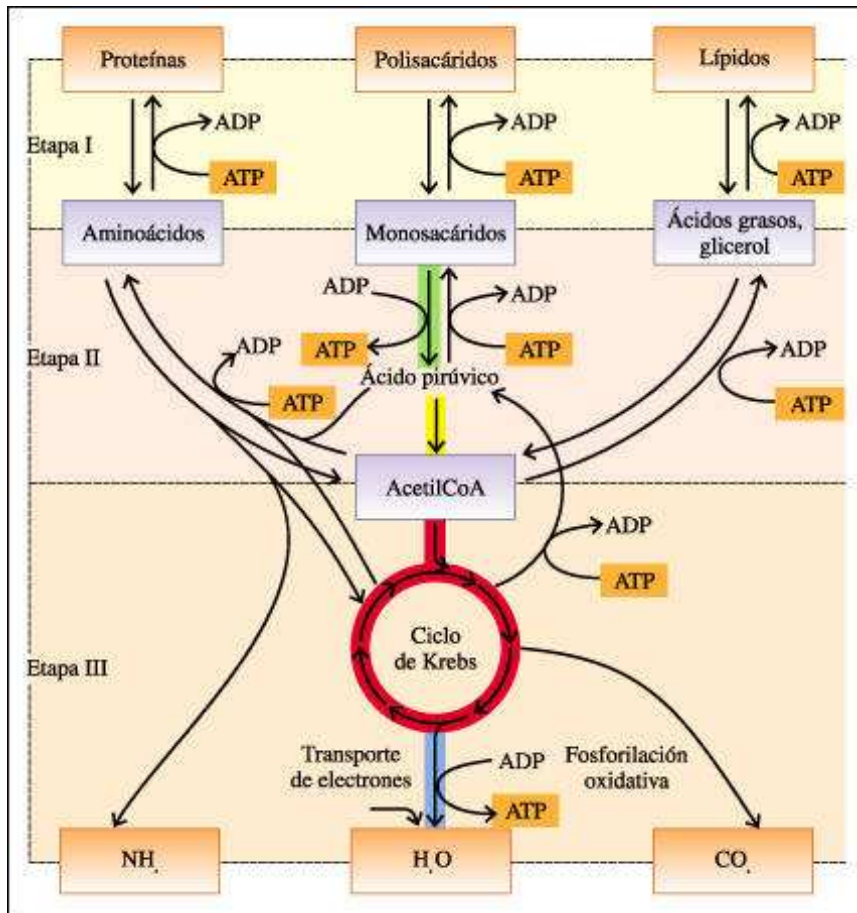


FIGURA 3.63– Relación del ciclo de Krebs con otras vías metabólicas (www.educa.aragob.es)

Así, el balance energético de la oxidación del piruvato y el ciclo de Krebs resulta de la siguiente manera (**Figura 3.64**):

Descarboxilación oxidativa del piruvato: $2 \text{ NADH} = 2 \times 3 =$

6 ATP

Ciclo de Krebs: $2\text{ATP} + 6\text{NADH} + 2\text{FADH}_2 = 2 + (6 \times 3) + (2$

$\times 2) = 24 \text{ ATP}$

Y considerando la energía producida tras la glucólisis:

Glucólisis: $2\text{ATP} + 2\text{NADH} = 2 + (2 \times 3) = 8 \text{ ATP}$

Entonces:

Glucólisis: 8 ATP

Descarboxilación oxidativa del piruvato: 6 ATP

Ciclo de Krebs: 24 ATP

Total: 8 + 6 + 24 = 38 ATP

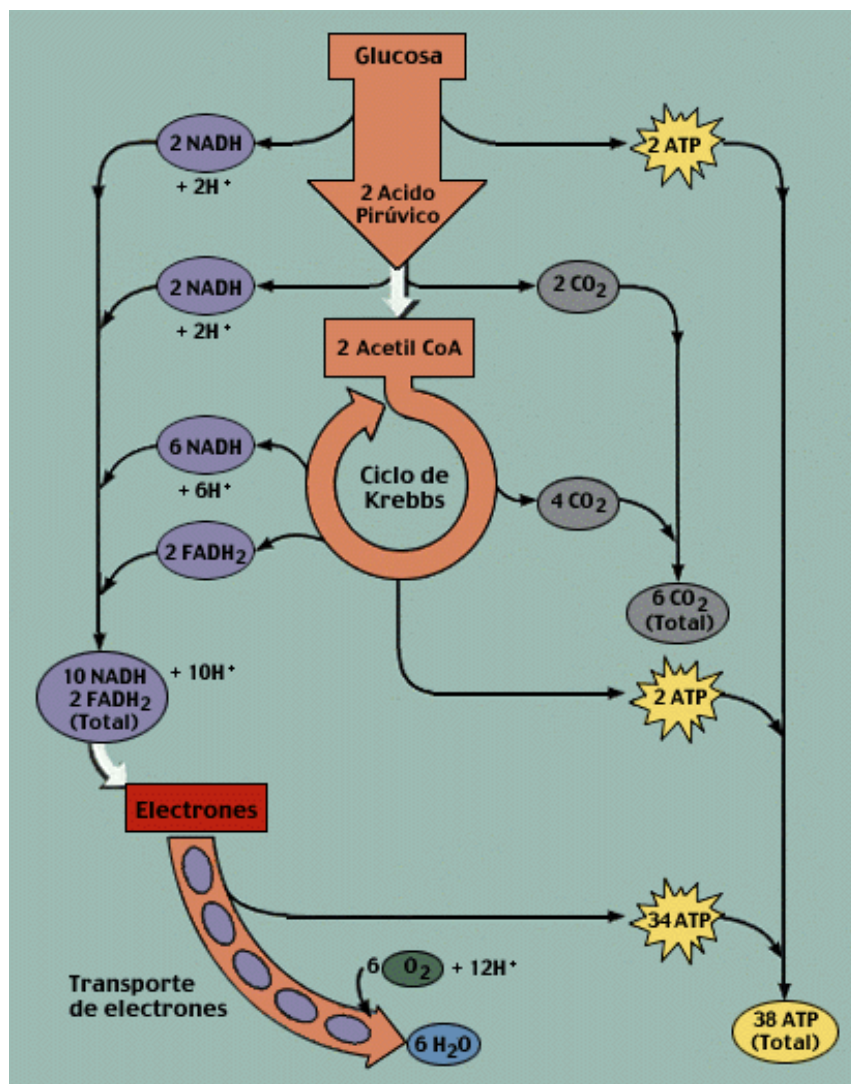


FIGURA 3.64– Degradación completa de una molécula de glucosa

(www.uc.cl)

III.1.9.2.4 EL PAPEL DE LA MITOCONDRIA EN EL METABOLISMO

III.1.9.2.4.1 ESTRUCTURA MITOCONDRIAL

Las mitocondrias varían de célula a célula, pero siempre presentan su propio DNA y RNA, además de un sistema de transcripción y traducción que les permite sintetizar un número muy limitado de proteínas con ayuda de sus propios ribosomas. La mitocondria posee dos membranas especializadas que le delimitan. La membrana externa, junto con la interna, componen dos compartimentos: El primero se denomina **matriz** (contiene a las enzimas necesarias para realizar la oxidación del piruvato y de los ácidos grasos, además del ciclo del ácido cítrico). Aquí se hallan el genoma mitocondrial, gránulos de Ca^{2+} , la coenzima A, la coenzima NAD^+ , ADP, P_i , oxígeno y ciertos tipos de RNA. El otro es un espacio más pequeño llamado **espacio intermembranal** y se forma por la separación de la membrana interna (que contiene gran cantidad de crestas donde se llevan a cabo reacciones de la respiración, síntesis de ATP y transporte de metabolitos, gracias a un gradiente de protones) y la membrana externa. En este espacio existen ciertas enzimas capaces de utilizar el ATP proveniente de la matriz para la **fosforilación de nucleótidos**. (Figura 3.65)

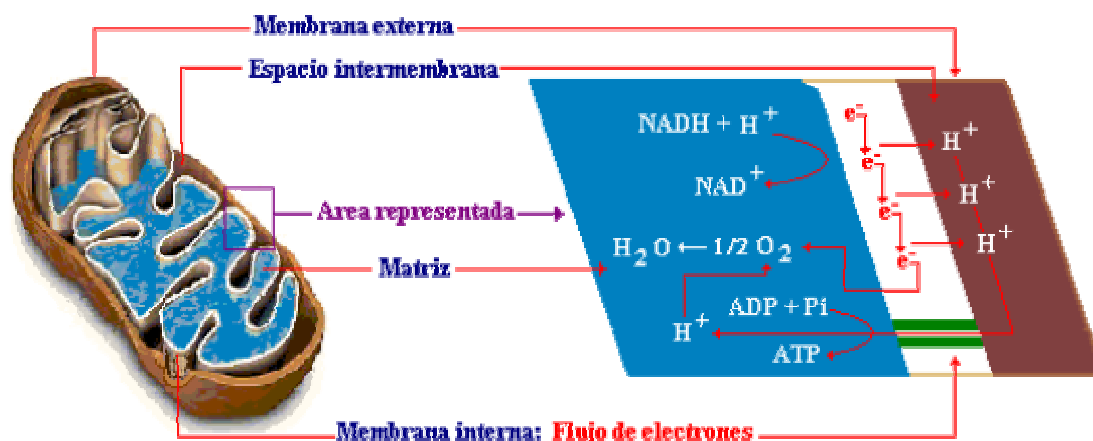


FIGURA 3.65- Mitocondria y cadena transportadora de electrones (visión general) (www.avolaje.com)

III.1.9.2.4.2 MOVIMIENTO DE MOLÉCULAS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS MITOCONDRIALES

Por lo que se refiere a la membrana mitocondrial externa, se encuentra formada por muchas copias de la proteína de transporte conocida como **porina**, la cual permite la formación de canales a través de la bicapa lipídica. También cuenta con enzimas relacionadas con la síntesis de lípidos. En cambio, la membrana mitocondrial interna es impermeable al paso de iones y sólo contiene cierto número de moléculas que pueden pasar a través de ella, por lo cual se le considera mucho más especializada. Es justamente en esta última membrana donde se lleva a cabo el **transporte de electrones** y el **bombeo de protones (Figura 3.57)**, pues se encuentra también la enzima **ATP sintetasa**. La membrana interna está muy plegada y a cada dobladura se le denomina **cresta**, por lo cual su superficie es mayor.

Es importante el recordar que las mitocondrias poseen un tamaño parecido al de bacterias, son capaces de cambiar de posición y forma, además de poder multiplicarse según las necesidades (hay que recordar que el número de mitocondrias varía de acuerdo al tipo celular).

Se puede decir que la membrana interna mitocondrial cumple con diversas funciones metabólicas: El transporte de ATP se da a partir de la reacción $ADP + P_i$, pero este se queda en el citosol, por lo que el P_i regresa a la mitocondria a través de un **simporte P_i-H^+** , que funciona con un diferencial de pH (ΔpH). Así, los procesos de bombeo de protones permiten que las concentraciones de ADP y P_i en la mitocondria se mantengan elevadas, proporcionando además suficiente energía para la síntesis de ATP.

En cuanto al calcio, la membrana interna de la mitocondria controla por separado la entrada y salida de Ca^{2+} , creando un diferencial entre las concentraciones al interior y al exterior de la mitocondria; dicho de otra manera, al interior el potencial de membrana debe ser negativo para permitir la entrada de estos iones. La salida de Ca^{2+} depende del gradiente de Na^+ en la célula, intercambiándose por el sodio o por hidrógenos.

Por lo que se refiere al movimiento de NADH en la mitocondria, cabe señalar que los electrones sólo pueden entrar a este organelo mediante sistemas especializados conocidos como '**lanzaderas**', pero de ellas se hablará más adelante.

III.1.9.2.4.2.1 ACOPLAMIENTO QUIMIOSMÓTICO

La teoría **quimiosmótica** estudia las reacciones químicas y los gradientes iónicos u osmóticos, creando un marco conceptual que permita entender la fosforilación oxidativa y explicando (**Figura 3.66**):

1. El hecho de que **la fosforilación oxidativa está ligada a la síntesis de ATP**, pero requiere de la presencia de una membrana.
2. Gracias a la 'respiración' de las mitocondrias o bacterias se genera un **gradiente de protones**.
3. Existe una interdependencia estricta entre el funcionamiento de la cadena respiratoria y la síntesis de ATP. El funcionamiento de cualquiera de los dos procesos exige el funcionamiento del otro. Dicho en otras palabras, sin respiración no hay fosforilación oxidativa y la dependencia contraria es también cierta. A esto se le llama **acoplamiento fisiológico**.

Experimentalmente se puede eliminar la síntesis de ATP sin afectar la cadena de transporte de electrones del NADH o del succinato al oxígeno mediante compuestos que se llaman **desacoplantes**.

Esta teoría considera que '*a medida que los electrones de alta energía descienden en la cadena respiratoria, la energía liberada se utiliza para bombear protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembranal*'; esto genera un gradiente electroquímico, ya que hacia el interior de la matriz aumentan las cargas negativas, mientras que en el espacio intermembranal aumentan las cargas positivas ($\Delta\psi$) y disminuye el pH (ΔpH). La energía almacenada en ese gradiente es utilizada para sintetizar ATP; cuando los protones regresan a la matriz es a través de una proteína llamada **ATPasa**.

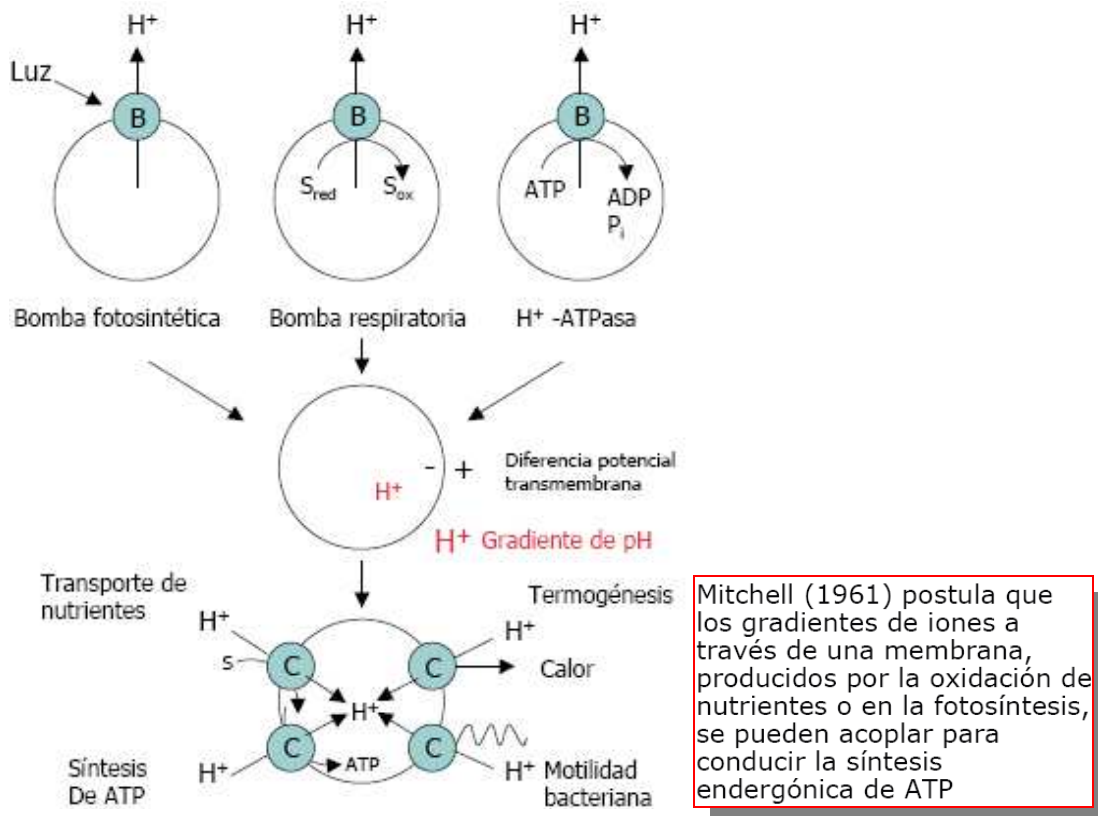
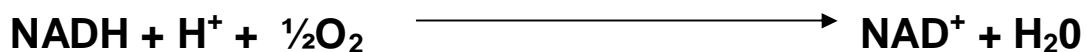


FIGURA 3.66- Acoplamiento quimiosmótico

(www.uv.es)

III.1.9.2.4.2 RESPIRACIÓN CELULAR

Los 12 pares de electrones que participan en la oxidación de la glucosa no se unen directamente al oxígeno, sino que se transfieren a las coenzimas NAD^+ y FAD , formándose un total de 10 NADH y 2 FADH_2 . Así, los electrones pasan a la cadena de **transporte electrónico (Figura 3.67)**, donde participan en un **proceso de oxidación-reducción secuencial** de determinados centros redox antes de reducir al oxígeno en agua. La reoxidación de cada NADH a través de la fosforilación oxidativa, da lugar a la síntesis de 3 ATPs, y la de un FADH_2 , a 2 ATPs.



$$\Delta G_0' = -52.6 \text{ kcal/mol}$$



$$\Delta G_0' = -43.4 \text{ kcal/mol}$$

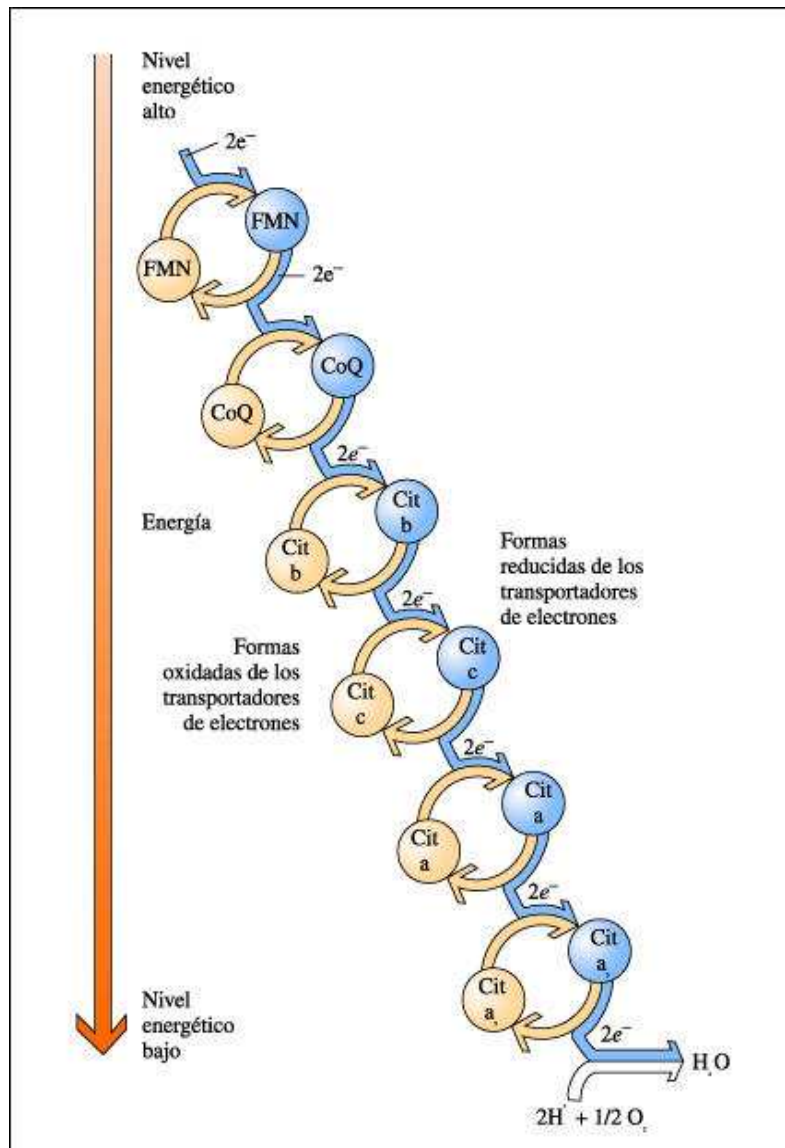


Figura 3.67- Cadena de transporte de electrones

(www.educa.aragob.es)

Otra característica importante de las mitocondrias es su capacidad de usar piruvato (proveniente de azúcares) y ácidos grasos como combustible, a partir de su intermediario metabólico común, el **acetil CoA**. Así, cuando esta molécula se oxida dentro de la matriz mitocondrial por el **ciclo del ácido cítrico**, se produce CO_2 y se generan electrones transportados por NADH y $FADH_2$ a la membrana interna, donde se encuentra la **cadena de electrones**, sitio donde se lleva a cabo la **fosforilación oxidativa (Figura 3.68)**.

Para comprender el funcionamiento de esta vía será mejor dividirla en dos etapas:

- Cadena de transporte de electrones y creación de fuerza protón motriz
- Formación de ATP a partir de la energía almacenada en el gradiente de protones, donde la ATPasa bombea protones de nuevo a la matriz mitocondrial (fosforilación oxidativa)

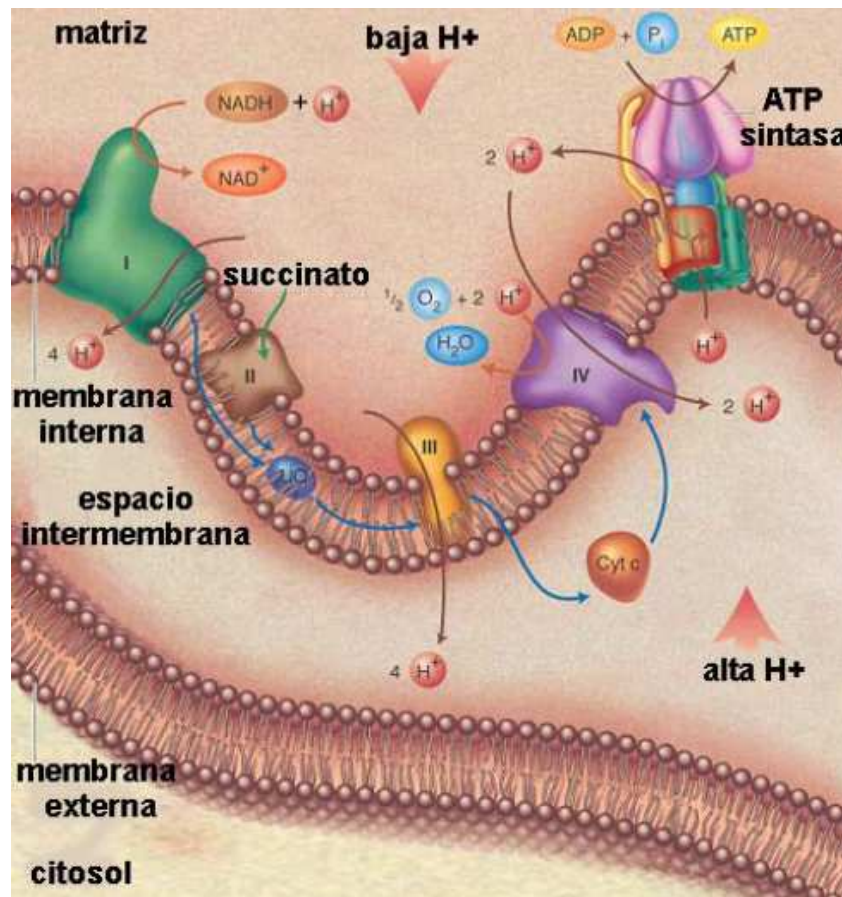
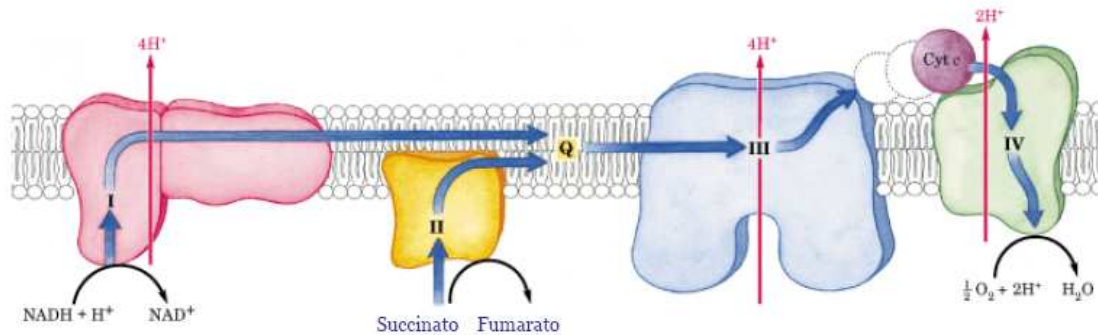


FIGURA 3.68- Representación de la interacción de la fosforilación oxidativa y la cadena de transporte de electrones (www.uv.es)

Ahora bien, la fosforilación oxidativa ocurre gracias a la **cadena de transporte de electrones** o cadena respiratoria. Se puede decir que la vía de la **fosforilación oxidativa** abarca las reacciones de la cadena de transporte de electrones, más la de ATP por la **ATP sintasa**. Así, la energía libre necesaria para

la síntesis de ATP se obtiene de la oxidación del NADH y FADH₂ provenientes de esta cadena de transporte, en una sucesión de cuatro complejos proteicos por donde se mueven los electrones (**Figura 3.69**).



Matriz

FIGURA 3.69- Representación de la cadena de transporte de electrones (*grupos.unican.es*)

III.1.9.2.4.2.2.1 INTEGRACIÓN DE LA CADENA DE ELECTRONES

En la cadena de transporte de electrones participan 40 proteínas distintas que se encuentran embebidas en la bicapa lipídica; se dice que estas proteínas son las que forman los grandes complejos enzimáticos respiratorios:

- **Complejo de la NADH deshidrogenasa (Complejo I):** Posee al menos una flavoproteína (transportadora de electrones) y seis centros hierro-sulfuro, con lo que es capaz de transferir un ion de NADH a la **ubiquinona** (la cual se desplaza libremente a través de la membrana mitocondrial interna), para exportar cuatro protones al espacio intermembranal. Esto ocurre porque dicho complejo se encuentra completamente embebido en la membrana interna de la mitocondria, y está orientado de tal manera que el sitio de fijación del NADH está mirando hacia la matriz mitocondrial (**Figura 3.70**).
 - Esta reacción involucra a las **deshidrogenasas**, que reducen al NAD⁺ en NADH, cuando se remueven dos átomos de hidrógeno del sustrato. Sin embargo, sólo un protón (ion hidruro :H⁻) es transferido al NAD⁺, formando NADH mas un protón libre, que es liberado al medio. Este complejo posee

una molécula de flavín mononucleótido (**FMN**) que acepta los dos átomos de hidrógeno ($2e^- + 2H^+$), reduciéndose a $FMNH_2$. Posee también centros hierro-azufre, que son necesarios para la transferencia de H^+ al siguiente miembro de la cadena, la ubiquinona.

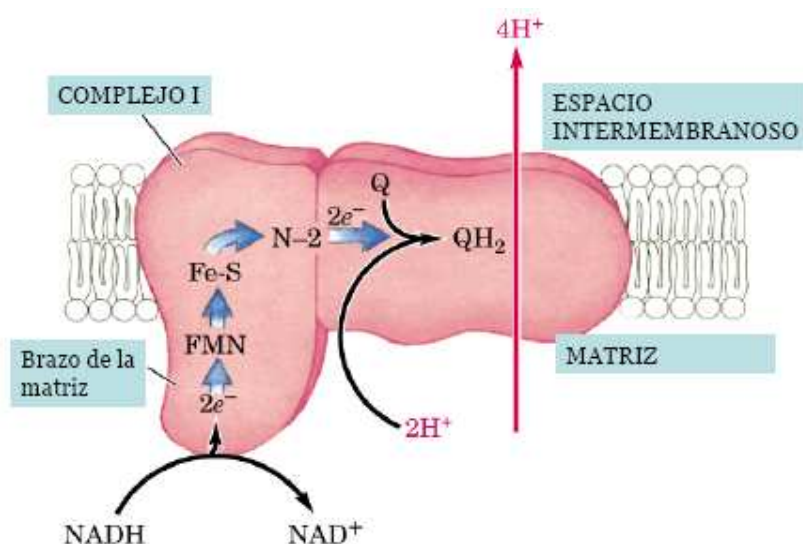


FIGURA 3.70– Funcionamiento del Complejo NADH deshidrogenasa (*grupos.unican.es*)

- **Succinato-Q-deshidrogenasa (Complejo II):** Recibe a los electrones de la oxidación del $FADH_2$ y los pasa a la coenzima A; es decir, recibe los electrones directamente de la oxidación del succinato. Esta enzima participa en el **ciclo de Krebs**, pero también está conectada a esta cadena transportadora. Posee como grupos prostéticos flavina adenina dinucleótido (FAD^+) y hierro-azufre ($Fe-S$) (**Figura 3.71**).

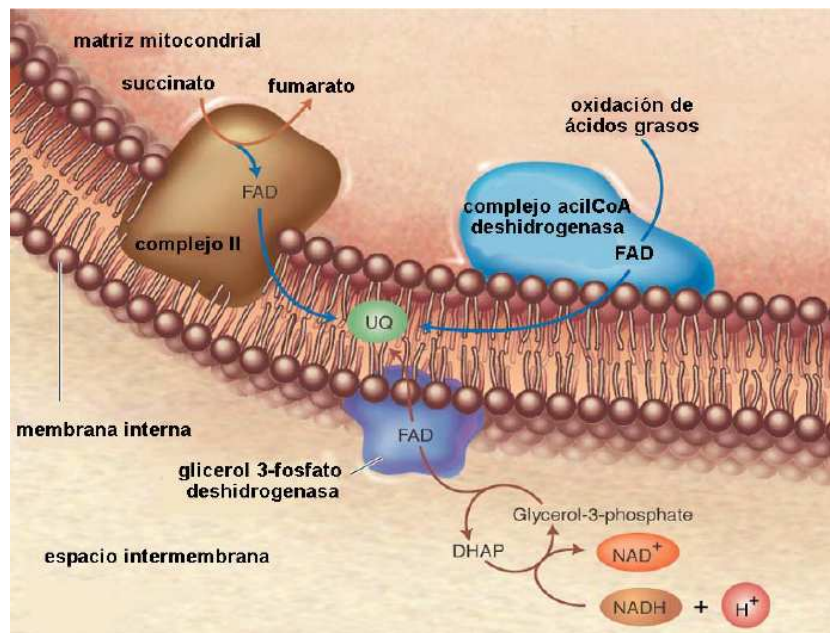


FIGURA 3.71– Funcionamiento de la succinato deshidrogenasa (www.uv.es)

- o Este complejo cataliza la oxidación de FADH₂ por la CoQ, pero esta reacción sólo funciona para introducir electrones del FADH₂ en la cadena, pero no para sintetizar ATP



- **Complejo del citocromo c coenzima Q reductasa (Complejo III):** Transfiere electrones provenientes del sustrato FAD hacia una flavoproteína de la ubiquinona y recibe los electrones del **ubiquinol**, lo que causa la exportación de protones. Está formado por los citocromos *b*₅₆₂ y *b*₅₆₆, citocromo *c*₁ y *c*, una proteína ferrosulfurada, además de los grupos prostéticos fierro-azufre y el grupo hemo (**Figura 3.72**). Este complejo cataliza la oxidación de la CoQ (reducida) mediante el citocromo *c*.

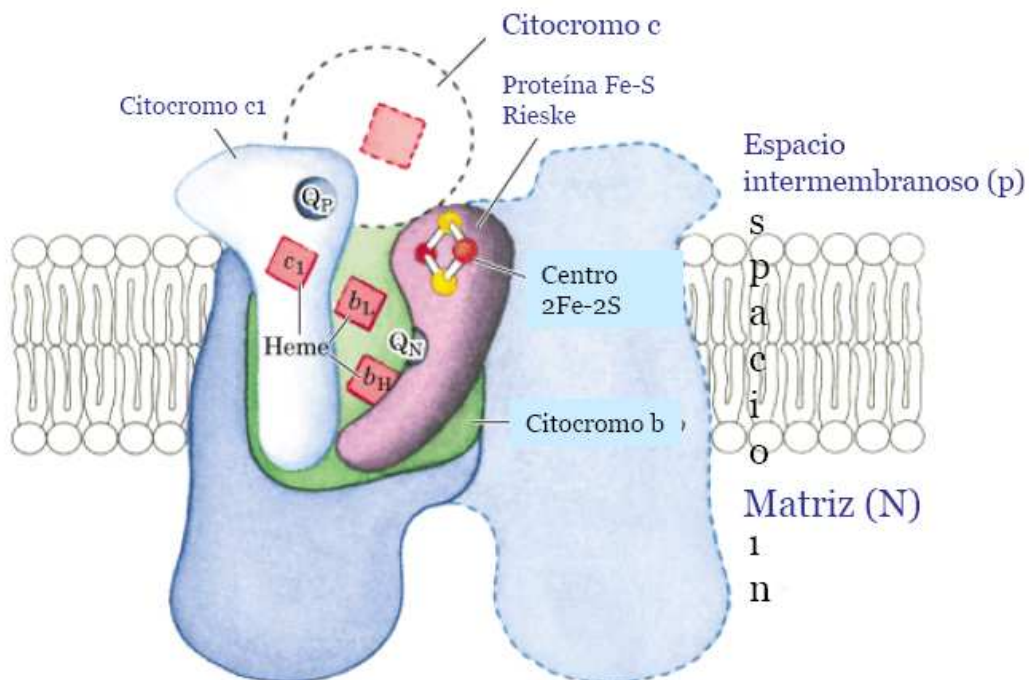
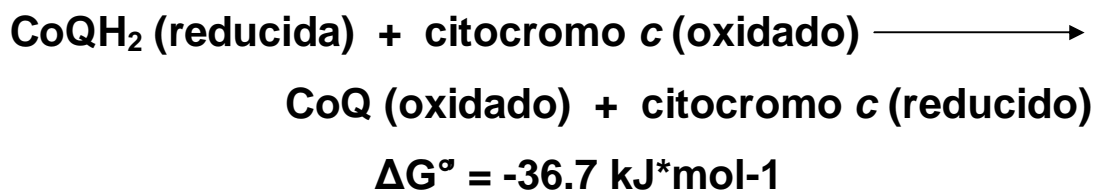


FIGURA 3.72– Relación entre componentes del Complejo III (grupos.unican.es)

- **Complejo de la citocromo oxidasa (Complejo IV):** Transporta los electrones del complejo anterior para formar una molécula de agua. Cuenta con dos iones cobre, Cu_A y Cu_B , que son de gran importancia para la transferencia de electrones al O_2 . Además, los citocromos a_1 y a_3 están formados por dos grupos hemo unidos a diferentes regiones de la misma proteína, lo que diferencia la actividad de ambos citocromos.
 - Este complejo cataliza la oxidación del ferro-citocromo c (reducido) por el O_2 como aceptor final de electrones (**Figura 3.73**).

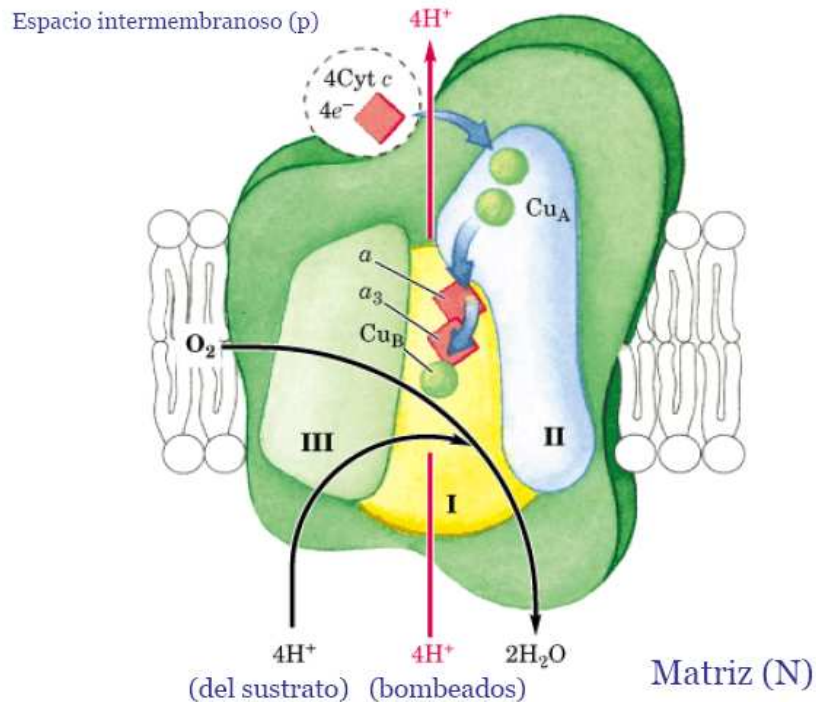
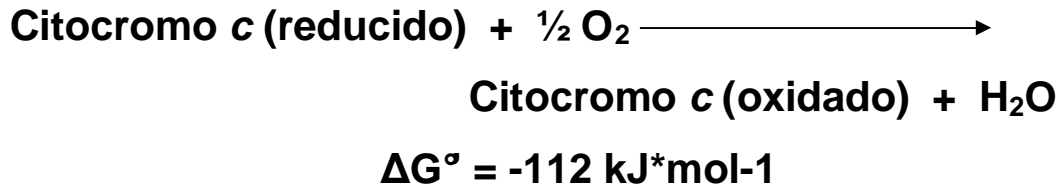


FIGURA 3.73– Funcionamiento general de la citocromo oxidasa (*grupos.unican.es*)

- **Complejo ATP sintetasa:** También se le conoce como complejo F_0 - F_1 (**Figura 3.74**). Participa directamente en la síntesis de ATP a partir de $\text{ATP} + \text{P}_i$. La subunidad F_0 está completamente embebida dentro de la membrana interna mitocondrial, mientras que la subunidad F_1 funciona como un canal protónico. Los cuatro complejos anteriores pertenecen a la cadena de transporte de electrones, pero este complejo, en cambio, forma parte integral de los procesos de la fosforilación oxidativa. Así, este complejo sufre cambios conformacionales para permitir el paso al sustrato.

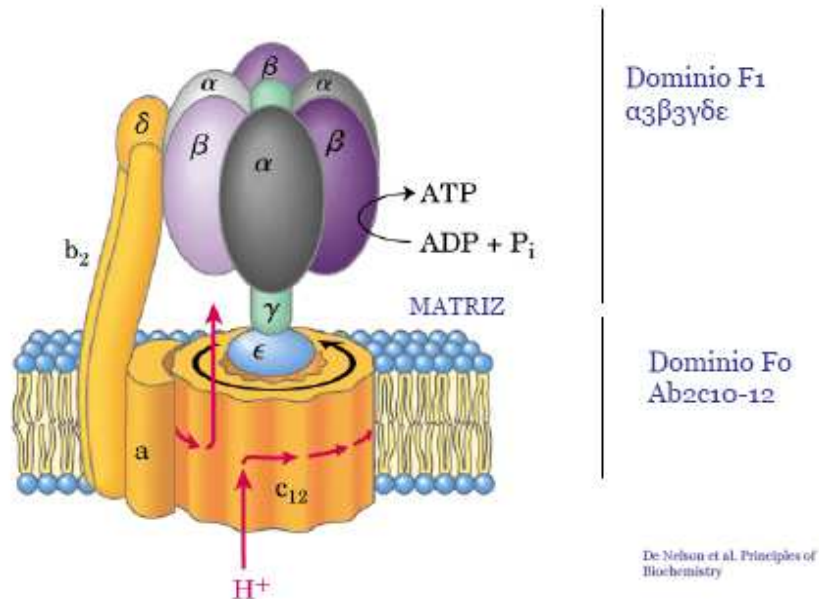


FIGURA 3.74- Los dos dominios del complejo ATP sintetasa (grupos.unican.es)

En el caso específico de la **ubiquinona** (o coenzima Q) trabaja como un complejo dentro del transporte de electrones. A pesar de no ser una proteína, es capaz de captar electrones provenientes del complejo NADH deshidrogenasa para liberarlos al complejo citocromo *b-c₁* (siendo la fuente de electrones un grupo de **flavina** y un centro ferrosulfurado). Las proteínas unidas a iones de hierro, a su vez, dependen de los complejos citocromo (citocromo *b-c₁* y citocromo oxidasa). Justamente, esta coenzima o ubiquinona puede aceptar H^+ del $FADH_2$ producido por la succinato deshidrogenasa en el ciclo del ácido cítrico, y la acil-CoA deshidrogenasa proveniente del metabolismo lipídico. Entonces, la CoQ es capaz de aceptar y donar uno o dos electrones porque su forma semiquinona (parcialmente reducida) es un radical libre estable. A su forma oxidada se le conoce como ubiquinona y a su forma totalmente reducida, con dos electrones y dos protones, se le conoce como ubiquinol.

En cuanto a los **citocromos**, son complejos proteicos sensibles a la luz gracias a su grupo **hemo**. Un hecho de importancia es que el hierro puede aceptar y donar un electrón. Estos complejos poseen diferencias en la tetraporfirina (grupo hemo) que llevan y representan el destino para los electrones y bomba para los

protones. Dicho paso de electrones por el complejo se inicia cuando un ion hidruro es cedido por un NADH, convirtiéndose en protón y otorgando dos electrones. Esta transferencia de electrones es energéticamente favorable, con lo que dichos iones se combinan con oxígeno molecular en el complejo citocromo oxidasa para formar una molécula de agua.



Cada complejo presenta ciertos iones metálicos que participan en el mecanismo de transporte de los electrones. En si, cada complejo enzimático (I, III Y IV) bombea protones, hasta que los electrones pasan la citocromo oxidasa para combinarse con el O_2 y entonces formar una molécula de H_2O . Este movimiento de componentes atómicos es energéticamente favorable, pues implica a varias reacciones de oxidorreducción donde los electrones pasan de moléculas altamente energéticas (E^0 muy electronegativo) y pierden paulatinamente su energía en su paso por los componentes subsecuentes con valores de E^0 cada vez más electropositivo. En el proceso, las reacciones redox se acoplan energéticamente al **bombeo de protones**, lo que conlleva al estado diferencial de pH (ΔpH) en la matriz (8.0) y el espacio intermembranal (10 veces menos ácido), que da lugar, además, a la generación de un potencial de membrana ($\Delta\psi$), que permite a ciertos iones (como Na^+ y K^+) atravesar pasivamente esta frontera. La diferencia en el **gradiente electroquímico** se conoce como **fuerza protón-motriz (Figura 3.75)**.

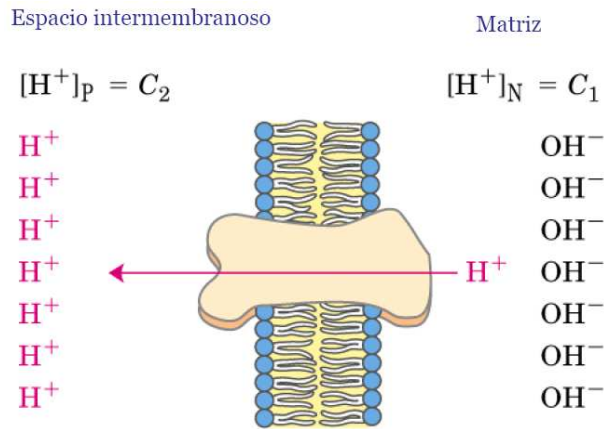


FIGURA 3.75– Fuerza protón motriz

(*grupos.unican.es*)

Ahora bien, los iones de hidrógeno regresan a la matriz mitocondrial vía la ATP sintasa e impulsan la esterificación de P_i y ADP. La energía liberada a partir del transporte de electrones permite el cambio conformacional de la ATP sintasa (**Figura 3.76**). Según la hipótesis de Boyer (hipótesis del **cambio de enlace**), el movimiento de protones que se genera a través de los canales en la base F_0 y la cabeza F_1 de la ATP sintasa inducen **cambios conformacionales** que alteran la afinidad por sus sustratos, lo que permite la unión de P_i y ADP al sitio activo, la formación del enlace fosfodiéster y la expulsión del sitio activo del ATP formado.

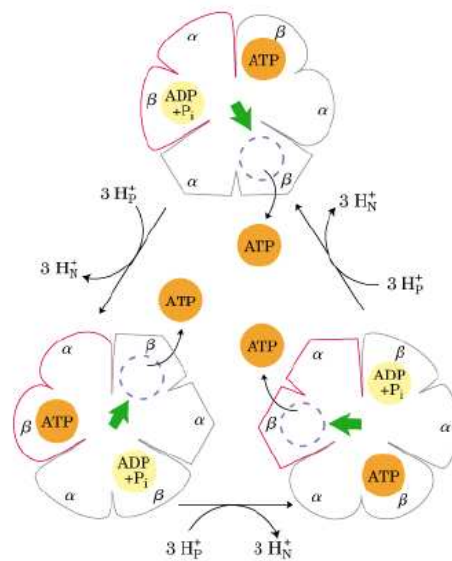


FIGURA 3.76- Mecanismo rotatorio de la ATP sintasa

(*grupos.unican.es*)

Como **inhibidores** de esta cadena se encuentran la **rotenona** (toxina vegetal), el **amital** (o ácido barbitúrico) que inhibe al complejo I, la **antimicina A** (antibiótico) que inhibe al complejo III, y el **cianuro** que inhibe al complejo IV. Estos compuestos evitan el paso de electrones al unirse a componentes específicos de la cadena de transporte de electrones, bloqueando la reacción de oxido-reducción e impidiendo la síntesis de ATP (**Figura 3.77**).

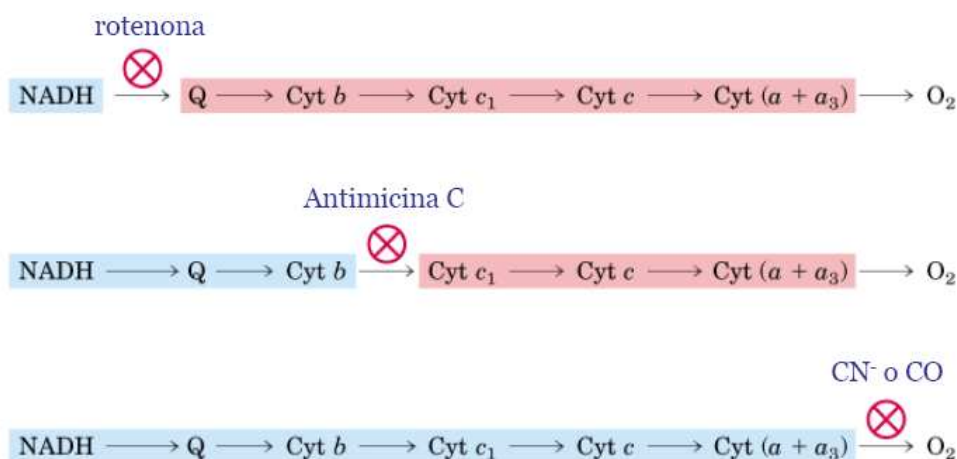


FIGURA 3.77– Algunos inhibidores de la cadena de transporte de electrones (*grupos.unican.es*)

III.1.9.2.4.2.2 FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

La síntesis de ATP, a partir de ADP y P_i, es impulsada por la cadena de transporte de electrones, que representa la principal fuente de ATP para células aerobias. La importancia de la ATP sintasa radica en que cataliza la síntesis de ATP en la **fosforilación oxidativa**.

La presencia de mitocondrias en todas las células de organismos eucariontes permite mayor producción de ATP, gracias a la energía derivada del transporte de electrones a través de la cadena respiratoria (**Figura 3.78**). En células procariontes, este proceso ocurre, además de en las mitocondrias, en la membrana plasmática, mientras que en plantas ocurre en los cloroplastos (tilacoides).

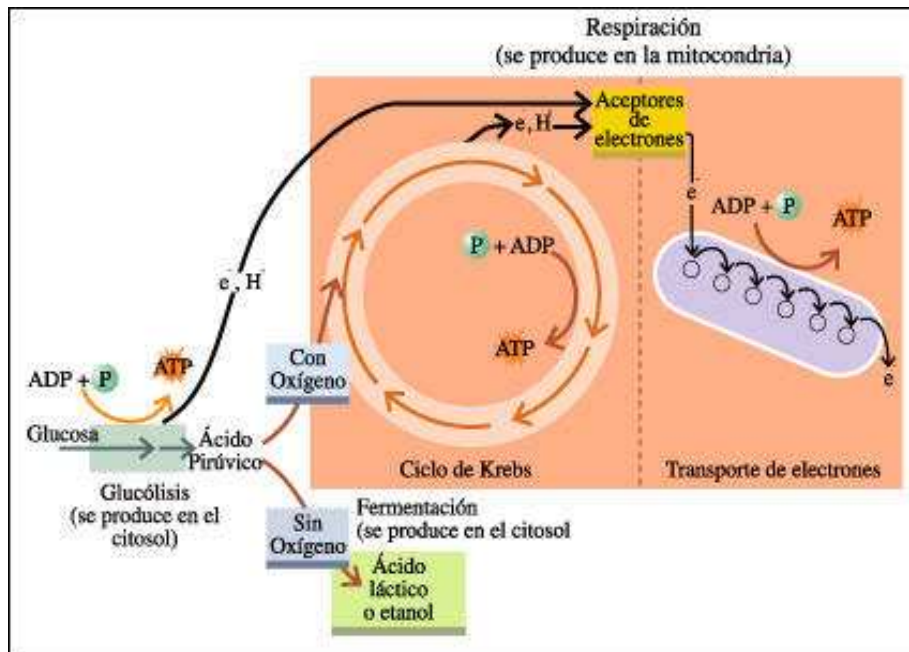


FIGURA 3.78– Vías relacionadas en respiración celular aerobia (www.educa.aragob.es)

Recordando lo dicho por Mitchell, es gracias al gradiente formado por el bombeo de protones que este complejo es capaz de sintetizar ATP. Con esta teoría se afirma que *el transporte electrónico permite que ocurra el bombeo de protones hacia el exterior de la mitocondria, gracias a la formación de un gradiente*. Es así, que cuando aumenta la acidez al exterior de la membrana mitocondrial interna, entonces aumenta también la síntesis de ATP. Por este gradiente de protones se produce la mayor parte del ATP de la célula, a partir de NADH y $FADH_2$.

El NADH citosólico no puede ingresar a la mitocondria para su oxidación, sin embargo existen mecanismos para que este NADH ceda sus electrones a otra molécula que sí pueda permear la membrana mitocondrial o que sea oxidada en la superficie externa de la membrana interna de la mitocondria. Estos dispositivos de transferencia de poder reductor se conocen como ‘**lanzaderas**’.

Una de estas lanzaderas es el **glicerol-3-fosfato**. En el proceso, el NADH citosólico es oxidado por la glicerol fosfato deshidrogenasa citosólica (dependiente de NAD^+), que reduce a la dihidroxiacetona-fosfato para producir glicerol-3-fosfato.

A continuación, el glicerol-3-fosfato es oxidado por la glicerol fosfato deshidrogenasa mitocondrial (dependiente de FAD) en la superficie externa de la membrana interna y cede dos electrones y dos iones de hidrógeno para formar así al FADH_2 , que también transfiere los electrones a la CoQ (**Figura 3.79**). Esta lanzadera rinde 2ATPs por cada NADH citosólico.

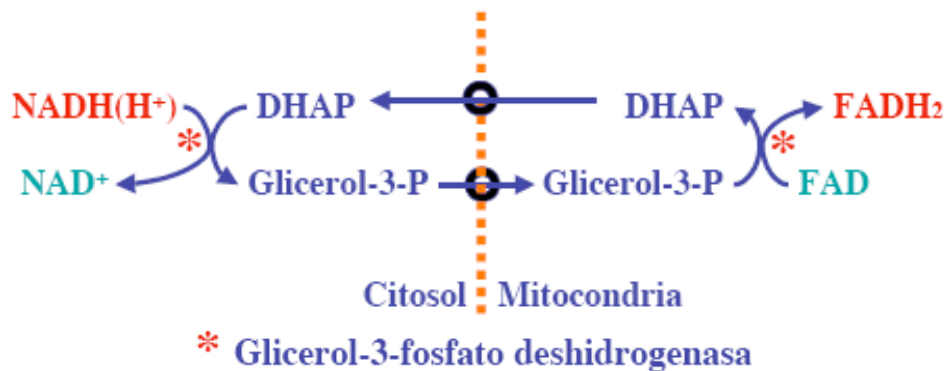


FIGURA 3.79- Lanzadera glicerol 3-fosfato

(www3.usal.es)

La otra lanzadera se conoce como lanzadera **‘malato-aspartato’**; se encuentra en células de mamíferos y es más complicada que la primera. En esencia, el NADH citosólico es reoxidado mediante la reacción de reducción del oxaloacetato a malato que cataliza la malato deshidrogenasa citoplásmica (**Figura 3.80**). El malato formado ingresa a la mitocondria usando el transportador antiporte malato/ α -cetoglutarato. Ya dentro de la mitocondria, el malato se reoxida por la malato deshidrogenasa mitocondrial, que utiliza NAD^+ como aceptor de electrones. Así, se forma oxaloacetato y el **NADH** que se oxida en la cadena respiratoria. El oxaloacetato formado se transamina con glutamato, formando α -cetoglutarato y aspartato. El aspartato sale de la mitocondria usando el antiportador glutamato/aspartato. El aspartato en el citoplasma, transamina con α -cetoglutarato para regenerar al oxaloacetato (que reinicia el ciclo) y glutamato. Esta lanzadera rinde 3 ATPs por cada NADH citosólico.

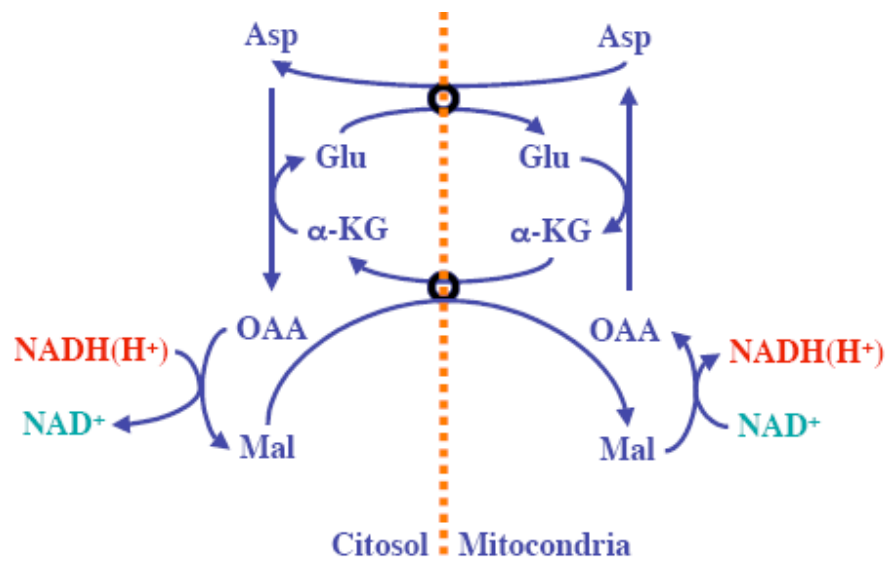


FIGURA 3.80– Lanzadera malato-aspartato

(www3.usal.es)

Un hecho importante es que cada molécula de ATP que sale de la mitocondria reingresa en forma de ADP para su recarga y lo hace por medio del antiportador ATP/ADP. Su función es sacar al citoplasma un ATP e ingresar, en paralelo, ADP. Se calcula que en la mitocondria hay 10 veces mayor concentración de ATP que de ADP.

Según Mitchell, creador del modelo quimiosmótico, el bombeo de protones está acoplado a la formación de moléculas de ATP, gracias a la oxidación del sustrato. Cuando el movimiento de protones es bloqueado en esta enzima (ATP sintasa), sigue funcionando el bombeo de H^+ , lo que crea una diferencia de potencial, que debe ser equilibrado por **desacoplantes** como 2,4-dinitrofenol (DNP), que disipa el gradiente de protones devolviendo el equilibrio (tanto el transporte de electrones como el bombeo de protones llega a cero).

Se sabe que es gracias a los transportadores que 10 protones empiezan su recorrido desde la matriz y 2 electrones son producidos, tomándo en cuenta no son transportadores en la membrana interna el $NAD^+/NADH$, $NADP^+/NADPH$, la coenzima A y sus derivados, incluido el oxaloacetato.

Existen **inhibidores** de la fosforilación oxidativa que bloquean el transporte de electrones, lo que a su vez, impide el consumo de oxígeno y la síntesis de ATP.

En cambio, los **desacoplantes** eliminan el ADP y P_i necesarios para la formación de ATP. Cuando interfiere el 2,4-dinitrofenol se observa que el gradiente de protones se ve afectado y, por tanto, también la síntesis de ATP. En el caso del antibiótico **oligomicina**, inhibe la actividad de la ATP sintetasa. (**Figura 3.81**)

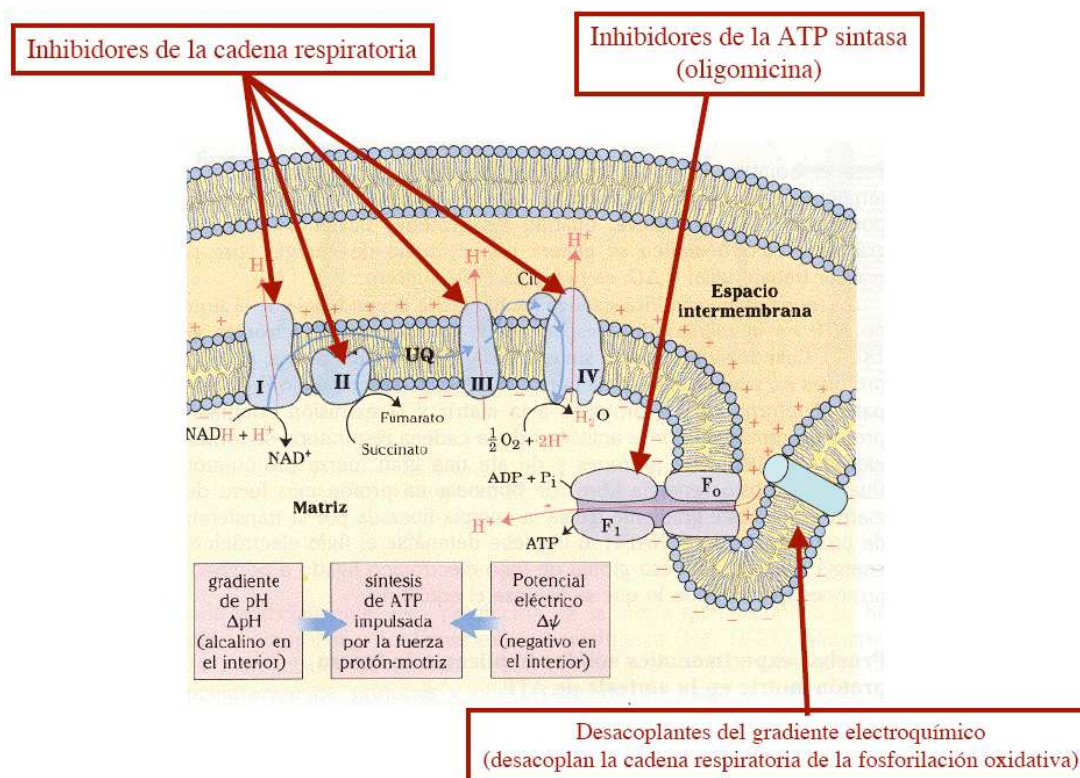


FIGURA 3.81- Inhibidores y desacoplantes de la cadena respiratoria (www3.usal.es)

Las pocas reacciones irreversibles en la fosforilación oxidativa sirven como puntos de control, donde ciertas enzimas actúan como **reguladores alostéricos**. Este es el caso de la reacción catalizada por la **citocromo oxidasa**, que depende de la disponibilidad de sustrato, el **citocromo c** (reducido). La velocidad de la fosforilación oxidativa aumenta con la concentración de ADP, mediante una relación de masas de ATP ($[ATP]/[ADP][P_i]$).

La reoxidación de cada NADH da lugar a la síntesis de 3 ATP, y la de un FADH₂ a 2 ATP. El total por molécula de glucosa oxidada es, pues, de 38 ATPs; 30 proceden de los 10 NADH, 4 de los 2 FADH₂, además de que en la glucólisis

se producen 2 ATPs por mol de glucosa y en el ciclo de Krebs 2 GTPs (= 2 ATPs) por cada 2 moléculas de piruvato que entran en el ciclo (**Figura 3.82**).

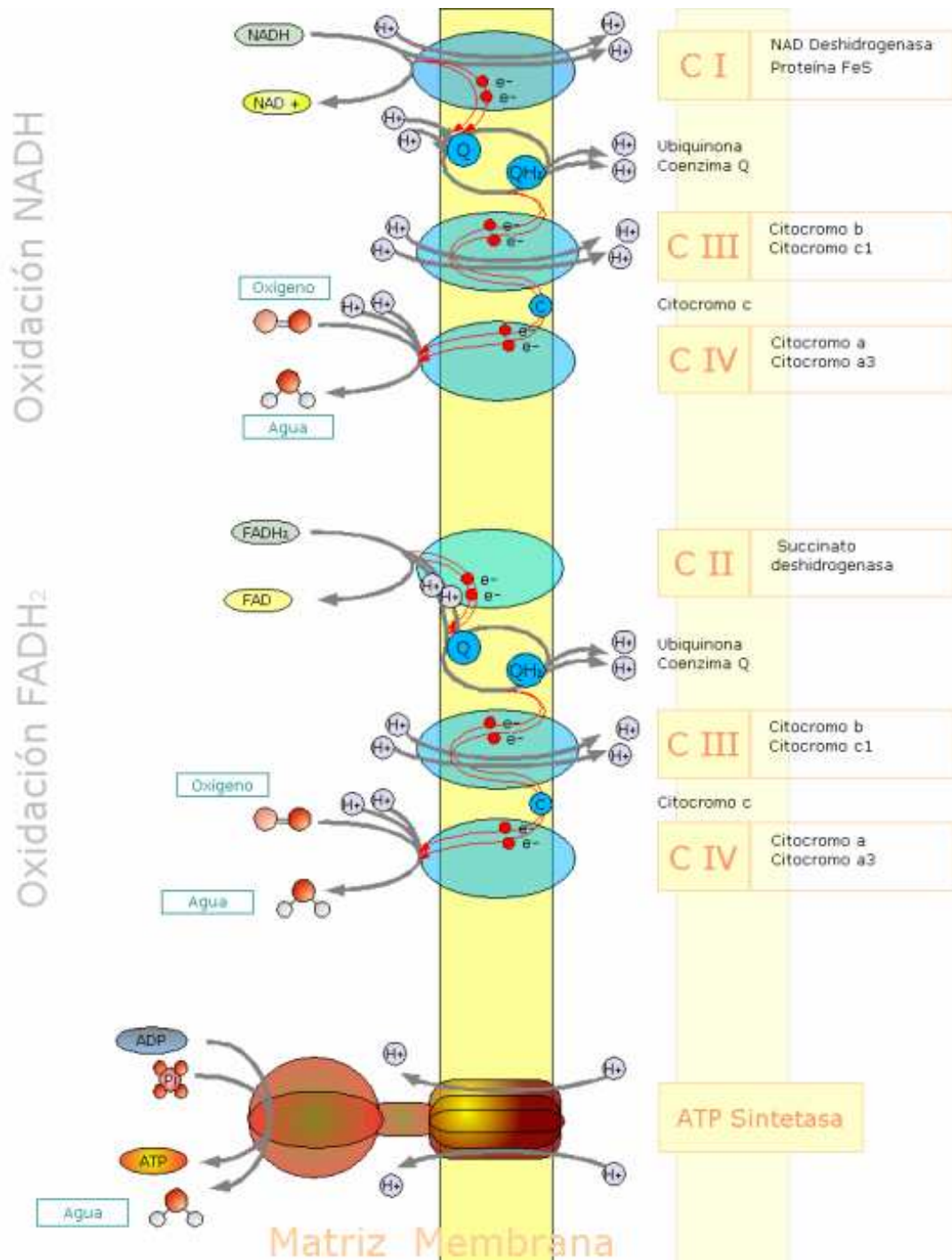


FIGURA 3.82– Recapitulación de reacciones de transporte de electrones y fosforilación oxidativa (www.educa.madrid.org)

Entonces, la degradación completa de una molécula de glucosa se observa de la siguiente manera (**Figura 3.83**):

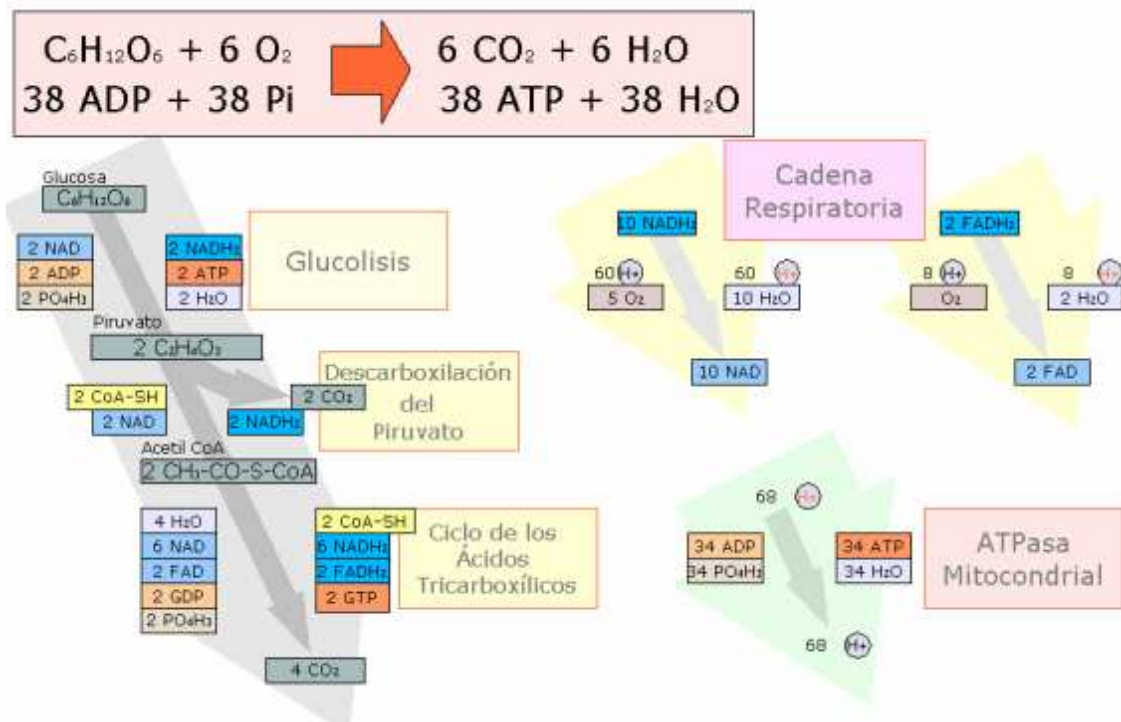
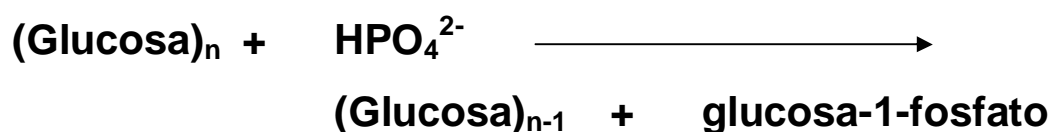


FIGURA 3.83– Degradación aerobia completa de la molécula de glucosa
(www.educa.madrid.org)

III.1.9.2.5 GLUCOGENÓLISIS

Sin embargo, a la vía glucolítica se le pueden incorporar otros glúcidos. En el caso del **glucógeno** y el **almidón**, son degradados por las enzimas **glucógeno-fosforilasa** (**Figura 3.84**) o **almidón-fosforilasa** (dependiendo del organismo) y la **glucosa-mutasa**. Estas enzimas promueven la fosforólisis de las cadenas de glúcidos (proceso inverso a la hidrólisis), pues se introducen a la molécula componentes del ácido fosfórico, produciéndose una dextrina y glucosa-1-fosfato, que a su vez se convierte en glucosa-6-fosfato por la fosfogluco-mutasa:



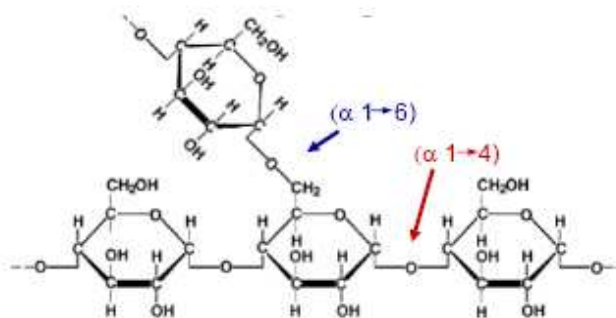


FIGURA 3.84– Estructura del glucógeno

(grupos.unican.es)

En el caso específico de la degradación del glucógeno o **glucogenólisis (Figura 3.85)**, este proceso produce **glucosa-6-fosfato**. Cabe resaltar que la estructura ramificada del glucógeno, fisiológicamente, permite su rápida degradación mediante la liberación de unidades de glucosa del extremo de cada ramificación.

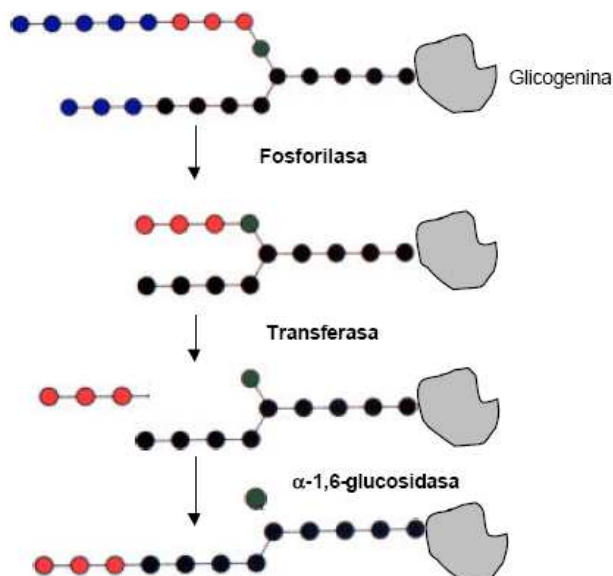


FIGURA 3.85- Esquema general de la glucogenólisis

(bioweb.uv.es)

La verdadera importancia del proceso radica en que el glucógeno sirve como **almacén energético**, reduciendo los posibles cambios de presión osmótica que la glucosa libre podría ocasionar tanto al interior de la célula como al medio

extracelular, si su concentración fuera muy alta; además, sirve como **aporte energético de emergencia** durante periodos de estrés, cuando por medio de la glucogenólisis, el glucógeno se degrada nuevamente a glucosa, para que esta última actúe en el metabolismo energético de la célula. Así, el glucógeno hepático sirve como principal fuente de glucosa sanguínea (sobre todo entre comidas o en condiciones de ayuno), mientras que el glucógeno muscular sirve como energético durante la contracción muscular. Esta vía también produce la glucosa-6-fosfato necesaria para otras vías metabólicas. **(Figura 3.86)**

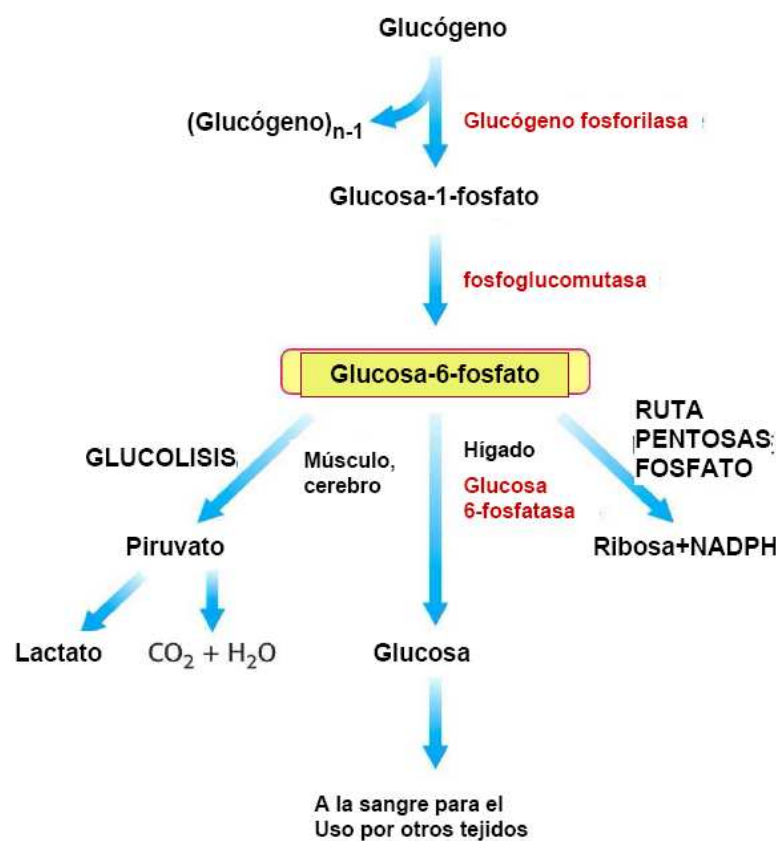


FIGURA 3.86- Relación de la glucogenólisis con otras rutas metabólicas (www.uv.es)

Para que esto ocurra, es necesario que se lleven a cabo algunas reacciones:

1. El producto primario es la **glucosa-1-fosfato**, el cual se obtiene por la fractura de los enlaces α -1,4 **(Figura 3.87)**. Aquí interviene la enzima **glucógeno fosforilasa**, que es una fosfotransferasa que degrada

secuencialmente las cadenas de glucógeno rompiendo enlaces α -1,4, hasta que sólo restan cuatro residuos de glucosa en la ramificación.

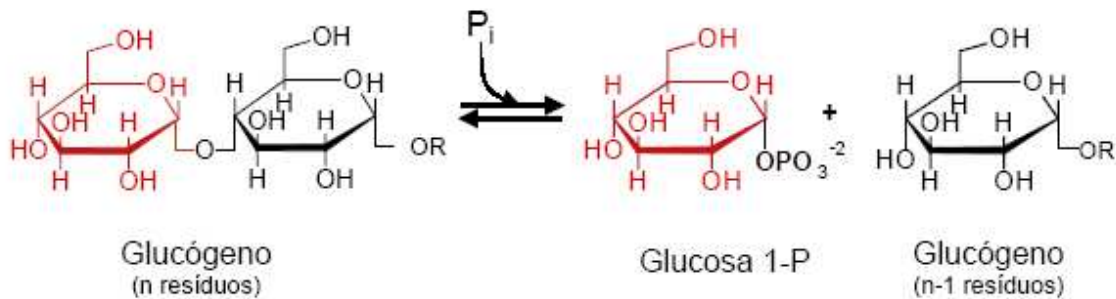


FIGURA 3.87– Reacción de la glucógeno fosforilasa (minnie.uab.es)

2. Entonces, la **glucosil transferasa** remueve tres de los cuatro residuos unidos a la rama. El residuo restante es removido hidrolíticamente por la **amilo- α (1-6) glucosidasa**, liberando glucosa libre. La cadena glucosídica es ahora accesible a la degradación por la **glucógenofosforilasa**. El producto es la **glucosa-1-fosfato (Figura 3.88)**.

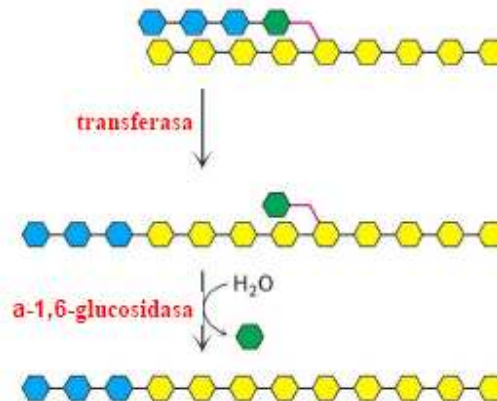


FIGURA 3.88- Actividad de la enzima desramificante (www2.uah.es)

3. La glucosa-1-fosfato es convertida en **glucosa-6-fosfato** por la **fosfoglucomutasa**, produciendo **glucosa-6-fosfato (Figura 3.89)**. Así, la G6P puede continuar a lo largo de la vía glucolítica (músculo) o ser hidrolizada a glucosa (hígado).

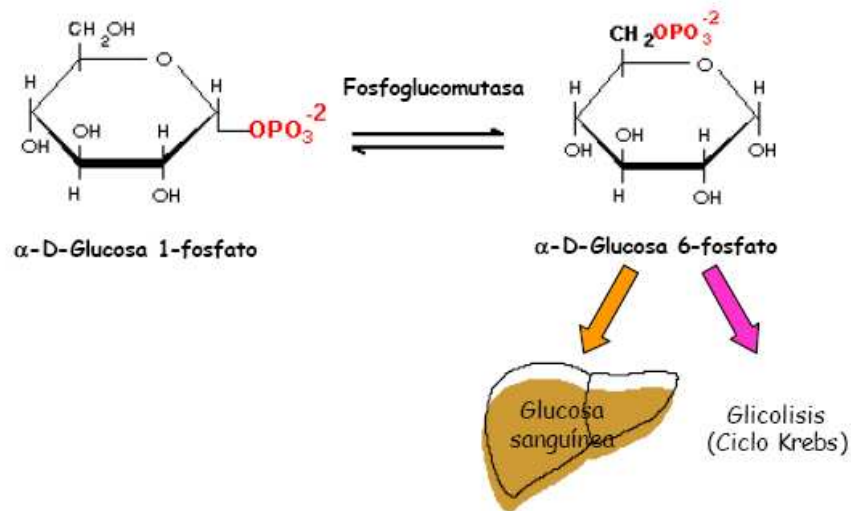


FIGURA 3.89- Actividad de la fosfoglucomutasa

(www2.uah.es)

Además, una pequeña cantidad de glucógeno es continuamente degradada por la enzima **maltasa ácida**.

Entonces, se puede decir que para que ocurra la glucogenólisis es necesario que estén presentes las enzimas **glucógeno fosforilasa**, la **enzima desramificante del glucógeno** y la **fosfoglucomutasa**. Así, el principal punto de regulación es la **glucógeno fosforilasa**, pues cataliza la reacción de fosforólisis (**Figura 3.90**), ruptura de una molécula de glucosa del extremo del glucógeno.

FOSFOROLISIS: Movilización del glucógeno intracelular



FIGURA 3.90– Representación de la fosforólisis

(grupos.unican.es)

Sin embargo, existe una diferencia fundamental con respecto a la degradación del glucógeno entre hígado y músculo; mientras el hígado posee a la enzima glucosa-6-fosfatasa, capaz de hidrolizar a la glucosa-6-fosfato para que la glucosa libre producida pase fácilmente de la célula hepática a la sangre, el músculo carece de esta enzima y, por lo tanto, es incapaz de convertir la glucosa-

6-fosfato en glucosa, con lo que la glucosa-6-fosfato en las células musculares es utilizada parcialmente en la glucólisis anaeróbica como material energético, desdoblándose hasta ácido láctico. Este pasa libremente a la sangre y, al llegar al hígado, se convierte en glucosa. De nuevo resulta evidente que el hígado está enzimáticamente diseñado para regular la glucemia. **(Figura 3.91)**

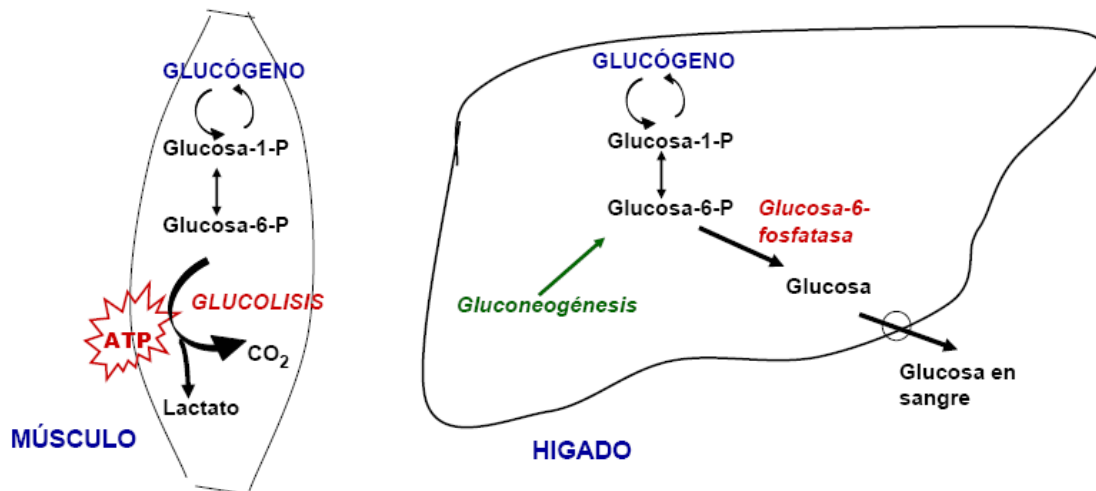


FIGURA 3.91– Degradación del glucógeno en músculo e hígado (*grupos.unican.es*)

Los almacenes más importantes del glucógeno en el cuerpo de los mamíferos se encuentran en el músculo esquelético y el hígado. En cualquiera de los casos, esta glucogenólisis está mediada por la **glucógeno sintasa** y **glucógeno fosforilasa**, que representan puntos de regulación alostérica de la vía, o bien, por control hormonal, como se estudiará más adelante. Otros inhibidores de importancia son la glucosa, que en el caso del hígado, sirve como inhibidor alostérico de la glucosa fosforilasa, mientras la glucosa-6-fosfato inhibe alostéricamente a la glucógeno fosforilasa.

Cuando se habla específicamente del músculo esquelético, se debe considerar que requiere un aporte de ATP constante, por lo que utiliza al glucógeno como almacén. Para hacer viable esta energía deben darse ciertas señales nerviosas que despolaricen la membrana plasmática y permitan la liberación de Ca²⁺ desde el retículo sarcoplásmico, para que se active la **fosforilasa cinasa** y comience, entonces, la degradación del glucógeno.

La unión de **glucagón** a los receptores de la membrana de los hepatocitos, o bien, de la epinefrina a los receptores del músculo, promueve la activación de la **adenilato ciclasa**, que cataliza la síntesis de **AMP_c**, el cual funciona como “segundo mensajero” y activa a la proteína cinasa dependiente de AMP_c. Las enzimas llamadas genéricamente **proteínas cinasas** o cinasas de proteínas, son enzimas que catalizan la fosforilación de otras proteínas y son parte de procesos de activación o inhibición de vías enzimáticas que dan lugar a la **regulación por fosforilación en cascada**. En ellas, la proteína cinasa depende del AMP_c para activarse y catalizar la fosforilación (modificación química) de la **glucógeno fosforilasa cinasa** que, una vez fosforilada, queda activada para a su vez fosforilar una serina de cada una de las 2 subunidades de la **glucógeno fosforilasa**, lo que provoca su activación. La glucógeno fosforilasa-fosforilada degrada activamente al glucógeno para liberar cantidades importantes de glucosa. El mismo proceso de fosforilación en cascada causa la fosforilación de la glucógeno sintasa, con lo cual se impide la síntesis de glucogeno. Este proceso también ocurre en el músculo, pero ahí es activado inicialmente por la hormona **epinefrina**. Otra hormona importante es la **insulina**, que en sí, no es necesaria para el transporte de la glucosa al hígado, pero afecta directamente la capacidad del hígado para aumentar la captación de glucosa, al reducir el valor de glucogenólisis. El músculo también necesita que la insulina facilite el transporte de la glucosa a través de la membrana de la célula. Entonces, el control del nivel de glucosa en la sangre o glucemia se ve controlada por la actividad **insulina/glucagón**. Ambas hormonas se producen en los islotes de Langerhans del páncreas. La insulina disminuye el nivel de glucemia, pero la glucagón la aumenta. Sus secreciones se ven controladas por otras señales hormonales y neuronales: Ante situaciones de estrés, la noradrenalina y la adrenalina llegan a ciertos receptores en el hepatocito y promueven la degradación de moléculas de glucógeno (**Figura 3.92**).

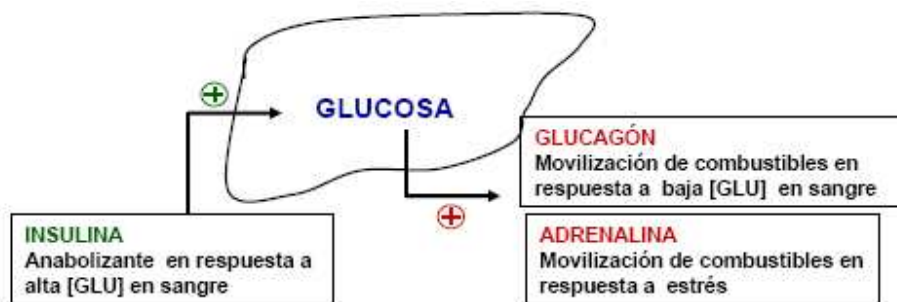


FIGURA 3.92– Acción de adrenalina sobre hepatocitos (biologia.arizona.edu)

La insulina se une a los músculos y adipocitos para favorecer la captación de glucosa; en cambio, el receptor del glucagón se encuentra en el hígado y está acoplado a la **proteína G**, activando a la adenilatociclasa, que produce una cascada de AMP cíclico que inhibe la síntesis de glucógeno.

Las hormonas hidrosolubles no pueden difundirse a través de la membrana plasmática y agrupan a hormonas peptídicas (insulina, factores de crecimiento y glucagón), además de otras moléculas cargadas como la adrenalina e histamina.

Por lo que se refiere a la **adrenalina**, se fija a receptores acoplados a la proteína G que transducen la señal de las hormonas. Es justamente la adrenalina la hormona que se produce en grandes cantidades por estrés, aumentando la necesidad de ácidos grasos y de glucosa, teniendo como fuente el glucógeno proveniente de la glucogenólisis. Los receptores β -adrenérgicos producen un aumento en el AMP cíclico (**Figura 3.93**).



	GLUCAGÓN	ADRENALINA	INSULINA
FUENTE	Células pancreáticas α	Médula adrenal	Células pancreáticas β
DIANA	Hígado	Músculo > Hígado	Músculo, Hígado, adipoc
EFFECTOS:			
-AMPc	↑	↑	↓
-Glucogeno lisis	↑	↑	↓
-Síntesis de glucógeno	↓	↓	↑
-Fructosa 2,6-BP	↓		↑
-gluconeogénesis	↑		↓

FIGURA 3.93- Controladores de glucogenólisis

(grupos.unican.es)

Así, el balance energético de la glucogenólisis resulta en:

(90%) Enlace α 1,4 \longrightarrow **Glucosa-1-fosfato**

\longrightarrow **Glucosa-6-fosfato**

(10%) Enlace α 1,6 \longrightarrow **Glucosa + ATP**

\longrightarrow **Glucosa-6-fosfato + ADP**

III.1.9.2.6 CATABOLISMO DE OTROS AZÚCARES

Existen también otros azúcares, distintos a la glucosa, que son incorporados a la vía glucolítica mediante reacciones que les convierten en intermediarios de dicha vía. Los azúcares y vías de incorporación más comunes se muestran en la **Figura 3.94**.

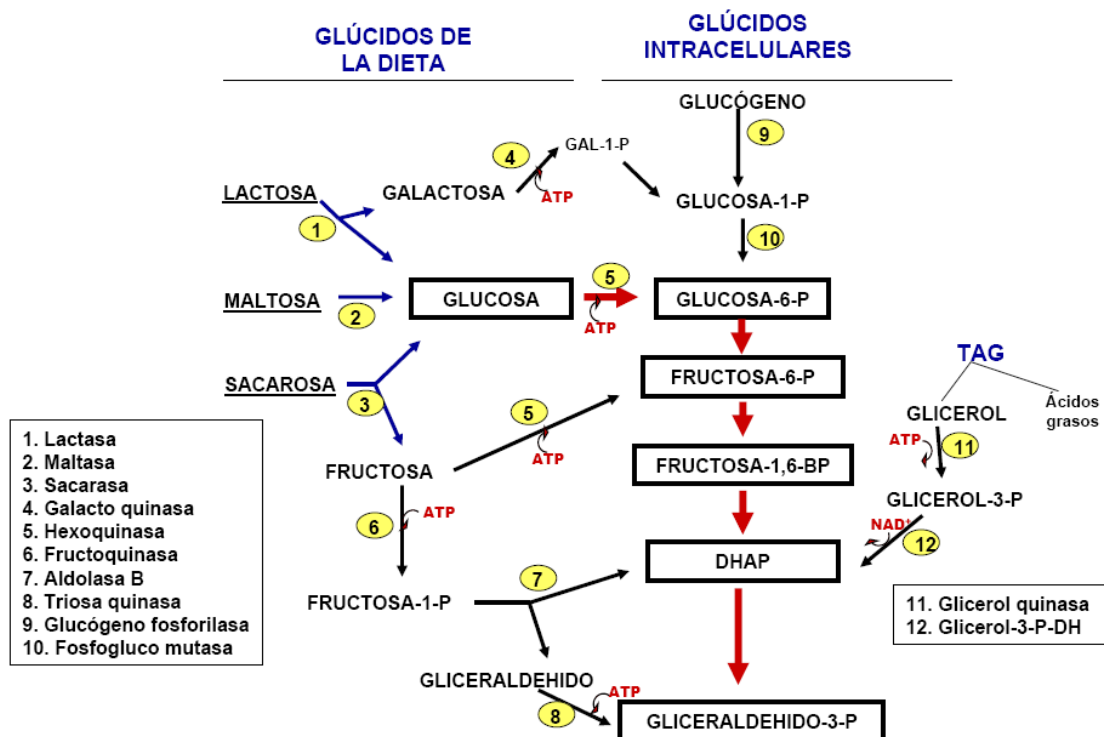


FIGURA 3.94– Entrada de otros glúcidos a la vía de la glucólisis (*grupos.unican.es*)

III.1.9.2.7 METABOLISMO DE LÍPIDOS

III.1.9.2.7.1 BETA-OXIDACIÓN

Por lípido se entiende a aquella macromolécula insoluble en agua, de composición hidrocarbonada, cuya estructura está principalmente formada por átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno, aunque también pueden contener fósforo, azufre y nitrógeno.

Ahora bien, el **glicerol** es un tri-alcohol y contiene tres carbonos unidos a grupos oxhidrilo. De la unión del glicerol con un ácido graso (unión éster) se forma un monoglicérido; con dos ácidos grasos se forma un diglicérido, y con tres ácidos grasos se obtiene un **triglicérido (Figura 3.95)**. En la formación de cada enlace éster (condensación) se libera una molécula de agua.

Los triglicéridos (o grasa neutra) sirven principalmente como almacén de energía y constituyen el principal lípido del organismo, ya que comprenden casi el 90% - 95% de los lípidos presentes en los alimentos. Estas moléculas actúan

como aislantes térmicos y productores de calor metabólico durante su degradación. También participan en la síntesis de prostaglandinas y auxilian en funciones plaquetarias e incluso forman parte de algunos pigmentos vegetales.

En cuanto a la composición de ácidos grasos en un lípido, determinarán que este lípido se presente en forma líquida o sólida. Las grasas que contienen **ácidos grasos insaturados** (que poseen enlaces dobles C=C), generalmente están en estado líquido a temperatura ambiente y se les conoce como aceites, mientras que las **grasas saturadas** (cuyos átomos de carbono se unen por medio de enlaces simples C-C), tienden a ser sólidas a temperatura ambiente y se les conoce como mantecas.

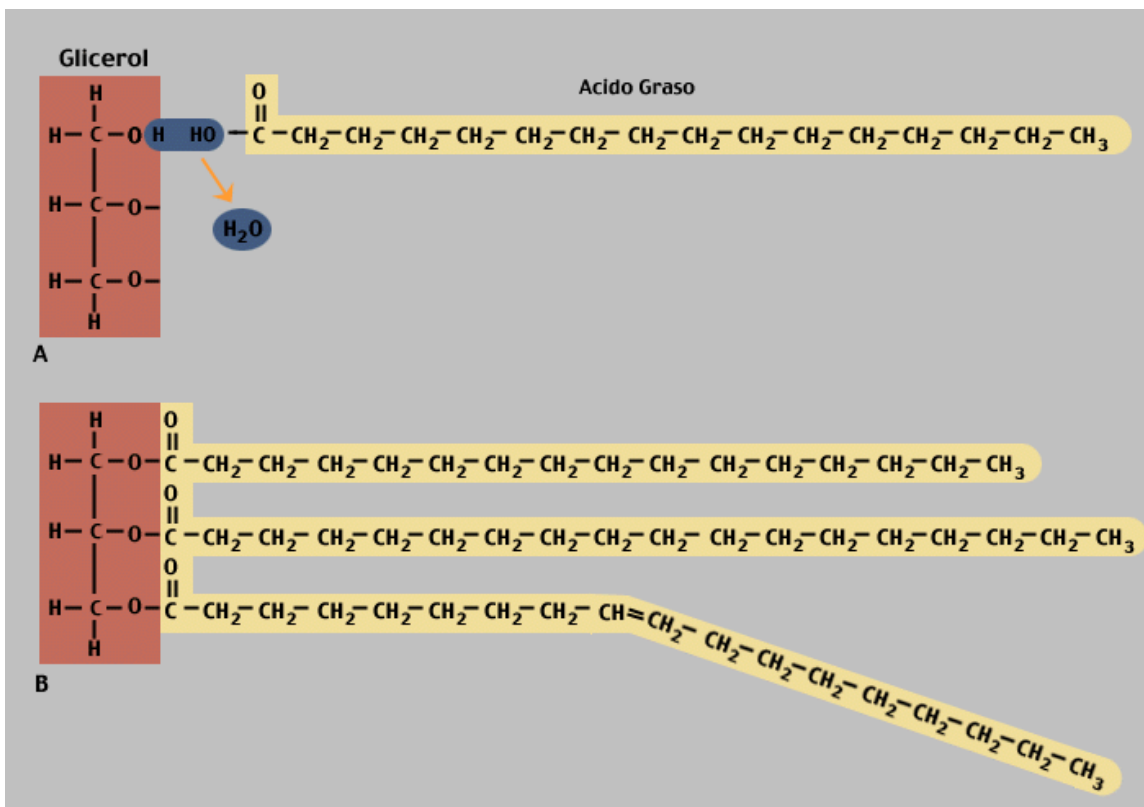


FIGURA 3.95- Formación de un triglicérido. A: Unión de un ácido graso a glicerol por deshidratación B: Molécula de triglicérido (www.puc.cl)

Los lípidos juegan un papel muy importante en la composición celular, siendo vitales para su estructura y metabolismo (**Figura 3.96**). Es en este último

punto donde se ahondará en los siguientes párrafos. Cabe decir, que el metabolismo oxidativo de las grasas origina dos veces más energía que el metabolismo de carbohidratos o proteínas, siendo el músculo cardíaco y el esquelético los que más dependen de los ácidos grasos como fuente de energía.

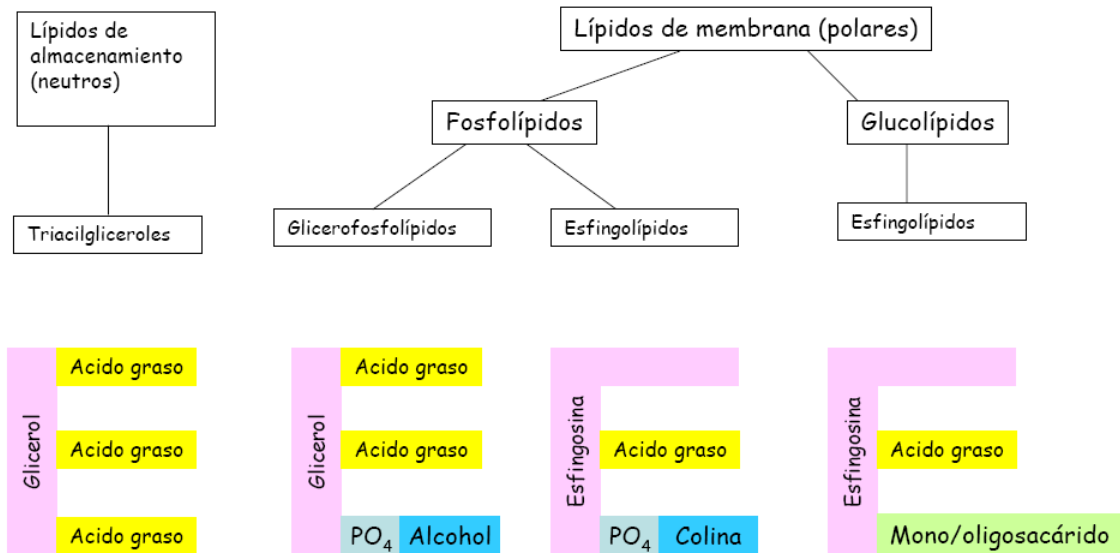


FIGURA 3.96- Composición de algunos lípidos de importancia biológica
(*grupos.unican.es*)

Aunque el 90% de los lípidos provenientes de la dieta son triacilgliceroles (grasas, triglicéridos y depósitos lipídicos, estos son insolubles en agua y su digestión debe ocurrir en una interfase lípido-agua. Este hecho hace que la digestión de los triglicéridos dependa no sólo de los movimientos peristálticos, sino de su disposición en interfases y su emulsificación con los ácidos biliares (ácido cólico y taurocólico) que secreta el hígado, como agentes emulsificantes.

El mecanismo específico por el cual se oxidan los ácidos grasos es conocido como **β -oxidación (Figura 3.97)**. Esta vía ocurre en la matriz mitocondrial y también dentro de los peroxisomas.

En el proceso, un ácido graso, principalmente el ácido palmítico (16C), sufre una doble oxidación cíclica de los carbonos β , produciendo un NADH y un $FADH_2$, además de transferir residuos acetilo (2C) a la CoA-SH, para formar una acetil-CoA al final de cada ciclo (excepto en la última vuelta [4C, ácido butírico], que

genera dos acetil-CoA). Así, la oxidación de ácidos grasos a acetil-CoA constituye la fuente más importante de energía en los animales, algunos protistas y algunas bacterias. Los electrones obtenidos (en forma de NADH y FADH₂) durante la oxidación de los ácidos grasos pasan a la cadena respiratoria en la mitocondria para generar ATP, mientras que el acetil-CoA producido a partir de los ácidos grasos es completamente oxidado a CO₂ durante el ciclo de Krebs, donde cada acetil-CoA producirá 3 NADHs y 1 FADH₂.

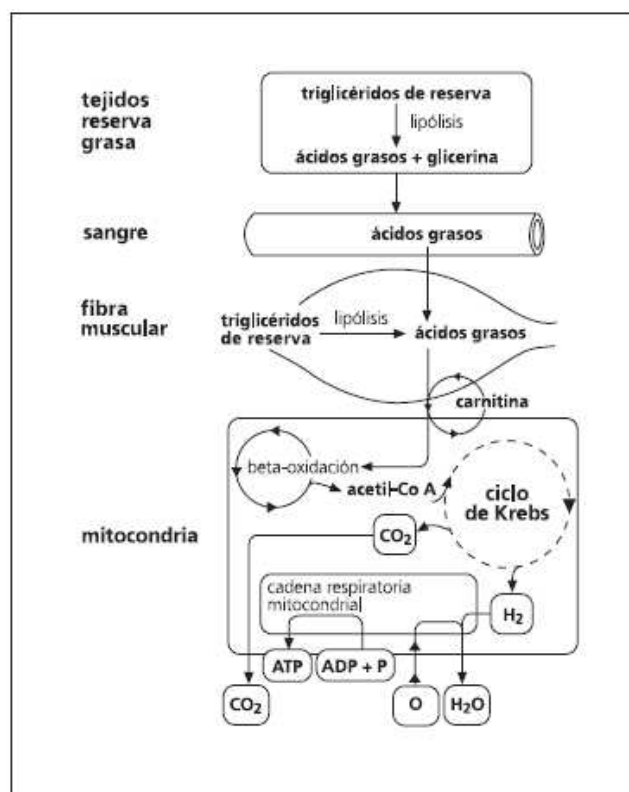


FIGURA 3.97- Relación de la oxidación de ácidos grasos con otras vías metabólicas (www.recuperat-ion.com)

La importancia de la β -oxidación radica en que permite disponer de la energía almacenada en los triglicéridos, los cuales son más eficaces que el glucógeno porque se almacenan sin agua en su estructura, representando una fuente extensa de energía.

En casos patológicos, los depósitos de grasa pueden superar, hasta por varias veces, el peso normal de un humano. De manera normal, los animales que hibernan (como los osos) pueden acumular cantidades enormes de grasa.

Gracias a esta vía se pueden economizar proteínas para la obtención de energía, pudiendo ser utilizadas, entonces, para la construcción de la estructura celular.

Antes de que los ácidos grasos se puedan oxidar, tienen que ser activados o 'cebados' en una **reacción de acilación dependiente de ATP** para formar un **ácido graso-CoA (Figura 3.98)**. Esta reacción está regulada por tres acil-CoA sintetetasas, llamadas también **tiocinasas**. Estas enzimas están asociadas al retículo endoplásmico o a la membrana externa de la mitocondria y efectúan la siguiente reacción:

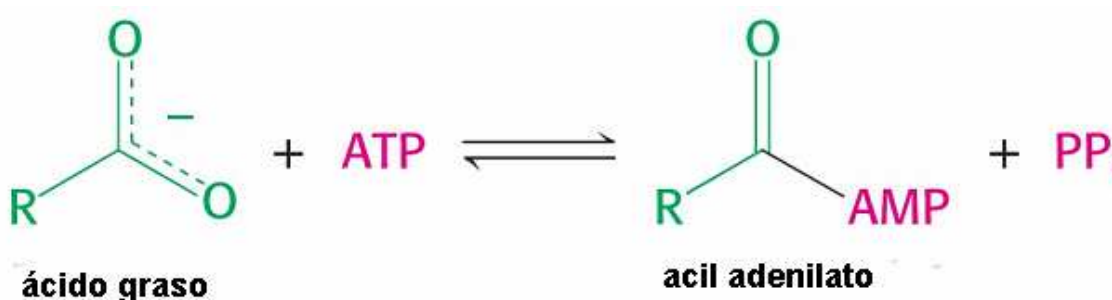


FIGURA 3.98- Activación de un triglicérido

(www.uv.es)

En la reacción anterior, hay que destacar que el ATP es hidrolizado en el fosfato β con lo cual se forma pirofosfato (PP_i) y ácido adenílico (AMP), en lugar de P_i y ADP, que es lo frecuente en el metabolismo. Durante esta reacción se forma el intermediario **aciladenilato**, que en si es un anhídrido mixto que sufre el ataque del grupo sulfhidrido de la CoA-SH para dar un producto **tioéster**. Dicha reacción es impulsada por la hidrólisis del pirofosfato (PP_i) catalizada por la pirofosfatasa inorgánica que dará como producto final 2P_i . (**Figura 3.99**)

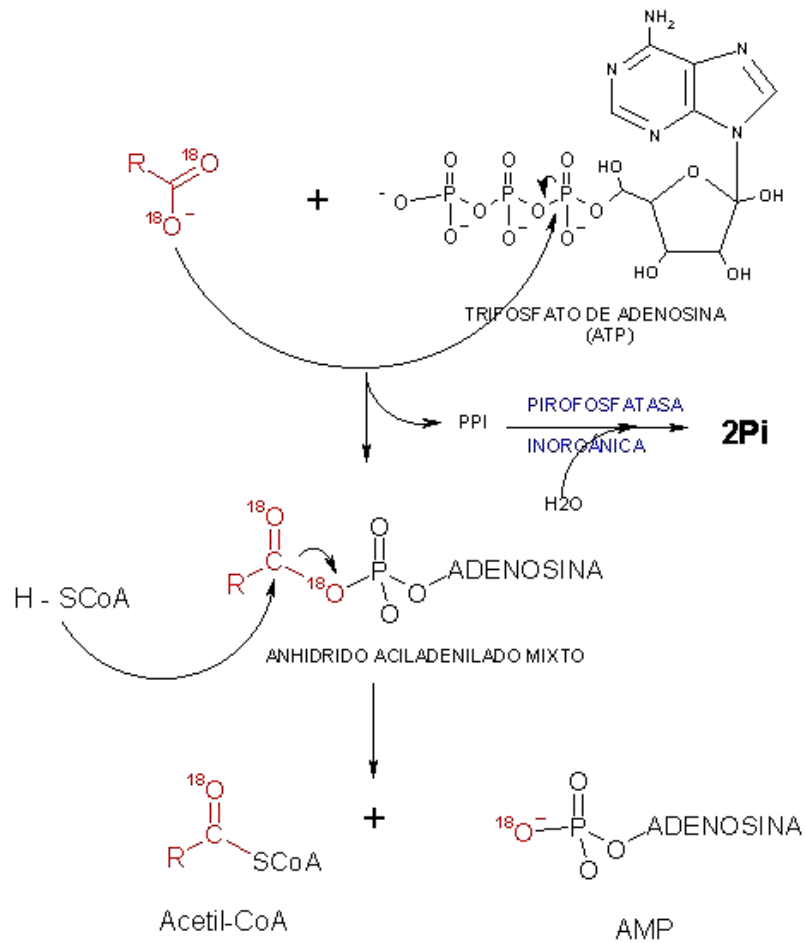


FIGURA 3.99– Activación del ácido palmítico

(laguna.fmedic.unam.mx)

Aunque la activación de los ácidos grasos se realiza en el citoplasma, estos son oxidados en la mitocondria. Para ello requieren ser transportados a través de la membrana mitocondrial interna por la **carnitina**, que transfiere la porción acilo del acil graso-CoA en cuestión, mediante una **transesterificación**. La carnitina palmitoil transferasa I y II pueden transportar una gama de grupos acilo que se localizan sobre la superficie interior o exterior de la membrana mitocondrial interna. Este proceso está mediado por una proteína transportadora específica que acarrea al acil-carnitina al interior de la mitocondria, y donde la transfiere a la CoA-SH mitocondrial, tras lo cual la carnitina libre regresa al citoplasma. Todo este proceso se da a lo largo de cuatro reacciones (**Figura 3.100**):

1. El grupo acilo del acil-CoA citosólico se transfiere a la carnitina, lo que libera a la coenzima A al citosol
2. La acil-carnitina, entonces, es acarreada por un sistema específico de transporte hacia la matriz mitocondrial.
3. El ácido graso es transferido a una CoA de la mitocondria
4. La carnitina libre se devuelve al citosol

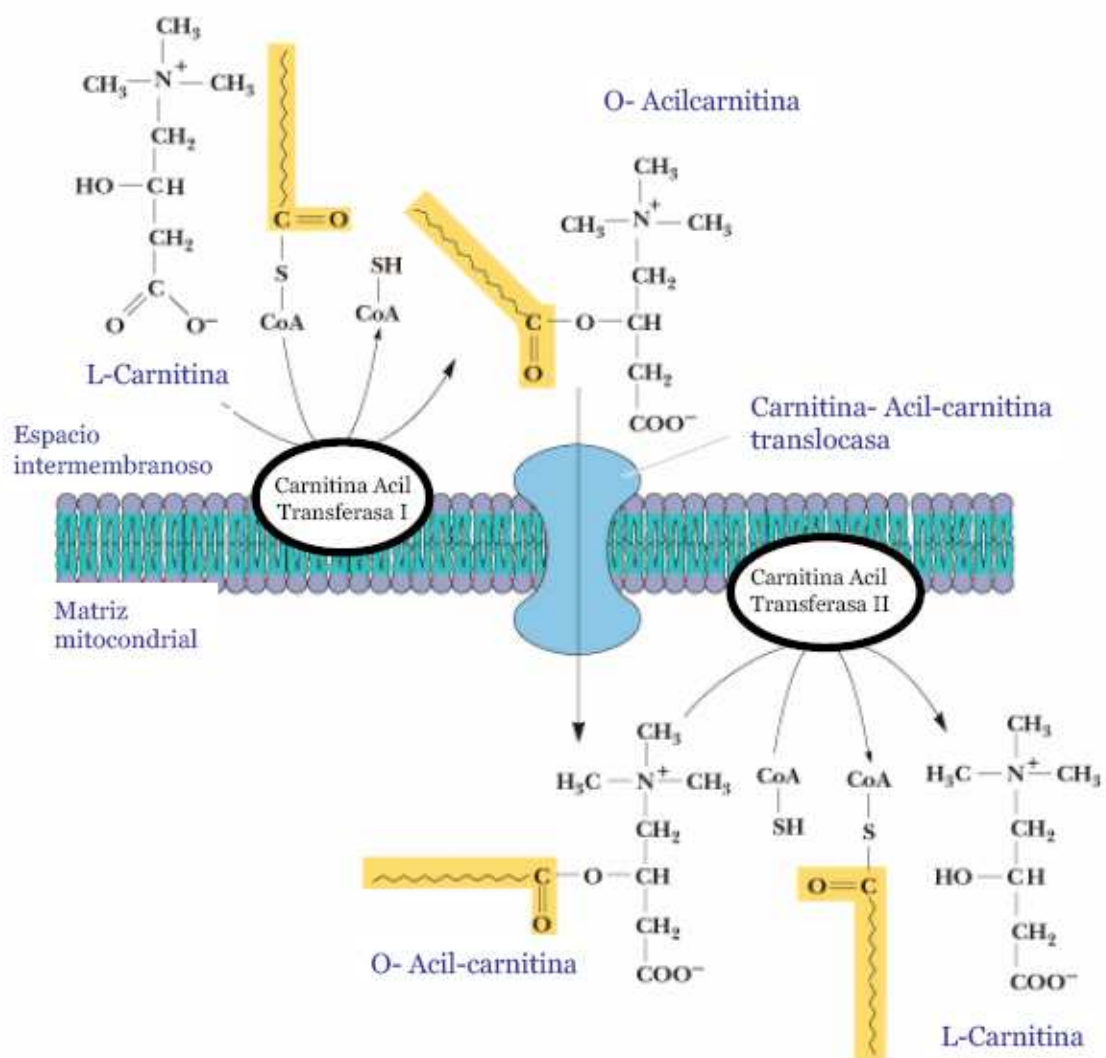


FIGURA 3.100– Carnitina como transportador

(grupos.unican.es)

Ahora bien, la β -oxidación, formalmente dicha, permite que los ácidos grasos se oxiden en acil graso-CoA a partir de las siguientes reacciones:

1. **Primera oxidación.** La acil-CoA (Palmitoil-CoA; 16C) se oxida a través de una deshidrogenación catalizada por la **acil-CoA deshidrogenasa**. Esta enzima transfiere un ion hidruro desde el C_β al FAD y separa un protón del C_α , con lo que se forma $FADH_2$; este se reoxidará mediante la cadena de transporte de electrones (**Figura 3.101**).

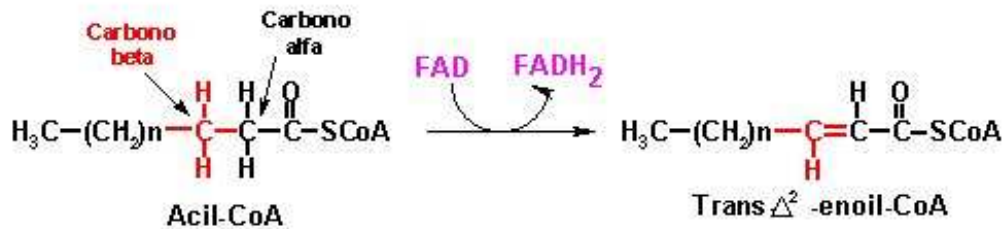


FIGURA 3.101– Primera reacción de la β -oxidación (laguna.fmedic.unam.mx)

2. **Hidratación.** El doble enlace de la trans- Δ^2 -enoil-CoA es hidratado por la **enoil-CoA hidratasa** y se forma **3-L-hidroxiacil-CoA** (**Figura 3.102**).

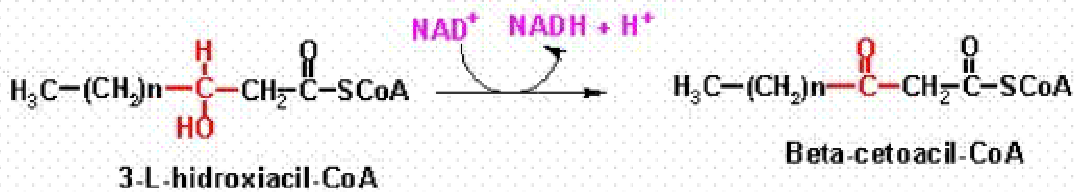


FIGURA 3.102– Reacción II de la β -oxidación (laguna.fmedic.unam.mx)

3. **Segunda Oxidación:** Ocurre una deshidrogenación de β -hidroxiacil-CoA por la **3-L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa**. Se forma **β -cetoacil-CoA** y el aceptor de electrones es el NAD^+ (**Figura 3.103**)

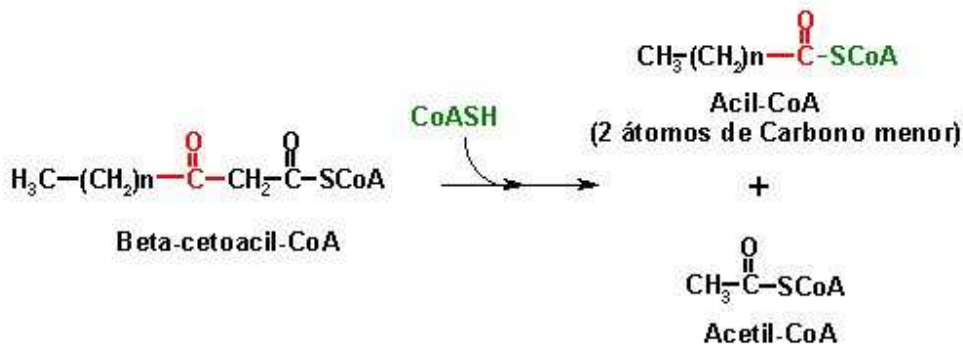


FIGURA 3.103- Tercera reacción de la β -oxidación *(laguna.fmedic.unam.mx)*

4. **Transferencia del residuo acetilo a la CoA.** Se rompe el enlace $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ por tiolisis y el residuo acetilo es transferido a una CoA-SH gracias a la **β -cetoacil-CoA tiolasa**, con lo que se forma **acetil-CoA** y un **acil-CoA** (Figura 3.104)

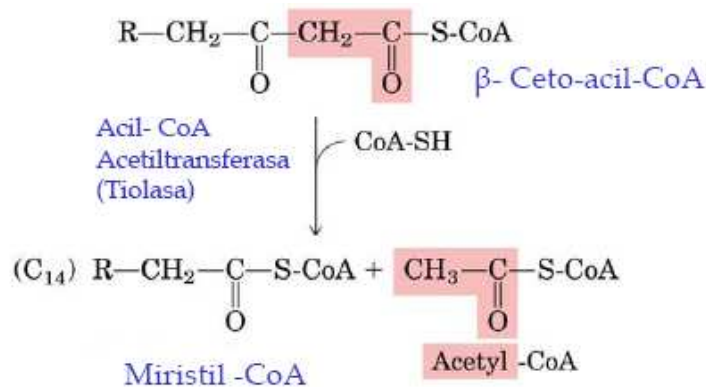


FIGURA 3.104- β -oxidación de la Palmitil CoA *(grupos.unican.es)*

Así, después del primer ciclo de oxidación de una molécula de palmitoil-CoA (16C), hay una formación de un FADH_2 , un NADH , una acetil-CoA y una geranil-CoA (14C), que vuelve a ser sometida a un nuevo ciclo de oxidación y, por lo que se requiere de 7 ciclos para obtener 8 moléculas de acetil-CoA ($8 \times 2 = 16\text{C}$). Justamente, la oxidación del acetil-CoA a través del ciclo del ácido cítrico produce más NADH y FADH_2 , que pasan después a la fosforilación oxidativa para formar ATP. (Figura 3.105)

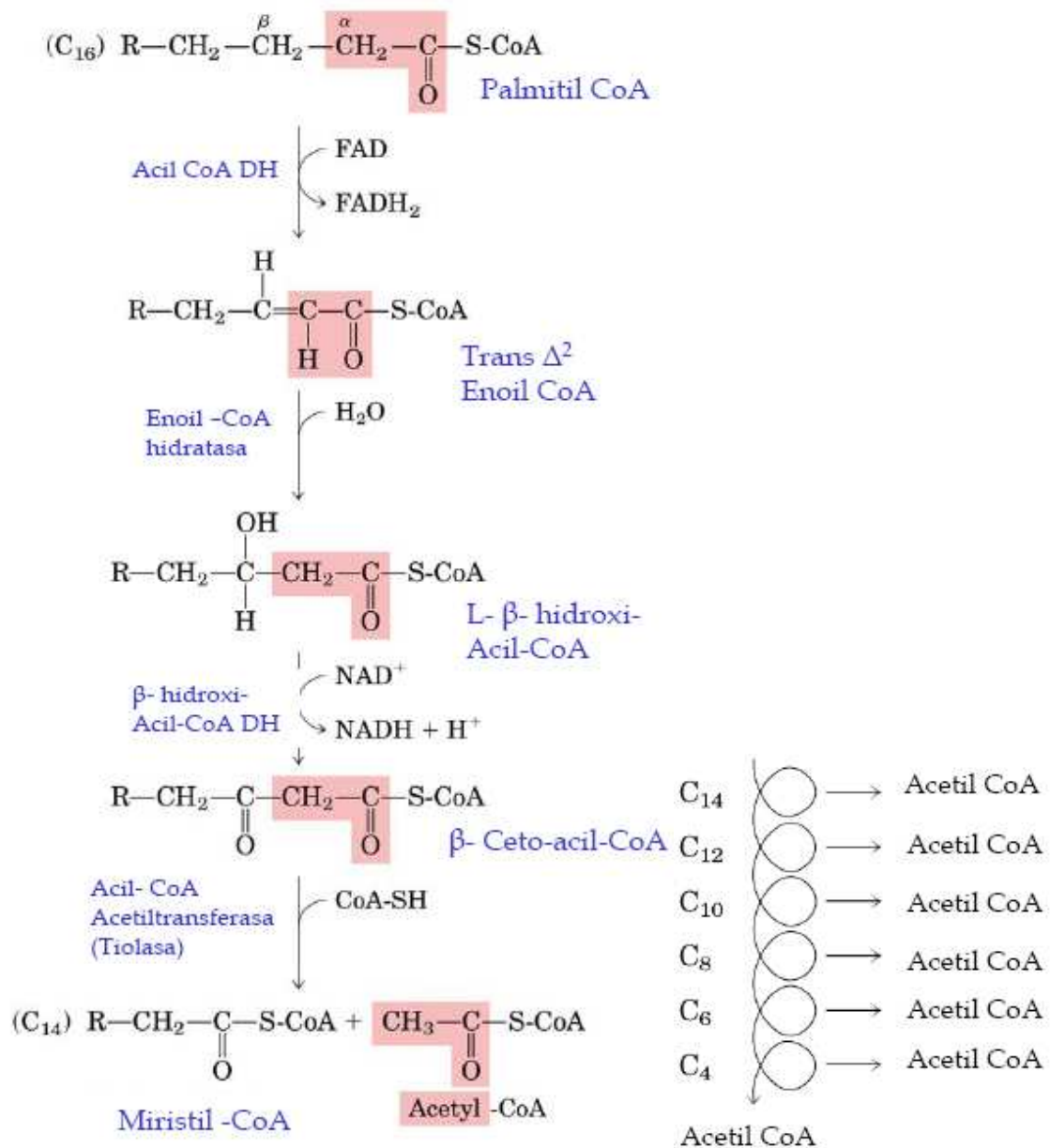


FIGURA 3.105- Revisión general de la β-oxidación

(*grupos.unican.es*)

En el caso específico del ácido graso estudiado en los esquemas, palmitoil-CoA, requiere siete vueltas de β-oxidación y forma 7 FADH₂, 7 NADH y 8 acetil-CoA, que se oxidan en el ciclo de Krebs, produciendo 8 GTP, 24 NADH y 8 FADH₂. Considerando que la fosforilación oxidativa de 31 moléculas de NADH originan 93 ATPs, mientras la de 15 FADH₂ es igual a 30 ATPs, más 8 GTPs: La oxidación de un palmitato producirá 131 ATPs. A esta cantidad se le restan los 2 ATPs

gastados al principio, en la activación del palmitato. Así, resulta en un rendimiento neto de 129ATPs.

La mayoría de los ácidos grasos presentan un número par de carbonos, por lo que se convierten en acetil-CoA, pero existen organismos que sintetizan ácidos grasos con un número de carbonos impar, por lo que su β -oxidación resulta en succinil-CoA, que se incorpora al ciclo de Krebs. En el caso de la oxidación de aminoácidos como la isoleucina, valina y metionina, se produce propionato o propionil-CoA (**Figura 3.106**).

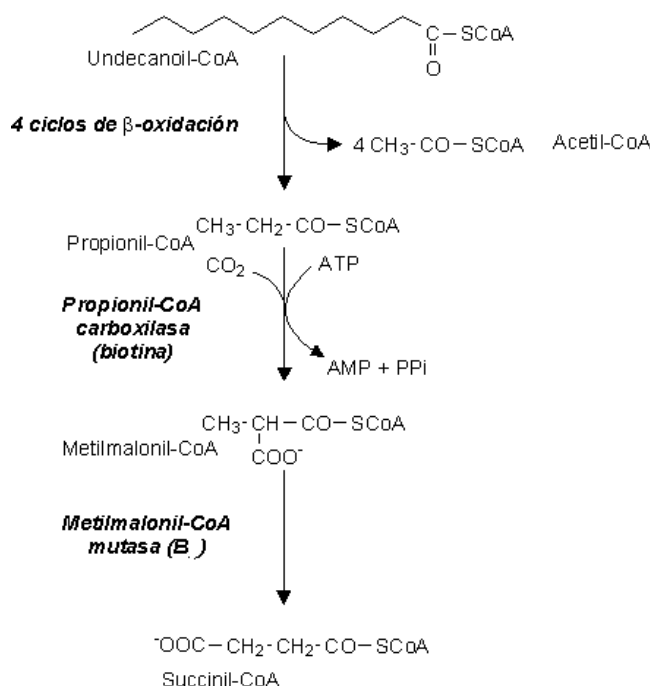


FIGURA 3.106– Reacción de oxidación de ácidos grasos de cadena con número impar de carbonos (www.usal.es)

La conversión de propionil-CoA en succinil-CoA requiere de la intervención de tres enzimas (**Figura 3.107**):

1. **PROPIONIL-CoA CARBOXILASA:** Presenta como grupo prostético a la biotina, la cual sufre una carboxilación en N(1') por el ion bicarbonato. Esta reacción es impulsada por una hidrólisis del ATP que resulta en ADP y P_i , con lo que se activa el grupo carboxilo restante.

2. **PROPIONIL-CoA CARBOXILASA:** Esta segunda reacción ocurre en otra parte de la enzima. Permite la transferencia estereoespecífica del grupo carboxilo activado de la carboxibiotina a la propionil-CoA, con lo que se forma (S)-metilmalonil-CoA. Esto sucede por la separación de un protón de un tioéster, debido a un ataque nucleofílico sobre la carboxibiotina por un carboanión en C₍₂₎ del propionil-CoA.
3. **METILMALONIL-CoA MUTASA:** Esta enzima es específica para el (R)-metilmalonil-CoA, por lo que requiere de la metilmalonil-CoA racemosa para interconvertir las configuraciones (R) y (S) del metilmalonil-CoA, mediante la formación de un carboanión intermediario estabilizado por resonancia. Así, la **metilmalonil-CoA mutasa** permite la formación del propionil-CoA en **succinil-CoA**, haciendo uso de su grupo prostético 5'-desoxiadenosilcobalamina o **coenzima B₁₂**, que es capaz de transferir átomos de hidrógeno que están entre dos átomos de carbono, uniendo oxígeno, por ejemplo, para formar un alcohol o una amina. Por ello, esta reacción comienza con la ruptura hemolítica del enlace C-Co(III) de la cobalamina, con lo que se forma un radical libre reversible. Existen unas 12 enzimas dependientes de cobalamina. En los mamíferos solamente dos, la metilmalonilCoA mutasa y la homocisteina metiltransferasa.

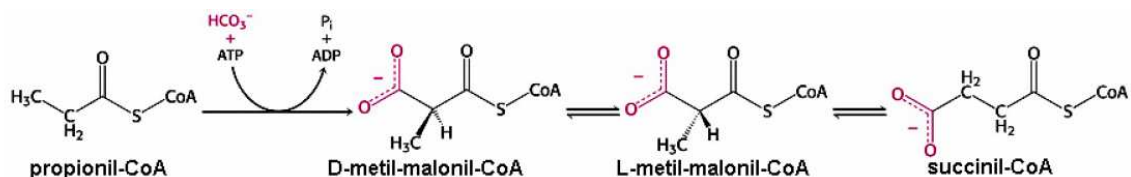


FIGURA 3.107- Reacción para la transformación de propionil-CoA en succinil-CoA (www.uv.es)

4. **MALATO DESHIDROGENASA:** El succinil-CoA no puede ingresar directamente al ciclo de Krebs, por lo que debe transformarse primero en **piruvato** o en **acetil-CoA**; para ello, el succinil-CoA debe ser convertido en **malato** dentro del mismo ciclo del ácido cítrico. Este malato es transportado al citosol, donde se descarboxila por oxidación a piruvato y CO₂, gracias a la enzima mágica o **malato deshidrogenasa**.

Por lo que se refiere a los ácidos grasos que contiene enlaces dobles, es decir, ácidos grasos insaturados, su oxidación se lleva a cabo por una vía similar a la β -oxidación (**Figura 3.108**):

1. **ENLACE DOBLE β,γ** : Durante esta vía, el problema aparece en la tercera vuelta de la ruta, en donde el enoil-CoA resultante contiene un doble enlace, que requiere ser convertido en enlace doble $\text{trans-}\Delta^2$ por la **enoil-CoA isomerasa**, para poder ser catalizada la reacción de la **enoil-CoA hidratasa**.
2. **DOBLE ENLACE Δ^4** : Este problema surge en la quinta vuelta de la ruta, cuando se forma un 2,4-dienoil-CoA, que debe ser antes catalizado por la **2,4-dienoil-CoA reductasa** dependiente de NADPH, para reducir el enlace Δ^4 y entonces acoplarse a las reacciones de la enoil-CoA hidratasa. En el caso específico de los mamíferos, la reductasa rinde *trans*-3-enoil-CoA, que para entrar a la β -oxidación, debe isomerizarse por la **3,2-enoil-CoA isomerasa**.

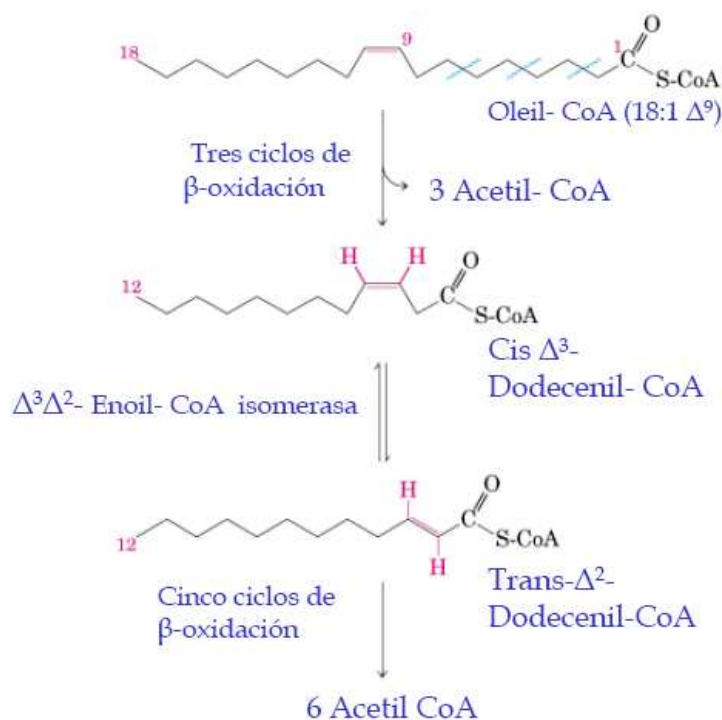


FIGURA 3.108– Oxidación de un ácido graso monoinsaturado (grupos.unican.es)

Teniendo una visión más extensa de la digestión de los ácidos grasos, la **lipasa** del páncreas es la que hidroliza a estos lípidos que, al unirse con sales de sodio y de potasio, se comienzan a emulsificar. Por medio de la fosfolipasa A₂ se separan y degradan los fosfolípidos, formando lisofosfolípidos. Las **lipoproteínas** (Figura 3.109) absorbidas se empaquetan en lipoproteínas conocidas como **quilomicrones**, los cuales se transportan por el torrente sanguíneo y el sistema linfático hasta los tejidos. Hay lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL) que son receptores y transportadores del colesterol.

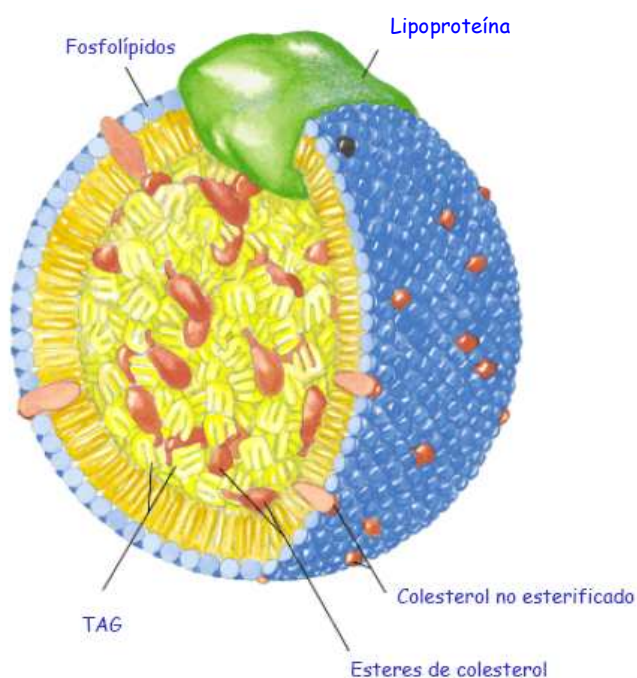


FIGURA 3.109- Estructura general de lipoproteínas

(grupos.unican.es)

En promedio, se consumen entre 60 y 150 gramos de grasa al día, pero se requieren de ciertas enzimas que faciliten su solubilización y, por tanto, su absorción. La combustión de 1 gramo de grasa produce más calorías (9 Kcal) que 1 gramo de azúcar (4 Kcal). Es a través de la **lipasa gástrica** que se inicia el metabolismo de los lípidos, el cual se completa con la **lipasa pancreática** que digiere a los triglicéridos. Los líquidos pancreáticos contienen una proteína conocida como **colipasa**, que activa a las enzimas producidas en el páncreas. Otra sustancia de importancia es la **fosfolipasa**, que cataliza ciertas uniones de

los **fosfolípidos**. Dentro de los jugos producidos por el páncreas se halla también una **esterasa**, capaz de degradar monoglicéridos y ésteres del colesterol, además de una fosfolipasa capaz de actuar sobre los fosfolípidos. Otro órgano de interés en la digestión de lípidos es la **vesícula biliar**, cuyas sales son producto de la oxidación del colesterol, lo que les permite actuar como transportadores de otras grasas y permitir la absorción de ácidos grasos libres, monoglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles, gracias a sus micelas.

Así, cuando los lípidos ingresan al intestino, son tomados por el epitelio y transformados en triglicéridos por la mucosa, siendo posteriormente liberados en la linfa como **quilomicrones**, una forma de lipoproteínas que transportan triglicéridos exógenos. En cuanto a las **apolipoproteínas**, son aquellas capaces de transportar a los triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol a través de la sangre. Ciertos receptores en las células de los órganos son capaces de reconocer a estos lípidos por la lipoproteína lipasa, que es activada por la **apoproteínaC-II (apoC-II)** en los capilares, que rompe las moléculas de triglicéridos en ácidos grasos y glicerol, para que así los ácidos grasos puedan ingresar a la célula y funcionar como fuente energética.

Cuando se requiere obtener energía de los **adipositos**, la **epinefrina** y el **glucagón (Figura 3.110)** promueven la movilización de los ácidos grasos al estimular a las **perilipinas**, que son unas proteínas que cubren al tejido graso y evitan que haya un continuo movimiento de los ácidos grasos, por lo que se pueden almacenar. Estas hormonas responden de acuerdo a la concentración de glucosa en sangre y activan a la enzima **adenil ciclasa**, que se encuentra en la membrana plasmática de los adipositos, y que estimula al **AMP cíclico** dependiente de la **proteína cinasa (PKA)**, lo que permite que la **hormona sensible a la lipasa** se mueva en el citosol e inicie la hidrólisis de triglicéridos a ácidos grasos y glicerol. Los **ácidos grasos libres (FFA)** salen de la célula al torrente sanguíneo, donde se unen a la albúmina del suero para así poder ser llevados a otros tejidos. Un factor más que hace de los lípidos una fuente idónea de almacenaje de energía, es el hecho de que se pueden almacenar por tiempo

indefinido en ciertas células sin que ocurra una reacción adversa que afecte al organismo.

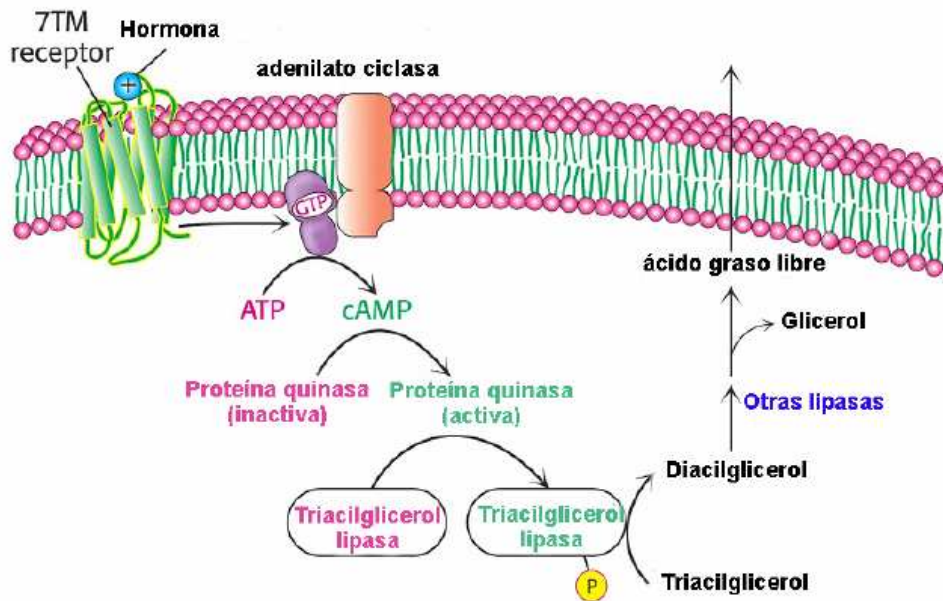


FIGURA 3.110- Vía para la liberación de ácidos grasos en adipocitos (www.uv.es)

La regulación de la oxidación de ácidos grasos está dada por la cantidad de estos ácidos en la sangre, como producto de la hidrólisis de triacilgliceroles en el tejido adiposo, mediado por la lipasa de triacilglicerol sensible a hormonas; es decir, esta depende de la **epinefrina** y **norepinefrina**, además del **glucagón**, que aumentan las concentraciones de AMP_c en tejido adiposo, la cual activa alostéricamente a la **cinasa**, que a su vez estimula a la lipasa, con lo que se inicia la lipólisis del tejido adiposo, elevando la cantidad de ácidos grasos en sangre e iniciando la β-oxidación. La **insulina** ejerce el efecto opuesto al del glucagón (**Figura 3.111**).

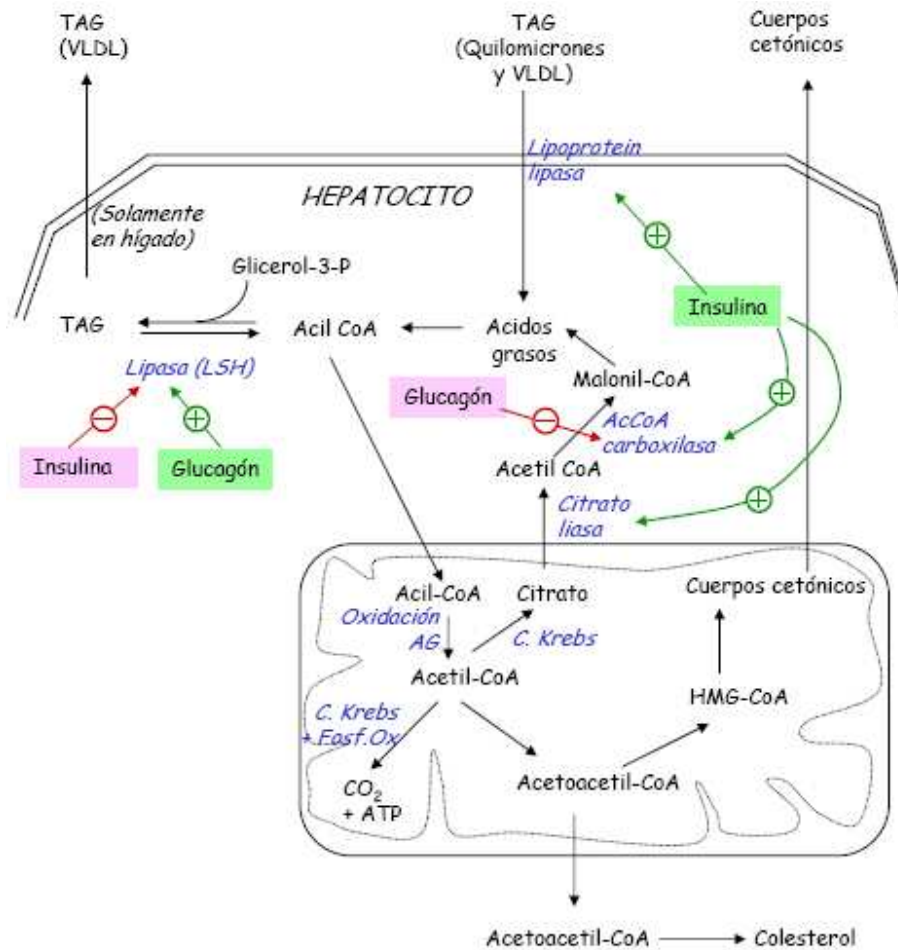


FIGURA 3.111- Regulación hormonal de la oxidación de ácidos grasos (grupos.unican.es)

III.1.9.2.7.1.1 β -OXIDACIÓN PERIXOSOMAL

La β -oxidación también ocurre en los **peroxisomas** (Figura 3.112), pues los ácidos grasos de cadena larga deben acortarse para poder ser degradados por la β -oxidación mitocondrial. A pesar de que las reacciones en el peroxisoma son muy similares a la β -oxidación mitocondrial, en el peroxisoma no se requiere de carnitina para el transporte del acil graso-CoA. Pero cuando las cadenas de los ácidos grasos ya han sido acortadas, entonces sí se unen a la carnitina para ser transportados a la mitocondria. Habrá que tener en cuenta que *Saccharomyces cerevisiae* y otras levaduras no presentan la β -oxidación mitocondrial.

Sin embargo, la principal diferencia entre la oxidación de ácidos grasos peroxisomal y la mitocondrial, radica en el primer paso. En los peroxisomas, la flavoproteína deshidrogenasa transfiere directamente los electrones al O_2 , produciendo H_2O_2 .

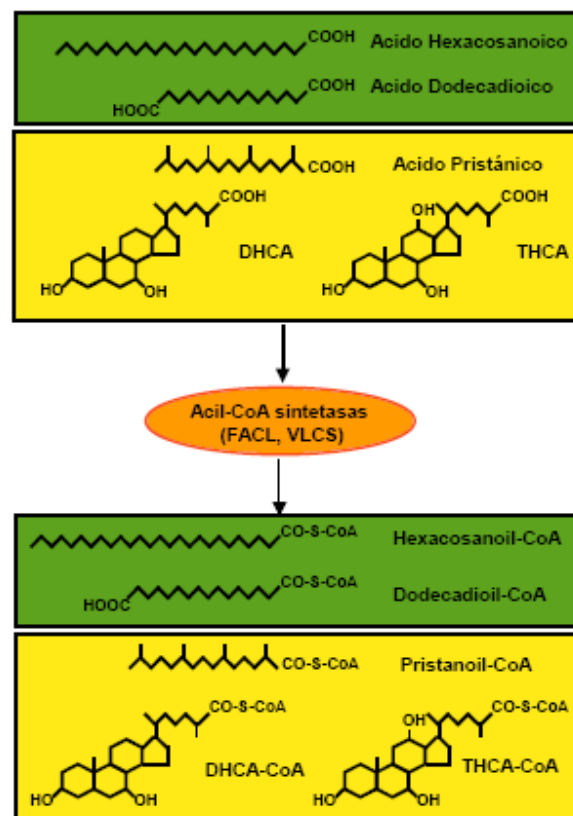


FIGURA 3.112- Activación de sustratos para la β -oxidación peroxisomal (*laguna.fmedic.unam.mx*)

Los procesos para la β -oxidación en los peroxisomas requieren de tres reacciones enzimáticas (**Figura 3.113**):

1. **ACIL-CoA OXIDASA:** Para que ocurra esta reacción, es necesaria la presencia de un cofactor FAD, para que los electrones sean transferidos directamente al O_2 y así, no pase a la cadena de transporte de electrones ni a la fosforilación oxidativa. Es por ello que esta oxidación resulta menos eficaz que el proceso mitocondrial. El H_2O_2 se convierte en H_2O y O_2 por la **catalasa del peroxisoma**.

2. **ENOIL-CoA HIDRATASA** del peroxisoma/ **3-L-HIDROXIACIL-CoA DESHIDROGENASA**: Estas enzimas trabajan sobre un solo polipéptido y las reacciones son iguales a las que ocurren en la mitocondria.
3. **TIOLASA**: Esta enzima tiene una especificidad que la diferencia de la tiolasa mitocondrial, por lo que permanece inactiva con los acil-CoA cuya longitud es menor a C8, por lo que los ácidos grasos no son completamente oxidados en el peroxisoma, sino que los ésteres de carnitina formados se difunden pasivamente a la mitocondria para concluir su oxidación.

Así, en las plantas, la β -oxidación de ácidos grasos ocurre en los peroxisomas localizados en las hojas y en los glioxisomas de las semillas en germinación, en donde la función de los lípidos almacenados es la de proveer precursores biosintéticos y no servir como fuente de energía tal cual.

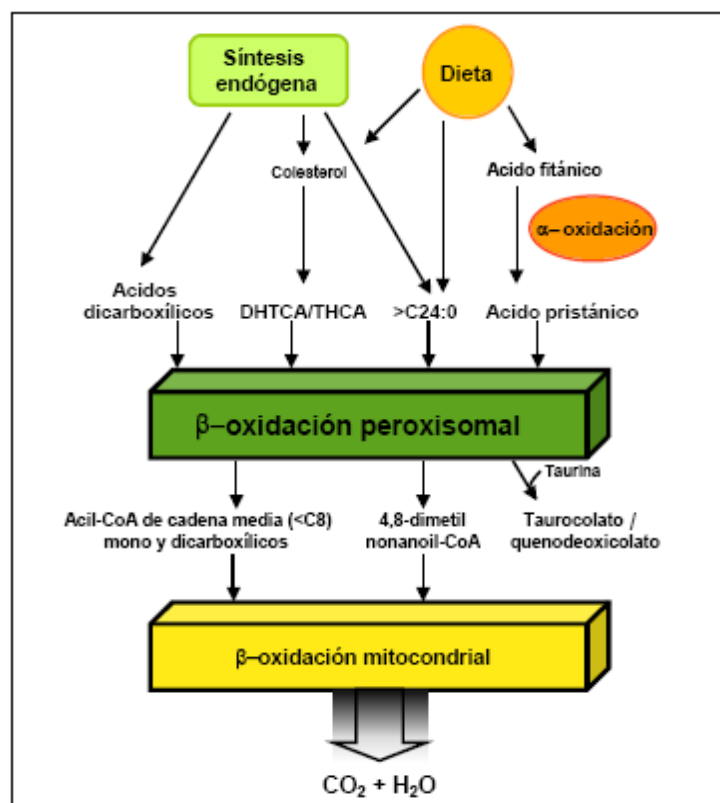


FIGURA 3.113- Resumen de la β -oxidación peroxisomal (laguna.fmedic.unam.mx)

III.1.9.2.7.2 α -OXIDACIÓN

En el caso de ciertos ácidos grasos, como el fitánico, que es un ácido graso ramificado, la oxidación ocurre por un proceso diferente. La **α -oxidación** es el proceso donde un ácido graso C_α se hidroxila (**Figura 3.114**), mientras el producto se descarboxila por una oxidación y forma un nuevo ácido graso con un C_β sin sustituir, pudiendo continuar su descomposición por la β -oxidación. Sin embargo, se requiere de NADPH, O_2 , citocromos, ácidos grasos libres, una α -hidroxilasa y una α -oxidasa, para facilitar el proceso.

A pesar de que no se ha podido dilucidar completamente el mecanismo de este proceso, se sabe que un ácido graso **α -hidroxi** actúa como intermediario, mientras el dióxido de carbono es el producto.

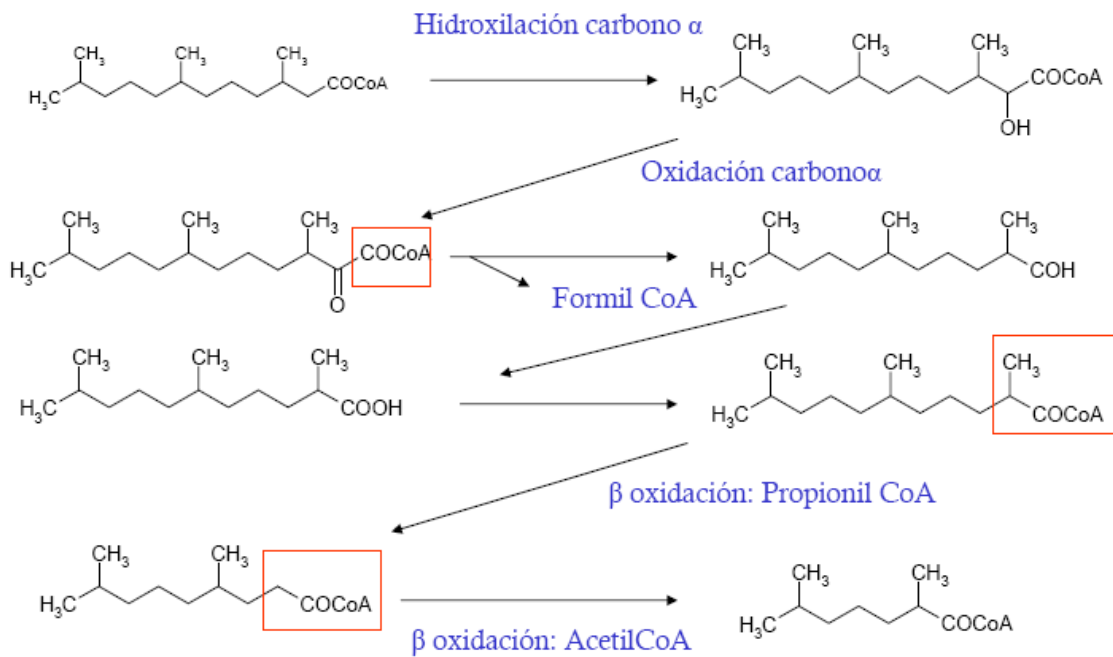


FIGURA 3.114– Compuestos intermediarios en la α -oxidación (grupos.unican.es)

III.1.9.2.7.3 ω -OXIDACIÓN

Otro tipo de oxidación que degrada a los ácidos grasos de cadena larga o media, es la **ω -oxidación** (**Figura 3.115**). Esta ocurre en el retículo endoplásmico y conlleva la participación de NADP^+ , O_2 , el citocromo P_{450} y ácidos grasos libres de cadena mediana o larga como sustrato. El producto de este proceso es un

dicarboxilato. El proceso involucra una hidroxilación del último carbono (C_w). Específicamente, la citocromo P_{450} oxida al grupo -OH en un grupo carboxilo, que se convierte en un derivado de la CoA en cada uno de los extremos, para después pasar a la β -oxidación.

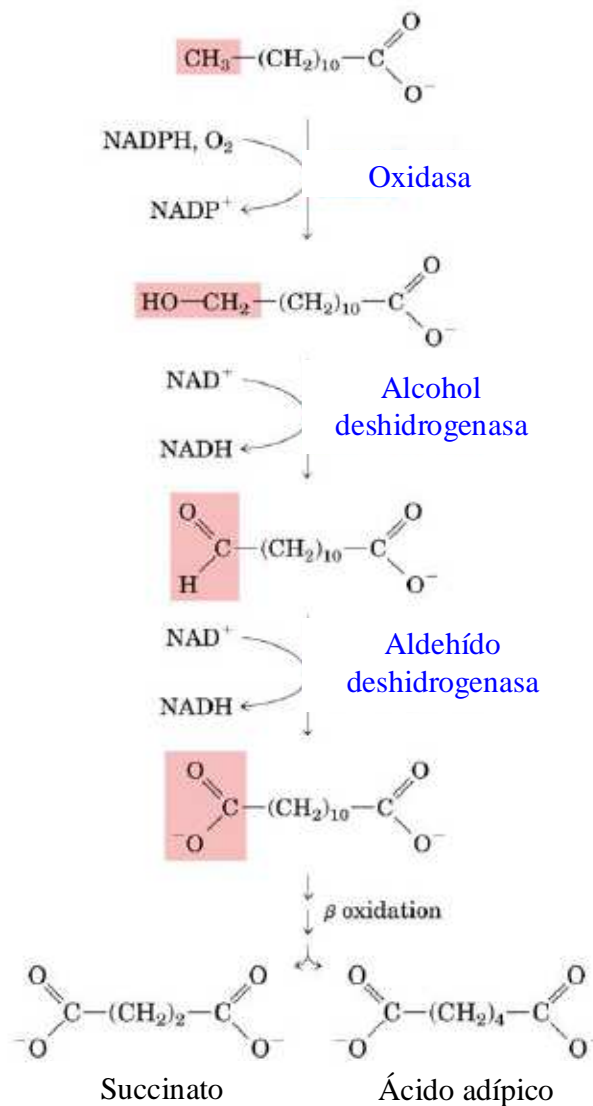


FIGURA 3.115- ω -Oxidación en el retículo endoplásmico

(grupos.unican.es)

III.1.9.2.7.4 IMPORTANCIA DE LA OXIDACIÓN DE LÍPIDOS

Destaca la transformación sucesiva de moléculas de naturaleza lipídica de cadenas largas en fragmentos de dos átomos de carbono, como acetil CoA. Así, los procesos de oxidación de lípidos conllevan repeticiones sucesivas de los ciclos hasta que todo el ácido graso se convierte en fragmentos de acetil CoA, constituyendo a la vez un proceso de obtención de energía, por la formación de FADH₂ y NADH, que representan una forma de energía utilizable en la cadena respiratoria para sintetizar ATP, pero habrá que notar que esta degradación de ácidos grasos sólo da acetil-CoA como producto y no proporciona glucosa directamente. Habrá que ver también las diferencias entre los diversos procesos de oxidación de lípidos (**Figura 3.116**).

Beta oxidación de ácidos grasos saturados

1. Mitocondrial
 - a. Intervienen DH específicas dependiendo el tamaño : VLCAD, MCAD y SCAD. Existe una LCAD pero se cree que está involucrada principalmente en la degradación de ácidos grasos de cadena ramificada
 - b. En los ácidos grasos de cadena larga las tres actividades enzimáticas de la β oxidación (enoil CoA hidratasa, 3 hidroxil acil CoA DH y Tiolasa) están en una proteína trifuncional (TFP) ligada a membrana. Para los de cadena media estos enzimas se encuentran solubles en la matriz
2. Peroxisomal
 - a. Se digieren los ácidos grasos de más de 18 átomos de carbono
 - b. La DH cede los electrones al oxígeno para la producción de peróxido de hidrógeno.
 - c. La Enoil hidratasa y la β - hidroxil acil CoA DH forman parte de un enzima bi- funcional

Beta oxidación de ácidos grasos insaturados

1. Monoinsaturados. Requiere un enzima especial: $\Delta^3\Delta^2$ - Enoil- CoA isomerasa.
2. Polinsaturados: Requiere además otro enzima: 2-4- dienoilCoA reductasa (**PEROXISOMAL**)

Alfa oxidación

1. Tiene lugar en la mitocondria y en retículo endoplasmático
2. En el caso de los ácidos grasos ramificados tiene lugar en los peroxisomas.

Omega oxidación

Se lleva a cabo en el retículo endoplasmático

FIGURA 3.116- Resumen de los procesos de oxidación de ácidos grasos (grupos.unican.es)

III.1.9.3 RUTAS ANABÓLICAS

III.1.9.3.1 VÍA PENTOSAS FOSFATO

La **ribosa-5-fosfato** es una fosfopentosa muy importante, ya que forma parte estructural de nucleótidos (ATP, NAD⁺, NADP⁺, coenzima A, FAD), RNA y DNA. La **vía de las pentosas fosfato o de Warburg-Dickens** es la fuente de esta fosfopentosa, siendo en si, una ruta alternativa para la degradación de la glucosa, cuya función principal es la de **producir NADPH** para la biosíntesis reductiva de ácidos grasos y otras moléculas. Es la ruta que lleva a la regeneración del **glutati6n**, necesario para mantener el equilibrio redox de la célula, y **la ribosa-5-fosfato (R5P)**, el precursor de los ácidos nucleicos, a partir de glucosa-6-fosfato. Adicionalmente, la vía de fosfopentosas es necesaria en la interconversión de pentosas y hexosas, con lo cual se cubren las necesidades de síntesis de monosacáridos indispensables para la célula. Finalmente, en el caso de las plantas, esta vía forma parte de lo que se conoce como **ciclo de Calvin**, que constituye la vía de fijación de CO₂ durante la fotosíntesis.

En general, la vía de las pentosas fosfato conlleva tres etapas de relevancia:

1. Reacciones oxidativas que proporcionan NADPH y Ru5P (ribulosa-5-fosfato)
2. Isomerización y epimerización, que transforman, en forma reversible, la ribulosa-5-fosfato (Ru5P) en ribosa-5-fosfato (R5P) o en xilulosa-5-fosfato (X5P).
3. Una serie de reacciones reversibles que convierten dos Xu5P y un R5P en dos moléculas de fructosa-6-fosfato (F6P) y una de gliceraldehído-3-fosfato (G3P).

Es durante su primera etapa, que es oxidativa, donde se lleva a cabo la generación de NADPH. En cuanto al segmento no oxidativo de la vía, se caracteriza por la participación de las **enzimas transaldolasa y transcetolasa (Figura 3.117)**.

Por último, cabe resaltar que la producción de NADPH en eritrocitos impide la intoxicación por el oxígeno que transportan, pues el NADPH, como coenzima donadora de electrones de la glutatión reductasa, mantiene los niveles de GSH (glutatión reducido), necesarios para proteger a otras moléculas de la acción dañina del oxígeno.

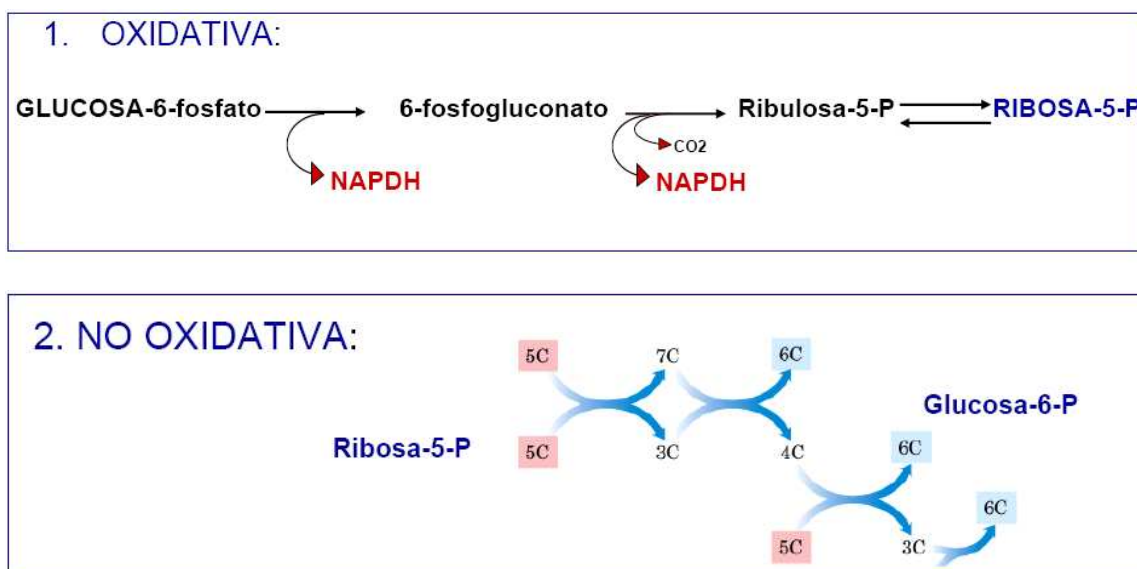
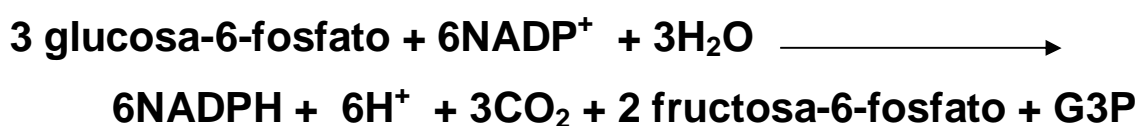


FIGURA 3.117- Etapas de la vía de las pentosas fosfato *(grupos.unica.es)*

El proceso general se puede resumir en la siguiente fórmula:



1. El **segmento oxidativo (Figura 3.118)** de esta vía inicia cuando la **glucosa 6-fosfato deshidrogenasa** oxida a su sustrato (**glucosa-6-fosfato**) utilizando al NADP^+ como aceptor de los electrones, para formar **6-fosfogluconato σ -lactona** y $\text{NADPH} + \text{H}^+$. Esta es una reacción de oxidorreducción bidireccional.

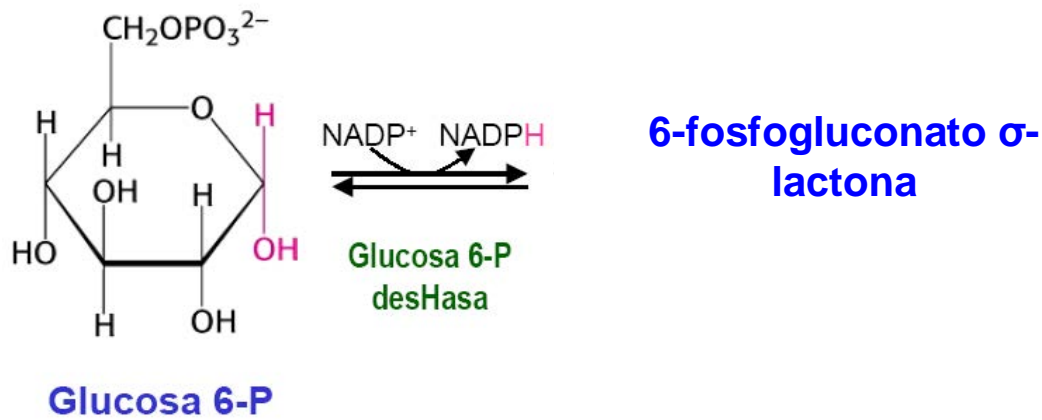


FIGURA 3.118- Primera reacción de la vía oxidativa

(minnie.uab.es)

- Le sigue la transformación de la lactona para producir **6-fosfogluconato** por la acción de la 6-fosfogluconato lactonasa, la cual cataliza una hidrólisis (**Figura 3.119**).

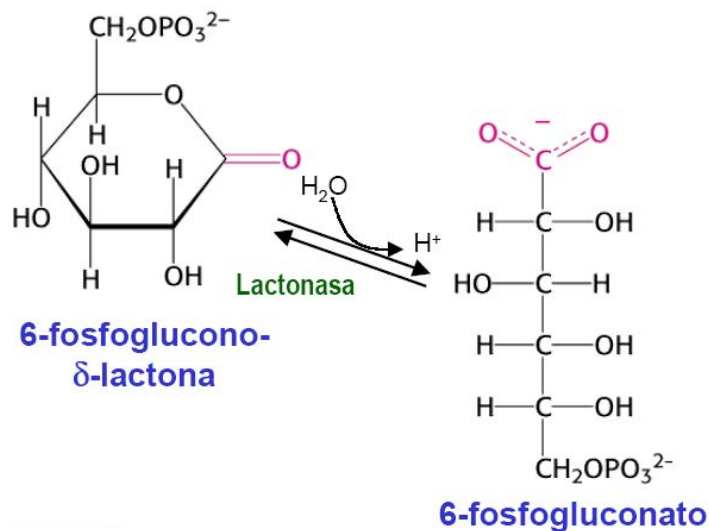


FIGURA 3.119- Segunda reacción de la vía oxidativa

(minnie.uab.es)

- Para terminar este segmento, la **6-fosfogluconato deshidrogenasa** cataliza una descarboxilación oxidativa que produce una pentosa (**ribulosa-5-fosfato**), dos moles de NADPH y una molécula de CO₂. (**Figura 3.120**)

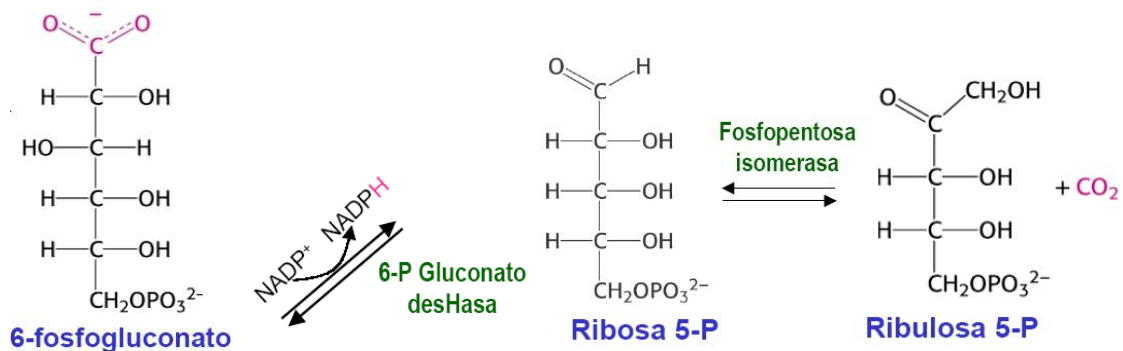


FIGURA 3.120- Tercera reacción de la vía oxidativa

(minnie.uab.es)

Por lo que se refiere al segmento no oxidativo o segunda etapa, lo que va a ocurrir es la isomerización y epimeración de la ribosa/ribulosa formada, por acción de la **fosfopentosa isomerasa** (convierte la cetosa en aldosa) y la **fosfopentosa epimerasa** (Epimeriza C₃). **(Figura 3.121)**

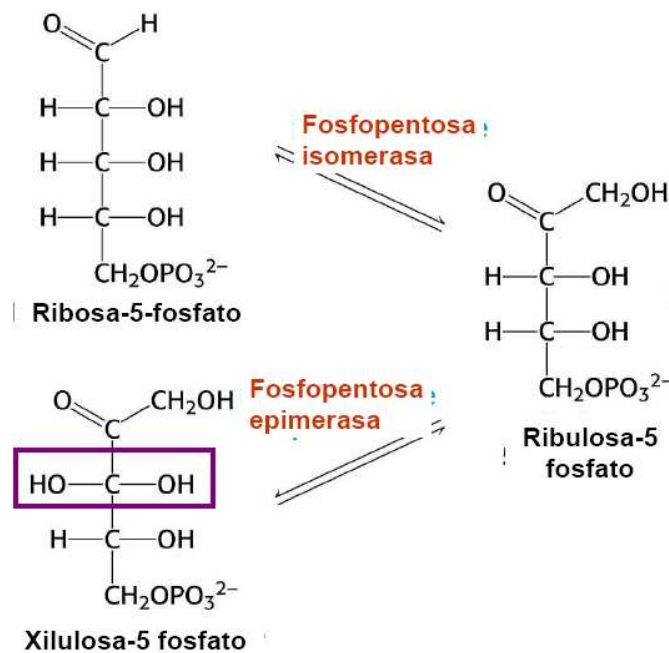


FIGURA 3.121- Acción de las enzimas fosfopentosa isomerasa y fosfopentosa epimerasa

(www2.uah.es)

En esta fase no oxidativa también se da la interconversión de hexosas, pentosas, tetrosas y triosas catalizada por dos enzimas:

La transcetolasa y la transaldolasa (Figura 3.122). La primera enzima cataliza la transferencia de fragmentos de 2 carbonos a otro azúcar, mientras que la segunda lo hace con fragmentos de 3 carbonos. Ambas enzimas son relativamente inespecíficas por el azúcar donador y el azúcar aceptor.

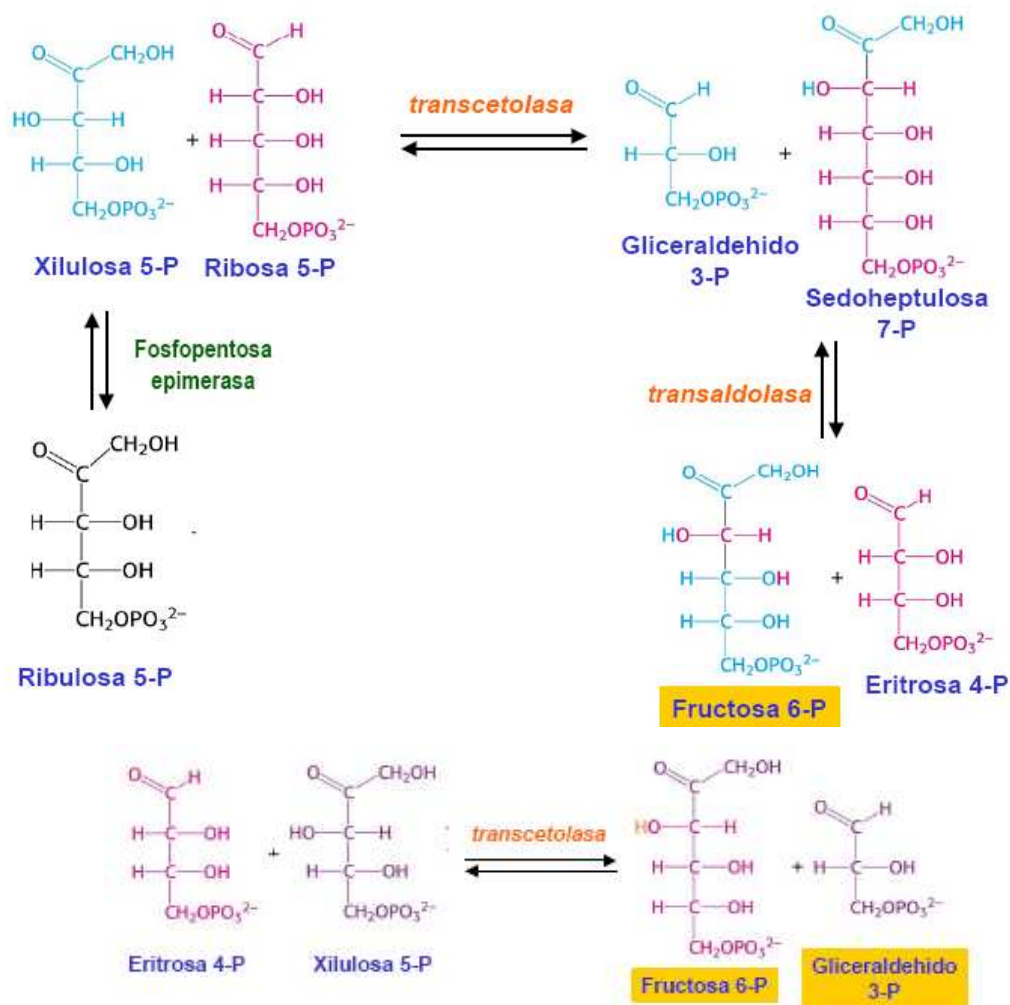


FIGURA 3.122- Reacciones secundarias de la vía de las pentosas (minnie.uab.es)

Con este segmento se pueden obtener dos hexosas y una triosa a partir de tres pentosas (**Figura 3.123**), siendo que la única coenzima necesaria para esta parte de la vía es la **tiamina pirofosfato**, que permite la acción de la transcetolasa.

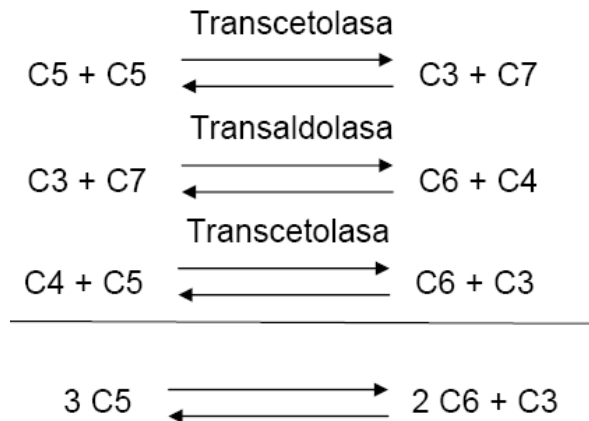


FIGURA 3.123- Resultado neto a partir de tres pentosas

(www.uv.es)

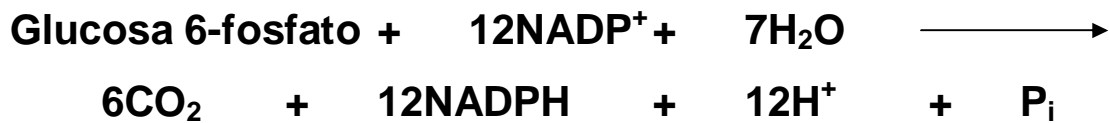
Con esto, se consigue que la síntesis de cualquier azúcar necesaria en el metabolismo pueda ser obtenida a través de esta vía metabólica. A continuación se da un ejemplo de interconversión catalizada por la transcetolasa (2C):



En la siguiente ecuación se muestra el resultado de esta vía considerando la oxidación de 3 moléculas de glucosa-6 fosfato:



Ahora bien, los productos pueden ser utilizados de diversos modos; la fructosa 6-fosfato puede transformarse otra vez en glucosa-6-fosfato, o bien, el gliceraldehído-3-fosfato se convierte en piruvato. De esta manera, se puede degradar por completo la molécula de glucosa y obtener más energía:



La ecuación anterior nos revela que la vía de las pentosas-fosfato puede ser utilizada como **vía de oxidación total para la glucosa-6-fosfato**; esta posibilidad es importante en ciertas bacterias que carecen de la vía glucolítica para degradar la glucosa-6-fosfato. Es importante resaltar que esta vía, a diferencia de la glucólisis, no genera ATP por si misma y que se desconoce mucho acerca de su regulación.

En el caso de la formación de nucleótidos y ácidos nucleicos a partir de pentosas, si su demanda es mayor a la de NADPH, entonces las reacciones no oxidativas pueden proveer de ribosa-5-fosfato a partir de fructosa-6-fosfato, sin que las reacciones oxidativas tengan que ocurrir.

También cabe mencionar que dentro de lo destacado de esta vía se encuentra el hecho de que el NADPH resultante se transforma como fuente de electrones, mientras que los productos intermedios se pueden utilizar para obtener más ATP. El primer carbono de la glucosa-6-fosfato es liberado como CO₂ y por cada fructosa-6-fosfato que entra al ciclo, dos moléculas de NADPH son producidas; este NADPH es utilizado por las células en las reacciones de reducción para la biosíntesis reductora de ácidos grasos, para la formación del colesterol y durante la fotosíntesis.

El balance energético total es:



Esta ruta resulta importante en los eritrocitos, hígado, tejido adiposo y riñón, aunque tiene muy poca relevancia en el músculo. Por ejemplo, la oxidación de la glucosa en el hígado se lleva a cabo en un 30% aproximadamente por esta vía.

III.1.9.3.2 GLUCONEOGENESIS

La **gluconeogénesis** consiste en la síntesis de glucosa a partir de otras moléculas que no sean carbohidratos. (Figura 3.124). Por ello, cuando se está en ayuno, esta vía adquiere singular importancia, pues permite seguir formando glucosa y mantener el aporte energético a las células.

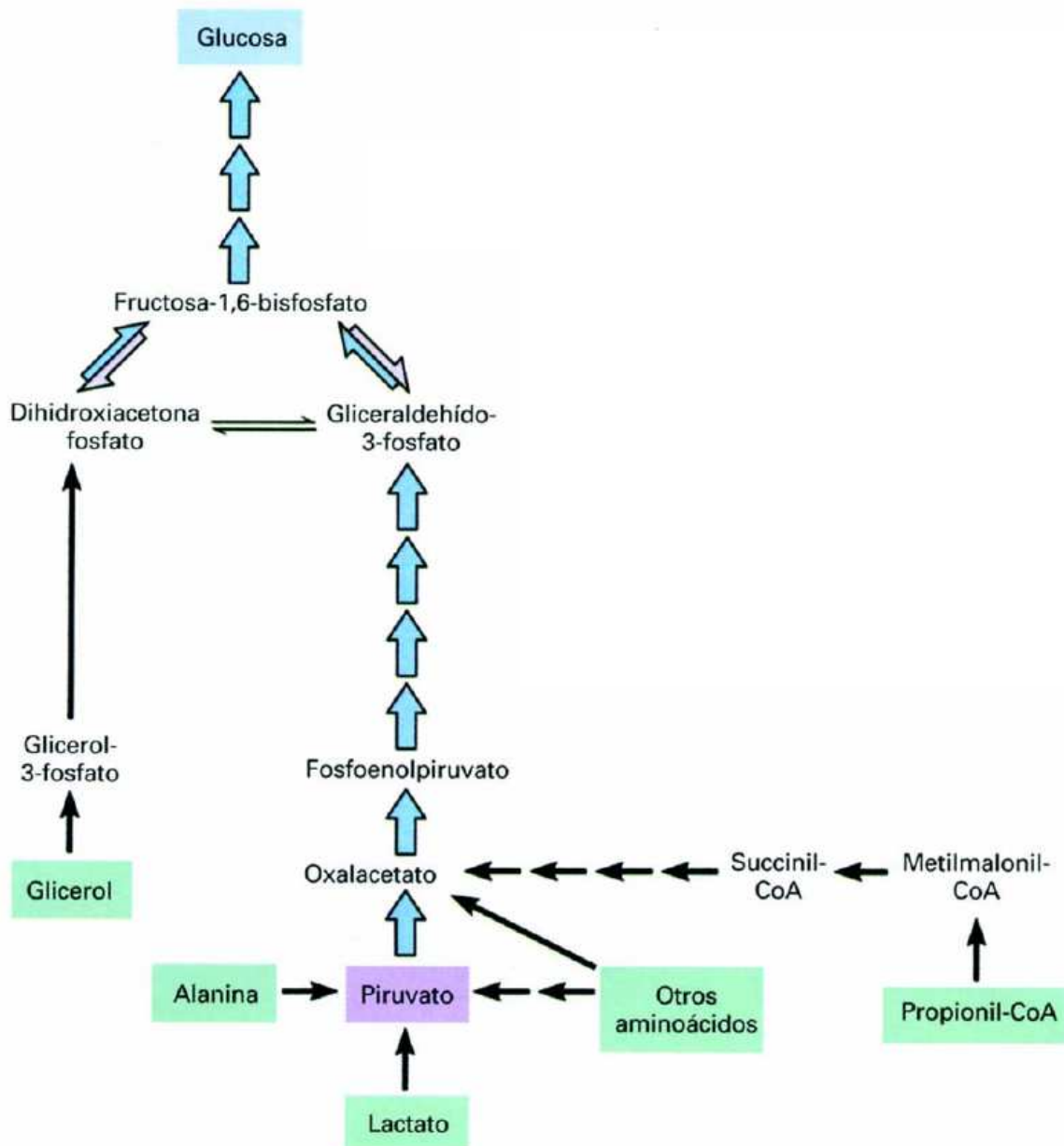


FIGURA 3.124– Algunos precursores de la glucosa en esta vía (grupos.unican.es)

Se debe recordar que la glucólisis contiene tres reacciones altamente exergónicas y, por tanto, irreversibles. Estas reacciones son las catalizadas por la hexocinasa, la fosfofructocinasa y la piruvatocinasa. En el camino inverso, es decir, el que abarca la gluconeogénesis, se utilizan reacciones alternativas y termodinámicamente permisibles en estos tres pasos. De ese modo, para la gluconeogénesis se usan en sentido contrario 7 de las 10 reacciones que constituyen a la glucólisis. **(Figura 3.125)**

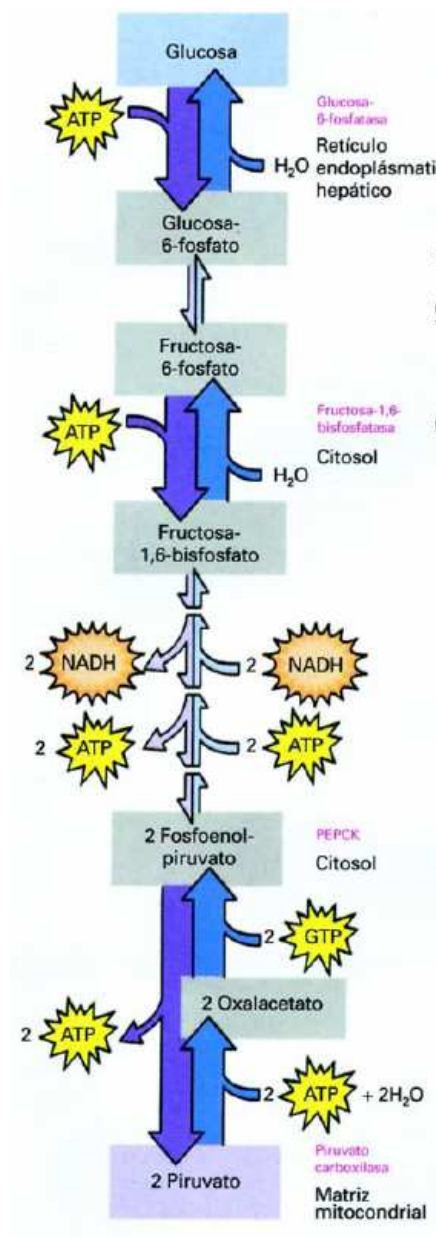


FIGURA 3.125- Termodinámica glucólisis Vs. Gluconeogénesis

(www.uv.es)

Es decir, en los puntos que conllevan a la:

- a) Formación de fosfoenolpiruvato: En el caso de la piruvatocinasa, la conversión de piruvato a fosfoenolpiruvato se inicia en la mitocondria.
- b) Formación de fructosa-6-fosfato
- c) Formación de glucosa

Así, la vía de biosíntesis del glucógeno ocurre a lo largo de las siguientes reacciones:

1. Inicia con la **carboxilación del piruvato (Figura 3.126)**. El piruvato (3C) se carboxila para convertirse en oxaloacetato (4C), en una reacción catalizada por la **piruvato carboxilasa** que utiliza CO_2 y ATP. Esta reacción ocurre por la unión de CO_2 al piruvato, gracias a esta enzima y su interacción con la biotina.

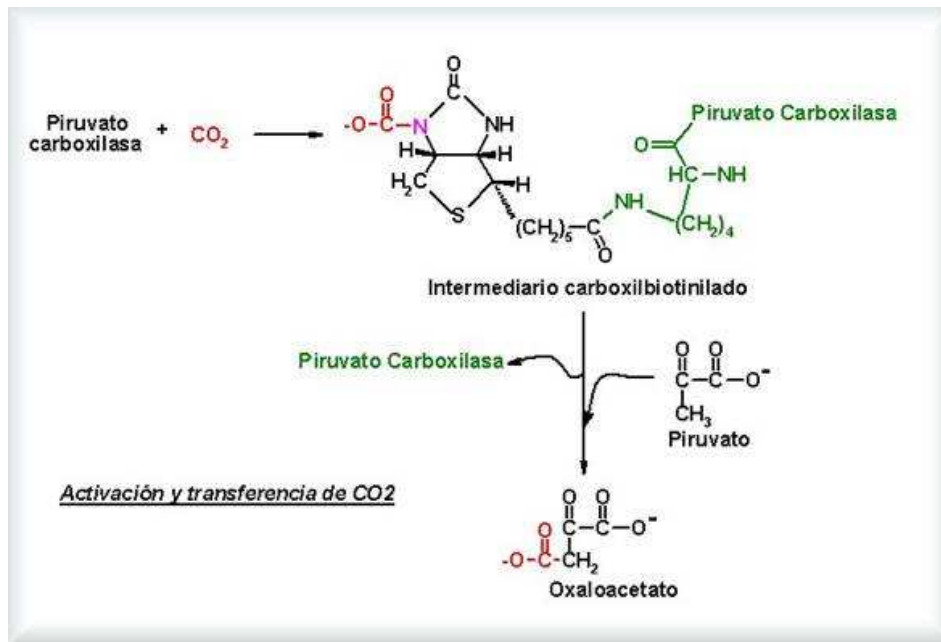


FIGURA 3.126- Acción de la piruvato carboxilasa

(laguna.fmedic.unam.mx)

2. Debido a que la piruvato descarboxilasa es mitocondrial, el oxalacetato debe ser transportado hacia el citosol, pero como no es permeable a la membrana interna de la mitocondria, primero debe ser transformado en malato. A continuación, el oxaloacetato utiliza a la **malato deshidrogenasa**

(ciclo de Krebs) en sentido contrario y se reduce con NADH para producir **malato**. El malato, portador de carbono y poder reductor, abandona la mitocondria y se oxida por la malato deshidrogenasa citosólica, utilizando NAD^+ como aceptor de electrones (**Figura 3.127**). Se produce oxaloacetato y NADH (que se usará más adelante en la gluconeogénesis).

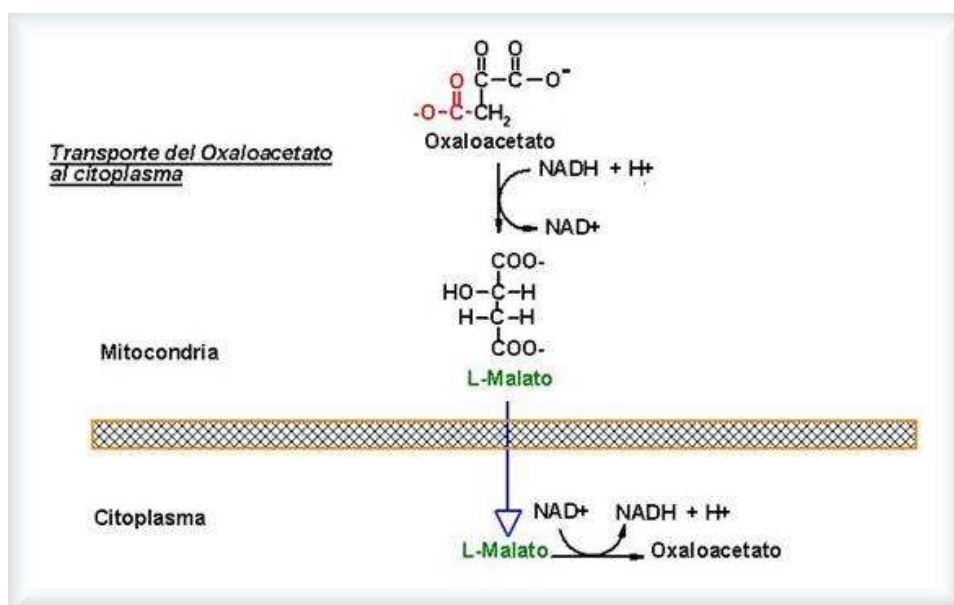


FIGURA 3.127- Transporte del oxaloacetato al citoplasma (*laguna.fmedic.unam.mx*)

3. El proceso de obtención de **fosfoenol piruvato** termina con la descarboxilación del oxaloacetato y fosforilación del intermediario por la **piruvato caboxinasa** y la **fosfoenolpiruvato carboxinasa**, a partir de ATP, con lo que se forma el fosfoenol piruvato (**Figura 3.128**). Así, para superar la primera barrera termodinámica, **piruvato** → **fosfoenolpiruvato**, se requieren **dos ATPs**. Una vez formado el fosfoenolpiruvato actúan enzimas presentes en la glucólisis.

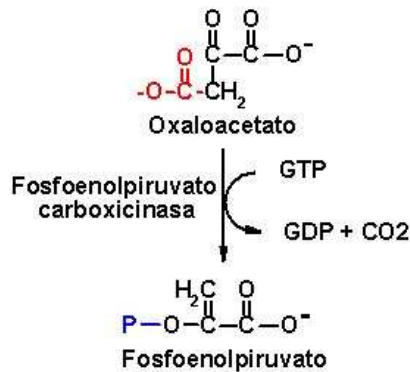


FIGURA 3.128- Descarboxilación de oxaloacetato

(laguna.fmedic.unam.mx)

La enzima clave en este proceso es la **piruvato carboxilasa**, controlada alostéricamente por el acetil-CoA, que la activa. En la condición de gluconeogénesis, el NADH y el ATP están elevados y actúan como inhibidores de la citrato sintasa. Entonces el acetil-CoA se acumula y activa a la piruvato carboxilasa. Los altos niveles de ATP y NADH van a servir, también, para impulsar a la malato deshidrogenasa en sentido contrario (**Figura 3.129**).

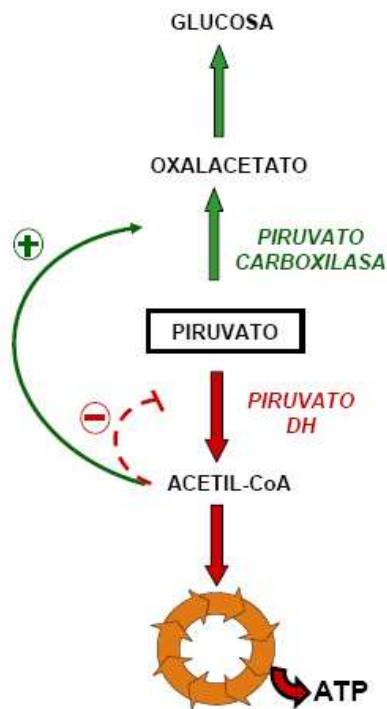


FIGURA 3.129– Acetil-CoA como regulador alostérico de la gluconeogénesis

(grupos.unican.es)

Otro de los efectores recíprocos de la glucólisis y gluconeogénesis es la **fructosa-2,6-bifosfato** que activa a la PFK (fosfofructocinasa, glucólisis) e inhibe a la PFBasa (fosfatasa de la fructosa 1,6-bifosfato) (**Figura 3.130**). En el hígado (almacén del glucógeno), la **piruvato cinasa** se ve influenciada por la cantidad de alanina y por efecto de la fosforilación. Cabe señalar que la PFK es dependiente del AMP_c (fosforilación/desfosforilación). El AMP cíclico sirve como transductor de señales, pues regula el mecanismo de gluconeogénesis por presencia de hormonas o neurotransmisores. Por lo que se refiere a la piruvato cinasa del hígado, esta es inhibida alostéricamente por alanina (precursor del piruvato) y por fosforilación.

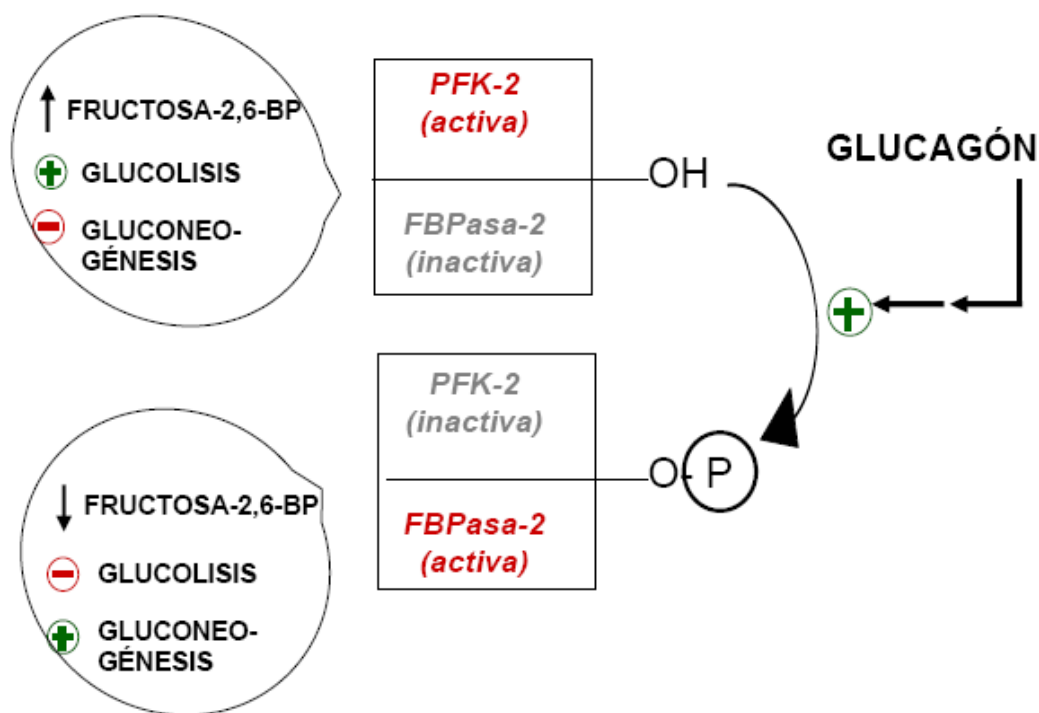
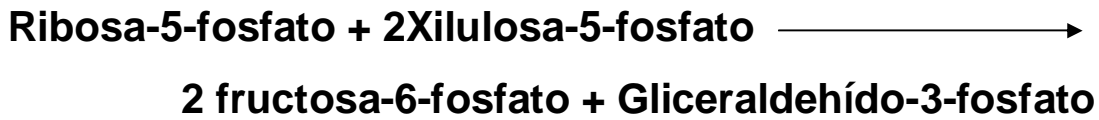


FIGURA 3.130– Regulación de la gluconeogénesis por la relación fructosa-2,6-bifosfatasa/glucajón (grupos.unican.es)

La fructosa-6-fosfato entonces se convierte en **glucosa-6-fosfato**, producto que es necesario para la formación de glucógeno, contando además con la ventaja de no difundirse fuera de la célula, mientras que la glucosa sí lo hace. Es importante recordar que la fructosa-6-fosfato proviene de la ruptura de enlaces de carbono de la ribosa-5-fosfato y 2 xilulosa-5-fosfato.



Para que la glucosa se forme es necesario que la glucosa-6-fosfato pase del citosol al retículo endoplásmico, mediante una hidrolización efectuada por la glucosa-6-fosfatasa. Esta enzima no está presente en todos los órganos, pues ni el músculo ni el cerebro pueden formar glucosa a partir de la glucosa-6-fosfato. Este proceso depende directamente de la concentración de ATP, así que cuando hay necesidad de energía, la **glucosa fosforilasa** se activa y cataliza la fosforólisis del glucógeno.

Es de esta manera que la fructosa-6-fosfato se fosforila por actividad de una aldolasa específica y produce DHAP y gliceraldehído. Este gliceraldehído se reduce a glicerol y posteriormente pasa a ser glucosa-3-fosfato por la transformación del glicerol formado por la rotura de los triacilgliceroles gracias a la **glicerol cinasa**, con gasto de ATP (**Figura 3.131**). El glicerol se encuentra en células del tejido adiposo y se libera mediante la hidrólisis de triglicéridos, pasando al torrente sanguíneo y después al hígado.

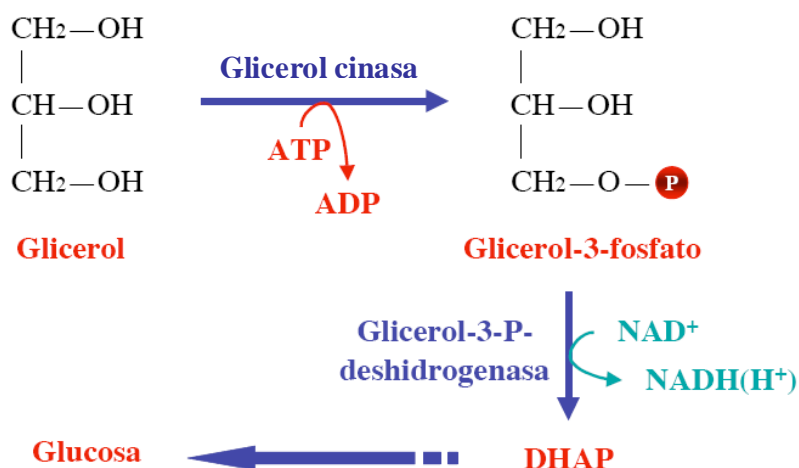


FIGURA 3.131- Actividad de la glicerol cinasa

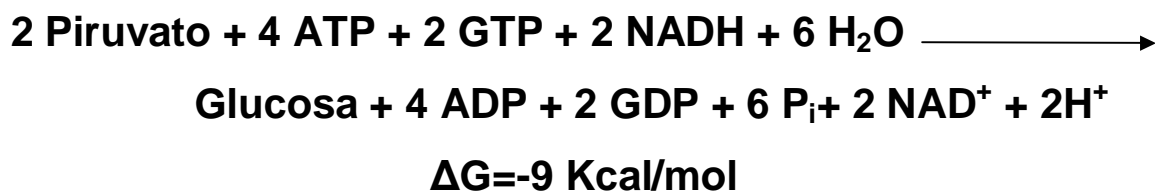
(www3.usal.es)

Otros inhibidores resultan ser la **insulina** y el **glucagón (Figura 3.132)**:

- La insulina aumenta después del consumo de alimentos y estimula la expresión de:
 - Fosfofructocinasa
 - Piruvato cinasa
 - Enzima PFK-2/FBPasa-2
- El glucagón aumenta durante períodos de ayuno e inhibe la expresión de:
 - Fosfofructocinasa
 - Piruvato cinasa
 - PFK-2/ FBPasa-2
 - Aunque estimula la expresión de:
 - Fosfoenolpiruvato carboxilasa
 - Fructosa-1,6-bifosfatasa

El **etanol inhibe la gluconeogénesis por el hígado**, pues ahí se oxida, produciendo gran cantidad de equivalentes de reducción (NADH), lo que lleva al límite el equilibrio entre las reacciones catalizadas por la **lactato deshidrogenasa** y la **malato deshidrogenasa** en las direcciones de formación del lactato y del malato, con respecto a la **laxandera malato-lactato**.

El balance neto de la gluconeogénesis será:



Es justamente gracias a las enzimas **fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa)** y **glucosa-6-fosfatasa** que se logra regular la velocidad y dirección del flujo entre la glucólisis y la gluconeogénesis (**Figura 3.132**). Aunque ambas rutas comparten intermediarios comunes, es decir, durante la glucólisis, la glucosa se convierte en piruvato, mientras que en la gluconeogénesis, el piruvato se convierte en glucosa,

no quiere decir que estas vías sean inversas, pues termodinámicamente presentan grandes diferencias. La gluconeogénesis es costosa en términos de ATP (6 ATP se requieren para la síntesis de una molécula de glucosa a partir de 2 moléculas de lactato). Asimismo, existe una relación de estas vías en cuanto las concentraciones de insulina y glucagón en la sangre; cuando hay una concentración glucagón/insulina alta en suero, aumenta la capacidad gluconeogénica, mientras disminuye la glucolítica (y viceversa).

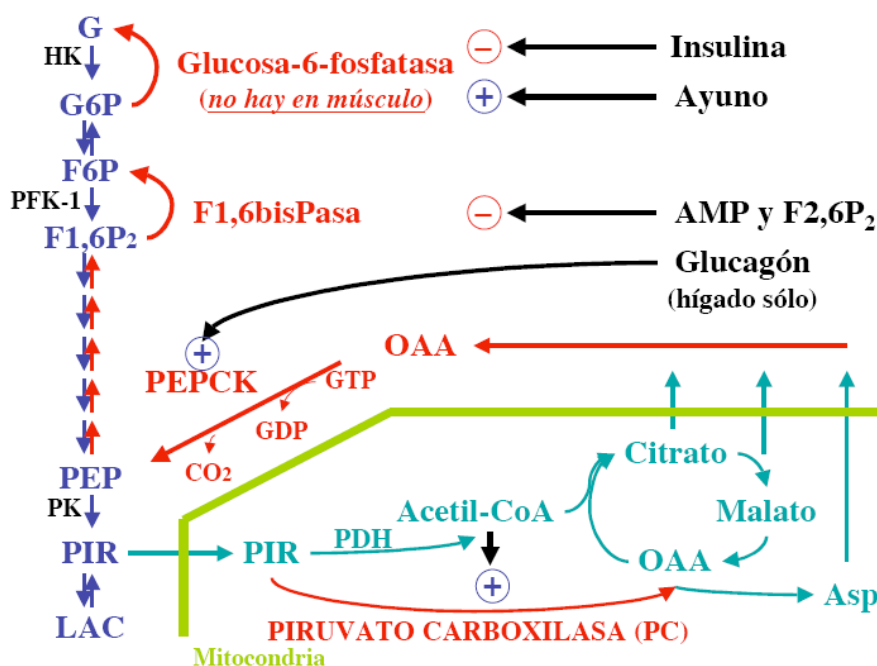


FIGURA 3.132- Regulación de la gluconeogénesis

(www3.usal.es)

III.1.9.3.3 CICLO DE CORI

El ciclo de Cori relaciona a la glucólisis y a la fermentación láctica que ocurre en el músculo esquelético, con la gluconeogénesis que ocurre en el hígado, pues abarca aquellas reacciones ocurridas durante la **contracción muscular** (ejercicio) que producen **lactato** (fermentación láctica). Justamente por el alto requerimiento energético necesario para la contracción muscular, las concentraciones de ATP se mantienen por la fosforilación oxidativa en las mitocondrias de fibras musculares rojas y por la glucólisis que da lugar a lactato, en las fibras musculares blancas. Sin embargo, cuando se encuentra superada la

cantidad de ATP formada en células de fibras blancas, las células presentes en fibras rojas transfieren el lactato al torrente sanguíneo.

Esta vía se basa en el hecho de que **el lactato se transfiere del músculo al hígado a través del torrente sanguíneo**, para que entonces se pueda convertir en piruvato gracias a la **lactato deshidrogenasa** y, después, en glucosa a través de la gluconeogénesis. Así, la ruta se lleva a cabo en células presentes en dos órganos diferentes. Posteriormente, la glucosa formada en el hígado regresa al músculo donde se almacenará en forma de glucógeno para su uso posterior, disminuyendo un sobreesfuerzo de las fibras musculares (**Figura 3.133**). Este ciclo también ocurre de manera importante en los eritrocitos.

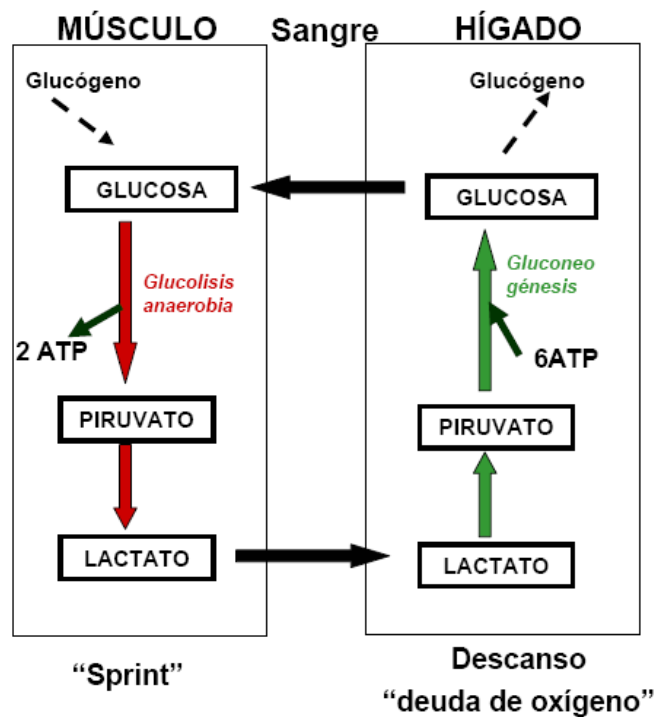


FIGURA 3.133– Relación músculo-hígado a través del Ciclo de Cori (*grupos.unican.es*)

Las reacciones que ocurren en este ciclo permiten regular la glucólisis durante el ejercicio:

1. Formación de glucógeno en el hígado vía gluconeogénesis a partir del lactato captado de la sangre, mediante la regeneración de la glucosa-6-

fosfato. Si existe un exceso de lactato, este podrá salir por el sudor o la orina, o bien, pasar al ciclo de Krebs para oxidarse completamente en CO_2 y H_2O . En el caso de los atletas, las altas concentraciones de lactato, acumuladas en los músculos, causan sensación de dolor.

2. Degradación del glucógeno hepático gracias a la glucosa-6-fosfatasa, que forma un diferencial de concentración de glucosa al interior y al exterior de la célula, con lo que la glucosa sale del hepatocito y pasa al torrente sanguíneo por acción de la glucocinasa y la hexocinasa.
3. El músculo capta la glucosa circulante en la sangre para formar glucógeno y, entonces, forma reservas que serán utilizadas en un futuro durante la actividad física, donde se producirá de nuevo lactato.

El ciclo de Cori gasta un total de 6 ATPs y 2 NADH para producir una molécula de glucosa a partir de dos moléculas de piruvato, por lo que no se puede mantener indefinidamente.

III.1.9.3.4 SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO (GLUCOGENOGÉNESIS)

Debido a razones termodinámicas, la síntesis y la degradación del glucógeno ocurren por separado, principalmente debido a que la conversión de la glucosa-1-fosfato a glucógeno y P_i , es termodinámicamente desfavorable. Por ello se necesita un paso más en su biosíntesis: Formación de difosfato de uridina-glucosa (UDP-glucosa), que permite **añadir unidades de glucosilo a las cadenas de glucógeno**. Para que esto ocurra se requiere la presencia de cuatro enzimas (**Figura 3.128**):

1. **FOSFOGLUCOMUTASA**: Esta enzima es una isomerasa que cataliza la transferencia del grupo fosfato de la posición 6 de la glucosa-6- fosfato a su posición 1 para dar glucosa-1-fosfato. (**Figura 3.134**)

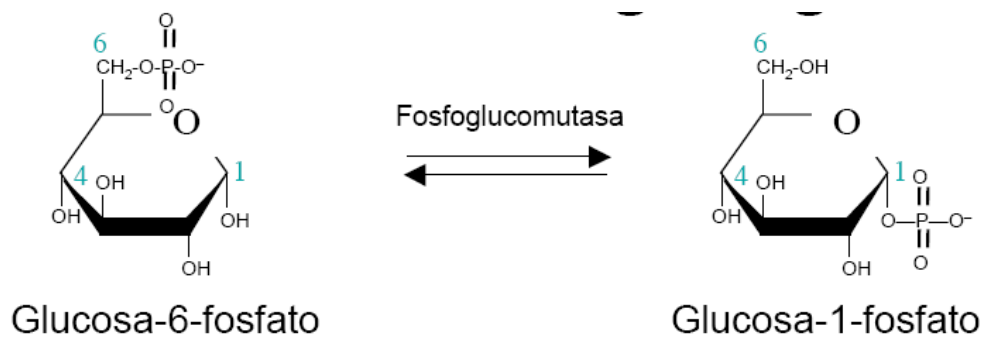
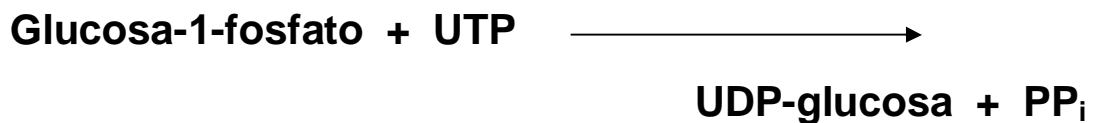


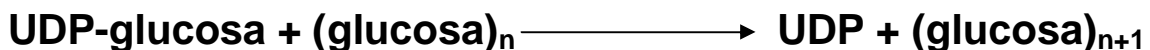
FIGURA 3.134- Actividad de la fosfoglucomutasa

(www3.usal.es)

- UDP-GLUCOSA FOSFORILASA:** Esta enzima cataliza la reacción entre el UTP (uridín trifosfato) y la glucosa-1-fosfato, mediante un intercambio fosfoanhídrido que promueve la liberación de PP_i y que resulta en una reacción exergónica, donde se requiere de la pirofosfatasa inorgánica para hidrolizar el grupo pirofosfato. Así, se desplaza el equilibrio de reacción, haciéndola irreversible, por lo que la ruptura pirofosforolítica del nucleósido trifosfato (UTP) representa una estrategia biosintética.



- GLUCÓGENO SINTASA:** A partir de la reacción de esta enzima que transfiere la unidad glucosilo de la UDP-glucosa a un extremo no reductor del glucógeno, se forma un enlace glucosídico $\alpha(1-4)$, con lo que se añade una unidad más de glucosa al glucógeno. El UDP se repone constantemente a UTP por una reacción de transferencia de fosfato catalizada por la nucleósido difosfato cinasa.



- ENZIMA RAMIFICADORA DEL GLUCÓGENO:** La **glucógeno sintasa** produce en realidad α -amilosa (uniones α -1,4), por lo que para formar glucógeno ramificado (uniones α -1,6) se requiere de la participación de la enzima amilo-(1,4-1,6)-transglucosilasa o **enzima ramificadora**.

El crecimiento en las ramificaciones se da por transferencia de segmentos terminales de cadenas (formados por residuos de glucósilo).
(Figura 3.135)

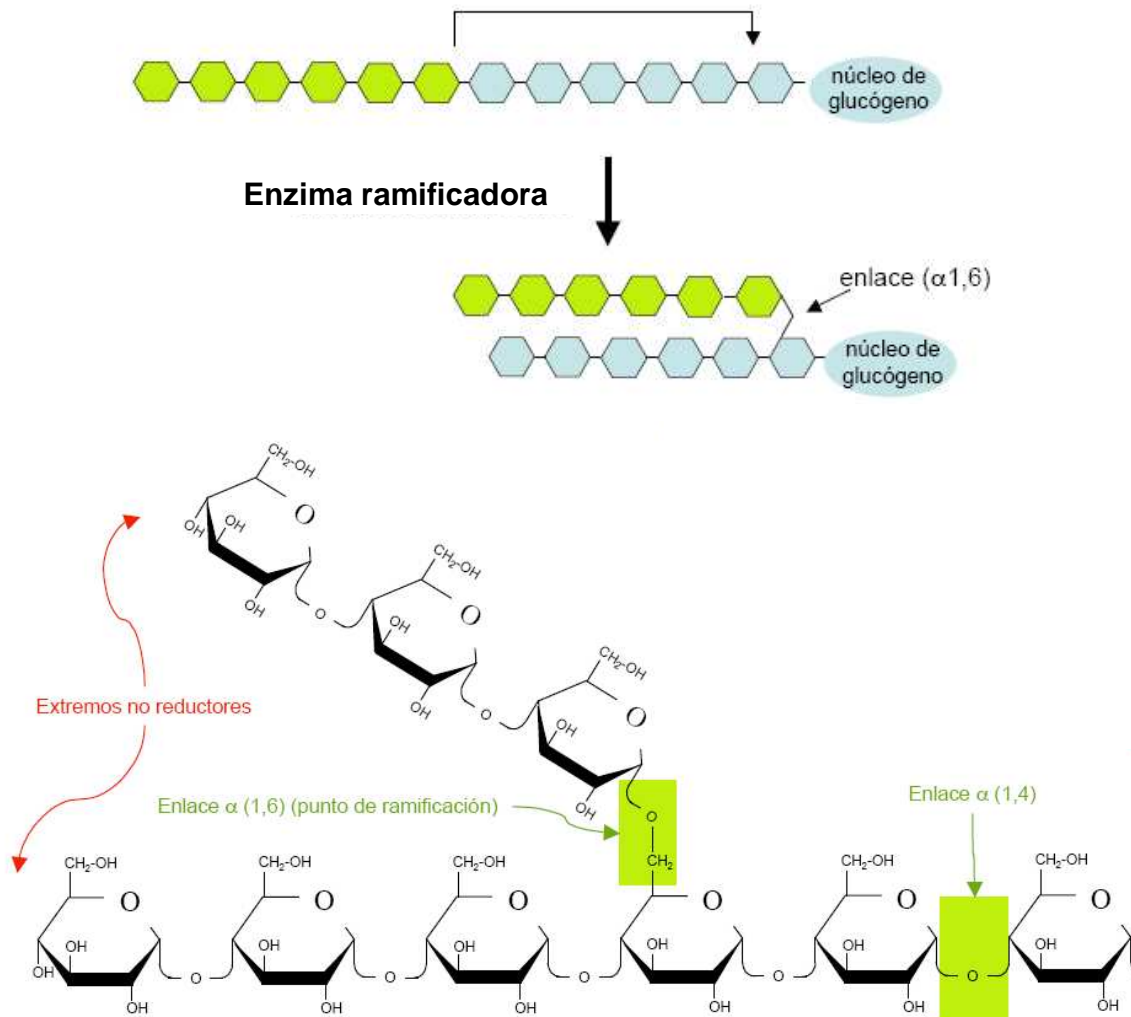


FIGURA 3.135- Crecimiento de ramificación de glucógeno (www3.usal.es)

Para dar una idea más completa del proceso, se presenta a continuación un esquema que contiene a las moléculas involucradas en esta vía **(Figura 3.136)**:

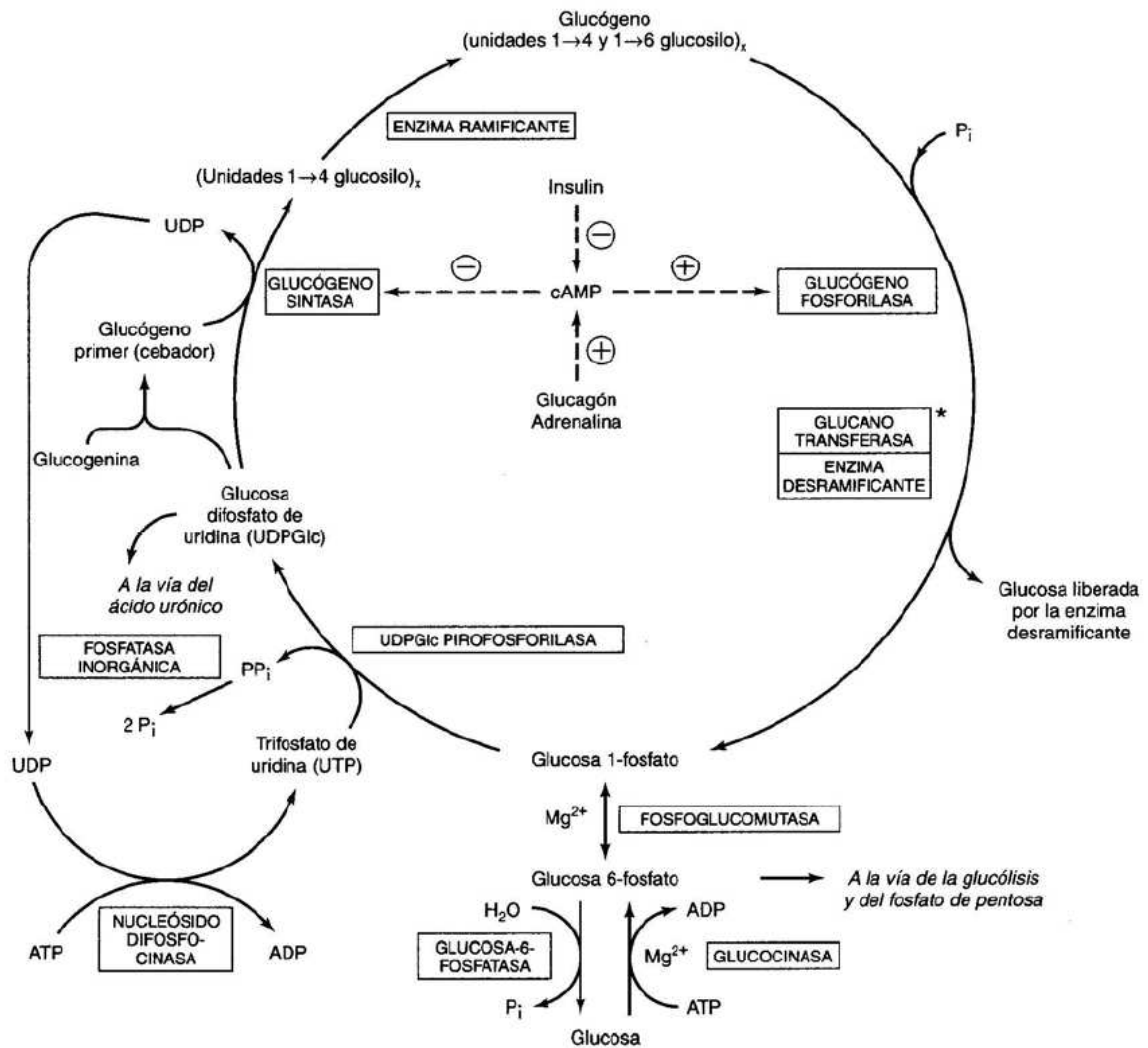


FIGURA 3.136– Esquema general de reacciones de síntesis del glucógeno (blogs.ya.com)

La **glucógeno sintasa**, entonces, es regulada por la velocidad de reacción de la **glucógeno fosforilasa** (catabolismo), además de tener un control alostérico dependiente de la concentración de ATP, AMP_c y de la glucosa-6-fosfato, que la activan.

En si, la glucógeno sintasa y la glucógeno fosforilasa pueden interconvertirse enzimáticamente por modificación covalente, a través de una cascada cíclica que conlleva a procesos de fosforilación e hidrólisis y que regula de manera recíproca a las dos enzimas; cuando la fosforilasa se activa, la

glucógeno sintasa se inhibe. La glucógeno sintasa muestra dos estados; una forma inactiva y fosforilada (forma *b*) y la forma original, activa y desfosforilada (forma *a*). Su forma activa, lo es, gracias al Ca^{2+} que se une a la proteína cinasa dependiente de calmodulina, o también puede activarse por la presencia de la proteína cinasa *c*.

En condiciones normales, al ingerir alimentos, aumenta la concentración de insulina en la sangre, pero disminuye la concentración de glucagón, debido a la acción del páncreas. En presencia de insulina, la velocidad de ingreso de la glucosa a la célula se incrementa. Bajo condiciones de estrés, la adrenalina y la noradrenalina promueven la degradación de moléculas de glucógeno. Cuando existe un exceso de glucosa en la sangre, entonces los hepatocitos le almacenan en forma de glucógeno (**Figura 3.137**).

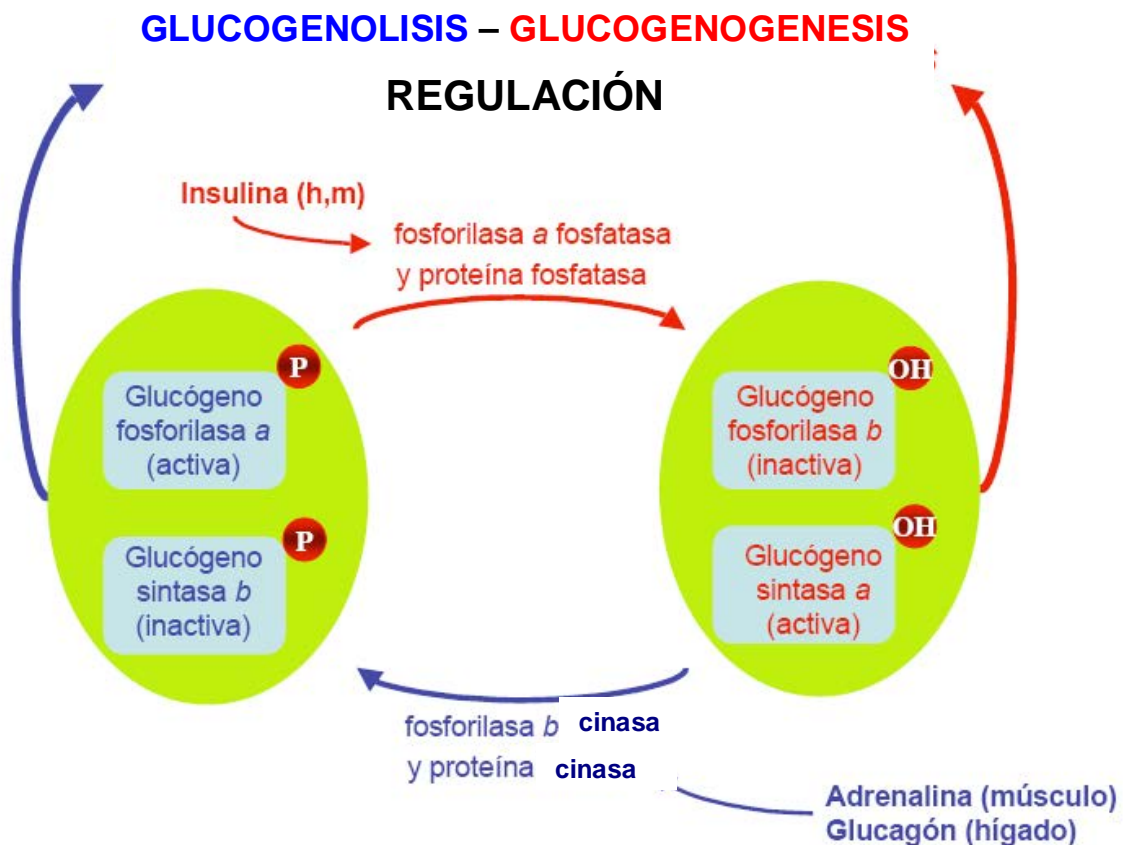


FIGURA 3.137– RELACIÓN entre la degradación y la síntesis del glucógeno (www3.usal.es)

III.1.9.3.5 SÍNTESIS DEL COLESTEROL

El **colesterol** permite la condensación de unidades de isopreno que participan en la formación de los anillos de hormonas esteroideas. Este colesterol plasmático, junto con los triglicéridos, son 'empaquetados' para su transporte en forma de complejos moleculares llamados lipoproteínas. Es por ello que la importancia de los niveles de colesterol radica en la concentración de estas **lipoproteínas plasmáticas** tales como **VLDL** (de muy baja densidad), que acarrean colesterol, ésteres y triacilgliceroles del hígado a otros tejidos, tras lo cual, se transforman en lipoproteínas **LDL** (de baja densidad), que son ricas en colesterol y ésteres, y que median la endocitosis de ácidos grasos. El exceso de este lípido es devuelto al hígado por la **HDL** (de alta densidad). Así que alteraciones en el metabolismo del colesterol pueden llevar a padecimientos tales como la arteriosclerosis o problemas cardíacos.

Además de ser parte estructural de la membrana plasmática, el colesterol participa en la formación de hormonas tales como las glucoesteroideas, mineraloesteroideas y hormonas sexuales que controlan muchos procesos vitales, e incluso interviene en la producción del ácido biliar y la vitamina D. Se le puede hallar así en tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de vertebrados, siendo más abundante en órganos como el hígado, la médula espinal, el páncreas y el cerebro.

La biosíntesis del colesterol ocurre en el retículo endoplásmico liso de células hepáticas (**Figura 3.138**), donde el **acetato** da pie a una ruta donde se forma el hidroximetilglutaril-CoA (**HMG-CoA**), que es reducido por la HMG-CoA reductasa, lo que permite la formación de unidades isoprenoides, además de ejercer cierto control sobre la **acil-CoA-colesterol acil transferasa (ACAT)** que media la esterificación del colesterol.

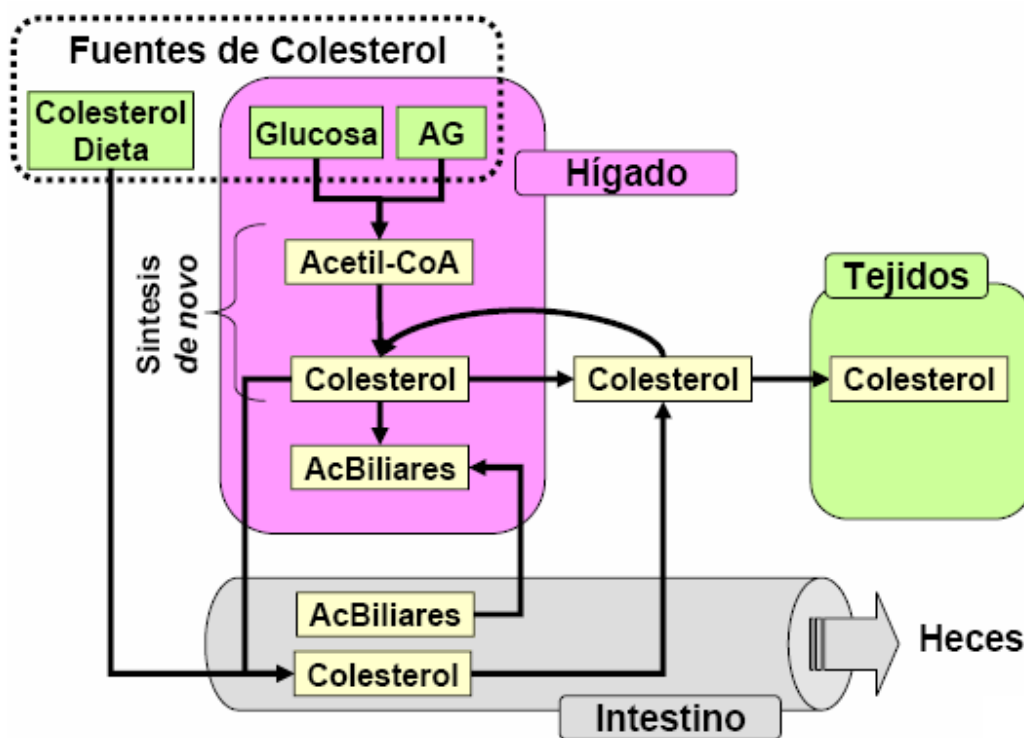


FIGURA 3.138- Circulación general del colesterol en animales (www.bq.uam.es)

Observando con más detenimiento esta biosíntesis, las reacciones individuales de formación de colesterol se llevan a cabo, como ya se dijo, dentro del retículo endoplásmico de hepatocitos, siguiendo el proceso básico que a continuación se presenta:

1. Transformación de HMG-CoA por la **HMG-CoA reductasa**, que resulta en la formación de mevalonato, con liberación de CoA y oxidación de dos moléculas de NADPH. Este paso es limitante de la vía. La transformación del fosfomevalonato en 5-fosfomevalonato se realiza por la **fosfomevalonato cinasa**, que convierte al grupo fosfato en pirofosfato. A continuación, se transforma el 5-fosfomevalonato en isopentenil pirofosfato, por la pirofosfomevalonato descarboxilasa, lo que conlleva a la hidrólisis de un ATP y la liberación de CO₂. La molécula es descarboxilada y el alcohol resultante es deshidratado. (**Figura 3.139**)

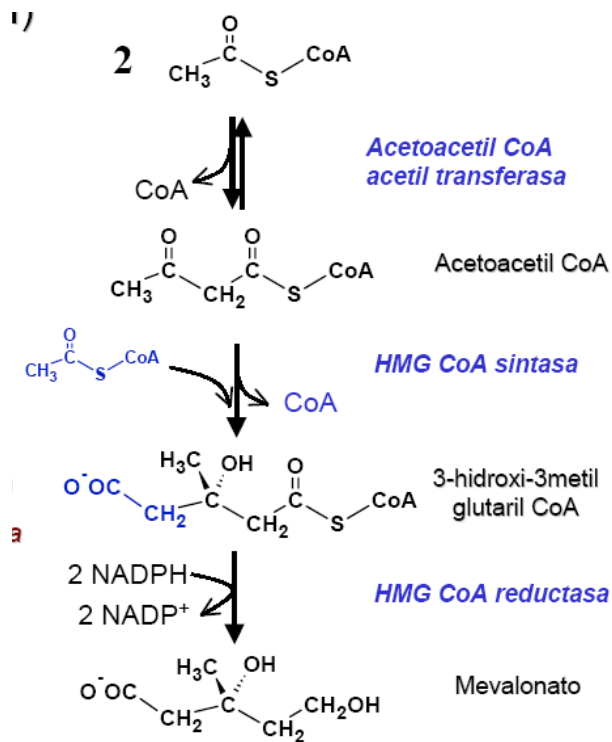


FIGURA 3.139- Síntesis del mavelonato

(minnie.uab.es)

- El mevalonato da lugar al escualeno, mediante reacciones sucesivas de transferencia de grupos prenilo y la condensación de cuatro unidades de isopentenil pirofosfato y dos de dimetilalil pirofosfato. Esto es posible gracias a la actividad de la **prenil transferasa** o farnesil pirofosfato sintasa (cataliza la condensación de dimetilalil pirofosfato e isopentenil pirofosfato para dar geranil pirofosfato y la condensación del geranil pirofosfato e isopentenil pirofosfato para dar farnesil pirofosfato), además de la **escualeno sintasa** (condensa dos farnesil pirofosfato). (Figura 3.140)

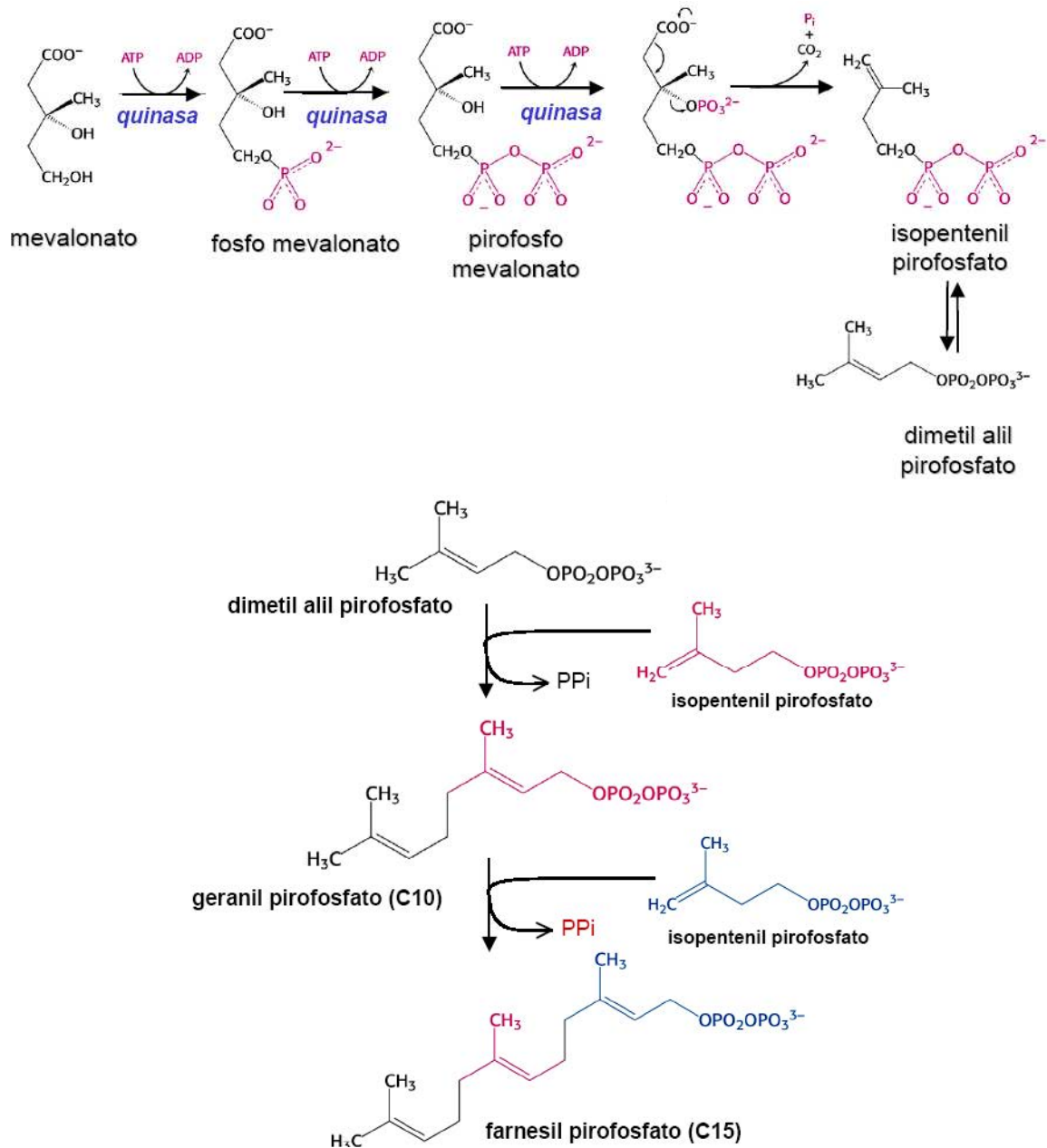


FIGURA 3.140- Formación del escualeno

(minnie.uab.es)

- El escualeno se transforma en lanosterol, gracias a la enzima **escualeno epoxidasa**, que cataliza la oxidación del escualeno para formar 2,3-óxido

escualeno, el cual es transformado en lanosterol por la **escualeno óxidociclasa**. (Figura 3.141)

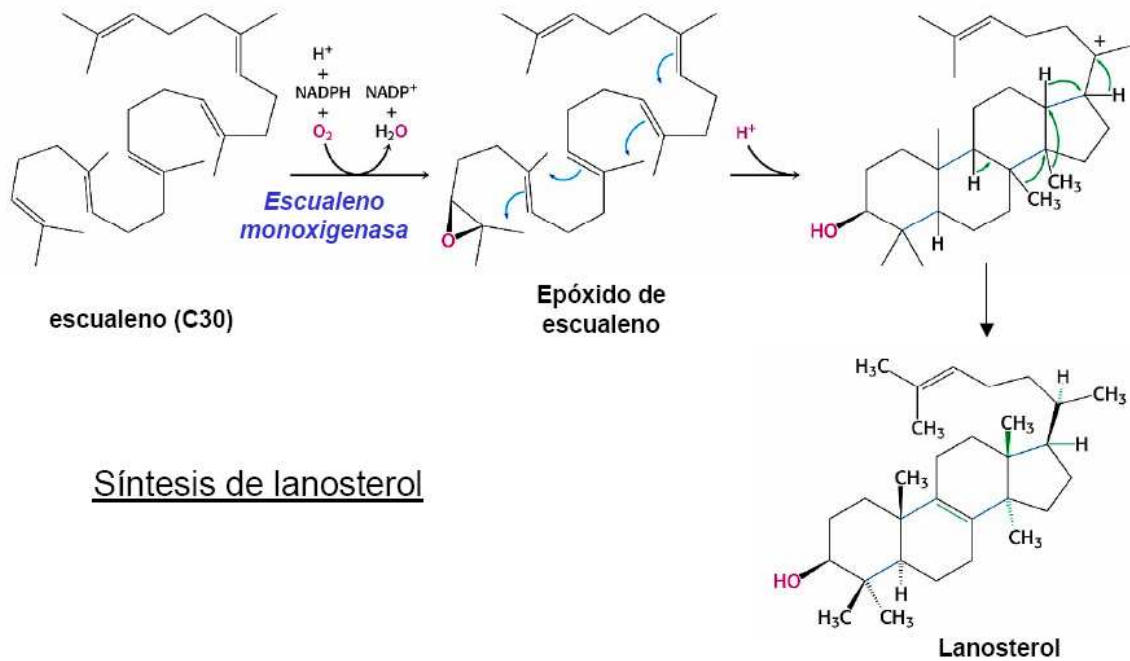


FIGURA 3.141- Formación del lanosterol

(minnie.uab.es)

4. El lanosterol se convierte en colesterol, por una oxidación y pérdida de tres grupos metilo. (Figura 3.142)

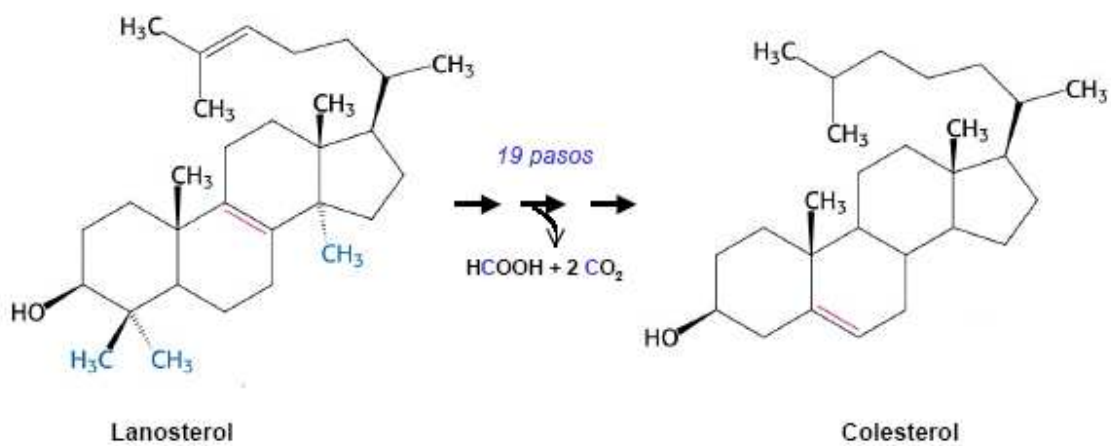


FIGURA 3.142- Conversión del lanosterol en colesterol

(minnie.uab.es)

En cuanto al control de esta vía, cabe señalar que se puede inhibir por tres procesos, que a su vez dependen de la insulina y el glucagón (**Figura 3.143**):

- Controlando los niveles de la HMG-CoA reductasa; cuando los niveles de LDL-colesterol o de mevalonato disminuyen, la cantidad de HMG-CoA aumenta y viceversa.
- Por regulación de niveles de receptores de LDL; si aumenta la concentración intracelular de colesterol, se inhibe la síntesis del receptor de LDL y viceversa.
- Por fosforilaciones reversibles de la ACAT, con lo que se controla la velocidad de esterificación y por tanto la liberación del colesterol.

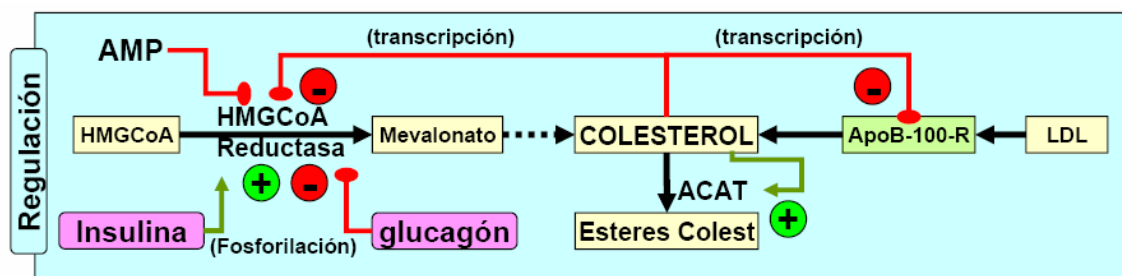


FIGURA 3.143- Vías de regulación de la biosíntesis de colesterol (www.uv.es)

El colesterol formado se puede convertir en ácidos biliares o esterificarse por la **acil-CoA:colesterol acil transferasa** (ACAT) para formar ésteres de colesterol, que son transportados en el torrente sanguíneo por lipoproteínas plasmáticas (VLDL, LDL, IDL, HDL), para que las células les hidrolicen por la acción de una lipasa lisosomal a colesterol, el cual es incorporado a membranas tras sufrir una deshidrogenación y formar, entonces, provitaminas o sufrir una ruptura en ciertos enlaces de carbono para dar origen a otras hormonas.

III.1.9.3.6 CETOGÉNESIS

Debido a que los lípidos representan la forma más importante de almacenaje de energía en el hombre, la formación de **cuerpos cetónicos (acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona)** en el hígado durante el ayuno es importante para la producción de energía en células extrahepáticas.

Sin embargo, la acetona representa el punto final del metabolismo, por lo que se desecha por los pulmones y la orina. La utilidad metabólica que se da al acetil-CoA se demuestra en la producción de '**cuerpos cetónicos**'.

La síntesis de estos cuerpos cetónicos ocurre en las mitocondrias de células hepáticas, utilizando como sustrato inicial al **acetil-CoA** o al **acetoacetil-CoA** que provienen de la β -oxidación de los ácidos grasos. Este acetil-CoA puede ser oxidado completamente por el ciclo del ácido cítrico. Durante el proceso de **cetogénesis**, el acetil-CoA se convierte en acetoacetato o su producto reducido, el D- β -hidroxibutirato. Estos productos sirven de combustible metabólico para muchas células, especialmente las cardíacas y las del músculo esquelético. A estas sustancias, junto con la acetona, se les conoce como cuerpos cetónicos, siendo equivalentes a los ácidos grasos (**Figura 3.144**).

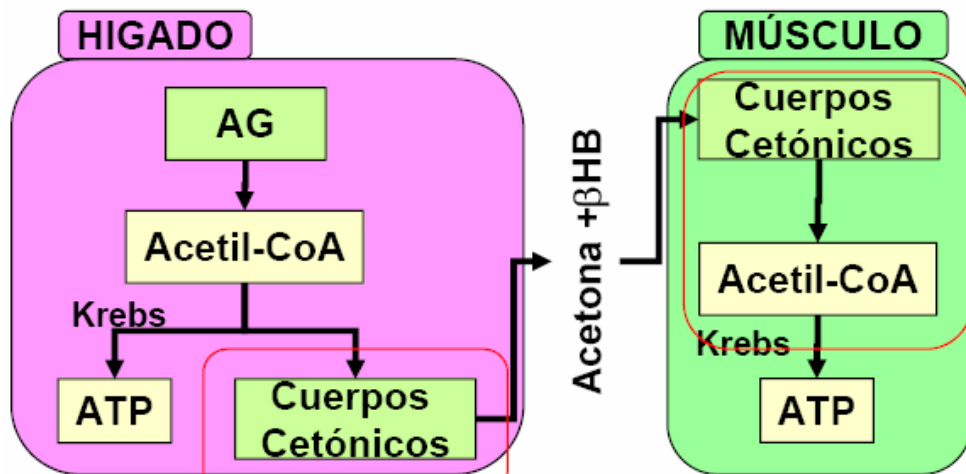


FIGURA 3.144- Utilización de cuerpos cetónicos en el músculo (www.bq.uam.es)

En cuanto a la formación de acetoacetato, se requiere de tres reacciones:

- I. Al condensarse dos moléculas de acetil-CoA por acción de la **tiolasa** o **acetil-CoA acetiltransferasa**, se forma **acetoacetil-CoA**. Esta reacción ocurre en dirección inversa a la β -oxidación y se da cuando los niveles de acetil-CoA están elevados (**Figura 3.145**).

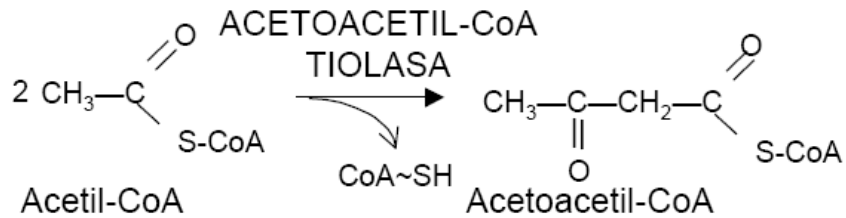


FIGURA 3.145- Formación de acetoacetil-CoA

(www3.usal.es)

- II. El acetoacetil-CoA se condensa con una tercera molécula de acetil-CoA gracias a la **HMG-CoA sintasa**, formándose β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) (**Figura 3.146**). Esta reacción es inversa a la de la tiolasa.

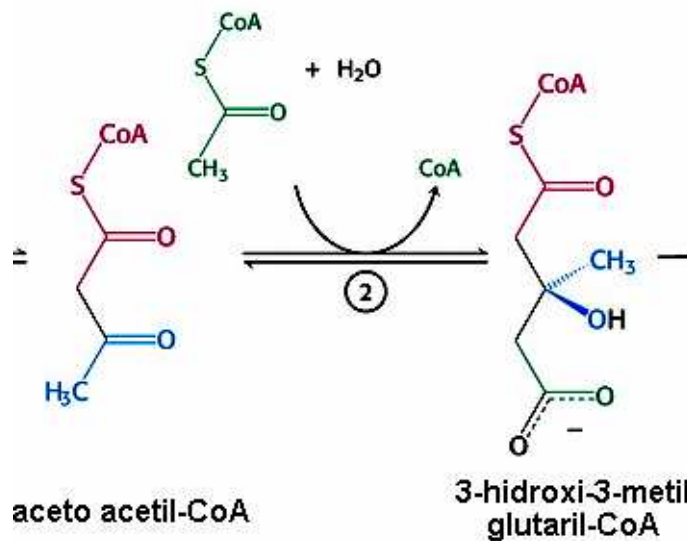


FIGURA 3.146- Formación HMG-CoA

(www.uv.es)

- III. La degradación HMG-CoA a **acetoacetato** y **acetil-CoA** se debe a la **HMG-CoA liasa**, que permite que ocurra una ruptura mixta aldol-éster de Claisen. Esta reacción es inversa a la de la citrato sintasa. El acetoacetato es también reducido a **β -hidroxibutirato** por acción de la **β -hidroxibutirato deshidrogenasa**. (**Figura 3.147**)

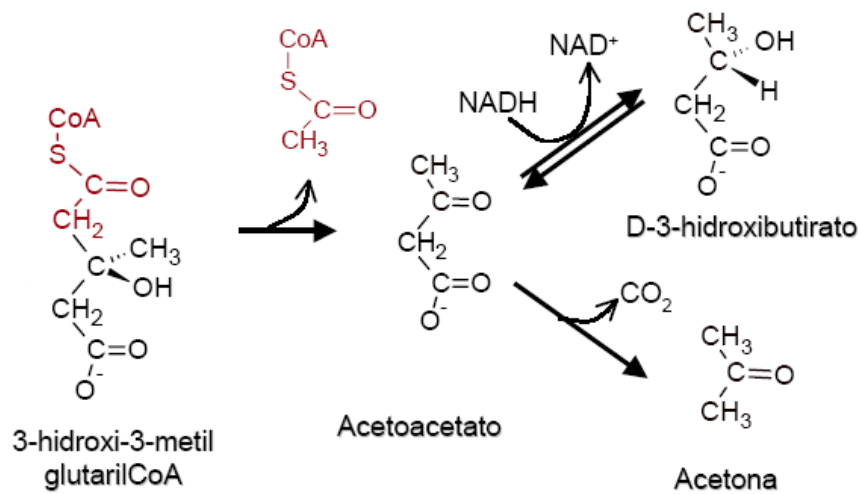


FIGURA 3.147– Actividad de la HMG-CoA liasa y β -hidroxibutirato deshidrogenasa (minnie.uab.es)

Sin embargo, se puede obtener acetoacetato a partir de dos moléculas de acetil-CoA. Observando detenidamente la representación total de la vía, es posible apreciar que la HMG-CoA sintasa puede recibir sustrato de dos destinos en la misma vía (**Figura 3.148**):

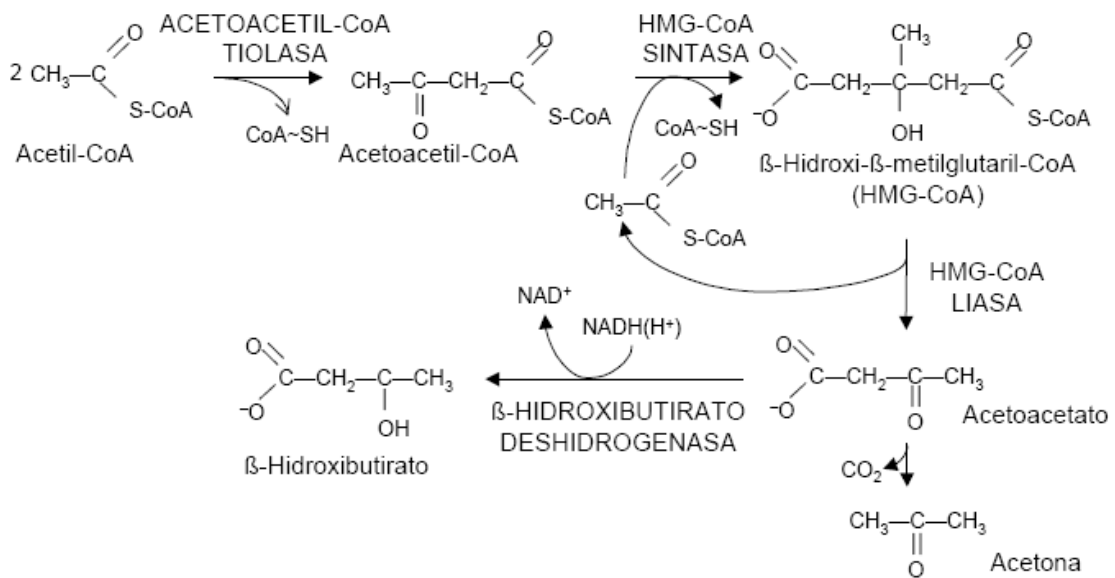


FIGURA 3.148-Formación de acetoacetato a partir de acetil-CoA (www3.usal.es)

El acetoacetato, por ser un β -cetoácido, también puede sufrir una descarboxilación espontánea sin intervención enzimática, con lo que se forma **acetona** y CO_2 . El hígado libera acetoacetato y β -hidroxibutirato que son llevados por el torrente sanguíneo a los tejidos periféricos para ser usados como combustibles alternativos (**Figura 3.149**), en donde son convertidos a acetil-CoA. Con esto, el hígado puede abastecer de cuerpos cetónicos a otros tejidos, aunque carece de la 3-cetoacil-CoA-transferasa.

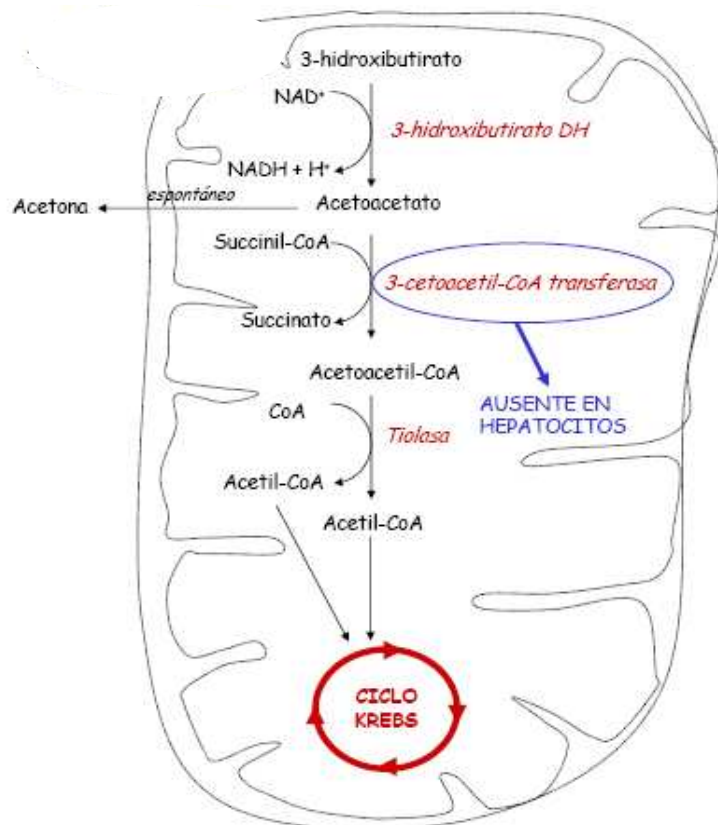


FIGURA 3.149– Uso de cuerpos cetónicos por tejidos extrahepáticos (*grupos.unican.es*)

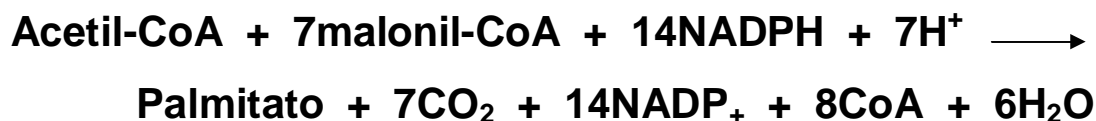
La secreción de insulina está regulada por la ingesta de nutrientes. Entre muchas de sus funciones, regula de manera importante el metabolismo de lípidos: En específico estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis, por lo que su actividad debe ser contrarrestada por la actividad del glucagón. Cuando hay mayores concentraciones de glucagón que de insulina en la sangre, los depósitos de triglicéridos almacenados en los tejidos adiposos son convertidos a nivel hepático,

vía acetil-CoA, en glucosa o cetoácidos. De esta manera, la formación de cuerpos cetónicos está determinada por los niveles de oxidación de los ácidos grasos en el hígado. La hormona glucagón aumenta en cantidad durante la cetogénesis, para favorecer la disponibilidad de carnitina (necesaria para el transporte de los ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial), lo que disminuye la concentración del malonil CoA, que, en si, es un importante regulador de la oxidación de ácidos grasos. Sin embargo, cuando hay alteraciones en este proceso, la cetogénesis comienza ante una deficiencia de insulina, con lo que hay un aumento de la glucólisis y una disminución en la síntesis del glucógeno, con lo que el glucagón favorece cierta caída en los niveles de la fructosa-2,6-fosfato, con la consecuente alteración en la formación del malonil CoA, lo que repercute en la oxidación de los ácidos grasos libres, que da lugar al aumento en la producción de los ácidos acetoacetato y β -hidroxibutírico. Esto se traduce en hiperglicemia y **cetoacidosis**. La cetoacidosis es característica de personas con diabetes mellitus, quienes presentan una sobreproducción de cuerpos cetónicos, lo que ocasiona acidosis metabólica; esta acidosis provoca una salida de potasio al espacio extracelular, que a su vez es excretado en la orina, caracterizándose por un olor dulce a acetona. Este fenómeno, al modificar las características del ambiente de la célula, ocasiona un cambio osmótico, pues la glucosa no puede entrar a la célula por la falta de insulina, lo que se traduce en deshidratación y afección del metabolismo de la célula.

III.1.9.3.7 BIOSÍNTESIS DE OTROS ÁCIDOS GRASOS

Cuando los requerimientos energéticos de la célula han sido satisfechos y la concentración de sustratos oxidables es elevada, entonces los triglicéridos forman reservas mediante la biosíntesis de los ácidos grasos. Esta vía agrupa **reacciones de condensación de unidades de dos carbonos**, por lo que es inversa a la β -oxidación, denominada β -reducción.

La síntesis de palmitato está dada por la siguiente ecuación:



La biosíntesis de ácidos grasos ocurre por la condensación de unidades C_2 ocurre en el citosol (**Figura 3.150**). Mientras la oxidación de ácidos grasos tiene lugar en la mitocondria, con ésteres de acil graso-CoA. Así, las enzimas de la β -reducción son diferentes a las de la β -oxidación. Es en la mitocondria donde el acetil-CoA se forma a partir de piruvato o también puede provenir de la β -oxidación, por lo que se debe condensar en oxaloacetato para formar citrato, pero como el citrato no tiene un transportador, debe pasar entonces a malato y después a piruvato para poder ser llevado de la mitocondria al citosol. Este proceso está dado por una reacción de descarboxilación oxidativa mediada por la **enzima málica** y reacciones secundarias que permiten transformar los compuestos del ciclo de los ácidos tricarbóxicos y producir entonces acetil CoA.

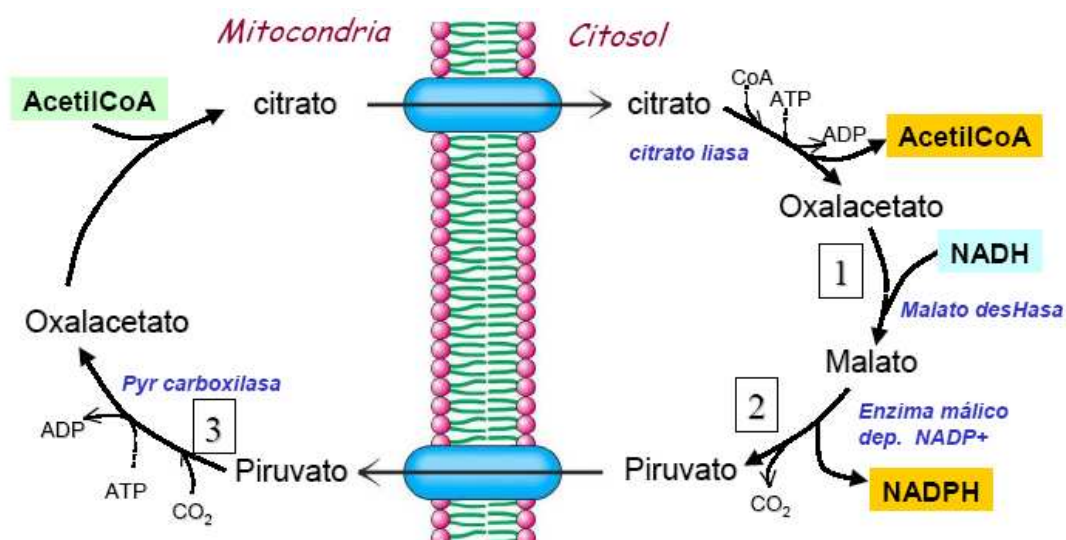


FIGURA 3.150- Sistema de transporte de tricarbóxicos

(www.uv.es)

El **complejo sintetizador de ácidos grasos** (o ácido graso sintetasa) posee seis enzimas que catalizan los pasos requeridos en el proceso, además de la proteína ACP que siempre la vamos a encontrar en el centro del complejo (**Figura 3.151**). La proteína ACP funciona como la manecilla de un reloj que mueve el producto-intermediario de síntesis del sitio activo de una enzima a la siguiente en el complejo. En las distintas especies, el complejo sintetizador de ácidos grasos posee los mismos componentes enzimáticos, pero con distinta

estructura oligomérica. En cuanto a las coenzimas redox, se debe recordar que en la β -oxidación intervienen NAD^+ y FAD, por lo que contrariamente en la β -reducción o biosíntesis participa la NADPH como donador de electrones. En la β -reducción se requiere también de ATP que se usará para carboxilar a la acetil-CoA (2C) y convertirla en la malonil-CoA (3C), reacción catalizada por la **acetil-CoA carboxilasa**.

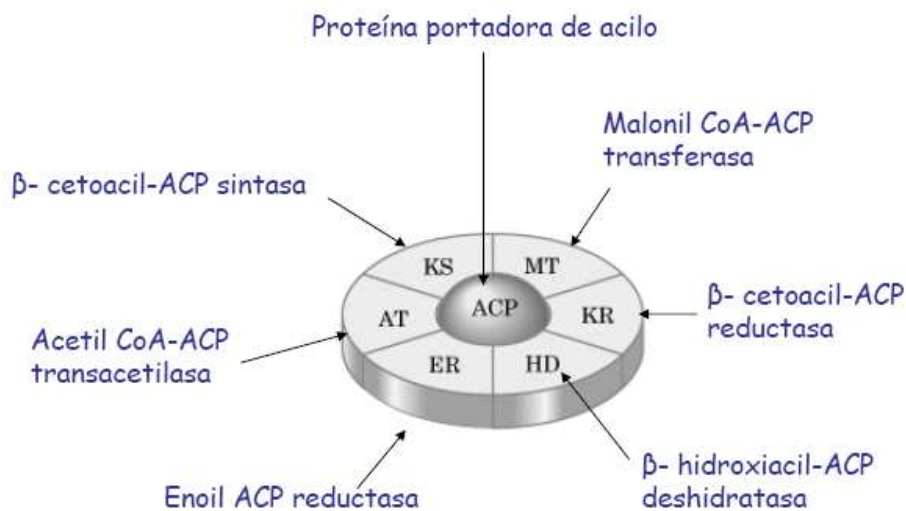
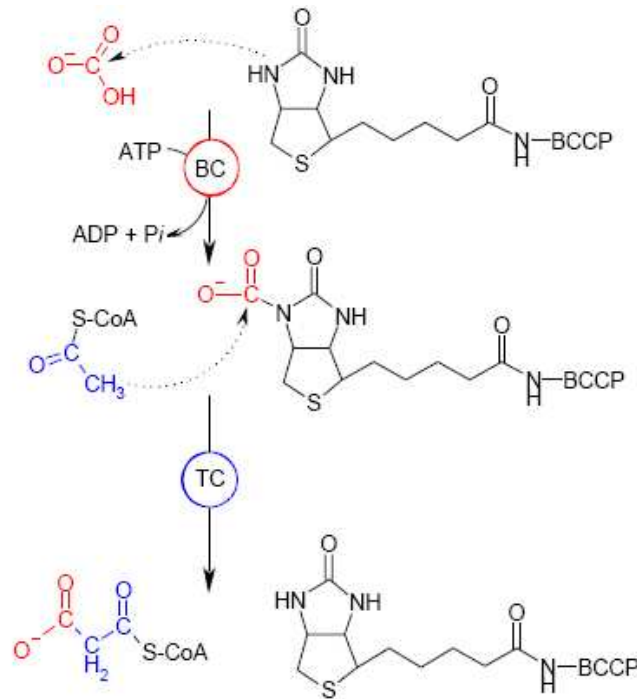


FIGURA 3.151- Sintetasa de ácidos grasos en *E.coli* (grupos.unican.es)

1. **ACETIL-CoA CARBOXILASA (Figura 3.152):** Esta enzima cataliza una de las reacciones que controla la velocidad de biosíntesis de ácido graso y depende de la biotina, que se halla en una subunidad llamada **proteína transportadora de la carboxil biotina**. Las otras subunidades son la carboxilasa de biotina y la transcarboxilasa, que facilitan la activación de CO_2 y una carboxilación, respectivamente. Sin embargo, esta enzima está regulada por el equilibrio entre el protómero (inactivo) y el polímero (activo), por la concentración de citrato citosólico, el cual aumenta cuando el acetil-CoA eleva su concentración en la mitocondria, siendo el palmitoil-CoA el retroinhibidor de esta vía. También esta enzima está regulada hormonalmente, donde la adrenalina y la noradrenalina disparan la fosforilación dependiente del AMP_c de la enzima, desplazando el equilibrio hacia protómero inactivo. La insulina estimula la fosforilación de esta

enzima y la formación del polímero activo. En cambio, las acetil-CoA carboxilasas en procariontes no tienen un control, pues los ácidos grasos sólo funcionan como precursores de fosfolípidos y no se almacenan como material de reserva. Esta enzima aún no pertenece al complejo ácido graso sintetasa.



BC: Biotina carboxilasa
 TC: Transcarboxilasa
 BCCP: proteína transportadora de carboxibiotina (Biotin Carboxil Carrier Protein)

FIGURA 3.152- Actividad de la acetil-CoA carboxilasa (webpages.ull.es)

A partir de este punto, el proceso requiere de la enzima **ácido graso sintasa (Figura 3.153)** que permite alargar la cadena acil graso en 2 carbonos por cada paso de la reacción global, gracias a que los intermediarios permanecen unidos covalentemente por uno o dos grupos tiol del complejo; con esto que se va alargando poco a poco la cadena.

2. **Acetil CoA ACP transferasa:** Esta enzima depende de un cofactor llamado proteína ACP (Proteína Acarreadora de Acilos), que a su vez depende del ácido pantoténico como grupo prostético. Se cree que este grupo prostético

permite llevar a los intermediarios de la reacción al sitio activo. Esta enzima acepta acetilos. En si, esta proteína transfiere el grupo acetilo del acetil-CoA al grupo –SH de la cisteína de la β -cetoacil-ACP sintetasa, lo que activa al ácido graso y permite la formación de **acetil-ACP**.

3. **Malonil CoA ACP transferasa:** Al igual que la reacción anterior, el malonil CoA requiere ser activado, con lo que también participa la proteína ACP que acarrea acilos y se transfiere el grupo malonilo desde el malonil-CoA al grupo –SH de la ACP por acción de la malonil-CoA-ACP transferasa, formando **malonil-ACP**.
4. **β -cetoacil-ACP sintetasa:** Los grupos acetilo y malonilo activados se condensan por una reacción de transferencia mediada por esta enzima y se forma un grupo acetoacetilo unido al ACP (**acetoacetil-ACP**), a través del grupo –SH de la fosfopanteteína.
5. **β -cetoacil-ACP reductasa:** El acetoacetil-CoA formado se reduce en el grupo carbonilo en C₃ por esta enzima, que requiere de un NADPH como dador electrónico. Se forma **D- β -hidroxibutiril-ACP**. Ocurre también una descarboxilación por liberación de CO₂.
6. **β -hidroxiacil-ACP deshidratasa:** A través de una deshidratación se eliminan los elementos del agua de C-2 y C-3 del D- β -hidroxibutiril-ACP y se forma un doble enlace que da como producto **crotonil-ACP**.
7. **Enoil-ACP reductasa:** Esta enzima reduce el doble enlace del crotonil-ACP, con lo que se forma **butiril-ACP**. Esta enzima requiere de NADPH como dador electrónico
8. **Palmitoil-ACP tioesterasa:** No todos los textos consideran a esta enzima como parte del complejo del ácido graso sintasa. Antes de concluir el proceso, el grupo butrilo es transferido desde el grupo –SH de la fosfopanteteína, al grupo –SH de la cisteína de la β -cetoacil-ACP sintetasa, el cual era portador, inicialmente, del grupo acetilo; se le debe incorporar otro grupo malonil que la proteína ACP debe acarrear por la palmitoil-ACP tioesterasa. Con esta sucesión de reacciones se concluye tan sólo un ciclo

de elongación del ácido graso. Cuando la cadena alcanza la longitud de 16C, el palmitato abandona el ciclo.

Síntesis de ácidos grasos

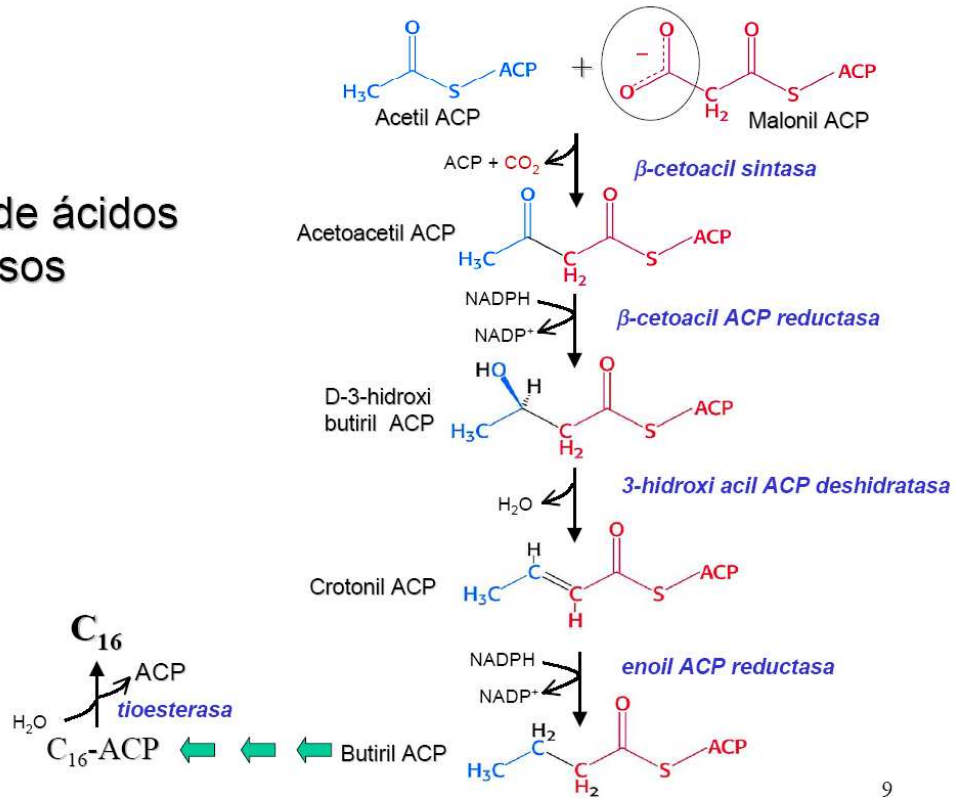
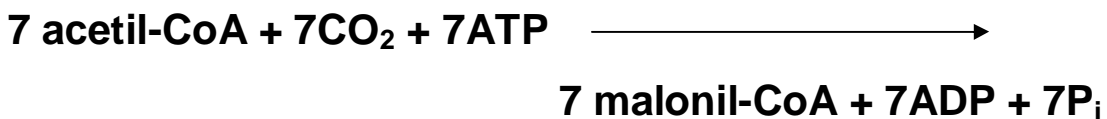


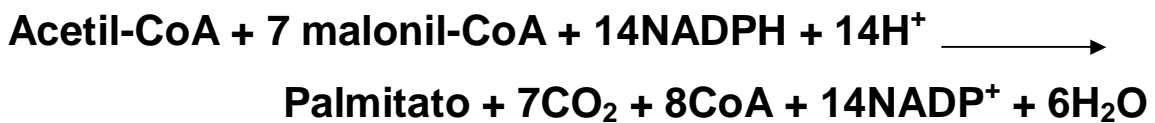
FIGURA 3.153- Reacciones dentro del complejo ácido graso sintetasa (webpages.ull.es)

En cuanto a la estequiometría de la formación de palmitato a partir de acetil-CoA se debe dividir al proceso en dos partes:

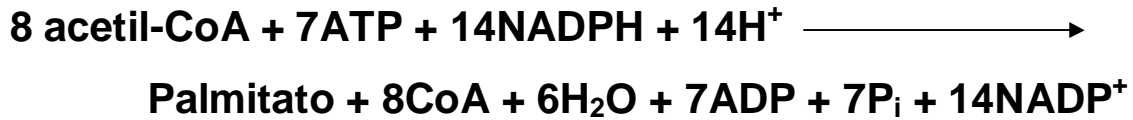
a) Formación de 7 moléculas de malonil-CoA:



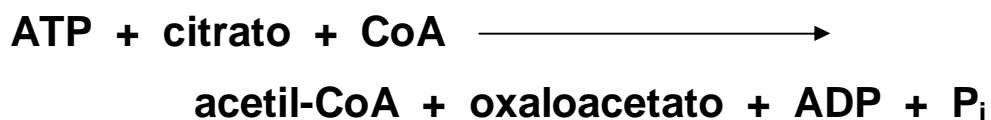
b) Siete ciclos de condensación y reducción:



Con lo que en total se obtiene:



Cuando la necesidad de energía (ATP) se encuentra satisfecha, los excedentes de **acetilo** de la acetil-CoA pueden ser transferidos al citoplasma para su utilización en la síntesis de ácidos grasos. Como la acetil-CoA no puede atravesar la membrana mitocondrial, entonces el acetil-CoA entra al ciclo de Krebs y transfiere su **acetilo** al oxaloacetato para formar citrato (**citrato sintasa**). A continuación, el citrato es transferido al citoplasma por el **transportador de tricarboxilatos**. En el citoplasma, la **ATP-citrato liasa** rompe al citrato en oxaloacetato y transfiere el acetilo a la CoA-SH citosólica, formando acetil-CoA. En la reacción se utiliza un ATP que se invierte en la formación del enlace tioéster que es de alta energía:



Se requieren 8 moléculas de acetil-CoA y 14 de NADPH para formar un ion palmitato. Cabe señalar que el palmitato es un producto normal de la ruta de la sintetasa de ácidos grasos. A partir del ácido palmítico (16C) se pueden formar ácidos grasos de cadena más larga. Este proceso es favorecido por **elongasas** (presentes en la mitocondria y retículo endoplásmico), que en la mitocondrial, se produce por la adición sucesiva y reducción de unidades de acetilo, con una reducción final donde interviene NADPH. En cambio, la elongación en el retículo endoplásmico conlleva condensaciones sucesivas del malonil-CoA y acil-CoA, con una reducción mediada por NADPH.

Por lo que se refiere a los grasos insaturados se originan por acción de las enzimas llamadas **desaturasas terminales (Figura 3.154)**, que forman dobles enlaces en la cadena hidrocarbonada del ácido graso. En los mamíferos, estas desaturasas poseen también dos proteína del transporte de electrones, el **citocromo b_5** actúa como aceptor de electrones de la **NADH-citocromo b_5 reductasa**, que está asociada también a la fosforilación oxidativa.

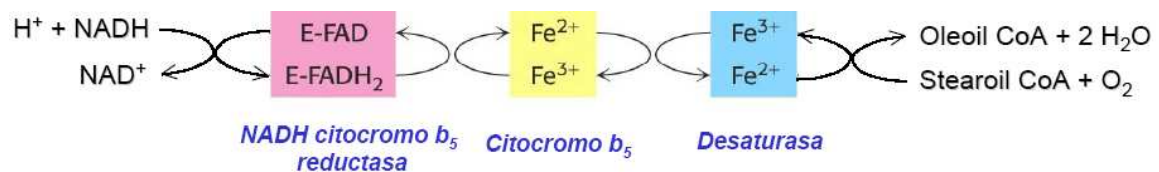


FIGURA 3.154- Formación de enlaces dobles

(grupos.unican.es)

Por último, **la síntesis de triacilgliceroles se da a partir de los ésteres del acil graso-CoA y del glicerol-3-fosfato o del fosfato de dihidroxiacetona, por acción de la glicerol-3-fosfato aciltransferasa** tanto en la mitocondria como en el retículo endoplásmico, mientras en los peroxisomas y también en el retículo endoplásmico, actúa la fosfato de dihidroxiacetona acetiltransferasa. Uno de los productos puede ser el **ácido lisofosfatídico**, que se convierte en triacilglicerol por reacciones sucesivas de la 1-acilglicerol-3-fosfato aciltransferasa, la ácido fosfatídico fosfatasa y la diacilglicerol aciltransferasa (**Figura 3.155**). Las aciltransferasas no son completamente específicas para un acil graso-CoA determinado.

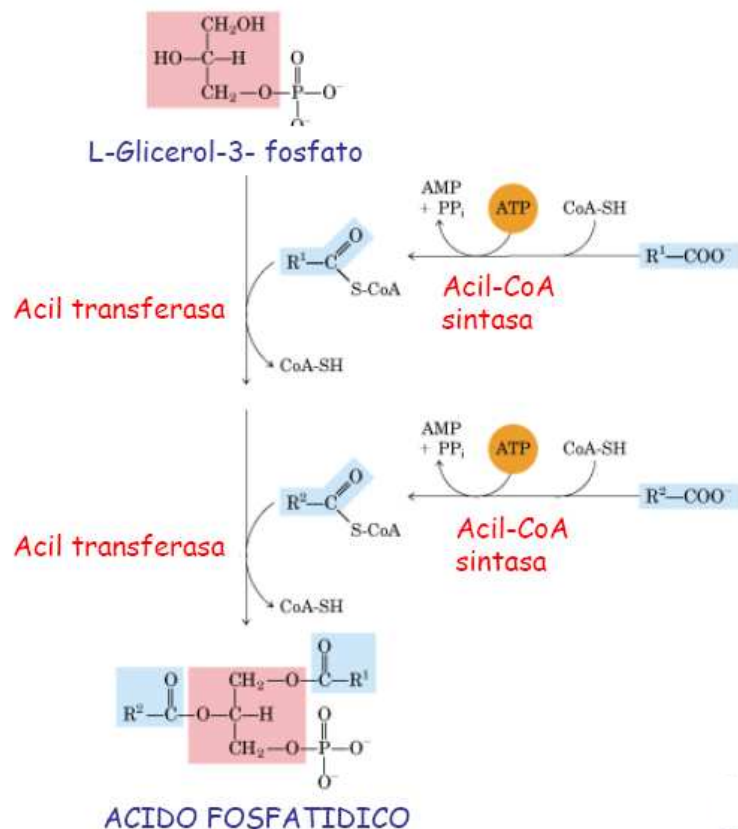


FIGURA 3.155- Glicerol-3-fosfato como intermediario en la síntesis de triacilgliceroles (grupos.unican.es)

De esta manera, la reacción catalizada por la **acetil-CoA carboxilasa** representa el paso regulador de la biosíntesis de ácidos grasos en eucariontes. Esta enzima tiene como precursor al citrato y como inhibidor al **palmitoil-CoA**. El **citrato** citoplasmático sirve como señal de que hay suficientes moléculas combustibles en la célula y es necesario iniciar la biosíntesis de ácidos grasos para su depósito posterior como grasa en tejido adiposo. Es a través de la participación de la **piruvato deshidrogenasa** y de la **citrato sintasa** que se inicia la participación mitocondrial en este proceso sintético, por lo que también las reacciones de la **isocitrato deshidrogenasa**, aunque lejanas al citrato, representan un paso regulador. Otra restricción radica en la inhibición de la **carnitina aciltransferasa I** por la malonil-CoA, que impide la traslocación de los ácidos grasos a la mitocondria. La síntesis de la **lipoacilcarnitina** limita la

velocidad de la β -oxidación, mientras que el **glucagón** y la **epinefrina** inactivan a la **acetil-CoA carboxilasa**, disminuyendo la formación de citrato. Sin embargo, la acetil-CoA carboxilasa presente en plantas y bacterias no es afectada por la concentración de citrato o por el **ciclo de desfosforilación dependiente de la fotofosforilación**.

La concentración de metabolitos clave puede ser inhibida alostéricamente (**Figura 3.156**). Sin embargo, hay cierta dependencia en la dieta, puesto que esta biosíntesis de ácidos grasos requiere que se hayan cubierto antes todos los requerimientos energéticos de la célula.

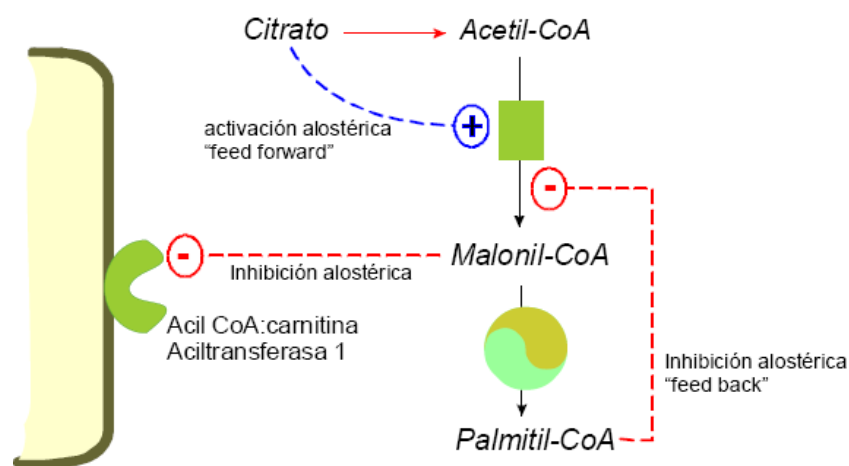


FIGURA 3.156- Regulación alostérica de la biosíntesis de ácidos grasos
(webpages.uill.es)

La síntesis de ácidos grasos también está regulada a corto plazo, cuando la acetil-CoA es inhibida por la **palmitoil-CoA** y por la fosforilación oxidativa dependiente del AMP_c, que es estimulada por el glucagón. Este proceso biosintético incluso es activado por la presencia del citrato y la fosforilación estimulada por insulina. Por otro lado, existe una regulación a largo plazo donde la insulina promueve la síntesis de acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintasa, mientras el ayuno inhibe esta síntesis. Incluso, el ingerir ácidos grasos poliinsaturados en la dieta puede disminuir el número de estas enzimas. Esto está relacionado con el hecho de que el ayuno y/o el ejercicio disminuyen la glucosa en sangre, con lo que se altera el balance hormonal entre glucagón e insulina,

disminuyendo el número de enzimas de biosíntesis de ácidos grasos (**Figura 3.157**).



FIGURA 3.157- Relación insulina-glucagón

(www.us.es)

III.1.9.3.8 RUTAS METABÓLICAS EN PLANTAS

Ahora bien, las rutas metabólicas revisadas hasta el momento contemplan reacciones que ocurren en animales y bacterias, pero no así en plantas.

El Reino Plantae está compuesto por millones de organismos capaces de producir sustancias nutritivas a partir de moléculas y átomos que son tomados del medio ambiente.

Claramente, su estructura celular se diferencia de la célula animal en que presentan un **pared celulósica externa**, **plastidios**, **vacuolas** y carecen de estructuras como lisosomas y centriolos (**Figura 3.158**). Al respecto se ha agrupado al citoplasma, núcleo y vacuolas presentes en una célula vegetal bajo el término **protoplasto**. Es así que las plantas realizan ciertas rutas metabólicas específicas.

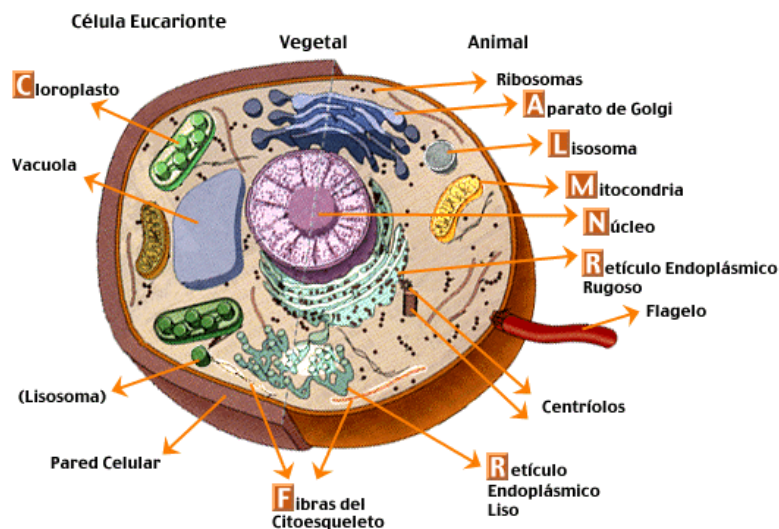


FIGURA 3.158– Comparativo entre célula vegetal y animal (www.educa.aragob.e)

III.1.9.3.8.1 RUTA GLIOXILATO

Esta **vía metabólica ocurre en plantas** y algunas bacterias, mas no así en animales. La ruta del glioxilato **permite convertir acetil-CoA en oxalacetato**, gracias a la catálisis de enzimas, que en las plantas se localizan en la mitocondria y en el glioxisoma. Así, es una modificación del ciclo de Krebs, teniendo también una función anaplerótica. Su función principal es aportar succinato al ciclo de Krebs y permite obtener glucosa a partir del acetil-CoA.

El oxaloacetato mitocondrial se transforma en aspartato, gracias a la acción de la **aspartato aminotransferasa**; posteriormente es transportado al glioxisoma, para convertirse de nuevo en oxaloacetato, que se condensa entonces con el acetil-CoA para formar citrato, gracias a la acción de la **citrato sintasa**. El citrato se isomeriza a isocitrato durante el ciclo de Krebs, para que la **isocitrato liasa glioxisomal** forme succinato y glioxilato (**Figura 3.159**). El succinato es transportado de nuevo a la mitocondria. En el caso de algunas bacterias que poseen ciclo del glioxilato, esta vía metabólica les permite utilizar eficientemente al acetato como fuente de carbono, pues su conversión, primero a acetil-CoA y después su entrada al ciclo del glioxilato, da como resultado que el carbono de fuentes C2 se asimile como succinato (C4) para su transformación en otros metabolitos.

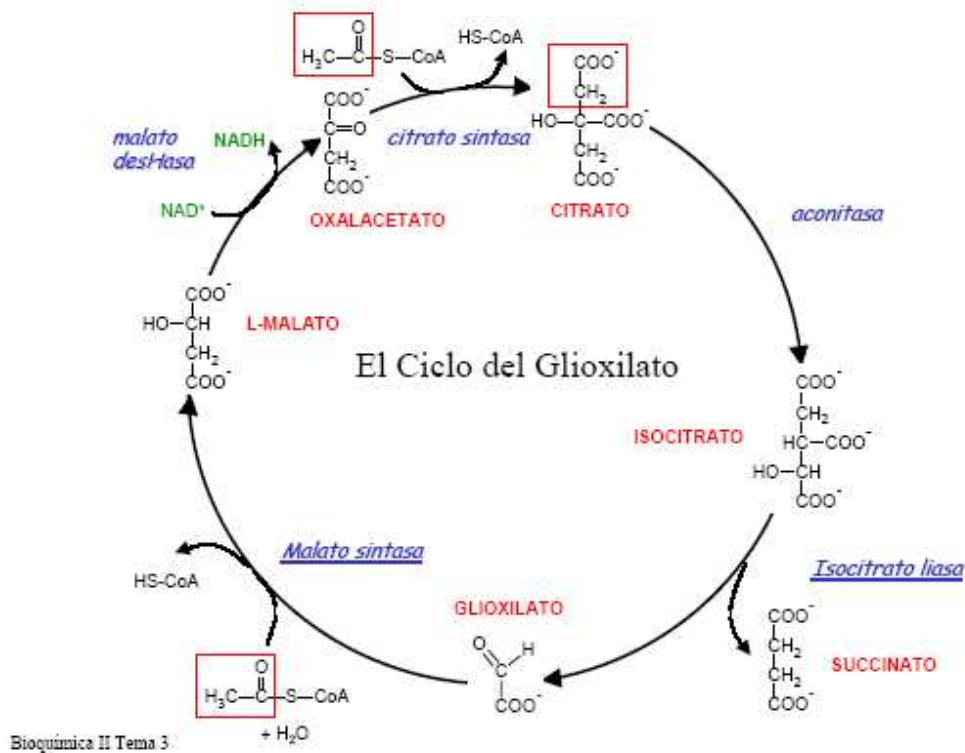
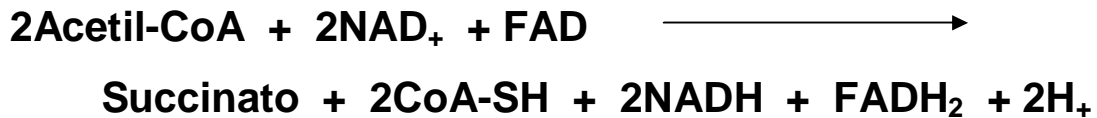


FIGURA 3.159- Enzimas que participan en el ciclo del glioxilato (*minnie.uab.es*)

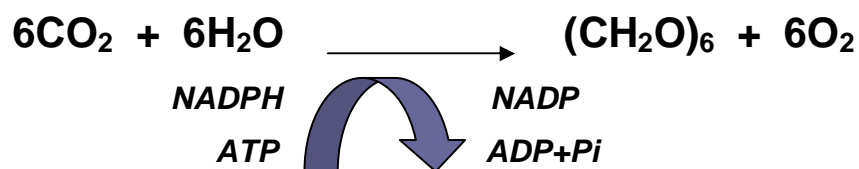
La reacción global se resume a continuación:



En plantas, el acetil-CoA formado durante la β -oxidación se almacena en cuerpos denominados **glioxisomas**, donde se encuentran las enzimas que transforman al acetil-CoA en succinato. Procesos posteriores permiten a una carboxinasa descarboxilar al oxaloacetato formado para rendir fosfoenol piruvato. Justamente este producto es convertido en azúcar, para funcionar en el proceso de gluconeogénesis. En cuanto a los compuestos reductores y ATP necesarios para estas reacciones, se obtienen de las mismas oxidaciones del ciclo del glioxilato. Así, este ciclo es importante para el almacenamiento de grasas en semillas.

III.1.9.3.8.2 FOTOSÍNTESIS

La **fotosíntesis** agrupa a reacciones químico-energéticas que se llevan a cabo en ciertas bacterias, algas y plantas verdes. En el caso de las plantas, ocurre en un organelo especializado conocido como **cloroplasto**, que se encarga de favorecer ciertas reacciones durante las horas de luz para hacer producir ATP y NADPH, utilizando esta luz como fuente de energía. Es así como la fase luminosa de la fotosíntesis actúa como transductor de energía, convirtiendo la energía luminosa en energía química, que es contenida en los enlaces fosfodiéster del ATP y en el poder reductor del NADPH; ambas moléculas energéticas son indispensables para la conversión de dióxido de carbono en azúcares que ocurre en la segunda fase de la fotosíntesis o ciclo de Calvin:



En procariontes fotosintéticos, que no poseen cloroplastos diferenciados, la membrana plasmática forma invaginaciones que resultan en cromatóforos, los cuales contienen a los pigmentos fotosintéticos.

El proceso fotosintético es importante porque implica una **síntesis de materia orgánica impulsada por energía lumínica**; las moléculas orgánicas sintetizadas posteriormente pasarán a lo largo de toda la cadena alimenticia. El equilibrio necesario entre seres autótrofos y heterótrofos no sería posible sin la fotosíntesis. Asimismo, la fotosíntesis **oxigénica libera oxígeno**, que será utilizado en la respiración aerobia como oxidante; este mismo fenómeno influyó en el cambio producido en la atmósfera primitiva de anaerobia y reductora a oxidante.

De la energía proporcionada por la luz, una parte se utiliza para formar un gradiente protón-motriz, que será utilizado por la ATPasa del cloroplasto para la síntesis de ATP (**fotofoforilación**). Otra parte de la energía se utiliza para llevar los electrones necesarios para la reducción de NADP^+ , a través de una cadena de

óxido-reducción. El producto formado, el NADPH, es la otra molécula de alta energía sintetizada.

Los cloroplastos poseen una **membrana plastidial** de gran permeabilidad y una membrana interna altamente selectiva, que en conjunto forman la cubierta del cloroplasto. La membrana interna, donde se encuentra un espacio análogo a la matriz mitocondrial conocido como **estroma**, se pueden hallar ácidos nucleicos y ribosomas. La **membrana tilacoidal** posee a los componentes de una cadena de transporte de electrones y a la ATP sintetasa, mientras que los **tilacoides** son sacos de forma discoidal que están acomodados en pilas conocidas como **granas**, que en conjunto componen un tercer compartimiento rodeado por el estroma. Dichas granas se encuentran conectadas entre si por las **lamelas del estroma** (**Figura 3.160**). La membrana tilacoidal posee **fotosistemas** que permiten a la clorofila reaccionar ante los fotones.

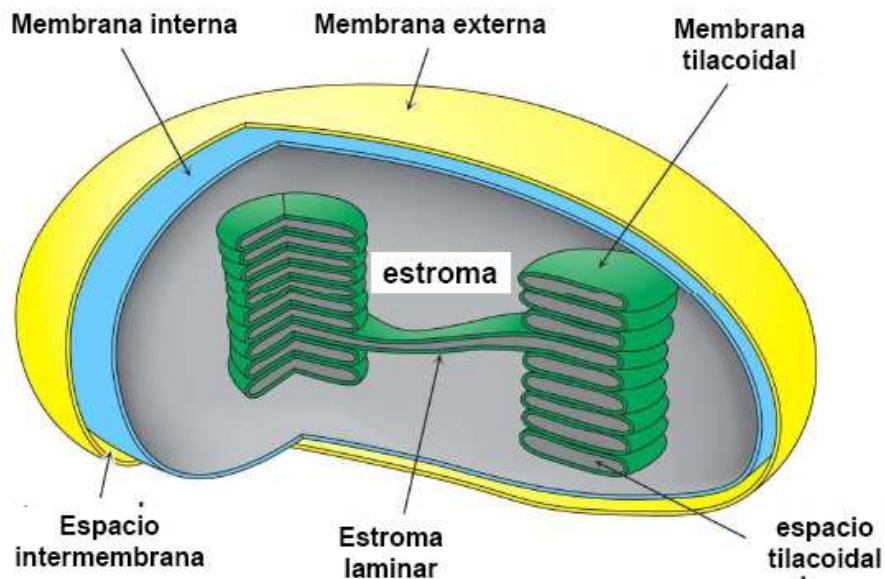


FIGURA 3.160- Estructura del cloroplasto

(www2.uah.es)

La luz es captada por moléculas de pigmentos fotoexcitables (clorofilas y pigmentos accesorios) que se encuentran distribuidos en la superficie de una estructura en forma de antena parabólica y que es conocida como **complejo antena**. La excitación fotónica captada inicialmente por cualquiera de las moléculas del pigmento, es transferida de manera aleatoria a pigmentos vecinos,

hasta que alcanza una par de clorofilas especiales ubicadas en lo que se llama **centro de reacción** (en la zona central del complejo antena). La clorofila excitada del centro de reacción se convierte en una molécula muy reactiva con un potencial redox electronegativo, lo que la hace un poderoso reductor que cede un electrón a una cadena de transporte de electrones formada por quinonas, citocromos y reductasas. Al igual que sucede en la cadena respiratoria, la cadena redox posee una bomba de protones (el citocromo *b_{6f}*) que convierte la energía redox en gradiente protón-motriz. Es gracias a la **ATP sintasa** que se logra completar el proceso utilizando al gradiente para sintetizar ATP. Esta vía es inversa a la que se realiza en las mitocondrias, pues es un proceso endergónico impulsado por la luz, que permite hacer fluir los electrones desde el H₂O hasta el aceptor NADP⁺. En la respiración mitocondrial por el contrario, se observa un proceso exergónico que transporta los electrones desde el NADH ($E^{\circ} = -0.340V$) hasta el O₂ ($E^{\circ} = +0.82V$). **(Figura 3.161)**

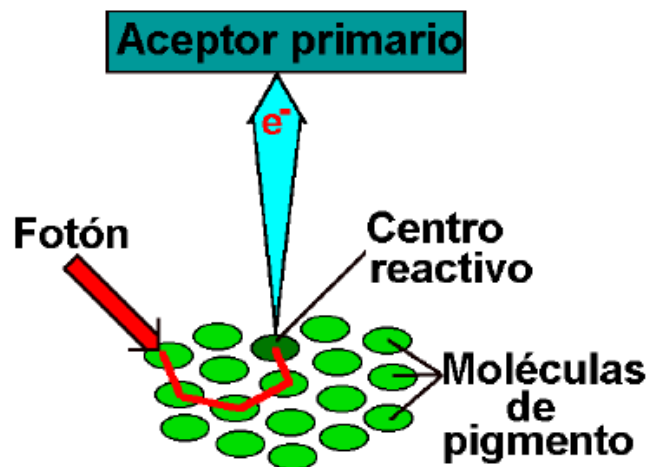


FIGURA 3.161- Complejo antena

(minnie.uab.es)

A continuación se presentan en detalle las reacciones fotosintéticas:

A. Las reacciones de la fase lumínica o de transferencia de electrones **(Figura 3.162)**: Se realizan en la membrana del tilacoide, donde se forma una cadena de transporte de electrones (promovida por los fotones) y la síntesis de ATP, NADPH + H⁺. La energía (fotón) necesaria para iniciar el

proceso es absorbida por moléculas de clorofila y/o algunos otros pigmentos, que se encuentran agrupados dentro del complejo antena. Este fotón permite excitar a los electrones de los pigmentos, formándose paquetes energéticos conocidos como excitón, que son transferidos de una molécula a otra dentro del mismo complejo, sin que haya realmente un flujo de electrones de la antena a la molécula clorofila a_{700} del centro de reacción, la cual sirve de reservorio energético del centro, permitiendo ahora sí la generación de una corriente de electrones excitados que no involucra transferencia de los mismos. La energía pasa a otra molécula aún desconocida en actividad, la *frs*, para después transferir esta energía a la ferredoxina, a una flavoproteína, al citocromo b_6 , a una quinona, a la citocromo *f*, a la plastocianina y de regreso a la clorofila a_{700} . A este centro de reacción se le conoce con **Fotosistema I (PSI)**. En la fotosíntesis de algunas bacterias y plantas verdes, intervienen diversos tipos de quinonas, aunque es la **plastocianina** la quinona típica en plantas verdes, mientras que la **ubiquinona** está presente en bacterias. Este paso de electrones conlleva a la pérdida de energía que se utiliza en parte para la formación de ATP, mediante reacciones propias de la respiración (fotofosforilación). El proceso de obtención de energía a partir de los fotones se conoce como **fotólisis** y es fuente del hidrógeno necesario para las reacciones de la fase oscura. En plantas verdes y cianobacterias, el flujo energético se da en lo que se conoce como **esquema Z**, es decir, es necesario que la energía de los electrones pase a través de dos centros de reacción fotosintéticos (fotosistema I [PSI], fotosistema II [PSII]). Del PSI ya se ha hablado anteriormente, pero cabe señalar que actúa coordinadamente con el PSII. Es la

plastocianina (PC) la que permite a los dos fotosistemas interactuar entre sí, aunque la **plastoquinona** (Q) y su producto reducido, plastoquinol (QH₂), unen al PSII con el complejo citocromo *b*₆-f. Los electrones provenientes del PSI pueden pasar a una **ferrodoxina** que reduce NADP⁺ mediante la catálisis de la **ferrodoxina-NADP⁺ reductasa**, rindiendo NADPH, o bien, pasar al PSII. Con esto, el PSII es el encargado de captar fotones e impulsar a los electrones a través de una bomba de protones hasta llegar al fotosistema I, en donde se forma NADPH. El PSII posee un **complejo productor de oxígeno (OEC)**, que une dos moléculas de H₂O para formar O₂, mediante un ciclo de estados de oxidación dependientes de iones Mn: Mn(III), Mn(IV) y Mn(V). Este fotosistema es dependiente de la clorofila *a*₆₈₀, que se excita con ondas largas de luz y activa a la clorofila *a* del PSI, mediante un diferencial de potencial redox. Tanto la clorofila *c* como la *d* y otro tipo de ficobilinas se hallan en el PSII. En el caso de las bacterias, esta transferencia de electrones se realiza mediante un proceso de **fotooxidación**. Su complejo de antena y su centro de reacción difieren del de las plantas en que poseen un complejo de bacterioclorofila conocido como *P*₈₇₀ y su centro de reacción está compuesto por tres subunidades que atraviesan la bacteriofeofitina *b* (Bp_{heo b}); cuentan también con ubiquinona y una molécula de menaquinona (vitamina K₂). Así, estos organismos captan un fotón por parte del *P*₈₇₀, que migra a través del fotosistema hacia la menaquinona, para pasar después a la ubiquinona y finalmente ser capturados por la Q_BH₂, la cual devuelve a la *P*₈₇₀ la energía transformada mediante una cadena de transporte electrónico. Después se transfieren los electrones al citocromo *c*₂, en el lado citoplasmático de la membrana

plasmática. En la mayor parte de las bacterias el aceptor inicial de hidrógenos se localiza en el mismo centro de reacción, pero el donador no es el agua, sino compuestos como el H_2S . Lo contrario a las plantas verdes y cianobacterias, en las que este aceptor de hidrógeno se encuentra en el PSI, pero el donador de hidrógenos sí es la molécula del agua, la cual es dividida en el PSII para producir NADPH y posteriormente convertida en oxígeno y de nuevo agua en el PSII. Destáquese que el PSI se encuentra principalmente en las lamelas no apiladas del estroma, mientras el PSII se halla en las granas; el citocromo b_6-f se encuentra distribuido uniformemente por toda la membrana.

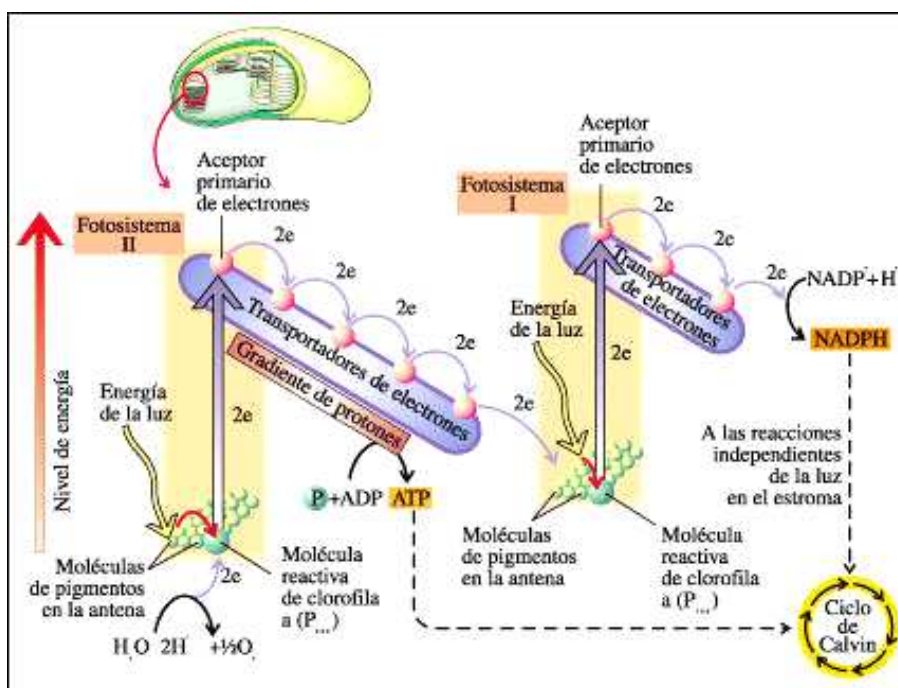


FIGURA 3.162– Reacciones durante la fase luminosa (www.educa.aragob.es)

Es necesario señalar que la transferencia de electrones tiene dos variantes en cuanto a su funcionamiento:

- A través de un gradiente protónico, en donde participa una ATP sintasa, se traslocan 12 protones por cada molécula de O_2

mediante el **transporte electrónico no cíclico o esquema z (Figura 3.163)**, lo que produce 4 moléculas de ATP por cada molécula de O_2 y por cada NADPH liberado se forman 3 ATPs, con un total de seis equivalente de ATP por cada O_2 producido. El gradiente electroquímico formado es dependiente de pH, con lo que la eficacia energética del proceso es de 1.25 ATPs por cada fotón absorbido. En este tipo de fotofosforilación se produce tanto NADPH como ATP.

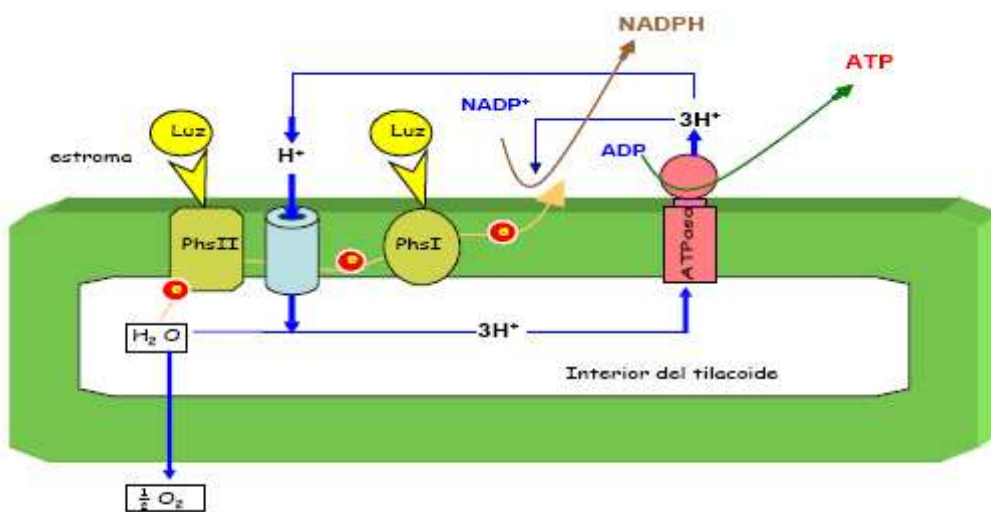


FIGURA 3.163– Fotofosforilación acíclica

(web.educastur.princast.es)

- Cuando sólo participa un fotosistema (**fotofosforilación cíclica**), los electrones excitados de la molécula P_{700} del centro de reacción vuelven a su origen (**Figura 3.164**). En este caso, se crea un flujo o ciclo de electrones que en cada vuelta, lo que da lugar a la síntesis de ATP; así, no interviene el fotosistema II, pero tampoco hay producción de agua, ni reducción del $NADP^+$, ni se desprende oxígeno. La finalidad de esta fase es obtener el ATP necesario para realizar la fase oscura, ya que no es suficiente el obtenido en la fase acíclica.

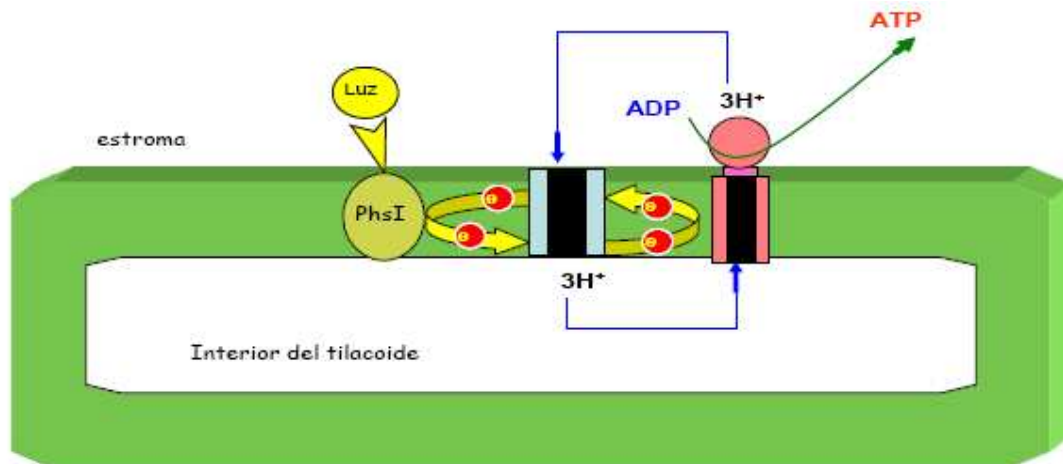


FIGURA 3.164- Fotofosforilación cíclica

(web.educastur.princast.es)

Comparando ambos procesos se observan las siguientes diferencias:

		Fotofosforilación no cíclica	Fotofosforilación cíclica
Fuente de electrones		H ₂ O	Ninguna
Oxígeno liberado		Sí	No
Aceptor de electrones		NADP ⁺	Ninguno
Productos		ATP, NADPH	ATP
Fotosistemas requeridos		I y II	Sólo I

TABLA 5- Comparación entre fotofosforilación cíclica y no cíclica

Es a través de la **teoría quimiosmótica** que se explica por qué la cadena de transporte de electrones permite generar protones desde el estroma al interior del tilacoide; esto, junto con los protones provenientes de la disociación del agua, permite la formación de un diferencial en el pH en ambos espacios, lo que conlleva a una traslocación de protones por la ATPasa, que impulsa la síntesis de ATP. **(Figura 3.165)**

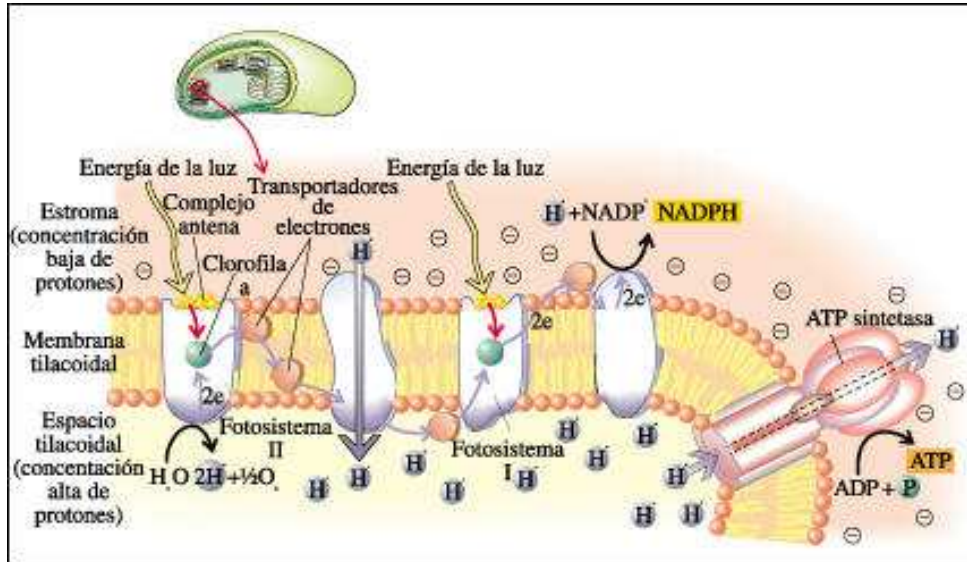


FIGURA 3.165– Proceso de formación de ATP

(www.educa.aragob.es)

Existen **pigmentos accesorios** como los carotenoides (caroteno y β -caroteno), cuyo espectro de acción es diferente al de la clorofila. Otros de estos pigmentos accesorios incluyen clorofila *b* (en algas y protistas las clorofilas *c*, *d* y *e*) y la xantofila (amarilla), siendo muchos de ellos los que le dan los colores característicos a los pétalos de las flores y a los frutos. También existen otros cuerpos conocidos como **leucoplastos**, que son plástidos que carecen de pigmentos y de membranas internas. Algunos leucoplastos conocidos como **amiloplastos** almacenan almidón.

De esta manera, entre los pigmentos que absorben la luz y la transfieren a los denominados **centros de reacción**, se distinguen dos clases principales:

- Los pigmentos primarios: Clorofilas
- Los pigmentos secundarios:

Carotenoides:	Carotenos
	Xantofilas
Biliproteínas:	Ficocianina
	Ficoeritrina

B. **Las reacciones de la fase oscura** o de fijación del carbono: Utilizan el ATP y el NADPH producidos anteriormente para fijar el dióxido de carbono. Estas reacciones comienzan cuando el dióxido de carbono de la atmósfera se combina con la ribulosa 1,5-fosfato y agua dentro de las células de la planta, para formar dos moléculas de 3-fosfoglicerato. La enzima conocida como **rubisco** (ribulosa bifosfato carboxilasa) cataliza las reacciones en el estroma. El **ciclo de Calvin (Figura 3.166)** o reductor de las pentosas fosfato, es un proceso que comienza y termina con la ribulosa 1,5-fosfato, la cual es utilizada para sintetizar otros azúcares y moléculas orgánicas. Este ciclo requiere de un aporte de 3 ATPs y dos NADPHs por cada molécula de dióxido de carbono utilizada. El gliceraldehído-3-fosfato producido es transportado hacia el citosol para transformarlo en **piruvato** y producir **ATP** en las mitocondrias. En las plantas, el azúcar más importante es la sacarosa y es exportada a otras células, mientras que el gliceraldehído-3-fosfato es almacenado en forma de almidón dentro del estroma. Es en la noche cuando se hace uso de este almidón para cubrir las necesidades metabólicas de la planta. En este ciclo se sintetiza **gliceraldehído-3-fosfato (GAP)**, precursor de la glucosa-1-fosfato) a partir de tres moléculas de dióxido de carbono, las cuales son parcialmente utilizadas y mezcladas para formar tres moléculas de **ribulosa-5-fosfato** e iniciar de nuevo el ciclo.

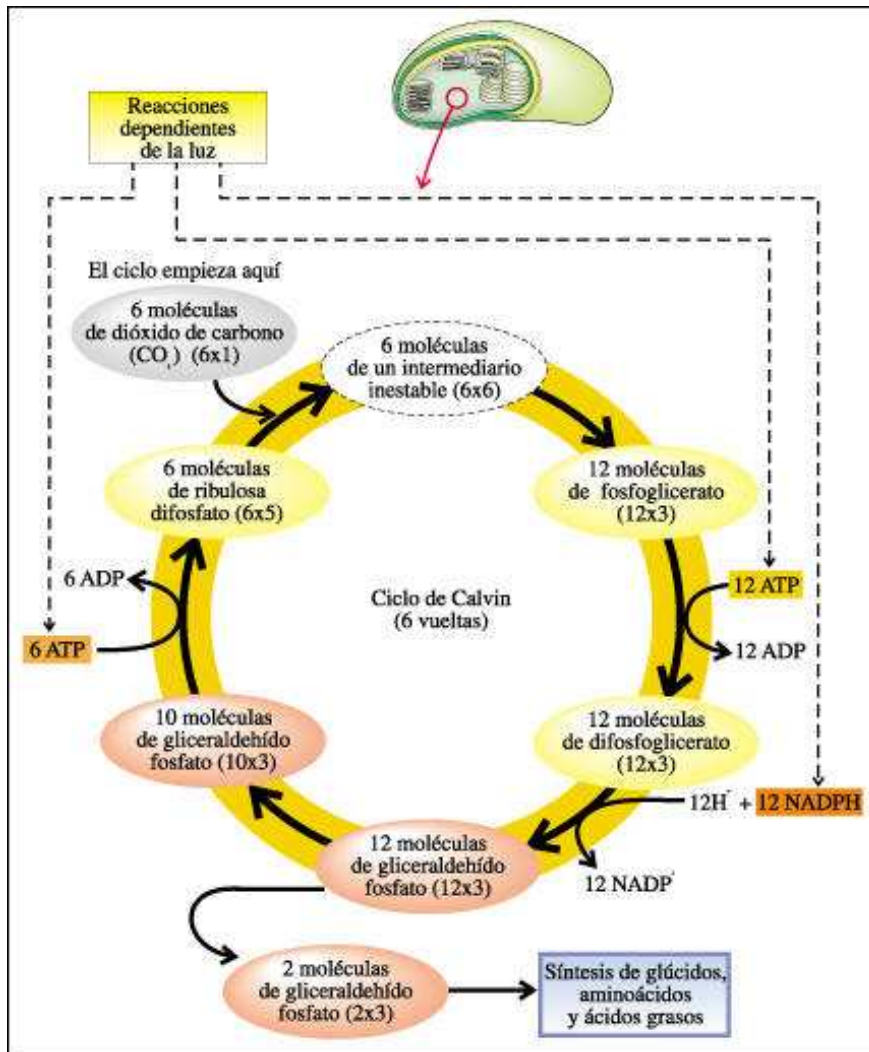


FIGURA 3.166– Pasos del ciclo Calvin- Benson

(www.educa.aragob.es)

Cabe señalar que es gracias a la **rubisco carboxilasa** que se cataliza la fijación del dióxido de carbono, pero son necesarias más reacciones que involucran procesos de reducción y condensación, los cuales se dan a lo largo del resto del ciclo. Así, este proceso ocurre en dos interfases principales:

- a. **Fase de producción o de carboxilación-** La ribulosa-5-fosfato (C5) es fosforilada, con lo que se forma ribulosa-1,5-difosfato (RuBP). Con la incorporación del CO_2 al ciclo y su reacción con la RuBP se forma ácido-3-fosfoglicérico (PGA, C3). El PGA es reducido por

NADPH + H⁺ a gliceraldehído-3-fosfato (GAP), por acción de la enzima **gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa**. Dos de estas moléculas reaccionan y condensan formándose glucosa más fosfato, además de ribulosa (C5), necesaria para repetir el ciclo. Con esto, de cada 6 moléculas de GAP, una es derivada a la síntesis de carbohidratos y 5 participan en la regeneración del RuDP. **(Figura 3.167)**

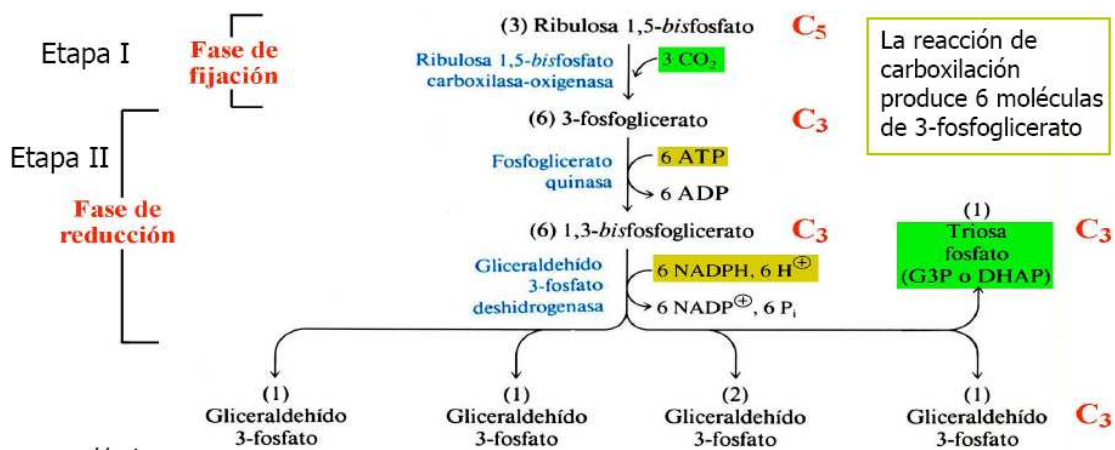


FIGURA 3.167- Reacciones principales para la formación de gliceraldehído-3-fosfato a partir de la ribulosa-1,5-bisfosfato (www.uv.es)

- b. **Fase de recuperación-** Los átomos de carbono de los 5 GAPs restantes se mezclan y forman de nuevo 3 **Ru5Ps**, en un proceso similar al de la vía pentosas fosfato, aunque no requiere de algún aporte energético adicional. Este proceso conlleva reacciones de transcetolización, condensación aldólica, isomerización y desfosforilación. **(Figura 3.168)**

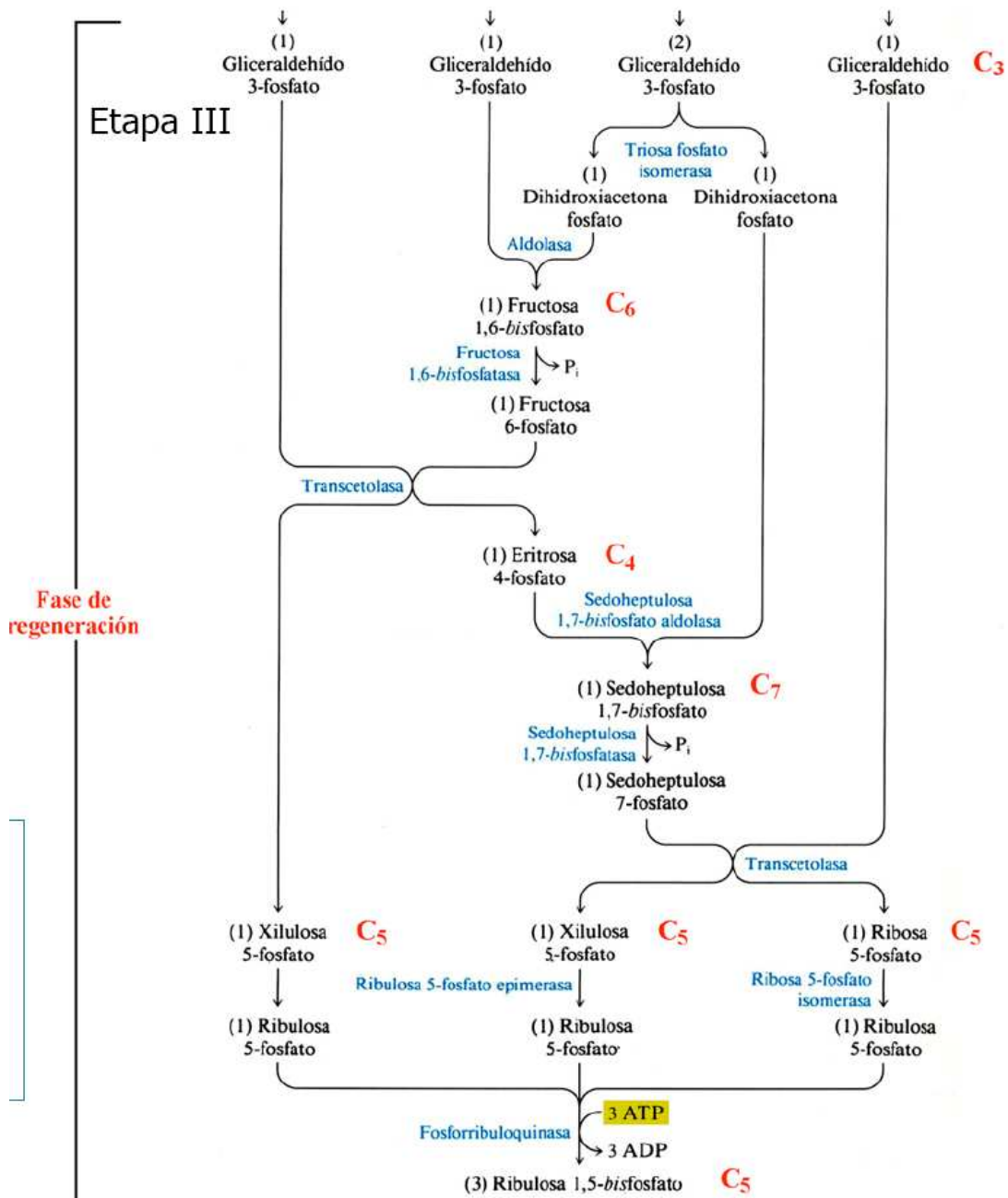


FIGURA 3.168- Reacciones necesarias para la regeneración del RuBP (www.uv.es)

Es importante resaltar, que las **triosas-fosfato** formadas después del proceso de reducción son transportadas al citosol, donde dan lugar a la formación de sacarosa, por intercambio con el estroma de P_i. Cuando hay una mayor fijación de CO₂ que de **síntesis de sacarosa**, la concentración de P_i en el citosol disminuye, lo cual limita la exportación de triosas y los fosfatos de triosa que no se

exportan se utilizan en la síntesis de almidón en los cloroplastos. El **almidón** es una fuente temporal de energía, pues cuando baja la concentración de triosas, a partir de este almidón se produce glucosa-fosfato y, por último, fosfatos de triosa, que son exportados al citosol para la síntesis nocturna de sacarosa. (**Figura 3.169**)

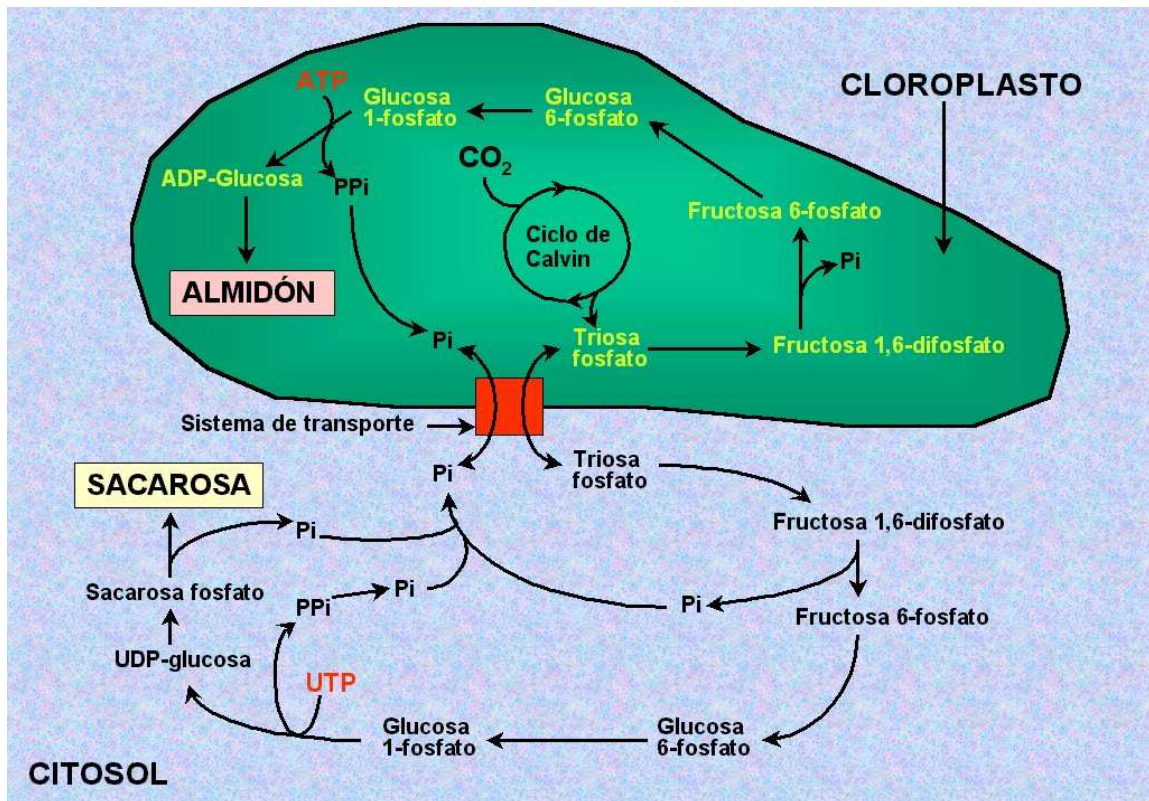


FIGURA 3.169- Síntesis de otros carbohidratos ligados al ciclo de Calvin
(www.euita.upv.es)

Este tipo de metabolismo es propio entonces de las **plantas conocidas como C_3** , pues su primer producto a partir de la fijación de CO_2 tiene tres átomos de carbono (ácido-3-fosfoglicérico).

Nótese que es necesario fijar una molécula de CO_2 por cada 'vuelta' en este proceso. El **Ciclo de Calvin permite la formación de glucosa** (exportada de las hojas al resto del cuerpo de la planta) **y de almidón** (almacén energético). Así, además de las 6 moléculas de CO_2 para formar el esqueleto de la glucosa ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$), se requiere un total de 18 ATP y 12 NADPH. Dos moléculas de 3-

fosfogliceraldehído salen del ciclo para convertirse en glucosa. Las moléculas restantes de este compuesto son convertidas por medio del ATP en 6 moléculas de **RuBP** que recomienzan el ciclo. Durante la noche, el ATP y el NADPH disminuyen, pero no a niveles muy bajos, sino que debe de haber siempre un nivel mínimo de ATP Y NADPH en la oscuridad, los cuales a su vez influyen en la regulación de este proceso. Es por ello que las reacciones dependientes de luz tienen como función el recargar al estroma con el ATP y el NADPH necesario para que se dé el ciclo de Calvin (**Figura 3.170**).

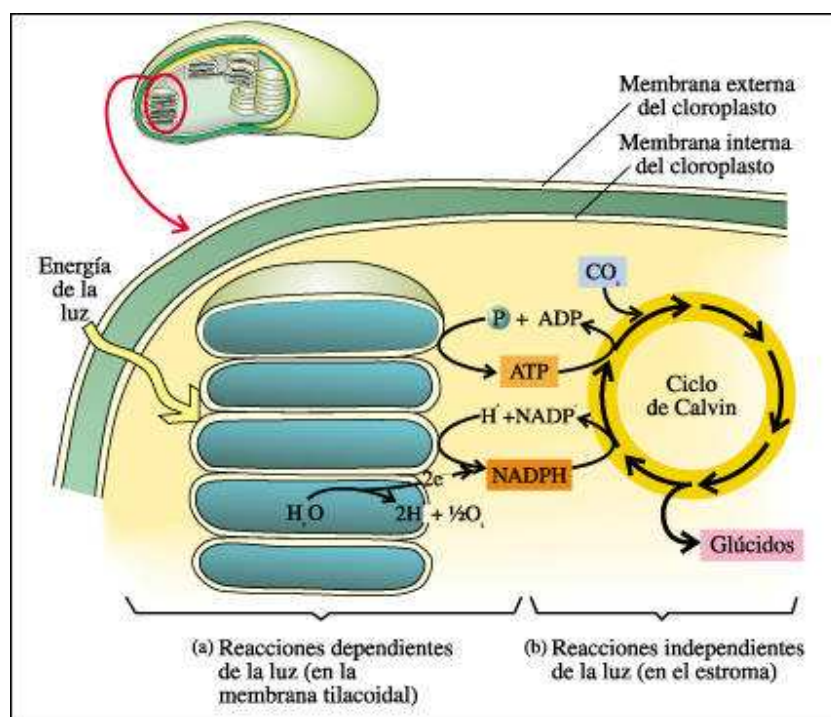
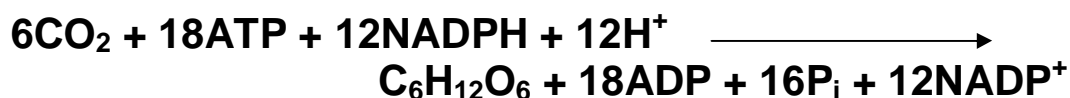


FIGURA 3.170- Relación entre las reacciones de la fase lumínica y de la fase oscura
(www.educa.aragob.es)

Así, este ciclo resulta en:



El ciclo está regulado por la **RuBP carboxilasa** (que fija el CO₂ al reaccionar con la ribulosa-5-fosfato, con lo que se cierra el ciclo), la **FBPasa** (fosfoglicerato cinasa, que controla hidrólisis de fosfatos durante la Fase 2 del ciclo

de Calvin y que depende de reacciones de fosforilación) y la **gliceraldehído-3-fosfato DH** (cataliza la hidrólisis de fosfato), las cuales varían su actividad de acuerdo a la cantidad de NADPH (regulador alostérico), el pH de la célula y el Mg^{2+} . (Figura 3.171)

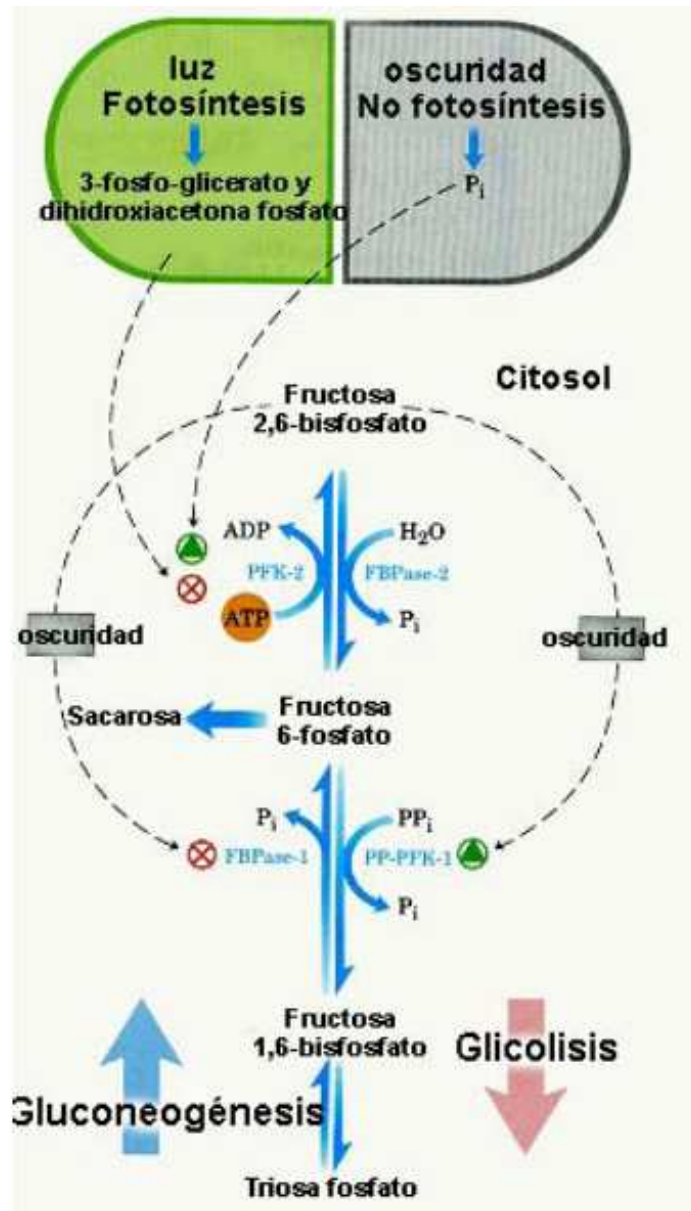


FIGURA 3.171- Regulación enzimática del ciclo de Calvin

(www.uv.es)

Para el caso de la RuBP, es inhibida por la 2-carboxiarabinitol-1-fosfato, mientras que la activación de la FBPasa y la **gliceraldehído-3-fosfato DH**

depende de la **tiorredoxina (Figura 3.172)**, que a su vez depende de la **ferredoxina-tiorredoxina reductasa** y la **fosfofructocinasa**, que deben ser fotoactivadas.

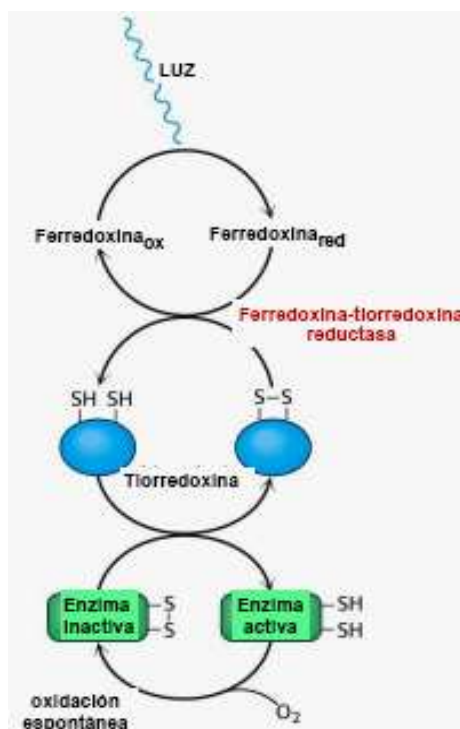


FIGURA 3.172– Participación de la tiorredoxina

(www2.uah.es)

III.1.9.3.8.2.1 FOTORRESPIRACIÓN

En ausencia de luz solar, las plantas consumen oxígeno y desprenden dióxido de carbono a través de un proceso denominado como **fotorrespiración (Figura 3.173)**, en donde ambos gases (CO₂ y O₂) compiten por la rubisco carboxilasa. Cuando el CO₂ entra al sitio activo se forma el producto esperado de la carboxilación de la fructosa-1,5-bifosfato, dos moléculas de GAP; pero cuando el O₂ es el que reacciona, se produce una oxigenación de la fructosa-1,5 bifosfato e inicia una **vía futil o disipadora de energía**, para formar 3-fosfoglicerato y 2-fosfoglicolato. Este último producto se hidroliza en **glicolato**, que es exportado a los peroxisomas donde es oxidado en **glioxilato** y H₂O₂. Parte del glioxilato se oxida en oxaloacetato y el resto se transforma en glicina, que va hacia las mitocondrias. El resultado de este ciclo es que parte del ATP y NADPH son

desperdiciados; es esto lo que limita el crecimiento de las plantas, pues la concentración de dióxido de carbono alcanza un estado estacionario conocido como punto de compensación de CO₂. También se puede ver la importante intervención de varios organelos: Cloroplastos, peroxisomas y mitocondrias.

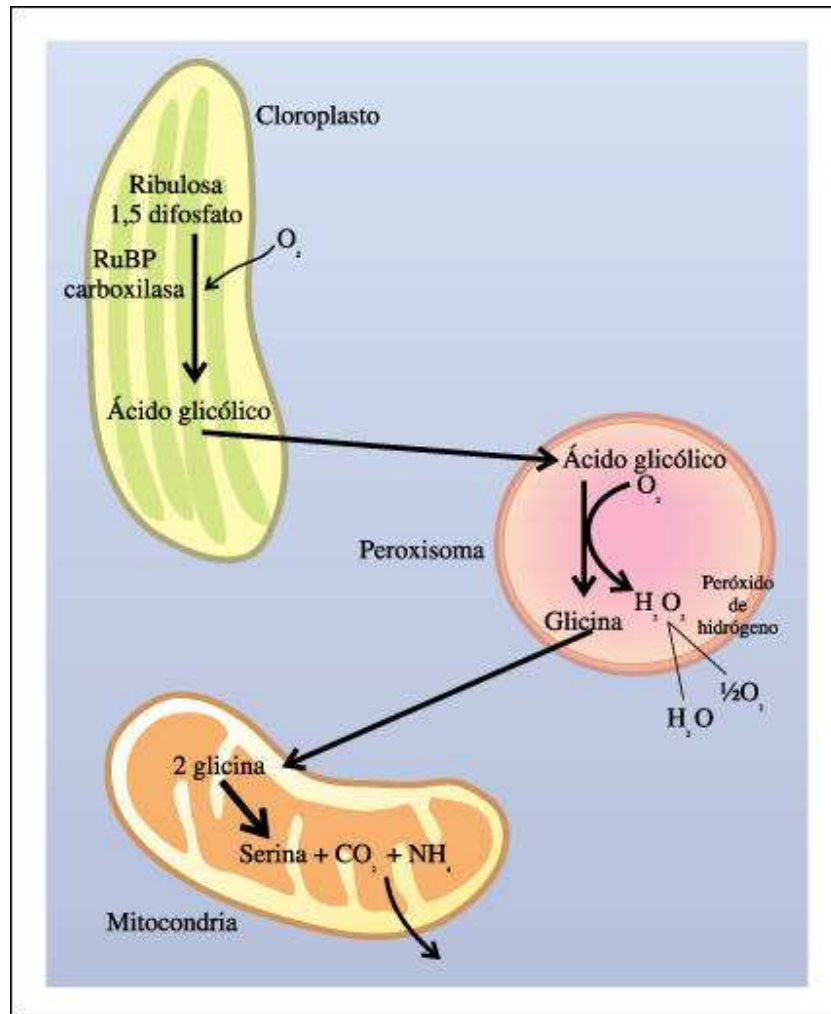


FIGURA 3.173- Fotorrespiración

(www.educa.aragob.es)

Es notable la actividad de la rubisco, pues además de catalizar la carboxilación de la ribulosa 1,5 bifosfato, también produce su oxigenación en el proceso de fotorrespiración. La fotorrespiración da como resultado la liberación de CO₂, después de una serie de reacciones enzimáticas. Con esto, una parte significativa del carbono fijado por la fotosíntesis en el Ciclo de Calvin se oxida en este proceso y, entonces, no hay un almacenamiento alto de carbohidratos.

El 85 % de las plantas superiores son del tipo C_3 , siendo en su gran mayoría árboles y gramíneas, cuyas hojas muestran una morfología con mesófilo esponjoso en el envés y mesófilo en empalizada en el haz; presentan estomas en ambas caras de la estructura foliar, lo que aumenta los niveles de transpiración de la planta. El problema radica en que la tasa de fotorrespiración llega a ser casi cinco veces mayor a la de tasa de fijación de CO_2 , con lo que estas plantas son por lo general poco productivas (presentan tasas menores de fotosíntesis) y no sobreviven en climas demasiado calurosos (al cerrar sus estomas para reducir los niveles de transpiración, realizan mayor fotorrespiración y por ende menor fotosíntesis). Esto repercute directamente en la economía humana, ya que dichos organismos forman en gran parte las cosechas de zonas templadas. Por nombrar algunas especies de relevancia para el hombre están cereales como avena, cebada, arroz, centeno y trigo, cacahuete, soya, frijol, algodón, betabel, tabaco, espinaca y muchos árboles frutales.

III.1.9.3.8.2.2 CICLO C_4

Cuando los niveles de CO_2 son bajos y los de O_2 altos, la fotorrespiración puede superar el proceso de fijación fotosintética de CO_2 , con lo que el O_2 compite con el CO_2 como sustrato de la RuBP carboxilasa, por lo que muchas plantas poseen un ciclo metabólico alterno que concentra al CO_2 en un tejido diferente, donde no llega el O_2 en concentraciones que favorezcan la fotorrespiración. En estas células ocurre la fotosíntesis evitando la fotorrespiración casi por completo. Este proceso y las plantas que lo llevan a cabo se conocen como C_4 , debido a que el producto formado en la condensación del CO_2 es un compuesto de cuatro carbonos, el oxaloacetato, a diferencia de la vía C_3 , donde el producto formado es un compuesto de tres carbonos, el gliceraldehído-3 fosfato.

Las plantas que presentan el **ciclo C_4 o de Hatch-Slack** se caracterizan por tener vasos rodeadas por **células de la vaina del haz**, las cuales también están rodeadas por células mesófilas. Este tipo de arreglo foliar se denomina **anatomía Kranz (Figura 3.174)** y se distingue también por que los cloroplastos de la vaina no presentan un gran desarrollo, así que carecen de granas, siendo a

menudo deficientes en fotosistema II; cuentan con la presencia de la enzima **NADP-málica**, que conlleva a una descarboxilación del malato para la formación de NADPH, lo que permite menor necesidad de formación de NADPH y, por consiguiente, una reducción en la producción de O₂. El logro de este ciclo radica en que el CO₂ es atrapado por las células del mesófilo cercanas a los estomas, para luego transferirlo en forma de β-carboxilo a las células de la vaina de la hoja, donde se puede liberar de nuevo como CO₂ para ingresar al ciclo de Calvin.

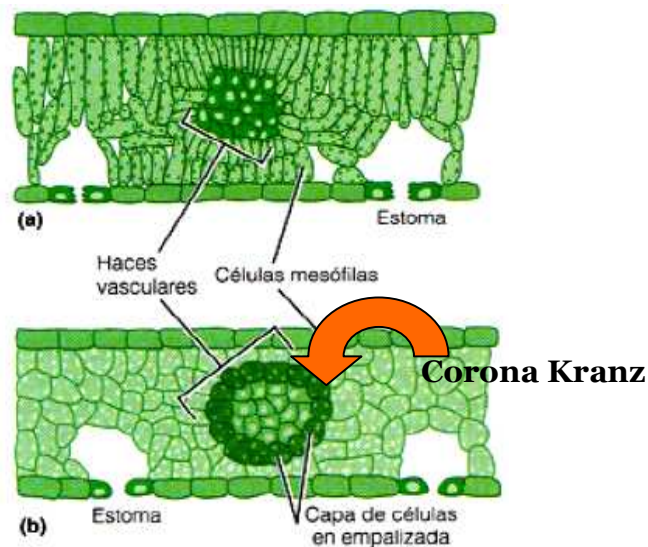


FIGURA 3.174- Comparación anatomía plantas C₃ y C₄ (profesores.sanvalero.net)

Estas plantas presentan células mesófilas que carecen de la rubisco carboxilasa y la condensación de CO₂ (HCO⁻³) se lleva a cabo con la fosfopiruvato carboxilasa, que forma fosfopiruvato (C₃) para formar **oxaloacetato (C₄)**. A continuación, el oxaloacetato es reducido a malato por la **malato deshidrogenasa**, usando NADPH como donador de electrones. El malato es transferido después a las células de la vaina del haz, para que tras una **descarboxilación oxidativa** mediada por la **piruvatofosfato dicinasa**, se produzca CO₂, **piruvato** y **NADPH**. Así, en las células de la vaina en donde el O₂ es escaso, ocurre la fijación del CO₂ por la reacción catalizada por la rubisco carboxilasa. **(Figura 3.175)** El control del proceso se da gracias a la presencia de malato y aspartato como inhibidores de la PEP carboxilasa, la cual también regula su actividad con la cantidad de luz recibida.

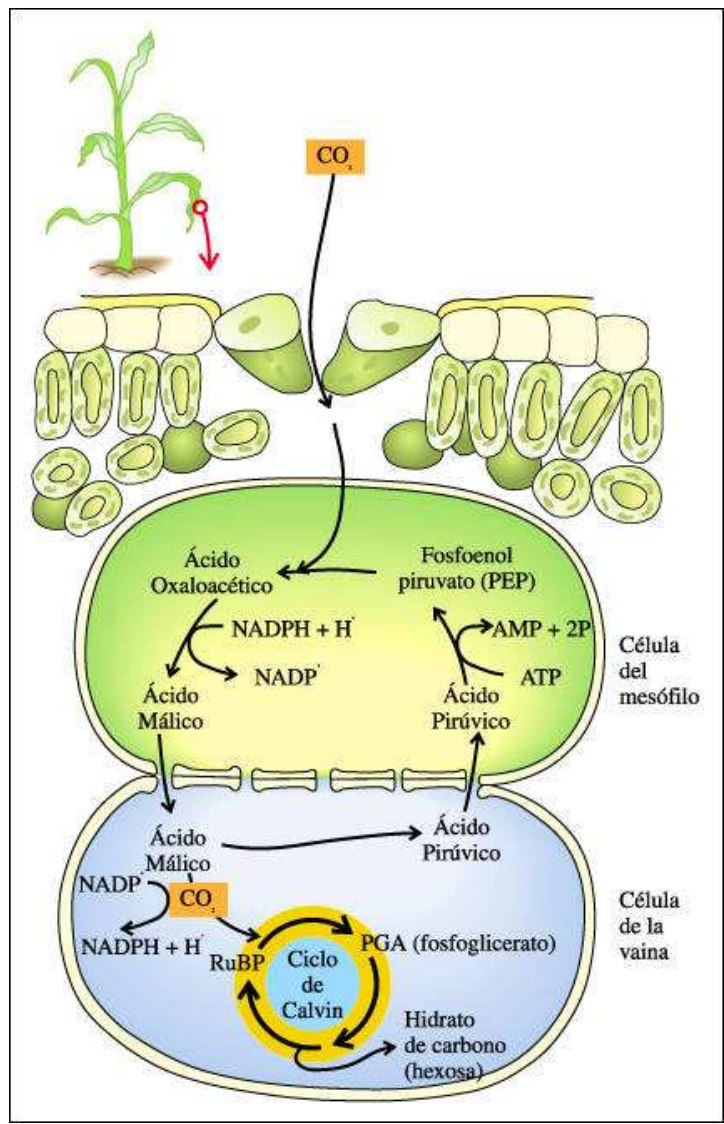
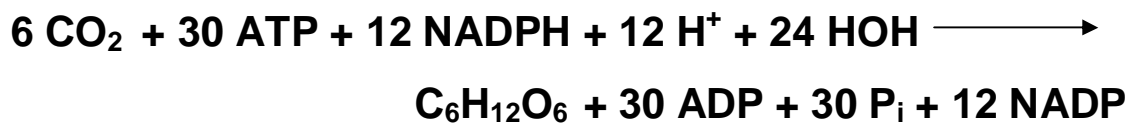


FIGURA 3.175- Vía C₄

(www.educa.aragob.es)

En estos organismos se consumen un total de 5 ATPs por cada CO₂ fijado, mientras que las plantas que siguen el ciclo de Calvin sólo generan tres.



Estas plantas tienen una distribución geográfica que abarca zonas semiáridas, tropicales y subtropicales, con lo que presentan tasas de fotosíntesis

más altas que plantas C_3 , sobre todo por el hecho de que la fotorrespiración se relaciona con la temperatura y también a que resisten el estrés hídrico (condiciones de déficit de agua), lo que les permite crecer en regiones de alta luminosidad y baja humedad. Es por ello que el hombre ha aprovechado estas características para comercializar plantas como el maíz, caña de azúcar y sorgo, que sustentan la alimentación humana y de muchos animales.

III.1.9.3.8.2.3 METABOLISMO DEL ÁCIDO CRASULÁCEO

Las plantas **CAM** almacenan CO_2 mediante una variante del ciclo C_4 , con lo que minimizan su transpiración y, por tanto, la pérdida de agua durante el día, por lo que sólo abren sus estomas para absorber CO_2 por la noche. Esta vía se conoce como **metabolismo del ácido crasuláceo (Figura 3.176)**, mediante el cual también degradan almidón para aumentar la cantidad de fosfoenolpiruvato (PEP) e incrementar la concentración de CO_2 en sus células. El PEP media la captura de anhídrido carbónico por la enzima **PEP carboxilasa**, dando como producto oxaloacetato, que a continuación se reduce por la enzima málica dando malato. Este malato abandona la vacuola y se decarboxila oxidativamente, liberando piruvato más CO_2 que se incorpora al ciclo de Calvin; cuando los niveles de anhídrido carbónico (CO_2) bajan, la **RuBP carboxilasa** usa oxígeno en vez de anhídrido carbónico, lo que produce ácido glicólico. Este producto es metabolizado por el peroxisoma en una reacción de fotorrespiración, que no produce ATP ni NADPH.

Una característica importante es que la fuente del PEP en la noche resulta ser el almidón formado durante el día, lo que repercute en el nivel de acidez de la planta. Otro rasgo diferencial es el que estas plantas sobreviven en condiciones extremadamente secas porque mantienen sus estomas cerrados durante el día, con lo que conservan agua. Esto hace que el metabolismo estomático esté relacionado estrechamente con el mecanismo fotosintético. Así, las plantas que poseen este metabolismo son en su mayoría crasas (gruesas), como las crasuláceas, agaváceas, bromeliáceas, cactáceas y muchas orquídeas, que habitan en zonas desérticas o subdesérticas y que son descritas como plantas

suculentas por presentar gran cantidad de parénquima hídrico; también carecen de vainas foliares.

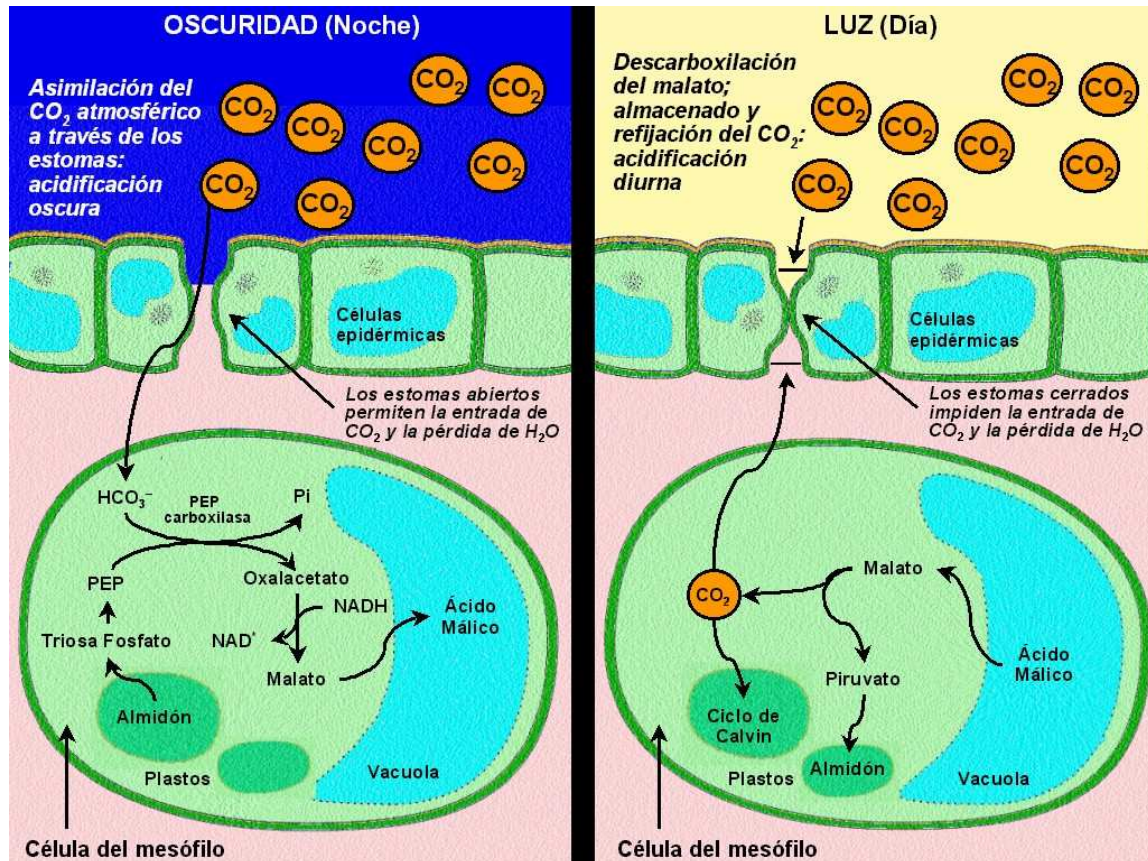


FIGURA 3.176- Metabolismo CAM

(www.euita.upv.es)

III.1.9.4 UNA CONSIDERACIÓN PARTICULAR: METABOLISMO DEL NITRÓGENO

El nitrógeno es uno de los elementos más abundantes en el planeta; representa el 78% del total de los componentes atmosféricos y, sin embargo, no puede ser utilizado por la inmensa mayoría de los seres vivos debido a que es un gas inerte. Los organismos requieren del nitrógeno para la síntesis de aminoácidos y bases nitrogenadas necesarias para formar nucleótidos y ácidos nucleicos. Para esto es necesario partir de moléculas tales como el **amonio** o los **nitratos**, que están presentes en la tierra.

Es importante entender que este recurso es limitado, por lo que la naturaleza lo hace circular y recircular a través de la biota, en combinación con los ciclos biogeoquímicos. En el caso específico del nitrógeno, su ciclo contempla un proceso de **amonificación**, de **nitrificación** y de **asimilación**, que se repiten por cada vuelta al ciclo (**Figura 3.177**).

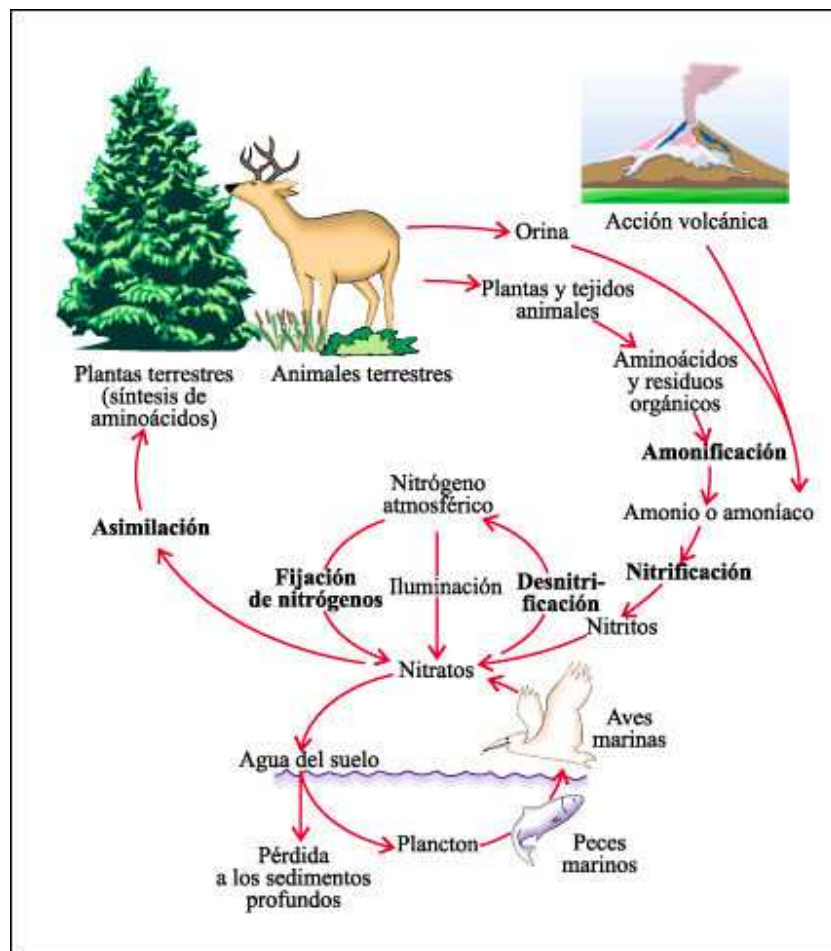


Figura 3.177– Esquema general del ciclo del nitrógeno (www.educa.aragob.es)

Es a través de **relaciones simbióticas** entre bacterias fijadoras de N_2 y raíces de leguminosas, principalmente, que se forman nódulos en donde el nitrógeno es convertido en **amoníaco**, el cual es incorporado al glutamato o a la glutamina para ser utilizado por las plantas. Estas bacterias pueden ser también de vida libre como las cianobacterias.

La reducción de nitrógeno se da por la **nitrogenasa**, la cual se compone por dos proteínas: La proteína MoFe y la proteína Fe. La nitrogenasa se inactiva al contacto con oxígeno, por lo que se encuentra protegida en **heterocistos**, que sólo tienen un fotosistema I. Los nódulos, además, se protegen por la *leghemoglobina*, que tiene una afinidad muy alta por oxígeno y lo transporta lejos de la proteína. Esta reacción requiere energía de activación y al menos 8 electrones y 16 moléculas de ATP. Los electrones provienen de la **ferredoxina**, que se puede reducir por fermentaciones, fotosíntesis o procesos respiratorios. Primero se reduce la proteína-Fe, para unirse al ATP, lo que modifica la estructura de la proteína y disminuye su potencial de reducción. La proteína-MoFe se reduce y cede sus electrones al nitrógeno, con lo que se transfieren seis electrones para un total de 12 ATP. El hidrógeno reacciona con una diimida (HN = NH) para formar nitrógeno. Es por ello que se considera que la fijación y reducción del nitrógeno ocurren de manera paralela. **(Figura 3.178)**

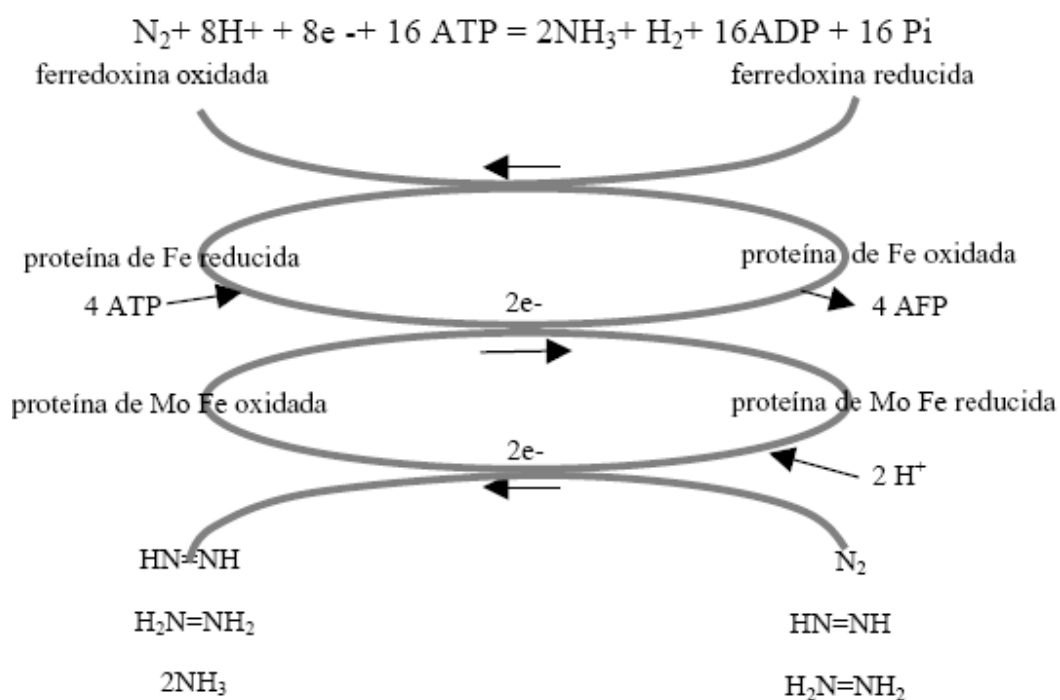


FIGURA 3.178- Ciclo electrónico en la nitrogenasa

(mit.ocw.universia.net)

La asimilación del nitrógeno se da por la incorporación del **amonio** a las células de la planta. El nitrógeno reducido reacciona con el glutamato para formar glutamina y ADP. La glutamina transfiere los grupos amino a la 2-oxoglutarato y los vuelve a transferir al glutamato. Se forman dos moléculas: Un glutamato transfiere al grupo amino al oxaloacetato para la producción de aspartato. Si el aceptor es un piruvato, el producto será una alanina. Esta transferencia de grupos amino se conoce como **transaminación** y ocurre en las raíces, hasta que el nitrógeno asimilado pasa al tejido vascular de la planta gracias a la asparagina y glutamina, los cuales ceden a los aminos en forma de citrulina.

Los compuestos orgánicos derivados de organismos en descomposición enriquecen la tierra o sustrato con biomoléculas nitrogenadas, las cuales son degradadas por organismos **saprófitos** y diversos hongos. Estos organismos absorben e incorporan el nitrógeno en la formación de aminoácidos y proteínas convirtiéndole en una molécula iónica; el **amonio, NH_4^+** , que se forma en el proceso de amonificación o **mineralización del nitrógeno**, donde los suelos ácidos permiten que parte de este amonio adquiera una conformación molecular de gas, NH_3 . Otra parte del amonio **puede disolverse en agua**, donde hay una gran interacción con **protones**. La carga positiva previene que el nitrógeno del amonio sea barrido (o **lixiviado**) del suelo por las lluvias. Es importante resaltar que parte del amonio NH_4^+ es tomado inicialmente por las plantas, pasando a organismos animales a través de las **cadena tróficas**.

Cabe mencionar que sólo un grupo específico de bacterias (**bacterias fijadoras del nitrógeno**) puede atrapar al nitrógeno atmosférico y utilizarlo. Justamente estos seres son los que poseen la enzima **nitrogenasa**, que es la encargada de la ruptura del triple enlace del nitrógeno molecular y de la formación de amoniaco, de la cual ya se habló. Los **nitritos** son tóxicos para las plantas, pero pueden asociarse con ciertas bacterias nitrificantes que transforman los nitritos en nitratos. Así, el NH_4^+ es convertido, mediante dos pasos de oxidación, en NO_3^- , nitrato. Esta capacidad ha sido explotada por el hombre, quien ha llevado a las bacterias fijadoras del nitrógeno a suelos pobres en nitrógeno, para que ocurra lo que denomina '**fijación biológica del nitrógeno**' (**Figura 3.179**).

Sin embargo, las reacciones dependientes de la nitrogenasa requieren un aporte elevado de energía como ATP y NADPH, por lo que el gasto metabólico en estas bacterias es alto.

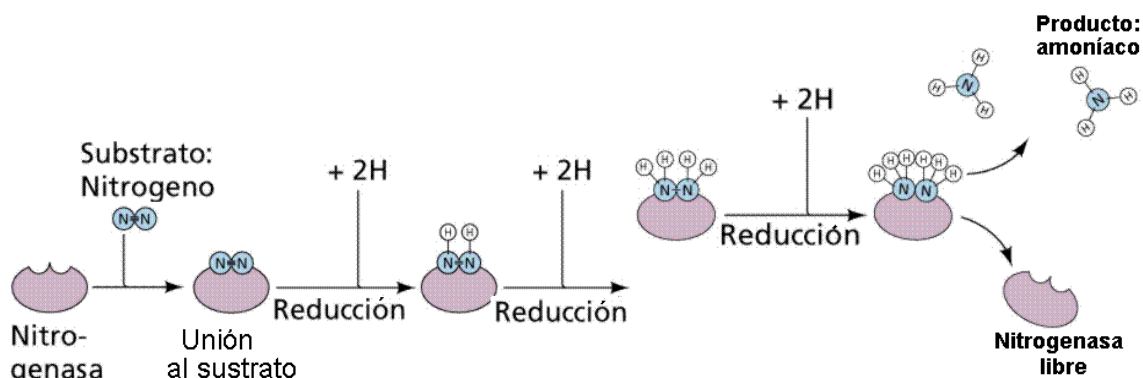


Figura 3.179– Proceso general de la nitrogenasa

(www.efn.uncor.edu)

Como ya se mencionó, en este grupo de bacterias se encuentran las que son de vida libre y las que se asocian a otros organismos. Ahora bien, están las que simplemente se conocen como bacterias asociativas y las bacterias simbióticas. Las **bacterias asociativas** viven pegadas a las raíces de diversas plantas, dentro de las plantas mismas o en el interior de algunos animales como las termitas, mientras las bacterias simbióticas llevan a cabo un proceso de infección de raíces o tallos de plantas, donde forma una especie de "tumor", llamado **nódulo (Figura 3.180)**, donde la bacteria lleva a cabo la fijación biológica del nitrógeno, permitiendo el enriquecimiento de los suelos con compuestos nitrogenados. Así, aquellas bacterias que **se relacionan simbióticamente** con ciertas plantas realizan una fijación del nitrógeno más efectiva al generar efectos benéficos en el sustrato (por su alto contenido en compuestos nitrogenados), lo que se ve reflejado en el crecimiento adecuado de algunas plantas. Los géneros más conocidos que realizan esta fijación son *Rhizobium* y *Bradyrhizobium*, que se asocian a las raíces de diversas leguminosas; otros géneros de interés son *Phaseolus* (frijol), *Pisum* (chícharo) o *Medicago* (alfalfa). Por ello, estas bacterias son de gran interés económico al aumentar la producción agrícola.

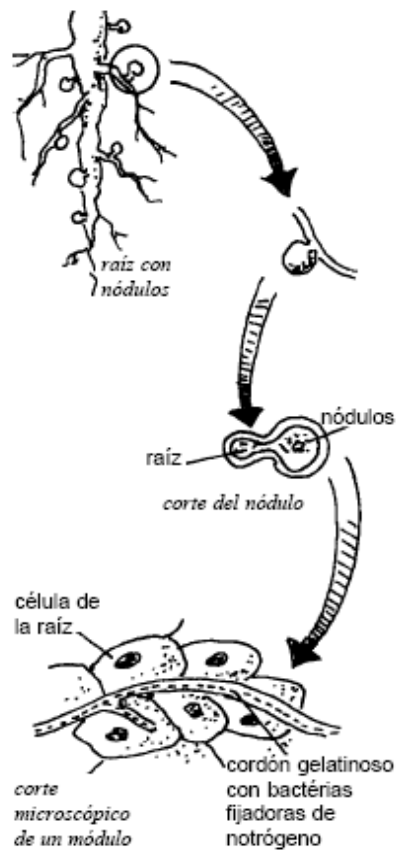


FIGURA 3.180- Formación de nódulos por presencia de bacterias fijadoras del nitrógeno
 (www.equipoweb.com.ar)

En el caso específico de los géneros *Rhizobium* y *Bradyrhizobium*, son bacterias que ingresan en los pelos radiculares de leguminosas, lo que ocasiona la **formación de nódulos** en las raíces por la infección de **rizobios**, que se diferencian a un tipo celular llamado **bacterioide**. Estos nódulos poseen una envoltura llamada corteza, que es impermeable al O_2 , lo que protege a la zona infectada con bacteroides y a células no infectadas vegetales. Para que exista cierto equilibrio en el área se requiere que la concentración de O_2 se mantenga baja, pues es un **inhibidor natural** de la nitrogenasa. Estas relaciones simbióticas son específicas, ya que existen secreciones especie-específicas que sirven como sistemas de reconocimiento entre células bacteriales y vegetales, como una respuesta genéticamente controlada para el establecimiento de las bacterias fijadoras.

Entre los géneros de bacterias de vida libre que también fijan nitrógeno se encuentran: *Azotobacter*, *Azotococcus*, *Beijerinckia* o *Clostridium*, capaces de fijar nitrógeno al oxidar la materia orgánica del sustrato, y son conocidas como **fijadores de nitrógeno libre sin límites**.

Existen también diversos grupos de bacterias capaces de oxidar compuestos de amonio por un proceso conocido como **nitrificación**. La **fijación del nitrógeno** es un proceso en el cual el N_2 se convierte en amonio. Las **bacterias nitrificantes** oxidan el amoníaco bajo condiciones estrictamente aeróbicas, pudiéndoseles encontrar en suelos con buen drenaje o cuerpos de agua con gran cantidad de oxígeno disuelto. Sin embargo, en ambientes de anoxia o pH alto, sus enzimas catalíticas son inhibidas. El proceso de nitrificación ocurre en dos etapas: Comienza con la oxidación del amoníaco a nitritos, y a continuación sucede la oxidación del nitrito a nitrato. En cada una de estas etapas intervienen diferentes poblaciones de bacterias; la oxidación de amoníaco (NH_3) a nitrito (NO_2^-) es mediada por bacterias del género *Nitrosomonas*, mientras que en la oxidación de nitrito (NO_2^-) a nitrato (NO_3^-) ocurre gracias a bacterias del género *Nitrobacter*, *Nitrospira*. Es por ello que a estas bacterias se les denomina **nitrificantes o quimioautótrofas. (Figura 3.181)**

La nitrificación puede suceder solamente en ambientes ricos en oxígeno, pues el N_2 es un gas inerte, y se necesita una gran cantidad de energía para romper su unión y combinarlo con otros elementos como el carbono y el oxígeno. Esta ruptura puede hacerse por dos mecanismos: Las descargas eléctricas y la fijación fotoquímica, reacciones que proveen suficiente energía para romper la unión de los átomos de nitrógeno, lo que le permite unirse a otros átomos.

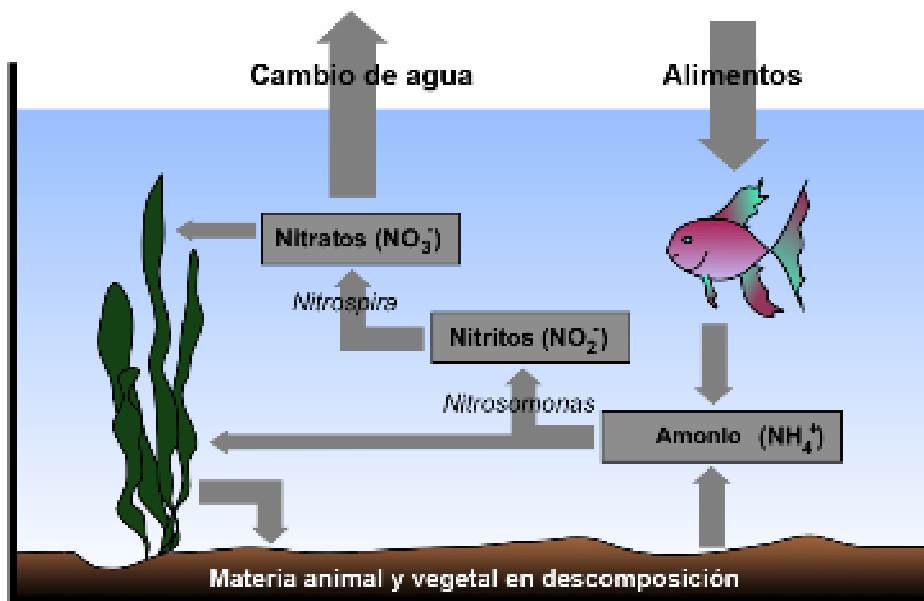


FIGURA 3.181- Bacterias nitrificantes presentes en un acuario (es.wikipedia.org)

Otro proceso es el de **desnitrificación (Figura 3.182)**, donde por reacciones anaeróbicas el nitrógeno se convierte en gas, que regresa a la atmósfera. Estas bacterias utilizan al nitrato como aceptor de electrones en lugar del oxígeno, reduciéndole a óxido nítrico (NO), óxido nitroso (N₂O) o nitrógeno molecular (N₂). El proceso es realizado sólo por eubacterias y recibe también el nombre de **trayecto disimilativo de nitrato**. Con estas reacciones se cierra el ciclo del nitrógeno. Esta vía ocurre en los géneros: *Bacillus*, *Chromobacterium*, *Micrococcus*, *Pseudomonas*, *Spirillum*, *Hypomicrobium*, *Achromobacter*, *Moraxella*, *Paracoccus*, *Alcaligenes* y *Aquifex*.

El proceso requiere de un sustrato oxidable que actúe como fuente de energía, por lo que la desnitrificación es llevada a cabo tanto por bacterias heterótrofas como autótrofas. En la **desnitrificación heterótrofa** se requiere de un sustrato orgánico, como metanol, etanol, ácido acético o glucosa, que actúe como donador de electrones y sea fuente de carbono. En la **desnitrificación autótrofa**, la fuente de energía es inorgánica, así que se utiliza el hidrógeno o compuestos reducidos de azufre como el ácido sulfhídrico (H₂S) o tiosulfato (S₂O₃²⁻), mientras la fuente de carbono es el CO₂.

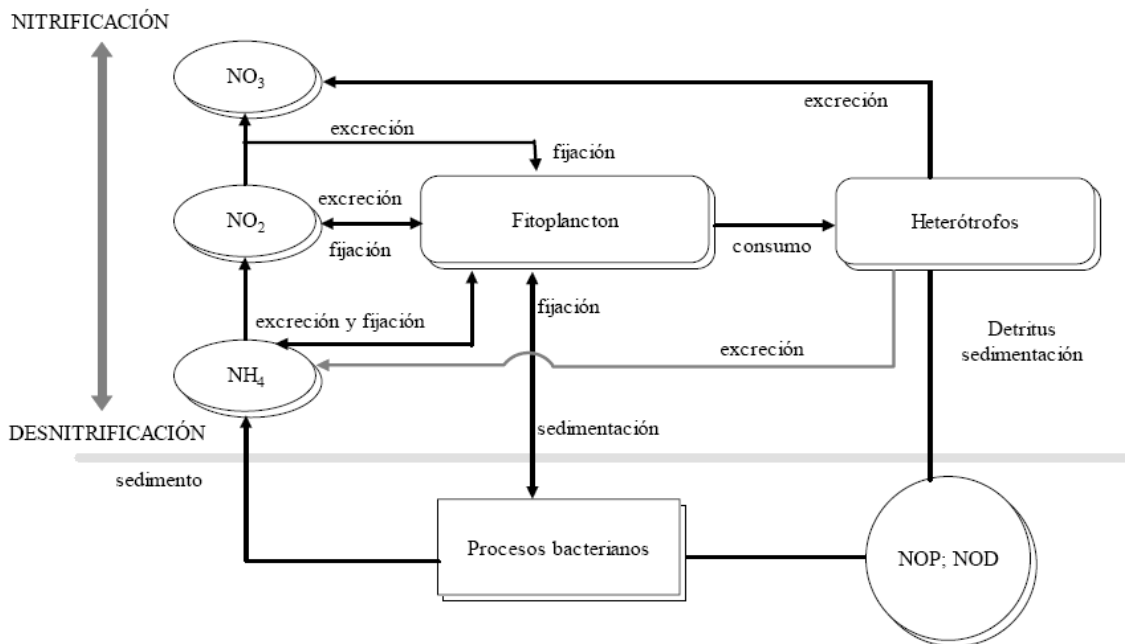


FIGURA 3.182- Nitrificación vs. desnitrificación

(www.tdx.cesca.es)

El proceso contrario es la asimilación de amonio, e incorpora nitratos y amonio por la **vía de la glutamina sintetasa-glutamato sintasa**. Al ser reducidos estos compuestos, son incorporados al xilema de las plantas. Esta **amonificación** consiste en la generación de amoniaco como producto de la descomposición de materia orgánica nitrogenada y es llevado a cabo por muchos microorganismos, plantas y hongos, que pueden habitar en condiciones aeróbicas o anaeróbicas. Estos seres poseen enzimas conocidas como **desaminasas**, que son responsables de la transferencia del nitrógeno de unas moléculas orgánicas a otras moléculas orgánicas. El amoniaco puede encontrarse en cuerpos de agua, los cuales se pueden tornar tóxicos para muchas especies si la concentración de este compuesto es muy alta. En suelos, gran parte del amoniaco producido por la amonificación es reciclado y convertido a aminoácidos en las plantas, o bien, una parte se puede perder por vaporización, ya que es muy volátil.

En cuanto a la asimilación del nitrato (**Figura 3.183**), ocurre cuando el mismo es reducido para utilizarse como nutriente. Nótese que el proceso de **amonificación de nitrato** es una vía asimilativa, mientras el proceso de desnitrificación fluye de manera contraria. A diferencia del proceso de

desnitrificación, la amonificación tiene como producto principal al amoniaco, que posteriormente es incorporado a los organismos mediante las reacciones de asimilación antes tratadas.

La **amonificación de nitritos** que se observa en el proceso disimilativo lo realizan organismos (plantas, hongos y algunas bacterias) que utilizan los electrones del NADH para reducir el nitrito, en lugar de reducir a un compuesto orgánico. **(Figura 3.183)**

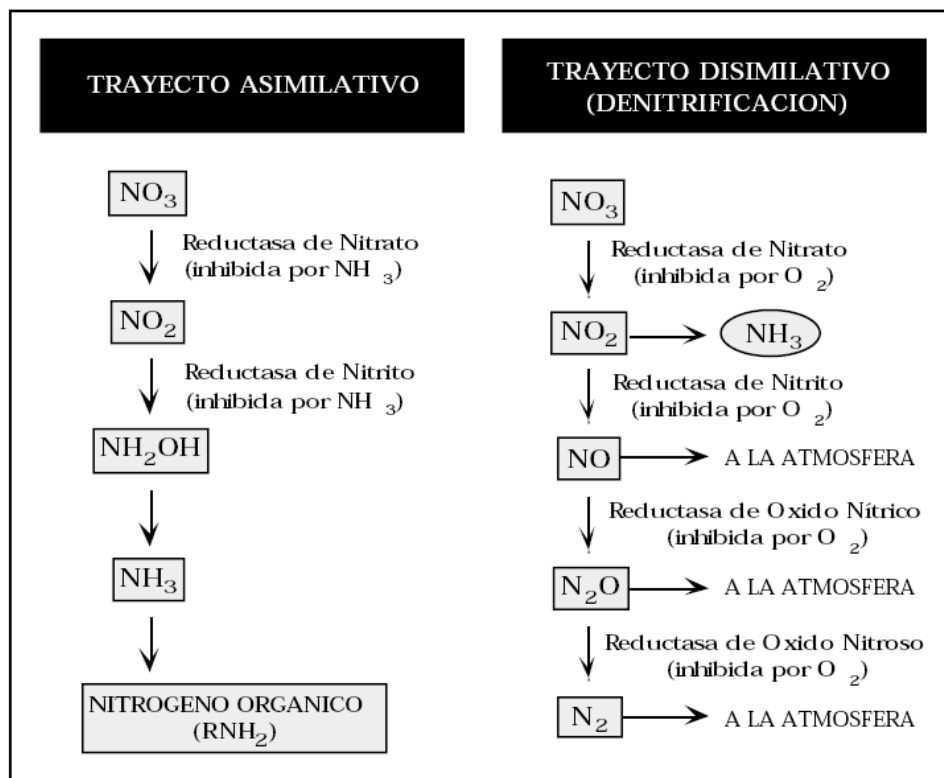


FIGURA 3.183- Comparación de los procesos de trayectos asimilativos/desasimilativos (www.uprm.edu)

III.1.9.4.1 ASIMILACIÓN DE AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos son constituyentes de proteínas, las cuales a su vez, desempeñan un papel tanto estructural como funcional en los organismos. A través de la dieta los vertebrados obtienen los llamados **aminoácidos esenciales**, mientras que los no esenciales pueden ser sintetizados (en el caso de los mamíferos); en plantas y microorganismos se sintetizan muchos más. Los **aminoácidos no esenciales** se forman a partir de α -ceto-ácidos, tras la

transferencia de grupos amino provenientes de otros aminoácidos mediante **aminotransferasas** o **transaminas**. El exceso de aminoácidos en el organismo no puede ser almacenado, por lo que estas moléculas son transformadas en intermediarios metabólicos comunes como el piruvato, oxaloacetato, 2-oxoglutarato y es el hígado el órgano más importante involucrado en su metabolismo. (Figura 3.184)

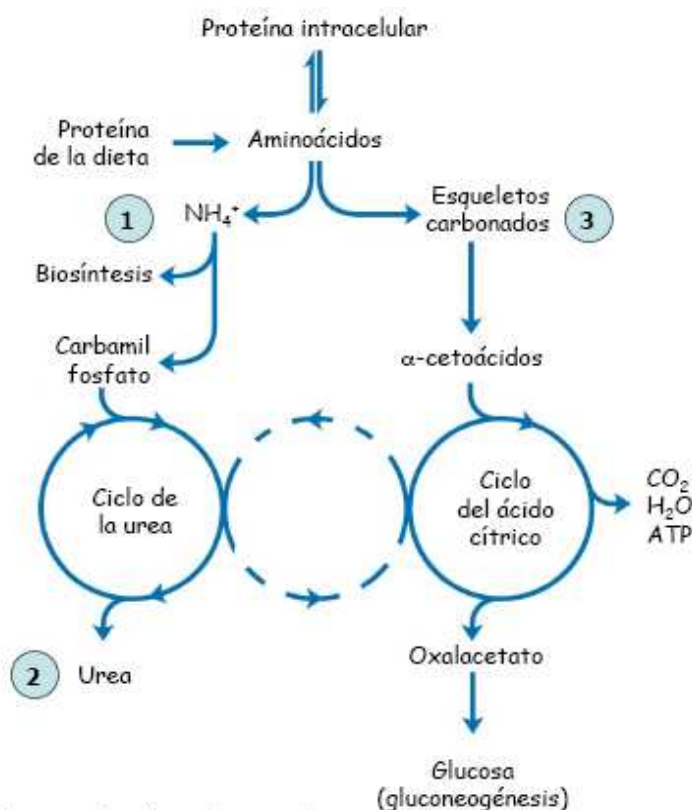


FIGURA 3.184- Metabolismo de aminoácidos

(www.uv.es)

De esta manera, primero debe ocurrir una digestión de proteínas, en donde la acidez del estómago juega un papel importante. Es gracias a las propiedades proteolíticas de las enzimas digestivas (**proteasas**) que comienza el proceso de digestión, que favorece a la hidrólisis de los enlaces internos de las proteínas. Tanto la **pepsina** como la **endopeptidasa** catalizan la hidrólisis de proteínas grandes al reaccionar con los grupos carbonilo de los enlaces peptídicos a través del oxígeno del lado carboxilato.

Ahora bien, las serín proteasas (tripsina, quimotripsina y elastasa), tienen especificidad por su sustrato, la carboxipeptidasa *B* elimina al extremo carbonilo de proteínas, excepto la lisina, arginina y prolina. Esta carboxipeptidasa *B* cataliza la eliminación de lisina y arginina. Se debe decir que estas enzimas son producidas a partir de precursores conocidos como **zimógenos**, que permiten activarlas sólo en el tracto digestivo para no dañar otros tejidos.

La digestión de las proteínas continúa en el intestino, donde hay presencia de **dipeptidasas** y **tripeptidasas** que hidrolizan a las proteínas pequeñas. Al intestino también arriban **aminopeptidasas** provenientes del páncreas, que terminan por eliminar los amino terminales. Esto permite a las células intestinales tomar a los aminoácidos libres y algunos restos muy pequeños de proteínas, para posteriormente pasar al torrente sanguíneo.

Las proteínas endógenas deben también degradarse, por lo que son 'señaladas' por desaminación y metilación, lo que permite a las proteasas iniciar su degradación. En los reticulocitos ocurre una desaparición selectiva de proteínas anormales, independiente de la actividad lisosomática; en estas células, la ubiquitina se les une para iniciar su degradación, en un proceso dependiente de ATP, por actividad del complejo multiproteico denominado **proteosoma 26S**, que se encuentra en su núcleo.

El metabolismo de aminoácidos se da a través de reacciones específicas:

- a) **Transaminación:** Ya se habló antes de este proceso, que descansa en la actividad de **transaminasas** y **aminotransferasas (Figura 3.185)**, que actúan sobre los terminales amino y que dependen del fosfato de piridoxal (derivado de la vitamina B₆) como cofactor. La transaminación no se puede considerar como una desaminación completa. Existen aminotransferasas en órganos diferentes al hígado (músculo, tejido adiposo, riñón y cerebro), que permiten la formación de α -ceto ácidos que son eliminados a través de la orina.

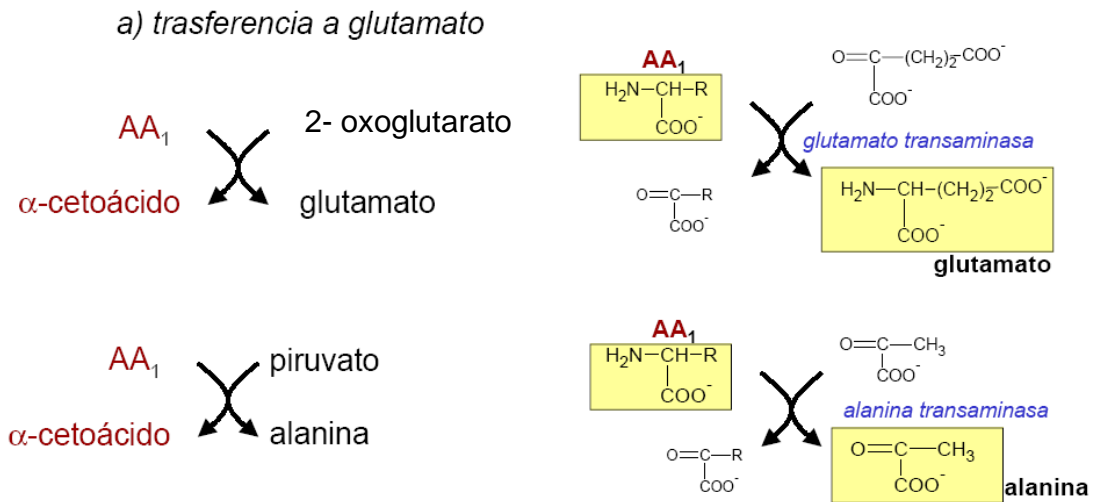


FIGURA 3.185- Procesos de transaminación (minnie.uab.es)

b) **Desaminación:** Proceso de ruptura de aminoácidos que conlleva a la remoción de su grupo α -amino, con lo que se elimina el exceso de nitrógeno y se degrada el esqueleto de carbono restante. Esto ocurre a través de la **desaminación oxidativa** del glutamato por la **glutamato deshidrogenasa (GDH) (Figura 3.186)**, con lo que se produce amonio. Dicha enzima se encuentra dentro de las mitocondrias. Esta desaminación requiere del NAD^+ y del NADP^+ , que actúan como oxidantes para la enzima. Otros catalizadores de importancia en este tipo de reacción son la L-aminoácido oxidasa y la D-aminoácido oxidasa, que catalizan la oxidación de *D* y *L* aminoácidos respectivamente, utilizando FAD como coenzima. En bacterias, sólo actúa la **D-aminoácido oxidasa** para catalizar esta reacción.

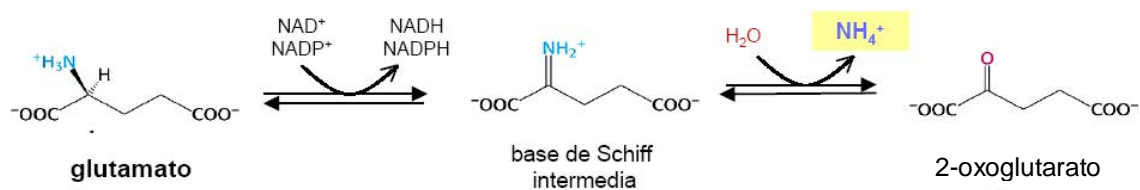


FIGURA 3.186- Actividad de la glutamato deshidrogenasa (minnie.uab.es)

c) **Reacciones de hidrólisis:** Existe una vía más que permite degradar aminoácidos; ocurre en el riñón, donde se puede hallar la **glutaminasa (Figura 3.187)**, que cataliza la hidrólisis de la glutamina para producir

glutamato, además de ión amonio. También se puede hallar una enzima similar, la **asparaginasa**, que actúa sólo sobre la asparagina para formar aspartato y amonio. Ambas reacciones ya han sido tratadas en el tema anterior.

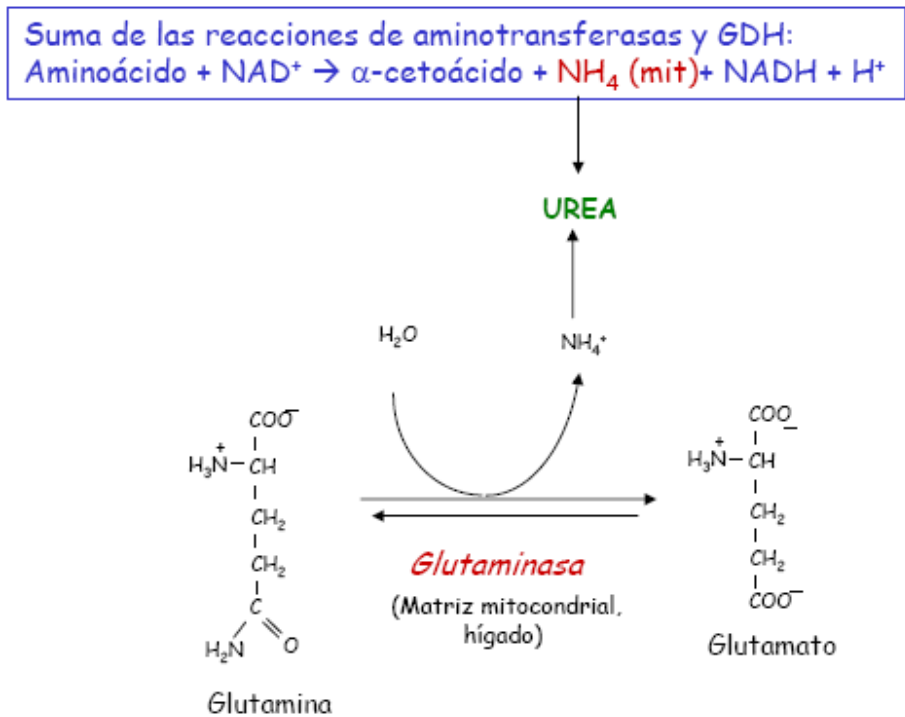


FIGURA 3.187- Reacción de la glutaminasa

(gupos.unican.es)

El amonio libre es tóxico y se transporta en la sangre en forma de grupos amino o amido, o también por la glutamina. La glutamina y el amonio son sustratos para la **glutamina sintetasa (GS)** (Figura 3.188), que requiere de ATP para la activación del grupo α-carboxilo. Sin embargo, en organismos que habitan ambientes con mucho amonio, las reacciones de la GDH y GS actúan en secuencia, proporcionando la fuente más importante para la incorporación del amonio, con gasto de 1ATP y 1 NADPH.

Glutamina Sintetasa

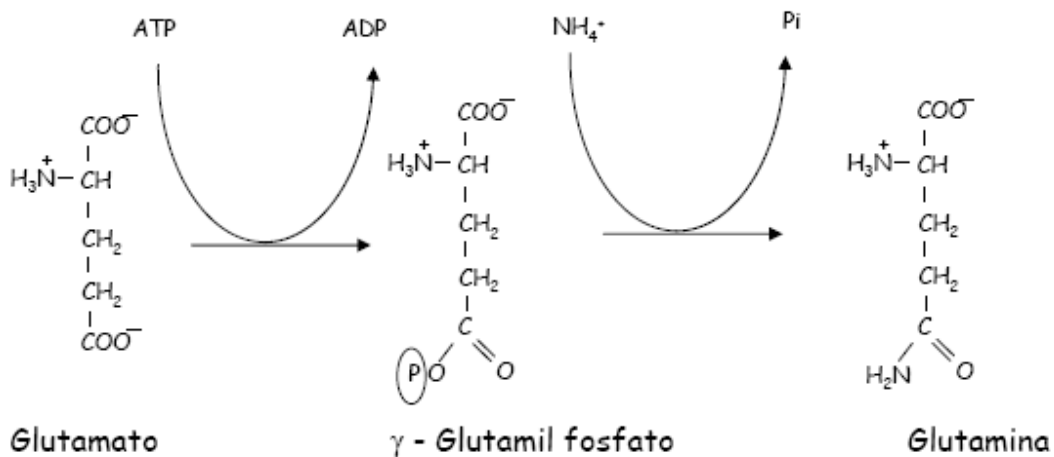


FIGURA 3.188- Reacción de la glutamina sintetasa

(grupos.unican.es)

Es importante señalar que muchos aminoácidos también actúan como precursores esenciales de muchas biomoléculas, como por ejemplo algunas coenzimas, el grupo hemo, algunas hormonas, neurotransmisores y el glutatión.

III.1.9.4.2 PROCESOS DE EXCRECIÓN

La excreción relaciona a los procesos de eliminación de sustancias tóxicas del organismo a través de diversos órganos (pulmones, branquias, aparato renal o glándula excretora en aves) y abarca muchas sustancias. Sin embargo, por la abundancia de los productos resultantes del metabolismo de **compuestos nitrogenados**, es decir, los derivados de la degradación de proteínas y ácidos nucleicos (**Figura 3.189**), su eliminación adquiere cierta relevancia.

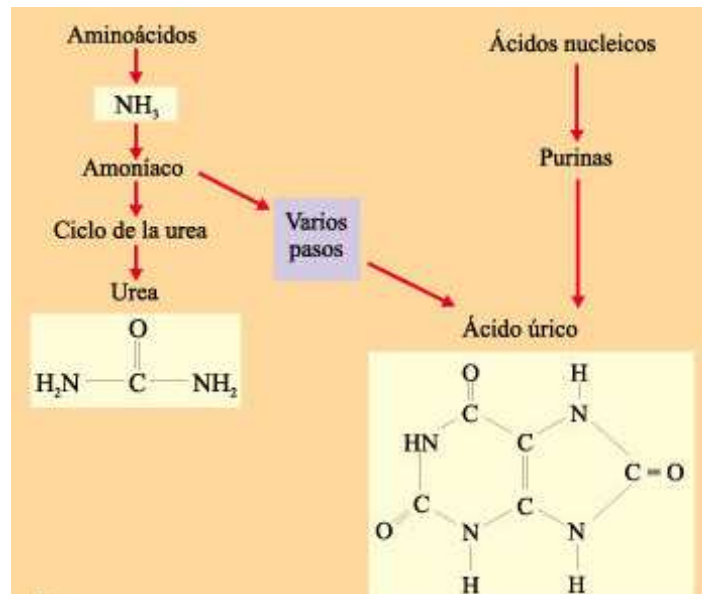


FIGURA 3.189- Degradación de aminoácidos y ácidos nucleicos
(www.educa.aragob.es)

Cada grupo animal presenta ciertos productos específicos de la eliminación de desechos nitrogenados, pudiéndoseles agrupar de la siguiente manera:

- Ureotélicos:** Seres que desechan nitrógeno en forma de **urea**, a partir del metabolismo de aminoácidos. Se forma cuando los **radicales amino** se unen al carbono, pero debe estar diluido en agua para resultar menos tóxico. Se requiere de ATP para su formación. Ocurre en mamíferos, anfibios y peces cartilagosos.
- Uricotélicos:** Seres que desechan nitrógeno en forma de **ácido úrico**, principalmente del metabolismo de purinas. Estos organismos excretan este ácido a través de una especie de masa que acompaña a sus heces, puesto que su eliminación a través de procesos de micción conllevaría a una pérdida excesiva de agua y, por tanto, a la deshidratación. Este fenómeno tiene un coste energético incluso mayor al de la formación de la urea. Se presenta en artrópodos, reptiles y aves.
- Amoniotélicos:** Seres que desechan nitrógeno en forma de **amonio**, proveniente principalmente del metabolismo de proteínas. Este compuesto es desechado a través de las branquias (peces) o por la liberación del

mismo a través de la superficie corporal (bacterias y protozoarios). El amonio es altamente tóxico, por lo que se debe difundir en algún medio donde además el animal pueda obtener agua, así que este proceso de eliminación de amoniaco ocurre sólo en animales acuáticos.

De esta manera se tienen tres productos principales resultantes del metabolismo de compuestos nitrogenados, urea (del cual se hablará más adelante), ácido úrico y amoniaco. En el caso específico del amoniaco, se forma tras la hidrólisis de proteínas, que resulta en aminoácidos y que pueden ser degradados por una **cadena carbonatada** que se incorpora en diferentes puntos al ciclo de Krebs o a la glucólisis, para luego resultar en CO_2 y H_2O . Tiene un alto requerimiento energético. También se forma tras la **transaminación de aminoácidos** a alanina o ácido aspártico, los cuales son después transformados en ácido glutámico en el hígado, gracias a la intervención de las enzimas **transaminasas: Aspártico-aminotransferasa (ASAT o GOT) (Figura 3.190) y alanina-aminotransferasa (ALAT o GPT).**

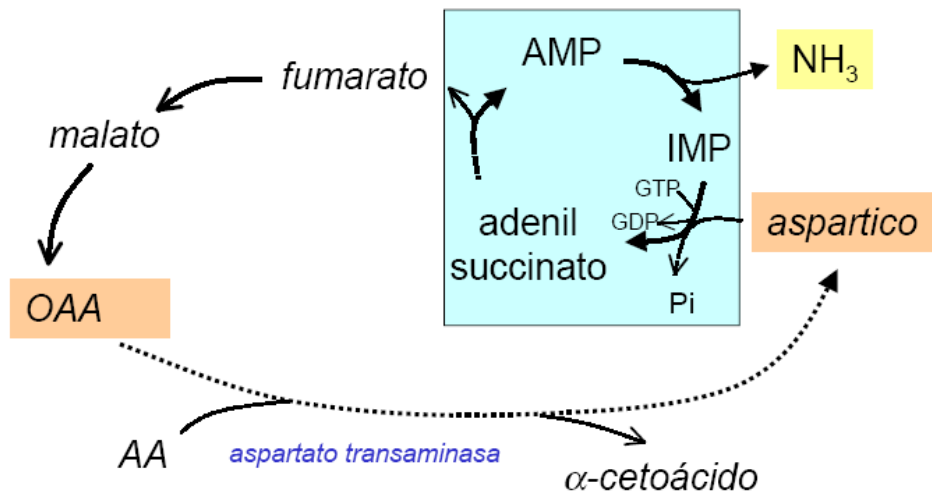


FIGURA 3.190- Eliminación de ión amonio por aspartato transaminasa
(minnie.uab.es)

Así, todo el nitrógeno es acumulado en forma de ácido glutámico, el cual es liberado en forma de amonio (NH_4^+) por **desaminación oxidativa (Figura 3.191).**

Los aminoácidos serina y treonina se desaminan directamente en NH_4^+ . La salida del amonio se da a través de difusión pasiva. Así, pues, los aminoácidos estándares se pueden degradar en: Piruvato, 2-oxoglutarato, succinil-CoA, fumarato, oxaloacetato, acetil-CoA o acetoacetato, con lo que se divide a los aminoácidos de acuerdo a su vía de degradación en **glucogénicos** (cuyos esqueletos carbonados se degradan a Pyr, succinil-CoA, y se convierten en precursores de la glucosa, en fumarato u oxaloacetato), o bien, en **aminoácidos cetogénicos** (cuyos esqueletos carbonados dan acetil-CoA o acetoacetato, y se pueden convertir en ácidos grasos o cuerpos cetónicos).

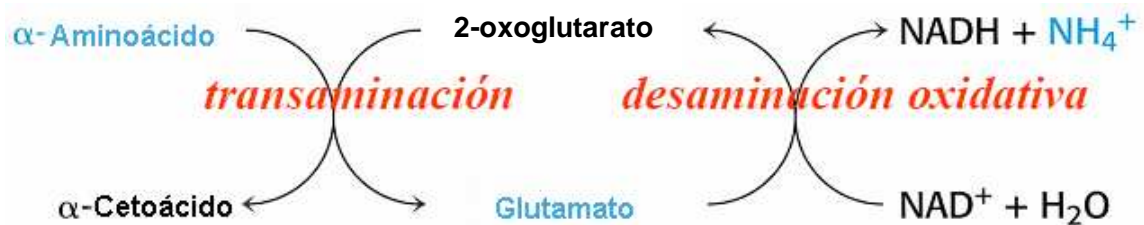


FIGURA 3.191- Proceso de transaminación y desaminación oxidativa (www.uv.es)

En cuanto al metabolismo del ácido úrico, el aspartato y algunos otros aminoácidos son degradados primero en alantoína y en ácido alantoico, por la acción de las enzimas **uricasa** y **alantoinasa** (respectivamente) (**Figura 3.192**), para dar como producto urea, que es transformada en ácido úrico por la **alantoicasa**. Es importante mencionar que su paso a través de las células requiere de transportadores de membrana específicos, que ayudan también a regular el volumen de la célula (turgor).

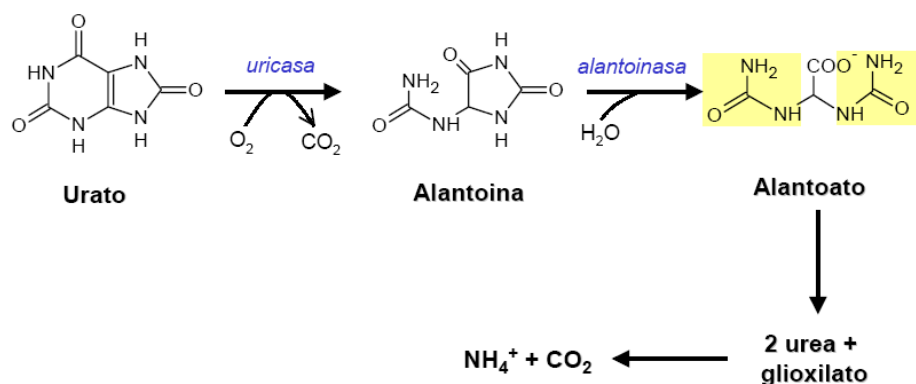
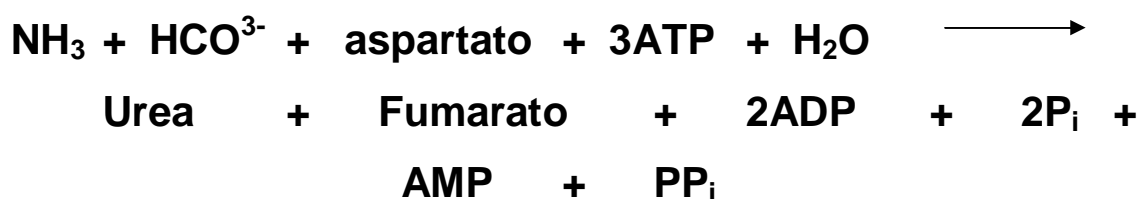


FIGURA 3.192- Acción de la uricasa y alantoinasa (minnie.uab.es)

III.1.9.4.3 CICLO DE LA UREA

El Hombre, como ser vivo, depende también del nitrógeno; la **urea** es el compuesto nitrogenado que resulta como **producto de excreción**; representa el 80-90% del nitrógeno excretado, junto con los **iones de amonio** y el **urato**. Su biosíntesis se realiza en el hígado y su transporte depende de la ornitina (sustrato regenerante de la vía), arginina (que es hidrolizada para rendir urea) y aspartato (del cual deriva uno de los dos iones amonios formados). Justamente, esta urea da nombre a este ciclo metabólico. Tras su formación, es secretada al torrente sanguíneo y filtrada en los riñones para excretarse en la orina. Así, el ciclo de la urea es llevado a cabo con la participación de las mitocondrias y el citoplasma celular, siendo la **ornitina** el sustrato que inicia el ciclo. A esta molécula se le van añadiendo componentes, con lo que se forma **arginina**, la cual al ser hidrolizada produce urea y permite la regeneración de la ornitina. Esta vía también permite la formación de ácido carbónico, tras la combinación del dióxido de carbono entrante con agua, por acción de la **anhidrasa carbónica**, con lo que se obtienen el carbono y el oxígeno para la urea; el ión amonio faltante proviene de un grupo amino (**Figura 3.193**). Con esto resulta un ciclo exergónico, que requiere del gasto de 3 ATPs, además de cuatros enlaces energéticamente ricos para la formación de urea, ya que el pirofosfato producido es degradado en dos moléculas de fosfato inorgánico:



El ciclo de la urea, también llamado **ciclo de Krebs-Hemsekit**, representa la vía metabólica usada para eliminar los desechos nitrogenados del organismo, producidos por la descomposición de las proteínas de la dieta y de las que provienen de la degradación, por recambio, de la proteína celular. Esta vía es considerada asimismo como mecanismo de excreción del exceso de HCO_3^- .

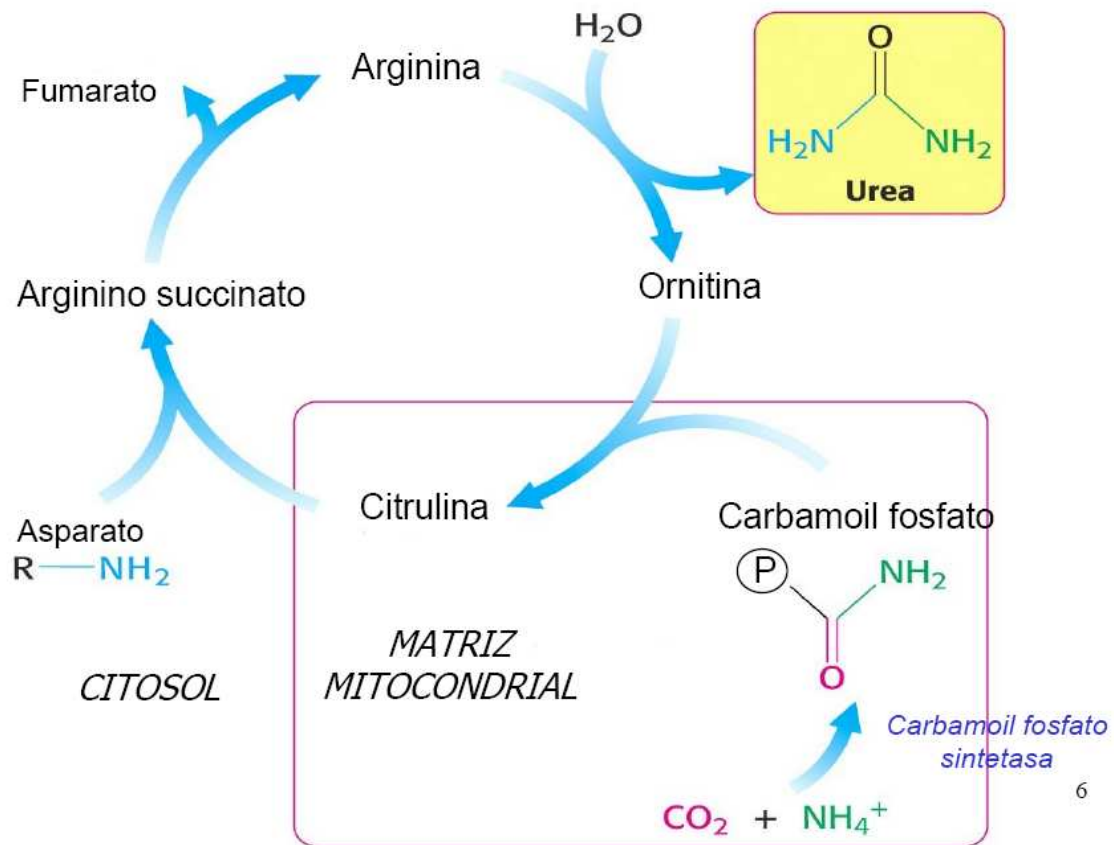


FIGURA 3.193- Ciclo de la urea

(minnie.uab.es)

El ciclo depende del **carbamoil fosfato (Figura 3.194)** como donador activado de grupo NH_2 , que se forma en la mitocondria gracias a la actividad de la **sintetasa I carbamil-fosfato**, requiriéndose para ello dos moléculas de ATP: Una molécula de bicarbonato reacciona con una molécula de ATP para dar fosfato de carbonilo y ADP. Este grupo carbonilo reacciona con amonio, a través de un ataque nucleofílico del nitrógeno, para producir **carbamato**, mientras que el segundo ATP dona su grupo γ -fosforilo al carbamato, con lo que se forma el **carbamil fosfato** y se libera ADP.



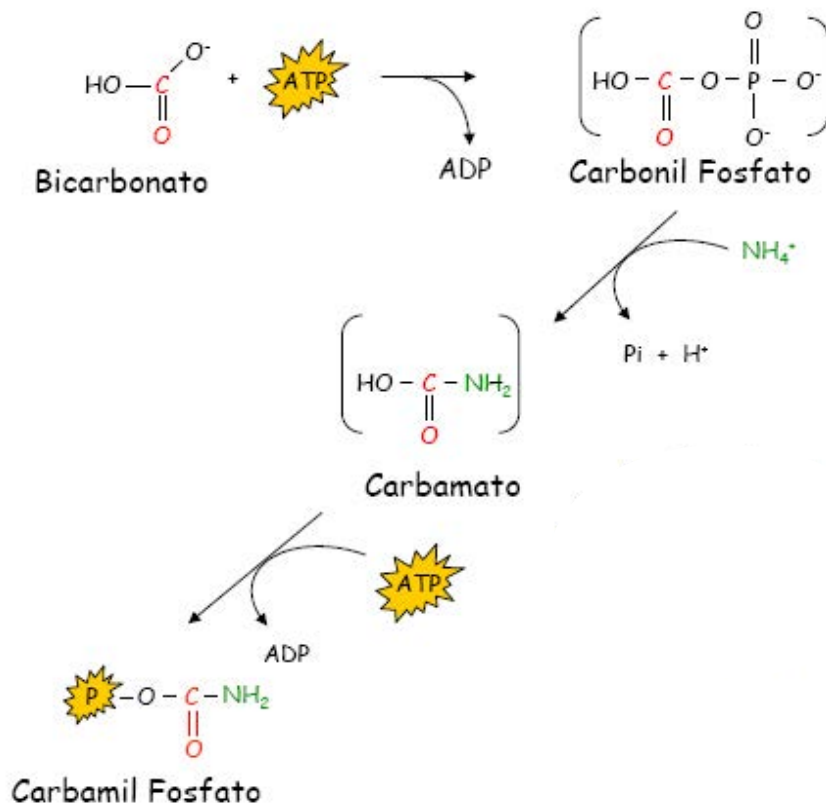


FIGURA 3.194- Actividad de la carbamil-fosfato sintetasa I (grupos.unican.es)

Existen dos tipos de enzimas que reaccionan con el carbamoil fosfato:

- **Sintetasa I-** Se halla en las mitocondrias del hígado y participa en la biosíntesis de la urea, siendo activada por *N*-acetilglutamato. Es la principal reguladora del ciclo.
- **Sintetasa II-** Se encuentra en el citoplasma de todas las células y participa en la biosíntesis de pirimidinas, además de no depender del *N*-acetilglutamato, sino que usa glutamina en vez de amonio como donador de nitrógeno.

La ornitina reacciona con el carbamil fosfato en la mitocondria por acción de la **ornitina transcarbamilasa**, resultando en citrulina y fosfato, lo que conlleva a la pérdida de un enlace rico en energía del carbamil-fosfato. La citrulina entra entonces al citoplasma por un intercambio con ornitina y le sigue una **combinación de aspartato y citrulina**, dependiente de ATP; la citrulina reacciona

con el aspartato para producir **argininosuccinato**, por catálisis de la **argininosuccinato sintetasa**. A continuación, ocurre la hidrólisis del pirofosfato por una pirofosfatasa, lo que favorece la disipación de otro enlace rico en energía. Después, la **argininosuccinato liasa** reacciona con el argininosuccinato para formar arginina y fumarato. Por último, la **arginasa** hidroliza la arginina para formar urea y ornitina. Justamente la ornitina entra en la mitocondria y se repite el ciclo, mientras que el **fumarato** sirve como fuente de oxaolacetato y aspartato. (Figura 3.195)

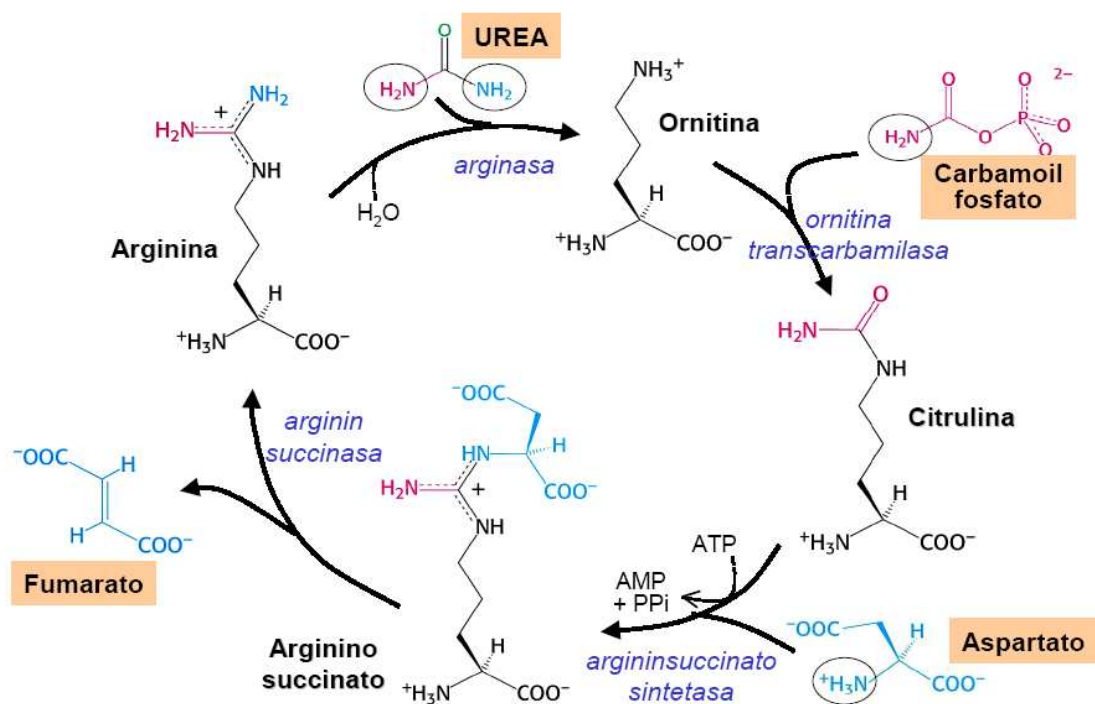


FIGURA 3.195- Reacciones del ciclo de la urea (minnie.uab.es)

Es importante hacer énfasis en que en animales ureotélicos hay grandes cantidades de la enzima arginasa en el hígado (donde se desarrolla esta vía), es por ello que los animales que no presentan ciclo de la urea en el hígado, presentan entonces la actividad catabólica de la arginasa en el riñón, con lo que tienen la capacidad para metabolizar el aminoácido no proteico llamado canavanina, un análogo de la arginina; este producto permite continuar con la degradación de aminoácidos. Los organismos que carecen completamente de esta enzima, procesan los compuestos nitrogenados en otros productos (amonio o

ácido úrico). Esto se debe principalmente a la disponibilidad de agua, que ha conllevado a una evolución en los sistemas de excreción de compuestos nitrogenados, lo que ha permitido tener a los mamíferos este ciclo metabólico; sólo los teleósteos no sintetizan urea por el ciclo de la ornitina, y al igual que algunos invertebrados, utilizan las vías uricótélicas de formación de ácido úrico, partir del cual forman entonces urea.

Este ciclo se ve regulado por la concentración de N-acetilglutamato (**Figura 3.196**), que activa a la carbamil fosfato sintasa, a partir de acetil-CoA y glutamato. Además, la concentración de sustratos ejerce cierta regulación sobre las enzimas del ciclo, siendo en este punto importantes el acetil-CoA, el glutamato y la arginina (que activa la N-acetilglutamato sintetasa).

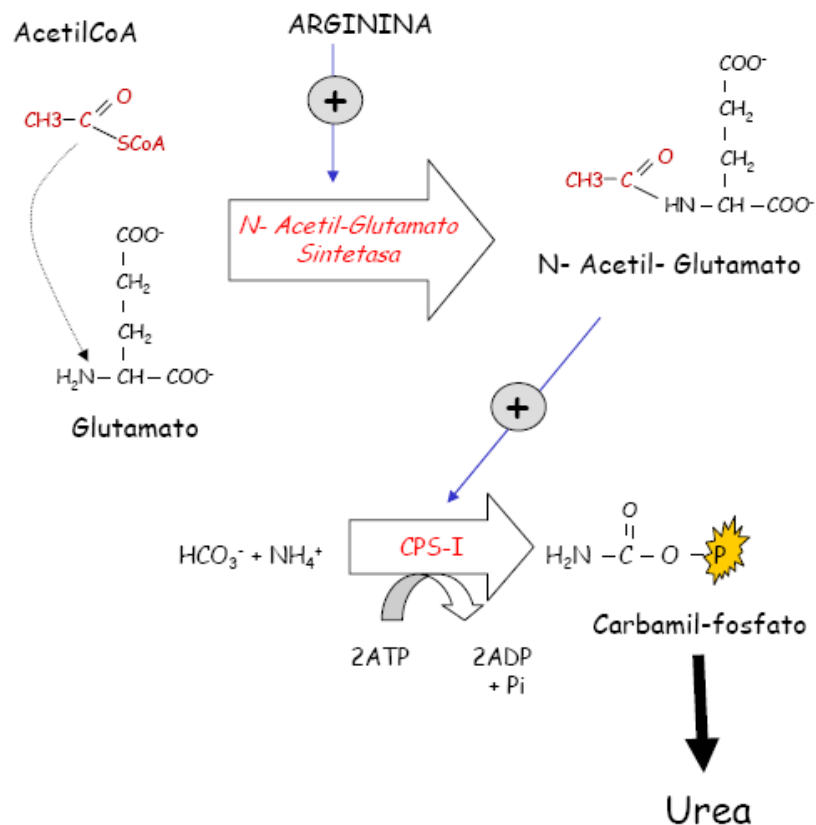


FIGURA 3.196- Regulación del ciclo de la urea

(grupos.unican.es)

Energéticamente se requieren 3 ATPs y un NADH en la desaminación oxidativa catalizada por la **glutamato deshidrogenasa** y otro NADH en la

transformación del fumarato vía oxaloacetato a aspartato. La reoxidación de estos NADHs en la mitocondria dará 6 ATP. Entonces, se puede afirmar que este ciclo posee intermediarios que actúan también en el ciclo de Krebs y en el ciclo de ácidos tricarboxílicos (Figura 3.197).

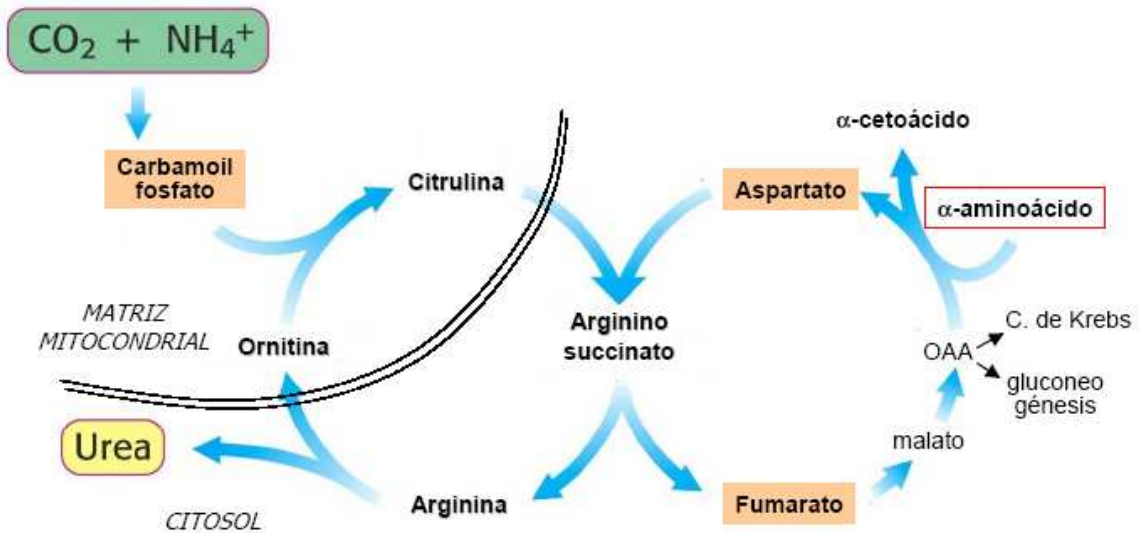
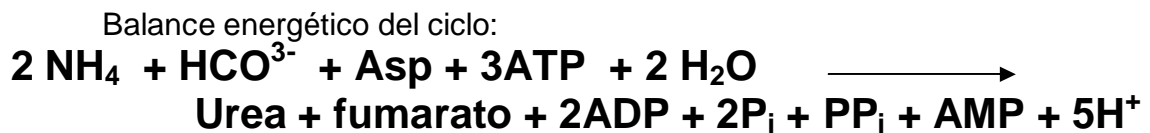


FIGURA 3.197- Interconexión del ciclo de la urea con otras rutas metabólicas
(minnie.uab.es)



BIBLIOGRAFÍA

1. Alberts, B., Bray, D., et al. 1999. Introducción a la biología celular. Omega. España. p.p. 77- 131, 349-396, 409-445, 472- 479
2. Audesirk, T., Audesirk, G.. 1996. Biología, la vida en la Tierra. 4ª ed.. Prentice may Hispanoamericana. México.p.p. 57- 70, 362- 371
3. Brown, J.R., Doolittle, W.F.. 1997. Archaea and the Prokaryotic-to-Eukaryote Transition. Microbiology and Molecular Biology Reviews, vol. 61, no. 4. Estados Unidos. p.p. 456-502
4. Burton, D.J, Routh, J.L.. 2001. Química orgánica y bioquímica. McGraw Hill. México.p.p. 293- 320
5. Darnell, J., Lodish, H., Baltimore, D.. 1993. Biología Celular y Molecular. 2a ed.. Omega. España.p.p. 58- 68, 529-622, 591-593, 632- 684, 800- 804
6. De Robertis, E.M.F., Hob, J.. 2001. Fundamentos de biología celular y molecular de De Robertis. 3ª ed. El Ateneo. Argentina.p.p. 30-34, 41-44, 161-192
7. Forst, C.V., Schulten, K.. 1999. Evolution of metabolisms: A new method for comparison of metabolic pathways using genomics information. Journal of Computational Biology, vol. 6, no. 3.p.p. 343-360
8. Holum, J.R.. 1997. Principios de fisicoquímica, química orgánica y bioquímica. Limusa. México.p.p. 113- 120, 559- 649
9. Lazcano, A., Miller, S.L.. 1996. The Origin and Early Evolution of Life: Prebiotic Chemistry, the Pre-RNA World, and Time. Cell vol. 85.p.p. 793-798
10. Lehninger, A.L.. 1995. Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. 2ª ed.. Omega. España.p.p. 397-424, 189-312, 371-569, 599-700, 1045- 1070
11. Lodish, H., Berk, A., et al. 2002. Biología Celular y Molecular. Panamericana. España.p.p. 5-8, 35-47, 157-173, 191-197, 578-612, 618-670
12. Mader, S.S.. 2003. Biología. 7ª ed.. McGraw Hill. Colombia.p.p. 319-323

13. Madigan, M.T., Martinko, J.M., Parker, J.. 1999. Brock. Biología de los Microorganismos. 8ª ed.. Prentice Hall Iberia. España.p.p. 606-621
14. Maniloff, J.. 2001. Bacterial Evolution. Macmillan Publishers Ltd. Estados Unidos.
15. Margulis, L.. 1996. El Origen de la Célula. Reverté. México
16. Mauseth, J.D.. 2003. Botany: An introduction to plant biology. 3ª ed.. Jones and Bartlett. Estados Unidos.p.p. 389- 395
17. Morowitz, H.J., Kostelnik, J.D., et al.1999. The origin of intermediary metabolism. Krasnow Institute of Advanced Study, George Mason University. Estados Unidos
18. Nelson, D.L., Cox, M.M.. 2005. Lehninger.Principles of Biochemistry. 4a ed.. W.H. Freeman & Co.. Inglaterra.p.p. 21- 28, 190- 219, 631- 652, 787- 829
19. Orgel, L. E. 2002. Paleobiología, lecturas seleccionadas: El origen de la vida en la Tierra. Facultad de Ciencias. UNAM. México.p.p.129- 145
20. Palacios, L., Blasco, J., Pagés, T.. 2002. Fisiología animal. Volumen I. Edicions de la Universitat de Barcelona. España.p.p. 217- 219
21. Peña, A.. 2000. ¿Cómo funciona una célula? Fisiología celular. Colección La ciencia para todos; 122. 2ª ed.. FCE, SEP, CONACyT. México.
22. Peña, A.. 2001. Qué es el metabolismo. Colección La ciencia para todos; 184. FCE, SEP, CONACyT. México
23. Pérez Tamayo, R.. Acerca de Minerva. Colección La ciencia para todos; 40. 3ª ed.. FCE, SEP, CONACyT. México.p. 38
24. Prescott, L.M., Harley, J.P., Klein, D.A.. 2000. Microbiología. 4ª ed.. McGraw Hill Interamericana. España.p.p. 155-211
25. Randall, D., Burggren, W., French, K.. 2002. Eckert. Animal Physiology. 5ª ed. W.H. Freeman & Co. Estados Unidos.p.p. 59- 76, 169-183
26. Randall, D., Burggren, W., French, K.. 2001. Eckert. Animal Physiology. W, H. Freeman and Company. Estados Unidos.p.p. 59- 110, 624 -630,
27. Roskoski, R.. 1997. Bioquímica. McGraw Hill Interamericana. México.p.p. 55- 259

28. Ruiz Amil, M.. 1999. Bioquímica estructural. Alfaomega. México.p.p. 151-305
29. Schäfer, G., Engelhard, M., Müller, V.. 1999. Bioenergetic of the Archaea. Microbiol. Mol. Biol. Rev, 63(3). American Society of Microbiology. Estados Unidos.p.p. 570- 620
30. Sheeler, P., Bianchi, D.E.. 1993. Biología Celular: Estructura, bioquímica y función. Limusa. México.p.p. 64-67, 141- 159, 183- 244, 339-454
31. Smith, E., Morowitz, H.. 2004. Universality in intermediary metabolism. Proc. Natl. Acad. Sci. 101(36). The National Academy of Sciences. Estados Unidos.p.p. 13168- 13173
32. Stanier, R.Y., Ingraham, J.L., et al. 1996. Microbiología. 2a ed.. Reverté. España.p.p. 83-106
33. Tarbuck, E.J., Lutgens, F.K..1999. Ciencias de la Tierra. Prentice Hall. España.p.p. 147- 148
34. Voet, D., Voet, J.G.. 1992. Bioquímica. Omega. España.p.p 265- 721

FUENTES DE MEDIOS ELECTRÓNICOS

- Barragán, J. Sobre la termodinámica de los sistemas físicos biológicos (I): ¿Una cuestión de geometría o un modelo topológico de la biología? 2004
 - www.redcientifica.com/doc/doc/20040327000.html
- Biología.
 - www.educa.aragob.es/iescarin/depart/biogeo/varios/BiologiaCurtis/Indice%20de%20secciones.htm
- Bustamante Martínez, S.. Metabolismo. La termodinámica y el concepto de entropía.
 - www.monografias.com/trabajos/termoyentropia
- Ciclo de Calvin
 - www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica/fotosintesis.pagina.pdf
- Ciclo de Krebs
 - www.mnemonic.org/docs/bioquimica/bioquimica_2mes.doc
- Conceptos básicos sobre la regulación de las vías metabólicas.
 - http://fbio.uh.cu/metabol/Metabolismo_glucoasa.htm
- Delgado, D.. Introducción al metabolismo y bioenergética/ Glucólisis/ Gluconeogénesis y ruta de las pentosas fosfato/ Ciclo del ácido cítrico/ Metabolismo del glucógeno
 - grupos.unican.es/asignaturabioquimica/documentos/Dolores
- Enzimas. Cinética enzimática
 - www.ehu.es/biomoleculas/ENZ/ENZ3.htm
- Evolución de procesos metabólicos
 - www.hiru.com/es/biologia
- Fotosíntesis
 - biocel.cio.ucm.es/docencia/licenciatura/bio-cel/y-juarranz/Tema1.pdf

- Glucólisis
 - soko.com.ar/Biologia/Glucolisis.htm
- Glucólisis
 - www3.usal.es/-glutathione/glucolisis.pdf
- Grupos funcionales
 - <http://medicina.unimayab.edu.mx>
- Guillen Sánchez, J.L.. Catabolismo aerobio del pirúvico.
 - http://web.educastur.princast.es/proyectos/biogeo_ov/2BCH/B3_METABOLISMO/t33_RESPIRACION/INDICE.htm
- Hernández Gil, R. ATP
 - www.forest.ula.ve/-rubenhg/atp
- Introducción al metabolismo
 - www.uhu.es/24003/documentos%20de%20texto/apuntes/2004/tema_10:introduc_metabolismo.doc
- La luz es una forma de energía
 - omega.ilce.edu.mx
- León, J. Integración del metabolismo/ Metabolismo de nucleótidos
 - grupos.unican.es/asignaturabioquimica/documentos/Javier
- Marco, R., Jiménez, B., Lasa, M. Estrategias metabólicas de los seres vivos. 2006
 - www.bq.uam.es/estudios/medicina/actual/biofisica/documentos/termodinamica/guion710.pdf
- Medina, M.. Compuestos ricos en energía. 2005
 - www.unizar.es/departamentos/bioquimica_biologia/docencia/Biofvirtual/Tema-CricoSE/CricoSE.htm
- Membrana plasmática.
 - www.iqb.es/cbasicas/forma/forma01
- Metabolismo de carbohidratos
 - www.uhu.es/14003/documentos%20de%20texto/apuntes/2004_temas_11_metab_azucres.doc

- Metabolismo del glucógeno.
 - http://minnie.uab.es/-veteri/21207/bioquimica2/bioq_2_t7_metabolismo_glucógeno.pdf
- Metabolismo del glucógeno.
 - www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica/glucogeno.pagina.pdf
- Metabolismo. Regulación de la utilización de la glucosa.
 - http://fbio.uh.cu/metabol/conceptos_basicos.htm
- Morfofisiología celular
 - www.puc.cl/sw_educ/biologia/bio100.html
- Nava Cuéllar, C.. Metabolismo energético.
 - blogs.ya.com/cuauhtemoc/files/metabolenerg.pdf
- Ordoñez, C.A.. Cómo producen energía las células. 1994
 - <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol25No2/celulas.html>
- Problemas de regulacion del metabolismo de carbohidratos. 2004
 - www.biologia.arizona.edu/biochemistry/problem_sets/carbomet/carbomet.html
- Rodríguez Rey, J. Cadena de transporte de lectrones y fosforilación oxidativa/ Oxidación de los ácidos grasos/ Biosíntesis de lípidos/ Biosíntesis del colesterol
 - grupos.unican.es/asignaturabioquimica/documentos/Jose
- Roisman, J.S., Gonzáles, A.M.. Hipertextos de Biología.
 - www.biologia.edu.ar
- Vázquez Contreras, E.. Seminarios del departamento
 - laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez
- Solórzano, H.E..La fosfatidilserina.
 - www.hectorsolorzano.com/articulos/fosfatidilserina.html
- Stein Carter, J. ATP. 2004
 - <http://biology.clc.uc.edu/graphics>
- Tavera Busso, I. Energía, calor y otros conceptos relacionados. 2005
 - www.monografías.com/calor/energía-calor.shtml

- Transporte desde y hacia la célula
 - www.efn.uncor.edu/dep/biologia/intrbiol/transp.htm
- Valenzuela Olaje, A.. Cubiertas celulares/ Respiración aerobia
 - www.avolaje.com/apuntes/
- Vías pentosas
 - http://minnie.uab.es/-veteri/21207/bioquimica2/bioq_2_t6_pentosas_fosfato.pdf
- Villar, E. Regulación del ciclo del ácido cítrico.
 - <http://web.usal.es/~evillar.regulación1.htm>

ANEXO I. MEDIDAS Y CONSTANTES DE IMPORTANCIA

Constantes físicas

Unidad de masa atómica (dalton)	$1.661 \times 10^{-24} \text{ g}$
Número de Avogadro	$6.022 \times 10^{23} / \text{mol}$
Constante de Faraday	$96.480 \text{ J/V} \cdot \text{mol}$ 1 Faraday = N cargas electrón
Constante de los gases (R)	$1.987 \text{ cal/mol} \cdot \text{K}$ $8.315 \text{ J/mol} \cdot \text{K}$
Constante de Planck	$1.584 \times 10^{-34} \text{ cal} \cdot \text{s}$ $6.626 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$
Velocidad de la luz (al vacío)	$2.998 \times 10^{10} \text{ cm/s}$
Constante de Boltzmann (k_B)	$1.3807 \times 10^{-23} \text{ J} + \text{K}^{-1}$
Masa del electrón en reposo	$9.1093 \times 10^{-31} \text{ Kg}$
Carga del electrón	$1.6021 \times 10^{-19} \text{ C}$
Presión estándar	$1.0131 \times 10^2 \text{ KPa}$
Constante universal de los gases (R)	8.3145 J/gmol/K
Masa atómica unificada (u)	$1.66 \times 10^{-27} \text{ Kg}$

Constantes matemáticas

π	3.1416
e	2.718
ln x	$2.718 \log_{10} x$

Factores de conversión

Longitud	$1 \text{ cm} = 10 \text{ mm} = 10^8 \text{ \AA} = 0.394 \text{ pulgada}$ $1 \text{ pulgada (in)} = 2.54 \text{ cm}$
Masa	$1 \text{ g} = 10^3 \text{ mg} = 10^6 \text{ } \mu\text{g} = 3.53 \times 10^{-2} \text{ onzas}$ $1 \text{ onza (oz)} = 28.3 \text{ g}$
Temperatura	$0^\circ\text{C} = 273.15 \text{ K}$ (0°K = Cero absoluto) $\text{K} = ^\circ\text{C} + 273$ A 25°C , $RT = 2.479 \text{ kJ/mol} = 0.592 \text{ (kcal/mol)}$ [Temperatura absoluta]
Energía	$1 \text{ J} = 0.239 \text{ cal}$ $1 \text{ cal} = 4.184 \text{ J}$
Presión	$1 \text{ torr} = 1 \text{ mm Hg} = 1.32 \times 10^{-3} \text{ atm} = 1.333 \times 10^2 \text{ Pa}$
Volumen	$1 \text{ litro} = 1000 \text{ ml} = 1 \text{ dm}^3 = 10^{-3} \text{ m}^3 = 61,0237 \text{ in}^3$

Escala de pH

$[H^+](M)$	pH	$[OH^-](M)$	pOH
$10^0 (1)$	0	10^{-14}	14
10^{-1}	1	10^{-13}	13
10^{-2}	2	10^{-12}	12
10^{-3}	3	10^{-11}	11
10^{-4}	4	10^{-10}	10
10^{-5}	5	10^{-9}	9
10^{-6}	6	10^{-8}	8
10^{-7}	7	10^{-7}	7
10^{-8}	8	10^{-6}	6
10^{-9}	9	10^{-5}	5
10^{-10}	10	10^{-4}	4
10^{-11}	11	10^{-3}	3
10^{-12}	12	10^{-2}	2
10^{-13}	13	10^{-1}	1
10^{-14}	14	$10^0 (1)$	0

Valores equivalentes entre K'_{eq} y $\Delta G'^{\circ}$

K'_{eq}	$\Delta G'^{\circ}$ (kJ/mol)	$\Delta G'^{\circ}$ (kcal/mol)
10^{-6}	34.2	8.2
10^{-5}	28.5	6.8
10^{-4}	22.8	5.5
10^{-3}	17.1	4.1
10^{-2}	11.4	2.7
10^{-1}	5.7	1.4
1	0.0	0.0
10^1	-5.7	-1.4
10^2	-11.4	-2.7
10^3	-17.1	-4.1

Energías libres de formación de compuestos importantes

Compuesto	$-\Delta E G^{\circ}$ (kJ * mol ⁻¹)
Acetaldehído	139.7
Acetato ⁻	369.2
Acetil- CoA	374.1
CO ₂ (g)	394.4
CO ₂ (aq)	386.2
HCO ₃ ⁻	587.1
Citrato ³⁻	1166.6
Dihidroxiacetona fosfato ²⁻	1293.2
Etanol	181.5
Fructosa	15.4

Fructosa-6-fosfato ²⁻	1758.3
Fructosa-1,6-bifosfato ⁴⁻	2600.8
Fumarato ²⁻	604.2
α -D-glucosa	917.2
Glucosa-6-fosfato ²⁻	1760.3
Gliceraldehído-3-fosfato ²⁻	1285.6
H ⁺	0.0
H ₂ (g)	0.0
H ₂ O(l)	237.2
Isocitrato ³⁻	1160.0
α -Cetoglutarato ²⁻	798.0
Lactato ⁻	516.6
L-Malato ²⁻	845.1
OH ⁻	157.3
Oxalacetato ²⁻	797.2
Fosfoenolpiruvato ³⁻	1269.5
2-Fosfoglicerato ³⁻	1285.6
#-Fosfoglicerato ³⁻	1515.7
Piruvato ⁻	474.5
Succinato ²⁻	690.2
Succinil-CoA	686.7

Valores de potencial de reducción estándar (E'0) y de energía libre estándar (ΔG°) en algunas reacciones oxido-reducción

Oxidante	Reductor	E'0 (volt)	ΔG°
Succinato + CO ₂	2-oxoglutarato	-0.67	+30.9
Acetato	Acetaldehído	-0.60	+27.2
Ferredoxina (oxidada)	Ferredoxina (reducida)	-0.43	+9.9
2H ⁺	H ₂	-0.42	+19.4
NAD ⁺	NADH + H ⁺	-0.32	+14.8
NADP ⁺	NADPH + H ⁺	-0.32	+14.8
Glutati3n (oxidado)	Glutati3n (reducido)	-0.23	+10.6
Acetaldehído	Etanol	-0.20	+9.2
Piruvato	Lactato	-0.19	+8.7
Fumarato	Succinato	+0.03	-1.4
Citocromo c (+3)	Citocromo c (+2)	+0.22	-5.1
Fe ³⁺	Fe ²⁺	+0.77	-17.8
1/2O ₂ + 2H ⁺	H ₂ O	+0.82	-37.8

Algunos compuestos fosforilados de importancia

Compuesto	G0' de Hidrólisis (kcal/mol)
Fosfoenol-piruvato	-14.8
Carbamil-fosfato	-12.3
Fosfocreatina	-10.3
ATP (-----> ADP + P _i)	-7.3
ADP (-----> AMP + P _i)	-7.3
AMP (-----> Adenosina + P _i)	-3.4
Glucosa-6-fosfato	-3.3

Grupos funcionales

FAMILIA	GRUPO FUNCIONAL	EJEMPLO
ALCANOS	R C-C R''	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
ALQUENOS	R C=C R'	CH ₃ -CH=CH-CH ₃
ALQUINOS	R - C ≡ C-R'	CH ₃ -C ≡ C-CH ₃
ALCOHOLES	R-OH	CH ₃ -CH ₂ -OH
HALOGENUROS DE ALQUILO	R-X	CH ₃ -CH ₂ -Br
X = F, Cl, Br ó I		
ÉTERES	R-O-R'	CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₃
ALDEHIDOS	R-CHO	CH ₃ -CH ₂ -CHO
CETONAS	R-CO-R'	CH ₃ -CO-CH ₂ -CH ₃
ÁCIDOS	R-COOH	CH ₃ -CH ₂ -COOH
ÉSTERES	R-COOR'	CH ₃ -CH ₂ -COO-CH ₃
AMINAS	R-NR'R''R'''	CH ₃ -CH ₂ -NH ₂
AMIDAS	R-CONR'R''	CH ₃ -CH ₂ CONHCH ₃
NITRILOS	R-CN	CH ₃ -CH ₂ -CN
NITRODERIVADOS	R-NO ₂	CH ₃ -CH ₂ -NO ₂

(www.sinorg.uhies/Docencia/APMQ/TEMA2AQO.pdf)

Múltiplos del Sistema Internacional

Múltiplo	Prefijo	Símbolo
10^{12}	Tera	T
10^9	Giga	G
10^6	Mega	M
10^3	Kilo	k
10^2	Hecto	h
10	Deca	da
10^{-1}	Deci	d
10^{-2}	Centi	c
10^{-3}	Mili	m
10^{-6}	Micro	μ
10^{-9}	Nano	n

ANEXO II. SITIOS WEB DE APOYO

I. Aparición y diversidad de la vida en la Tierra

- Evolución de los procesos metabólicos
 - www.hiru.com/es/biologia/biologia_02700.html
- Introducción a la bioquímica
 - www.uhu.es/24003/documentos%20de%20texto/apuntes/2004/tema_1_bioquimica.doc
- López-Ruiz, A..2000. Origen de la vida molecular.
 - www.origendelavidamolecular.com
- Núñez de Castro, I.. Origen de la vida.
 - www.upcomillas.es/webcorporativo/Centros7catedras/ctr/Documentos/NUÑEZCASTROorigenbio16dic.pdf
- Ochoa Hernández, E., Estevez Delgado, G.. 2003. Evolución molecular y el origen de la vida.
 - 148.216.10.83/biologiaQFB1/2_-_el_origen_de_la_vida.htm

II. La célula, unidad de vida

- Biomembranas II: Introducción
 - www.maph49.galeon.com/memb2/intro.html
- García Barrutia, M.S.. Funciones de las membranas biológicas.
 - biocel.bio.ucm.es/docencia/licenciatura/cito/mat_teoría/gcia_barrutia/2_2.pdf
- Intercambio de macromoléculas a través de la membrana
 - www1.us.es/pautadatos/publico/personal/pdi/2411/12811/Tema%209.pdf
- Mecanismos de transporte a través de la membrana plasmática
 - www.jccm.es/edu/ies/alonsoquijano/websdelosdepartamentos/webdebiologiaygeologia/biologia/transporte_membrana.htm
- Medina, M.. 2003. Potencial de membrana.
 - www.unizar.es/departamentos/bioquimica_biologia/docencia/Biofvirtual/Tema-PM/PotMem.htm
- Peña, A.. Las membranas de las células.
 - omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/18/html/membrana.html
- Raisman, J.S., González, A.M.. 2000. Transporte desde y hacia la célula.
 - www.efn.uncor.edu/dep/biologia/intrbiol/transp.htm
 - fai.unne.edu.ar/biologia/cel_euca/transporte.htm

III. Metabolismo celular

- Biología Curtis.
 - www.educa.aragob.es/iescarin/depart/biogeo/varios/BiologiaCurtis/Indice%20de%20secciones.htm
- Universidad de Cantabria. Departamento de Biología Molecular. Facultad de Medicina. Asignatura de bioquímica.
 - grupos.unican.es/asignaturabioquimica/
- Universidad de La Habana. Facultad de Biología. Metabolismo.
 - fbio.uh.cu/metabol/index1.html
- Vázquez Contreras, E.. Bioquímica y biología molecular en línea.
 - laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/
- Veterinaria virtual.
 - minnie.uab.es/~veteri/21207/