



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Química



COMPENDIO DE BIOQUÍMICA:

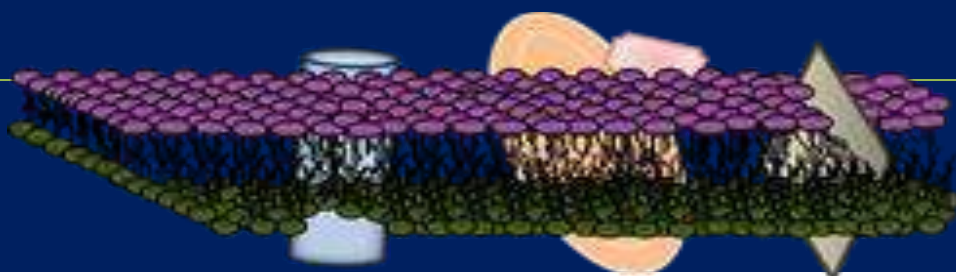
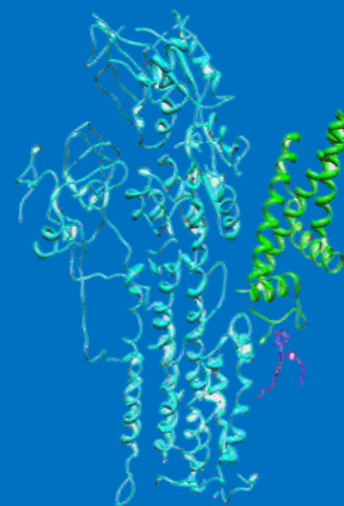
Proteínas, Membranas y Metabolismo

Ariadna González Solís
Consuelo Plata Ramos
Laura Carmona Salazar

Marina Gavilanes Ruíz
Vanessa Maya Ampudia
Ilián Ponce Pineda

Edición: Paola Nogales Anaya

Coordinación: Marina Gavilanes Ruíz



2° Edición



dgapa

Dirección General de Asuntos
del Personal Académico

CD, UNIVERSITARIA, D.F. MARZO DE 2015

**COMPENDIO DE BIOQUÍMICA:
PROTEÍNAS, MEMBRANAS, METABOLISMO**

2ª Edición, Marzo 2015

**Ariadna González Solís, Marina Gavilanes Ruíz, Consuelo Plata Ramos, Vanessa Maya
Ampudia, Laura Carmona Salazar e Ilián Giordano Ponce Pineda**

Facultad de Química, UNAM

Proyecto PAPIME 202014, DGAPA, UNAM.

***Parte del material gráfico ha sido descargado de Internet, por lo que puede estar sujeto a derechos de autor.
La elaboración y uso de este Compendio son con propósitos únicamente educativos, que no involucran lucro
en ningún aspecto.***

M. en C. Ariadna González Solís
Dpto. de Bioquímica, Fac. de Química, UNAM. ariadna18@gmail.com

Dra. Marina Gavilanes Ruíz
Dpto. de Bioquímica, Fac. de Química, UNAM. gavilan@unam.mx

Dra. Consuelo Plata Ramos
Dpto. de Bioquímica, Fac. de Química, UNAM. Dpto. de Nefrología, Inst. Nal. Cien. Médicas y
Nutrición, Salvador Zubirán. consueloplatea@hotmail.com

Dra. Vanessa Maya Ampudia
Dpto. de Bioquímica, Fac. de Química, UNAM. vanemaya@gmail.com

M. en C. Laura Carmona Salazar
Dpto. de Bioquímica, Fac. de Química, UNAM. arual_cas@yahoo.com.mx

I.Q. Ilián G. Ponce Pineda
Dpto. de Bioquímica, Fac. de Química, UNAM. irongado_2405@comunidad.unam.mx

Q.A. Paola Nogales Anaya
Dpto. de Bioquímica, Fac. de Química, UNAM. pao-aloap@hotmail.com

**Esta 2ª edición fue elaborada gracias al apoyo del proyecto PAPIME PE202014, de la
DGAPA, UNAM. Marzo, 2015.**



Dirección General de Asuntos
del Personal Académico

***Parte del material gráfico ha sido descargado de Internet, por lo que puede estar sujeto a derechos de autor.
La elaboración y uso de este Compendio son con propósitos únicamente educativos, que no involucran lucro
en ningún aspecto.***

PRÓLOGO

El curso de Bioquímica de los planes de estudio vigentes (implantados en la Facultad de Química en el año de 2005) es un curso teórico sin contraparte experimental simultánea y que se imparte en clases de cuatro horas a la semana durante las dieciséis semanas del semestre. Su programa es cursado de manera obligatoria por los alumnos del 5º semestre de las licenciaturas de Químico-Farmacéutico-Biólogo y de Químico de Alimentos y como materia optativa para la de Ingeniería Química. La asignatura resulta esencial para materias que se cursan posteriormente como Bioquímica Experimental, Genética y Biología Molecular, Bioquímica Clínica e Introducción a la Genómica. La asignatura se impartió por primera vez en el semestre 08-I y desde entonces se hizo evidente que el curso era muy complejo por la extensión y diversidad de su contenido, ya que abarca los temas de estructura y función de proteínas y membranas y los de la parte básica del metabolismo intermediario. Su grado de dificultad se ha hecho evidente a través de las opiniones de los profesores y de parámetros de evaluación del curso mismo. Por lo anterior, un grupo de profesoras de la materia creímos conveniente crear un instrumento didáctico que contribuyera a facilitar la comprensión y mejorar el aprendizaje del estudiante de este curso fundamental en su formación. El presente *Compendio de Bioquímica: Proteínas, Membranas y Metabolismo* conjunta de forma resumida material didáctico que las profesoras han desarrollado para el curso que han impartido, por lo que su contenido está ajustado y organizado específicamente para el programa correspondiente. Por ello, en este trabajo, los alumnos pueden encontrar de una manera abreviada los aspectos básicos del programa, lo que puede resultar útil para comprender y reforzar los fundamentos de cada tema. Desde su generación, este *Compendio de Bioquímica: Proteínas, Membranas y Metabolismo* ha sido utilizado nueve semestres por las profesoras que lo elaboraron y a través de encuestas y de la opinión generalizada de los estudiantes, ha tenido una excelente acogida. A partir de las opiniones de los estudiantes y de la colaboración de dos nuevos profesores, se ha generado esta versión revisada y actualizada al programa actual. Este *Compendio de Bioquímica: Proteínas, Membranas y Metabolismo* no pretende en absoluto sustituir a los libros de texto o de consulta, cuyo uso es indispensable para un óptimo aprendizaje de la materia. Sólo intenta concentrar de una manera organizada, condensada, clara y articulada, los aspectos esenciales de los temas que se cubren en el temario. Además de constituir un apoyo para los alumnos del curso de Bioquímica de las licenciaturas antes mencionadas, este Compendio también puede ser utilizado como una guía de estudio para los Exámenes Ordinarios y Extraordinarios de la materia y adicionalmente, como una guía de estudio para el Examen Extraordinario de la Bioquímica II de los anteriores planes de estudio, así como para la sección de Bioquímica del Examen de Ingreso al Posgrado en Ciencias Bioquímicas de la UNAM, ya que el contenido de este compendio cubre los temas evaluados en estos exámenes. Parcialmente, este compendio revisa temas de los cursos de Bioquímica para la carrera de Química del actual plan de estudios y de la Bioquímica I del anterior plan de estudios. Esperamos que este Compendio siga constituyendo una herramienta que podrá ser mejorada continuamente en el transcurso de los semestres por venir, para que cumpla con la función que deseamos. Por ello, invitamos a profesores y alumnos, a que nos hagan saber sus opiniones a las direcciones electrónicas de las autoras.

Marina Gavilanes Ruíz

Marzo, 2015

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
LICENCIATURAS DE QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA, QUÍMICA DE
ALIMENTOS, INGENIERÍA QUÍMICA
CURSO DE BIOQUÍMICA (clave 1508)

TEMARIO DEL CURSO

1	Estructura y Función de las Proteínas.	7
1.1	Estructura y función de los aminoácidos.	7
1.2	Niveles de estructuración de las proteínas: Estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. Características, representaciones gráficas.	10
1.3	Funciones de las proteínas. Relación estructura-función: Colágena, mioglobina, hemoglobina.	15
1.4	Enzimas: Clases de reacciones, sitio activo, catálisis, cinética, energética y regulación.	16
2	Estructura y Función de Membranas.	21
2.1	Modelo del mosaico fluído de las membranas biológicas. Topología de lípidos, carbohidratos y proteínas. Estructura y propiedades de la bicapa lipídica.	25
2.2	Termodinámica, cinética y mecanismos del transporte transmembranal de solutos.	27
3	Introducción al Metabolismo.	32
3.1	Generalidades.	32
3.2	Termodinámica de los sistemas vivos.	35
3.3	Termodinámica de las reacciones de los compuestos fosforilados.	36
4	Glucólisis.	37
4.1	Generalidades.	37
4.2	Reacciones de la glucólisis.	38
4.3	Productos de la vía y balance energético.	39
4.4	Regulación.	40
5	Gluconeogénesis.	42
5.1	Generalidades.	42
5.2	Productos de la vía y balance energético.	42
5.3	Regulación.	43
6	Vía de las Pentosas Fosfato.	46
6.1	Generalidades.	46
6.2	Productos de la vía.	46
6.3	Balance energético.	47
6.4	Regulación.	48

7	Ciclo del Ácido Cítrico.	49
7.1	Generalidades.	49
7.2	Fuentes de acetil-CoA. Reacciones anapleróticas.	49
7.3	Productos de la vía y balance energético	51
7.4	Importancia del ciclo como proveedor de esqueletos carbonados para otras vías metabólicas.	52
7.5	Regulación del ciclo del ácido cítrico	53
8	Fosforilación Oxidativa y Fotosíntesis.6 horas	53
8.1	Fosforilación Oxidativa. Generalidades. Productos de la vía. Hipótesis quimiosmótica. Balance energético.	53
8.2	Reacciones de la fase luminosa de la fotosíntesis. Generalidades. Productos de la vía. Balance energético.	59
8.3	Reacciones de la fase oscura de la fotosíntesis. Generalidades. Productos de la vía. Balance energético.	64
9	Metabolismo del Glucógeno.	65
9.1	La glucogenólisis. Generalidades. Productos de la vía y balance energético. Regulación.	65
9.2	Glucogénesis. Generalidades. Productos de la vía y balance energético. Regulación.	66
10	Metabolismo de Lípidos.	68
10.1	La degradación de los ácidos grasos (β -oxidación). Generalidades. Productos de la vía y balance energético. Regulación.	68
10.2	La síntesis de ácidos grasos. Generalidades. Productos de la vía y balance energético. Regulación.	70
11	Metabolismo de Compuestos Nitrogenados.	73
11.1	Catabolismo de aminoácidos. Generalidades. Productos. Interrelaciones con otras vías.	73
12	Integración Metabólica.	77
12.1	Las principales vías metabólicas y las estrategias del metabolismo energético.	77
12.2	Situaciones metabólicas anormales: la inanición y la diabetes mellitus.	80
	Bibliografía	82

1. Estructura y Función de las Proteínas

Para entender las funciones de las proteínas, antes hay que conocer su diseño estructural, y ya que las proteínas están formadas de aminoácidos, primero se revisará este tema.

Aminoácidos

Funciones:

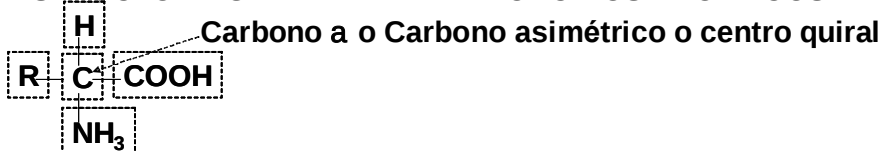
- 1) Moléculas formadoras de las proteínas.
- 2) Precursores de vitaminas.
- 3) Intermediarios en las síntesis de otros aminoácidos.
- 4) Presentes en compuestos de las paredes celulares de bacterias.
- 5) Como neurotransmisores.
- 6) Abundantes en plantas con funciones diversas.

20 son los más comunes y son los que se encuentran formando parte de las proteínas, pero hay alrededor de 150 no proteicos.

Los que son parte de las proteínas son las **formas L** que son los isómeros ópticos resultantes de la presencia del C asimétrico o C quiral o C alfa ($C\alpha$) o C estereogénico.

1.1 Estructura y Función de los aminoácidos proteicos

ESTRUCTURA GENERAL DE AMINOÁCIDOS PROTEICOS.



Los aminoácidos proteicos tienen tres sustituyentes constantes: un grupo $^+NH_3$, un COO^- y un H mas un grupo R variable en todos. Los aminoácidos se clasifican según las características de su **grupo R**. **Grupo R** = Cadenas laterales o sustituyentes.

- 1) No polares o hidrofóbicos
- 2) Polares no cargados
- 3) Polares con carga positiva
- 4) Polares con carga negativa

Las propiedades de **cada grupo R dependen de su tamaño, forma y carga.**

**(Ver adelante la figura con las estructuras de los 20 aminoácidos)*

Propiedades de los aminoácidos

- 5) Pueden **protonarse o desprotonarse**, por lo que pueden actuar como donadores o aceptores de H^+ , o sea que pueden actuar como ácidos o como bases y se comportan como iones dipolares o zwitteriones en solución acuosa.

Propiedades ácido-base de los aminoácidos

Las propiedades ácido–básicas de los a.a. son importantes, porque:

- ❖ Determinan muchas propiedades de las proteínas.
- ❖ Ayudan a separarlos, identificarlos y cuantificarlos.

Los 20 aminoácidos de las proteínas tienen grupos **R** o **cadenas laterales** que difieren en **tamaño, peso, forma, estructura química, carga eléctrica y polaridad**.

A continuación se presenta la clasificación según su polaridad/carga:

Con grupo R hidrofóbico

<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])C</chem> GLICINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])C</chem> ALANINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])C(C)C</chem> VALINA
<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CC(C)C</chem> LEUCINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CCSC</chem> METIONINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])C(C)CC</chem> ISOLEUCINA

Con grupo R polar, no cargado

<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CO</chem> SERINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])C(C)O</chem> TREONINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CS</chem> CISTEÍNA
<chem>[NH3+][C@@H]1C(=O)NCC1</chem> PROLINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CC(N)=O</chem> ASPARAGINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CC(C(N)=O)C</chem> GLUTAMINA

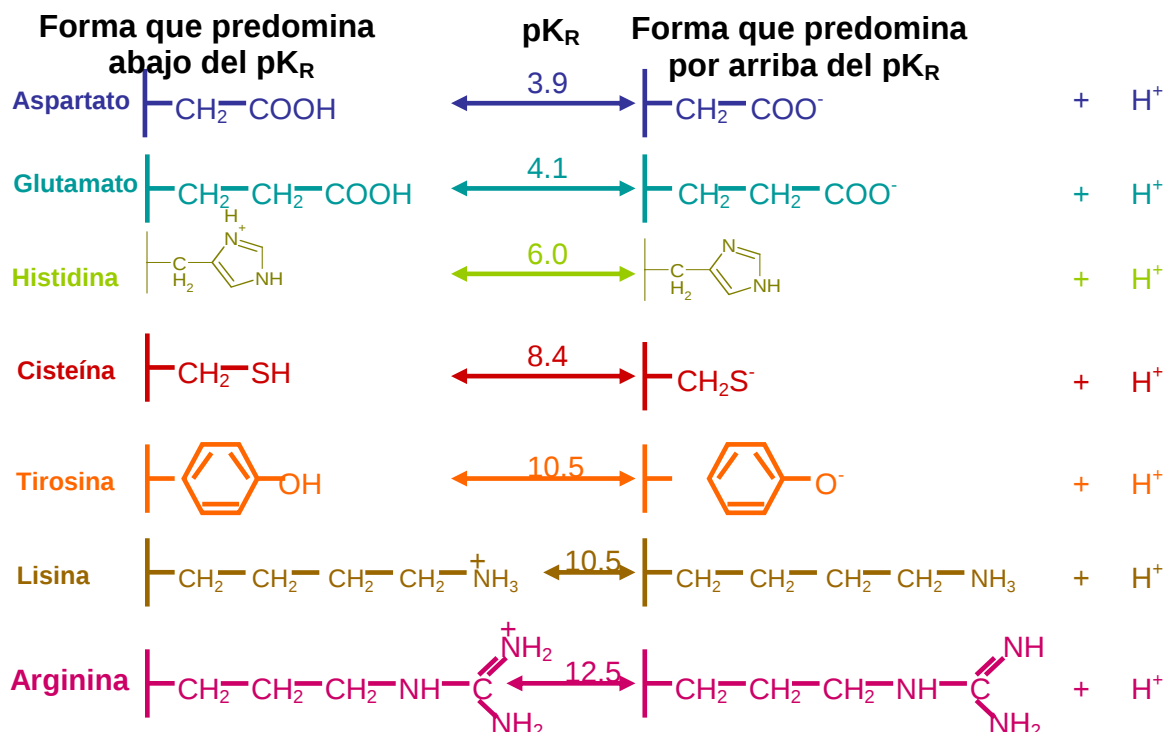
Con grupo R polar, cargado +

<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])Cc1ccccc1</chem> FENILALANINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])Cc1ccc(O)cc1</chem> TIROSINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])Cc1c[nH]c2ccccc12</chem> TRIPTOFANO
<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CCCC[NH3+]</chem> LISINA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CCCNC(=[NH2+])N</chem> ARGININA	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])Cc1c[nH]c2c(c[nH]2)c1</chem> HISTIDINA

Con grupo R polar, cargado -

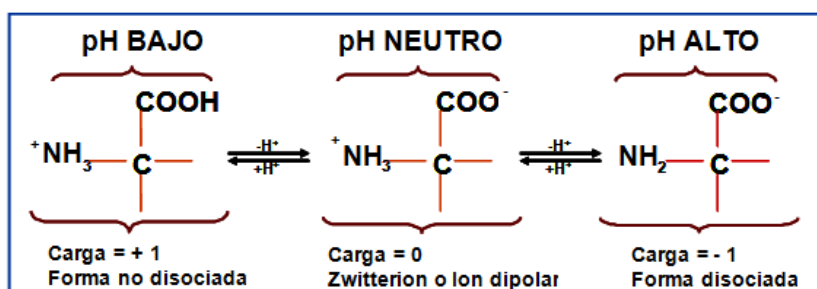
<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CC(=O)[O-]</chem> AC. ASPÁRTICO	<chem>[NH3+][C@@H](C(=O)[O-])CCC(=O)[O-]</chem> AC. GLUTÁMICO
--	---

El valor de **pK** nos ayuda a saber el estado de protonación y la carga del grupo R a cierto pH.



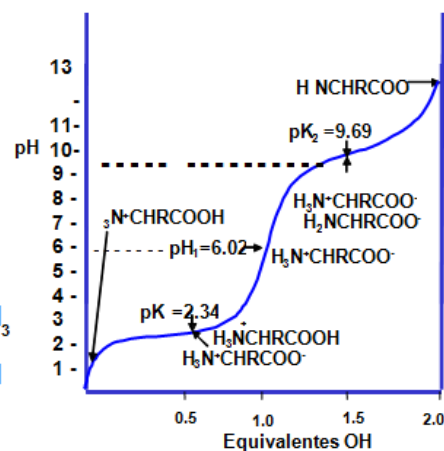
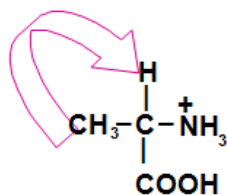
En la **curva de titulación de la alanina** que se presenta a continuación, se puede ver como los dos grupos ionizables de la alanina que son el amino y el carboxilo del C alfa, pueden ganar o perder H⁺ dependiendo del pH y del pK de cada grupo.

Todos los aminoácidos tienen los grupos amino y carboxilo y por tanto todos tienen la capacidad de protonarse y desprotonarse en esos grupos



(Sin embargo, hay aminoácidos que tienen un tercer grupo disociable (ubicado en el grupo R) y por tanto tienen un pK adicional)

Curva de titulación de la alanina.



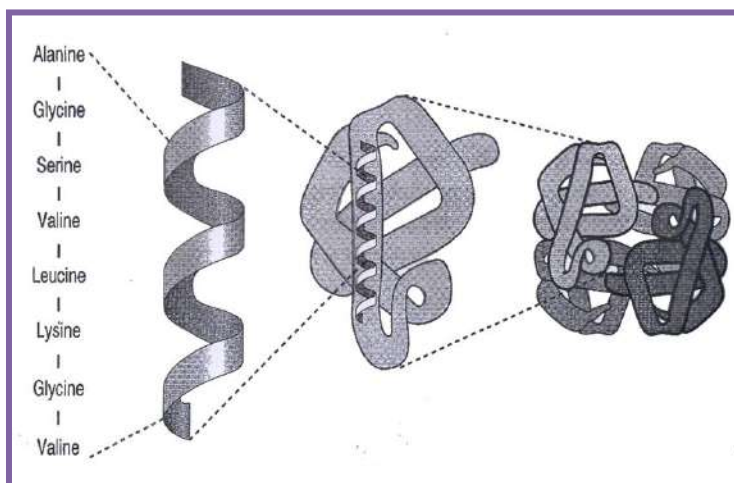
1.2 Niveles de estructuración de las proteínas: Estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. Características y representaciones gráficas

Funciones biológicas de las proteínas

- Enzimas.- Actividad catalítica
- Hormonas.- Actividad de mensajeros
- Anticuerpos.- Defensa
- Receptores en membranas.- Detección de señales y mensajes físicos y químicos
- Unión de alguna especie para transportarla.- Oxígeno, ácidos grasos, etc.
- Acarreadores en membranas:- Transporte de solutos y a menudo, actividad catalítica
- Estructurales.- Formación de andamios moleculares.

Estructura

TODAS las proteínas tienen **estructura primaria, secundaria y terciaria**. Algunas, además tienen **cuaternaria**. En una proteína nativa, es decir con su función biológica activa, todos los niveles de estructura co-existen simultáneamente.

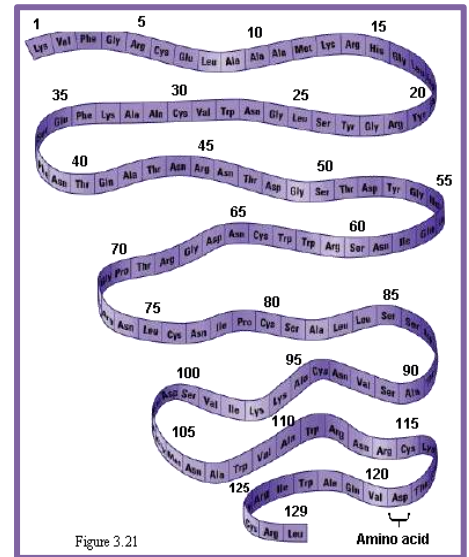
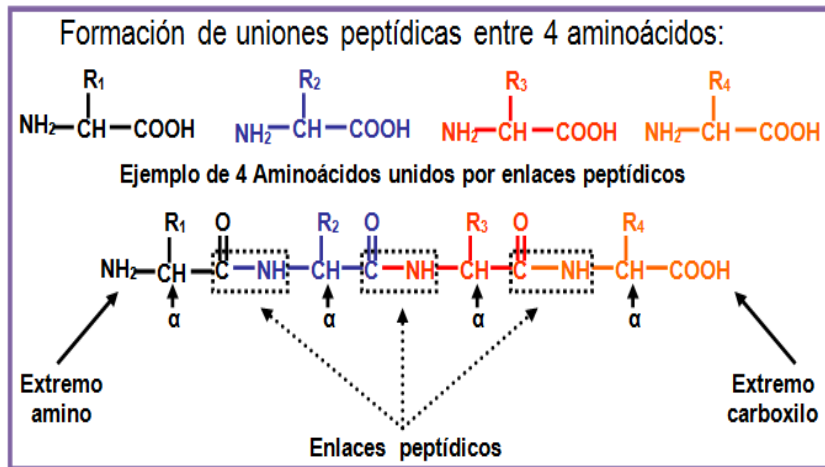


Niveles de estructura de las proteínas

- Primaria
- Secundaria
- Terciaria
- Cuaternaria

Estructura primaria

- Cadena **lineal** de aminoácidos, cadena no ramificada.
- La cadena de aminoácidos tiene **dos extremos**: uno amino, el primero y otro carboxilo, el final.
- Posición específica de cada aminoácido en la cadena: **secuencia específica**.
- Unión covalente aminoácido – aminoácido: **enlace peptídico**.



Estructura secundaria

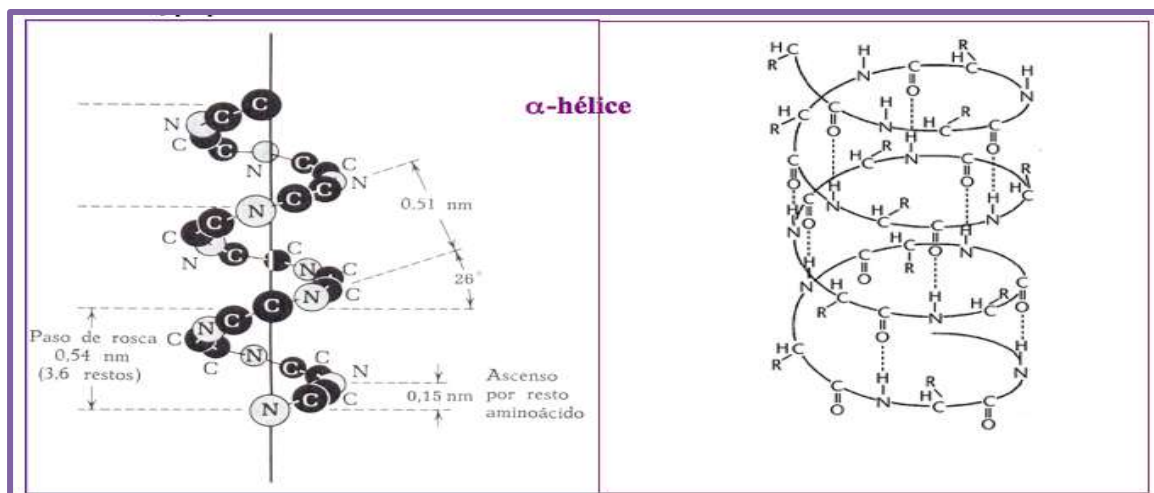
1. Arreglo **periódico y regular**.
2. Promovida y estabilizada por **puentes de H**.
3. La cadena no está “estirada”, sino que adopta **plegamientos locales** con formas específicas y estables (α -hélice, β -plegada, giros o vueltas)

Existen 3 tipos de estructura secundaria:

- ❖ α -hélice
- ❖ β -plegada
- ❖ Giros o vueltas

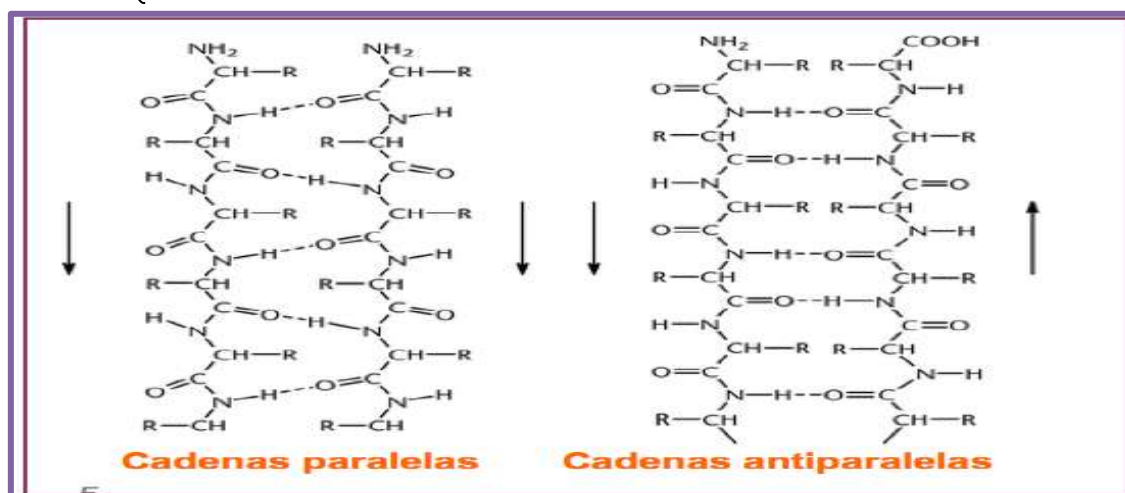
α -hélice

- ❖ Cadena **helicoidal** o en espiral
- ❖ Enrolladas hacia **la derecha**
- ❖ **3.6 aminoácidos** por vuelta (5.4 Å)
- ❖ Los grupos **R** se encuentran hacia **fuera de la hélice**
- ❖ Formación de **puentes de hidrógeno** con periodicidad regular entre el hidrógeno del NH y el oxígeno del C=O de los enlaces peptídicos de aminoácidos no contiguos



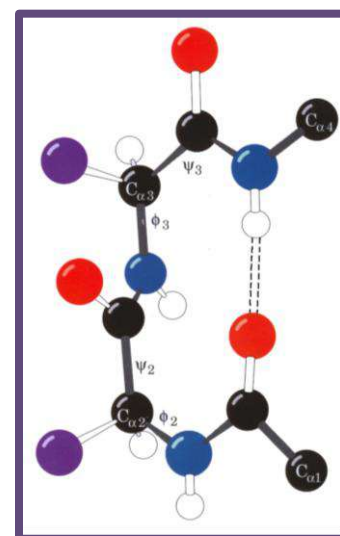
Hoja β , β plegada o lámina β

- ❖ Es una estructura secundaria de las proteínas
- ❖ Tiene una **disposición planar** en el espacio
- ❖ Está **estabilizada por puentes de hidrógeno** entre el grupo amino y carboxilo de los aminoácidos
- ❖ Las cadenas pueden correr en forma **paralela o antiparalela**
- ❖ Los grupos R se encuentran **hacia arriba y hacia abajo del plano**



Vueltas o giros

- ❖ Estructuras secundarias en **forma de U**
- ❖ Estabilizadas por **puentes de H** en sus extremos
- ❖ Formadas por **tres o cuatro residuos**
- ❖ Se localizan en las superficie de las proteínas generalmente
- ❖ Forman un **doblamiento acentuado** de la cadena polipeptídica que la reorienta hacia el interior
- ❖ **Prolina favorece** las vueltas o giros, así como glicina
- ❖ Sin estas vueltas, las proteínas serían largas cadenas de aminoácidos extendidas (aunque con α -hélices o β -plegadas), y no serían estructuras compactas



Estructura terciaria

- 1) Es el **plegamiento general** que adopta la cadena polipeptídica (incluyendo sus estructuras 1ª y 2ª) en el espacio.
- 2) Es la forma con la que hace su actividad biológica (**estructura nativa**).
- 3) Está dada por la manifestación de las interacciones entre los grupos R de los aminoácidos:
 - a) **Interacciones hidrofóbicas.**
 - b) **Interacciones electrostáticas.**
 - c) **Puentes de hidrógeno.**

d) Puentes disulfuro.

- 4) Es una consecuencia de la estructura primaria y es por tanto, **específica**.
- 5) Es **estable, pero dinámica**, dado que puede cambiar la posición en el espacio de los átomos de los aminoácidos que la conforman, con ligeros movimientos reversibles.
- 6) Los **grupos polares** tienden a estar en la superficie.
- 7) Los **grupos hidrofóbicos** tienden a mantenerse internamente.
- 8) Es muy **compacta**.

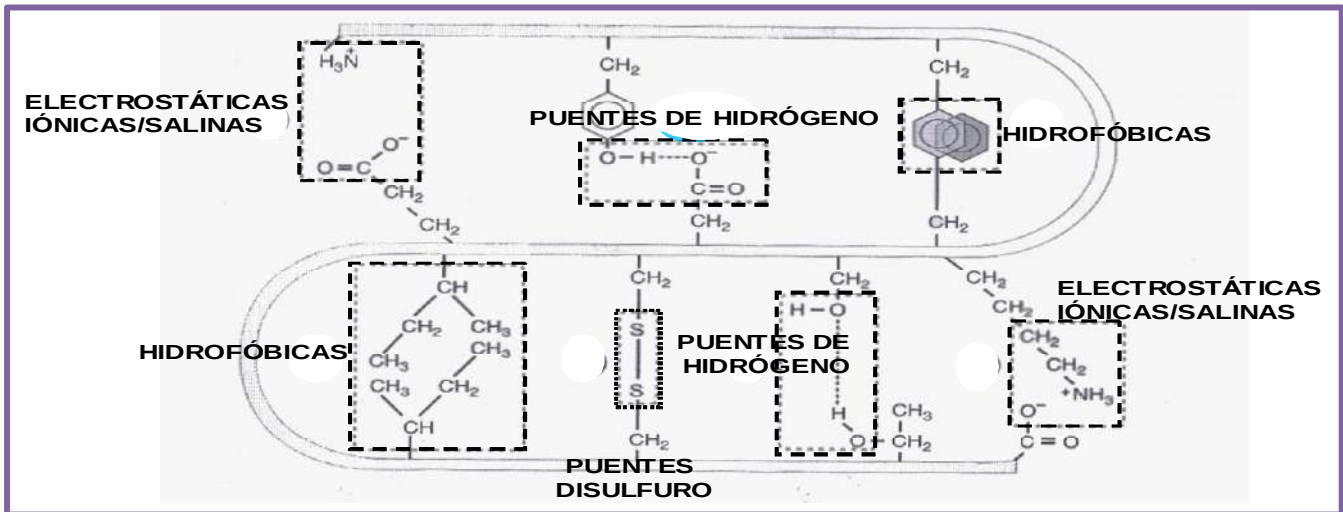


Ilustración de una proteína plegada en su forma nativa y en la que se puede apreciar una sola cadena polipeptídica, por lo cual esta proteína no tiene estructura cuaternaria. También se notan 8 α -hélices y varios giros o vueltas (estructuras secundarias). Se puede notar un grupo prostético, que es un grupo hemo con una geometría planar.

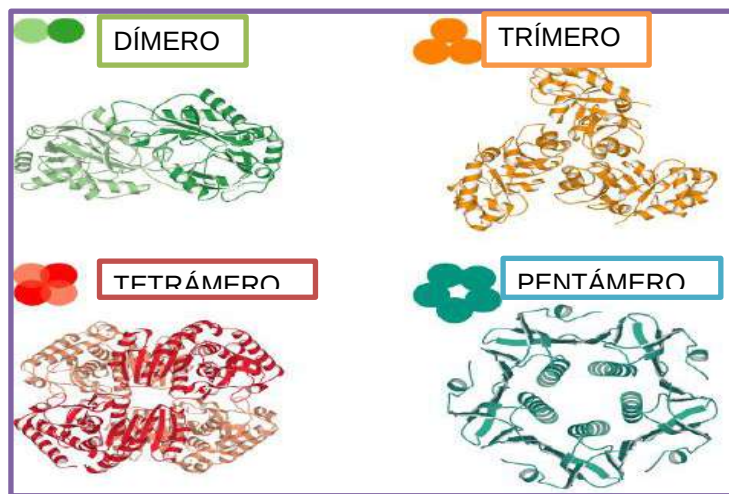


Estructura cuaternaria

Es la estructura que se forma cuando **dos o más polipéptidos se unen entre sí** para formar una proteína con una función biológica.

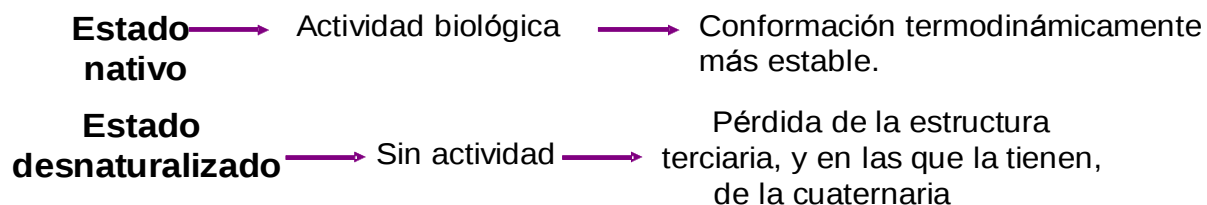
1. Los polipéptidos que forman una proteína se llaman **subunidades u oligómeros**. Éstos pueden ser idénticos o diferentes.
2. Las **interacciones** que unen a los oligómeros pueden ser hidrofóbicas, puentes de hidrógeno, iónicas y a veces enlaces S – S.
3. Si los monómeros que forman un dímero son iguales, se forma un **homodímero**, por ejemplo y si son diferentes, se forma un **heterodímero**.

4. Puede haber proteínas diméricas, triméricas, tetraméricas, etc., que están formadas por dímeros, trímeros, tetrámeros, etc.
5. Las proteínas con estructura cuaternaria pueden ser: **globulares** (se pliegan en forma esférica) o **fibrosa** (largos filamentos de proteínas) aunque también las proteínas con sólo estructura terciaria pueden serlo.



Desnaturalización.

Es la **pérdida de la estructura nativa** de una proteína y por tanto de su funcionalidad.



Los **agentes desnaturalizantes** más usados en el análisis de proteínas son:

- ❖ pH
- ❖ Temperatura
- ❖ Solventes
- ❖ Altas fuerzas iónicas
- ❖ Detergentes
- ❖ Agentes reductores de grupos S-S, como el β -mercapto etanol

Todos ellos perturban las estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas, pero nunca alteran la estructura primaria, ya que estos agentes sólo rompen interacciones no-covalentes (excepto los agentes reductores de S-S como el β -mercapto etanol).

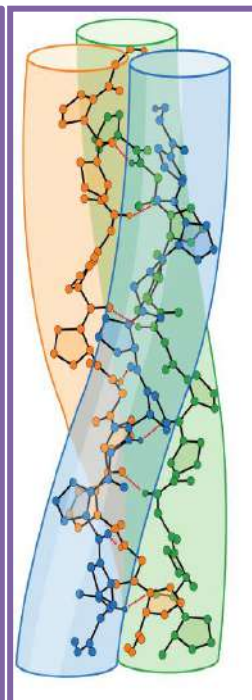
1.3 Funciones de las proteínas. Colágena, mioglobina, hemoglobina: Relación estructura-función. Enzimas: Clases de reacciones, sitio activo, catálisis, cinética, energética y regulación

Funciones de las proteínas. Ejemplos:

A. Función estructural.- Proteínas fibrosas

- ❖ Moléculas largas (forman asociaciones de fibras alargadas).
- ❖ Gran cantidad de estructura secundaria.
- ❖ Función celular estructural.
- ❖ Tienen gran fuerza de tensión.
- ❖ Ejemplos: α queratina, fibroína de la seda, elastina, colágena.

El colágeno se origina por una proteína precursora (monómero) llamada tropocolágeno que mide alrededor de 300 nanómetros de largo y 1,4 nm de diámetro. El tropocolágeno está formado por tres cadenas polipeptídicas llamadas cadenas alfa (no hélices alfa). Cada cadena á esta constituida por un polipéptido, formado por una repetición en tándem de tres aminoácidos siendo muy ricas en prolina o hidroxiprolina y glicina, las cuales son fundamentales en la formación de la superhélice. La hidroxiprolina constituye alrededor de un 10 a 12 % de todos los residuos aminoacídicos del colágeno, dependiendo dicho porcentaje del tipo de colágeno. Gracias a su estructura anular rígida, la prolina estabiliza la conformación helicoidal en cada una de sus cadenas á; La glicina, sin embargo, se sitúa ocupando un lugar cada tres residuos localizándose a lo largo de la región central, debido sin duda a su pequeño tamaño, y favoreciendo al denso empaquetamiento de las tres cadenas á, de configuración levógira, necesario para la formación de la superhélice de colágeno. Las tres cadenas se enrollan y se fijan mediante enlaces transversales para formar una triple hélice dextrógira. La triple hélice se mantiene unida entre si debido a puentes de hidrógeno, que no afectan a todas las tres cadenas, sino aproximadamente a 2/3 de cada cadena alfa. Además, los tropocolágenos se unen entre si por medio de enlaces entre algunos aminoácidos, llamados "crosslinkings".



B. Función de unión de ligandos.- Mioglobina y Hemoglobina (unen Oxígeno)

El oxígeno tiene una baja solubilidad en agua, y éste tiene que llegar a los tejidos aerobios.

La mioglobina y la hemoglobina de los vertebrados tienen una alta afinidad por el oxígeno.

La mioglobina está en las células musculares y la hemoglobina en los eritrocitos

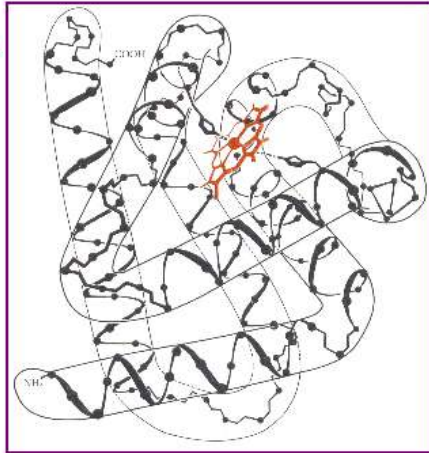
Ambas tienen un **grupo hemo** que es un grupo prostético que está en la proteína, pero que no es de naturaleza proteica y que es un tetrapirrol que en su centro tiene un átomo de Hierro, al cual se une el oxígeno.

La **hemoglobina tiene estructura cuaternaria**, pues tiene 4 subunidades, 2 alfa y 2 beta. Cada una tiene un grupo hemo que une un átomo de oxígeno. Los sitios de unión de los O_2 en los 4 hemos están alejados entre sí. Sin embargo, la unión del primer O_2 facilita la entrada del 2º y la de éste, la del 3º y la de éste, la del 4º, o sea que cooperan entre sí, a

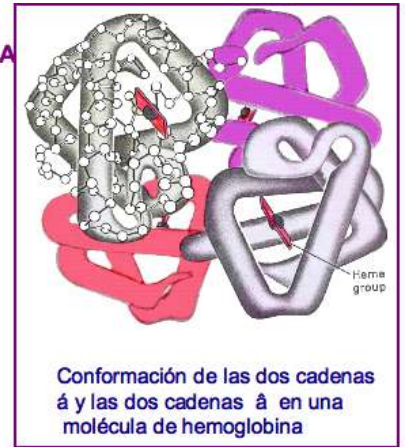
esto se le llama **cooperatividad** de unión del oxígeno y esta característica hace que la hemoglobina sea más eficiente en su función.

Esto se explica porque hay cambios conformacionales que “conectan” a los 4 grupos hemo, a esto se le llama **alosterismo**.

MIOGLOBINA

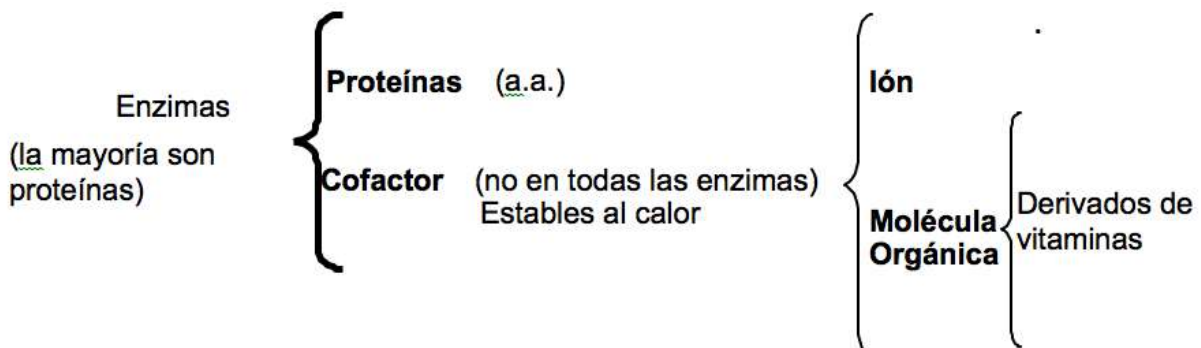


HEMOGLOBINA



C. Función catalítica.- Enzimas

1. Son proteínas que catalizan reacciones químicas con gran **rapidez y especificidad**.
2. Son **regulables**.
3. Son los catalizadores de las reacciones químicas celulares, acelerando reacciones por factores de al menos un millón de veces.

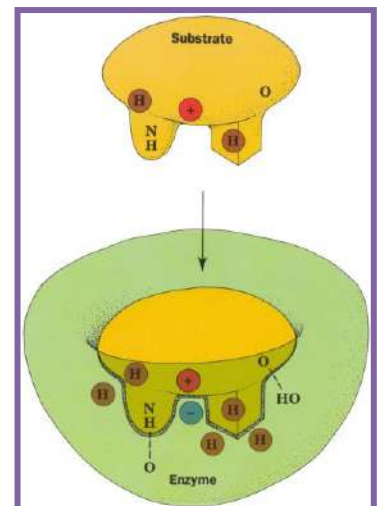


Función de los cofactores: Contribuyen con uno o más grupos químicos funcionales a la catálisis llevada a cabo por la enzima.

1.4 Enzimas: Clases de reacciones, sitio activo, catálisis, cinética, energética y regulación

Características del sitio catalítico

- ❖ Región tridimensional de la proteína
- ❖ Es una **región pequeña** comparada con la magnitud total de la proteína



- ❖ Es una **hendidura** en la estructura de la enzima, localizada más o menos superficialmente en el cuerpo de la enzima
- ❖ Une al **sustrato específicamente**, mediante un reconocimiento estructural complementario
- ❖ Contiene a los **grupos catalíticos** y a los cofactores, si los hay
- ❖ La interacción de éste con el sustrato es **no-covalente**, y es reversible
- ❖ Es hidrofóbico, aunque puede tener a.a. polares y aún cargados.
- ❖ Tiene capacidad de “**orientar**” al sustrato

Cada enzima tiene un sustrato específico, aunque un sustrato puede ser actuado por varias enzimas.

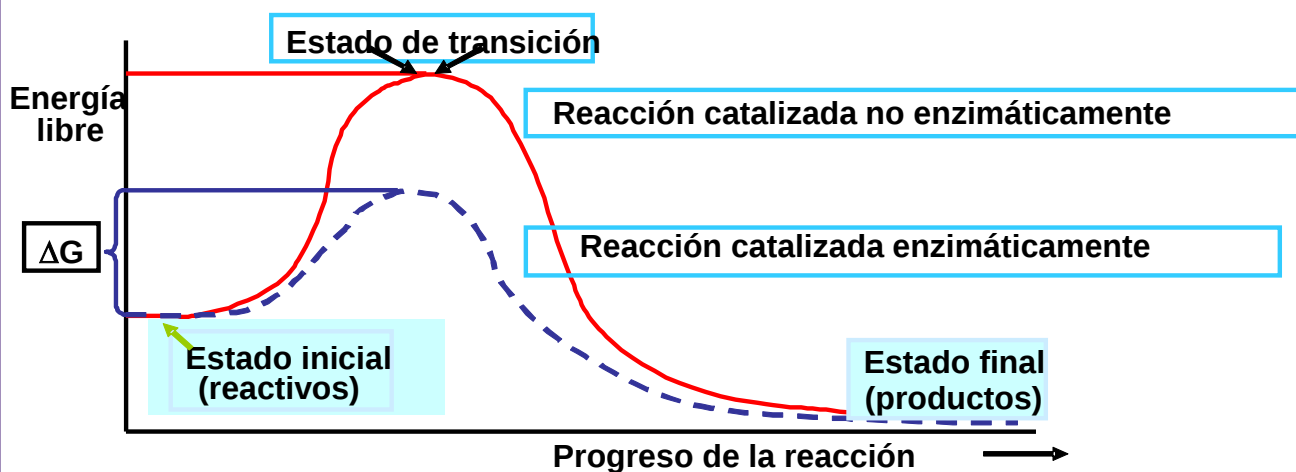
Factores que afectan la actividad enzimática

Estos no son factores fisiológicos siempre, pero los podemos usar en el laboratorio para medir actividades enzimáticas a más altas velocidades o para caracterizarlas. Estos factores son:

- ❖ Temperatura
- ❖ pH
- ❖ fuerza iónica
- ❖ solventes

Energética de las reacciones enzimáticas

Las enzimas facilitan la formación del **estado de transición**, lo cual resulta en una disminución de la energía de activación de la reacción que se ve reflejado en un aumento de velocidad de la misma.



Estado de transición. Una situación en la que hay alta probabilidad de que las moléculas de enzima o catalizadores puedan formar o romper enlaces del sustrato para formar el producto.

Colisiones efectivas entre moléculas específicas y orientadas

[moléculas en edo. de transición]

~

Velocidad de la reacción

Cinética enzimática

La cinética enzimática estudia la **velocidad de las reacciones enzimáticas** y los factores que la afectan.

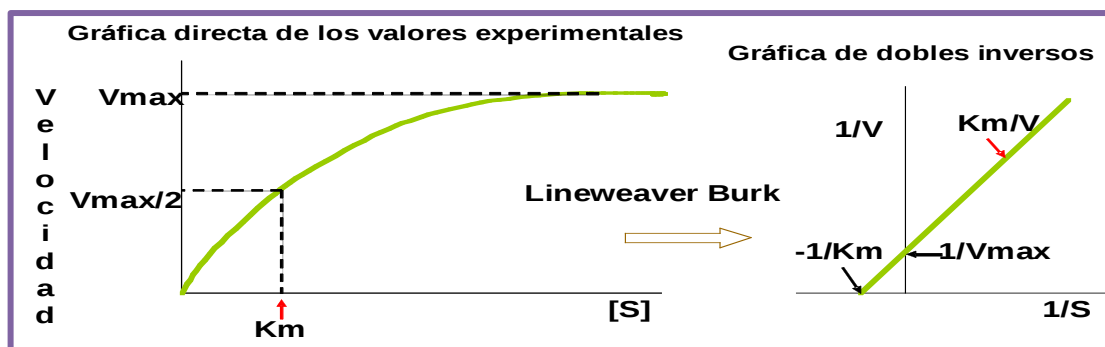
Las enzimas tienen **constantes cinéticas** que son parámetros que no varían en condiciones constantes como de T. Estas constantes son la **Km**, la **Vmax**, la **Kcat** y las constantes de inhibición de compuestos.

La **Km** es la concentración de sustrato a la cual la enzima alcanza la mitad de su velocidad máxima. Es una forma de estimar la afinidad de la enzima por su sustrato.

La **Vmax** es la velocidad que la enzima alcanza a concentraciones saturantes de sustrato.

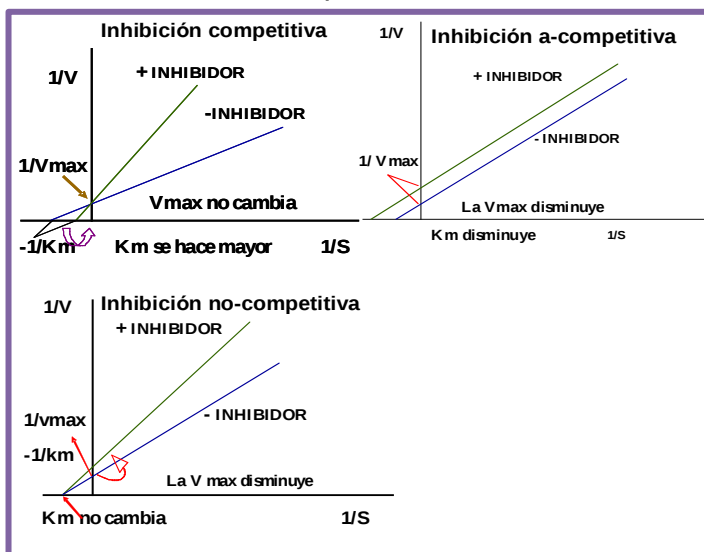
La **kcat** es el número de recambio y equivale al número de ciclos catalíticos por sitio activo por segundo.

Un gran número de enzimas tiene una **cinética Michaeliana** que da una gráfica hiperbólica al graficar velocidad de reacción vs concentración de sustrato, la cual puede convertirse a una forma lineal, graficando los dobles inversos de los valores de velocidad y sustrato.



Inhibición enzimática

Las enzimas pueden ser inhibidas por compuestos celulares o por compuestos exógenos como fármacos o toxinas que pueden ser irreversibles o reversibles. El **tipo de inhibidor** puede identificarse de acuerdo a los cambios en los valores de Km o Vmax, cuando se grafica la velocidad de la reacción en presencia o ausencia de inhibidor vs concentración de sustrato:



Catálisis enzimática

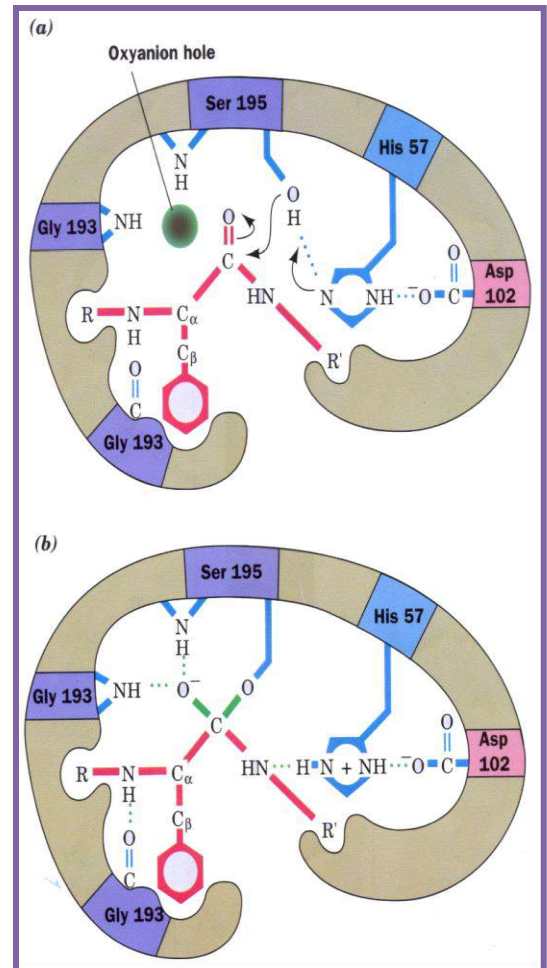
Proteasas de serina

Son enzimas que rompen enlaces peptídicos en sitios específicos de la secuencia de aminoácidos de sus sustratos (que son otras proteínas). Las proteasas de serina tienen prácticamente el mismo mecanismo catalítico y se llaman así porque contienen una serina en el sitio catalítico que participa en el mecanismo de rompimiento del enlace peptídico.

Además, participan otros aminoácidos que forman la **tríada catalítica**: Ser, Asp, His. Tres ejemplos de proteasas de serina son:

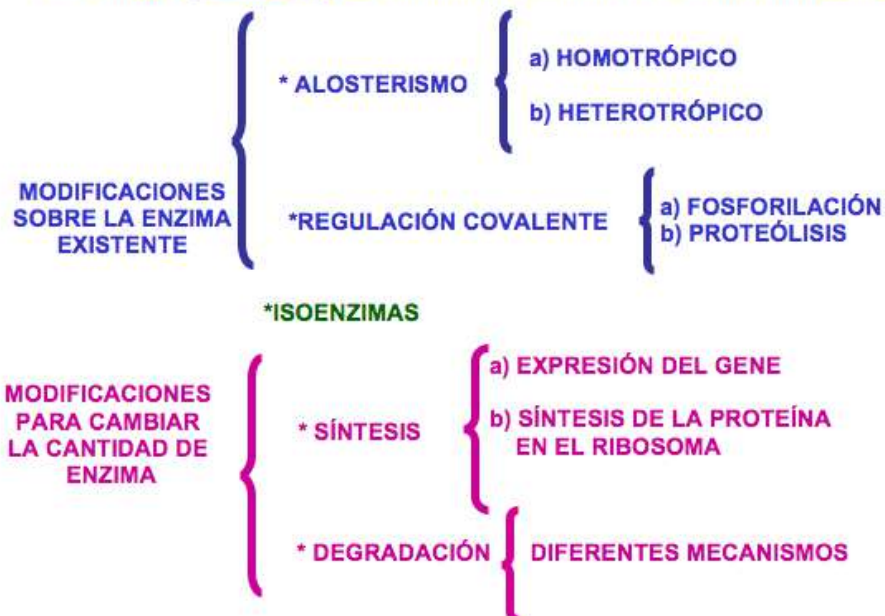
- ❖ Tripsina rompe después de una Arginina o Lisina
- ❖ Quimotripsina rompe después de un aminoácido con R hidrofóbico
- ❖ Subtilisina rompe después de un aminoácido con un R pequeño no polar

En la Figura se presenta el **sitio catalítico** de la Quimiotripsina con la tríada catalítica y otros aminoácidos importantes en la catálisis. Se indica la formación de un estado de transición que es uno de los pasos dentro del ciclo catalítico.



REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Mecanismos fisiológicos para aumentar o disminuir la actividad enzimática

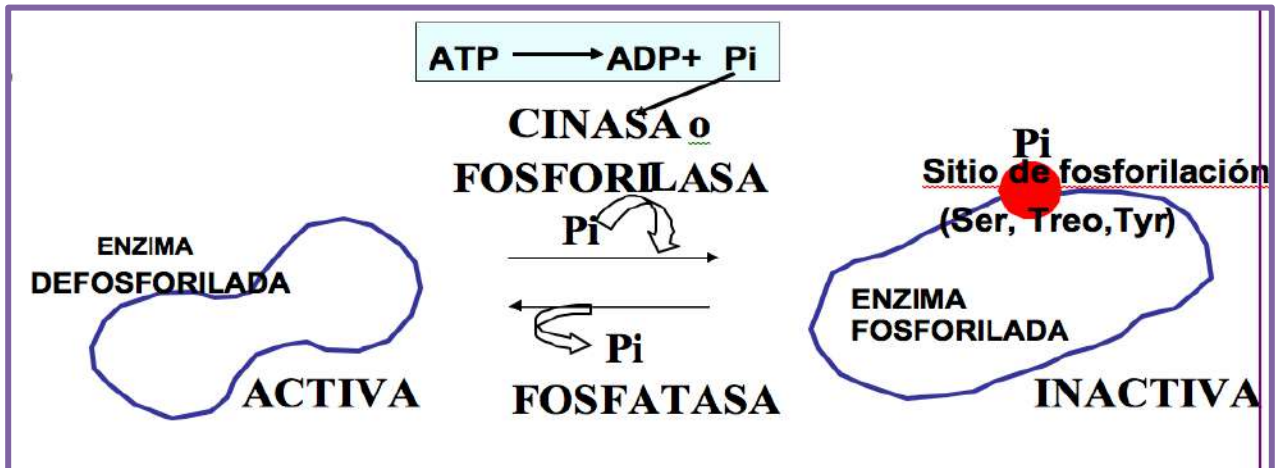


Ejemplos de formas de regulación de la actividad de las enzimas

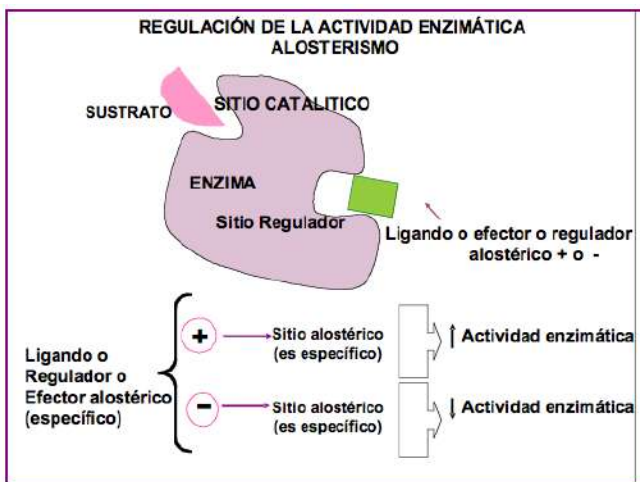
Regulación por modificación covalente: fosforilación y alosterismo

La actividad de la enzima se regula, ya sea positiva o negativamente por la adición o sustracción covalente de un grupo químico o de una parte de la molécula de la enzima.

a) Fosforilación (regulación reversible):



b) Alosterismo. También es una forma de regulación reversible:



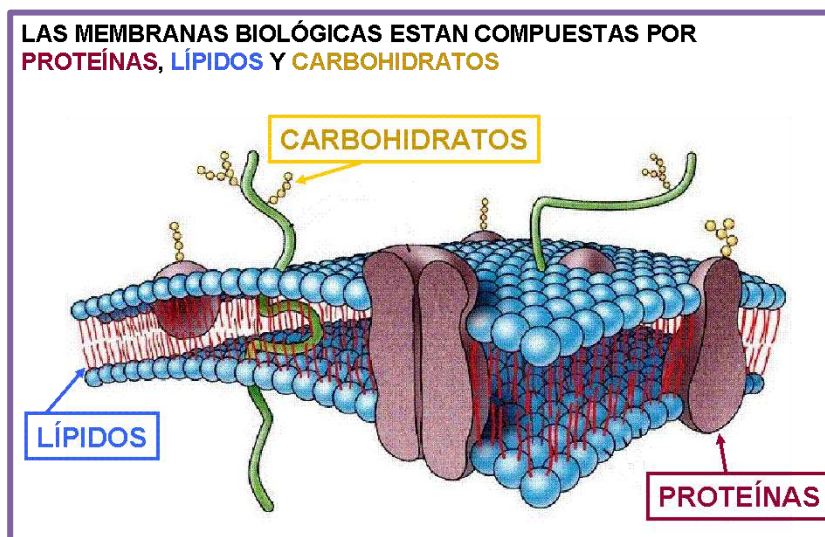
2. Estructura y Función de Membranas

Funciones

Las células procariontes y eucariontes están **delimitadas** por una membrana lipídica que actúa como una barrera de permeabilidad selectiva a solutos. En los procariontes esta estructura sólo actúa como una **barrera física** entre la región externa e interna de la célula, en cambio en las células eucariontes las membranas son responsables de la compartimentalización interna de procesos fisiológicos específicos (ejemplo: Ciclo de Krebs y Fosforilación Oxidativa que se realizan en la mitocondria). **Son relevantes para la comunicación inter e intracelular, organizan secuencias complejas de reacciones y son de gran importancia por alojar sistemas proteicos involucrados en la formación de la energía.**

Composición de las membranas biológicas

Aunque las membranas biológicas despliegan diferentes funciones, todas tienen una **estructura común** basada en una **bicapa de moléculas lipídicas** (~3-5 nm de grosor total), con **proteínas** unidas a ella por interacciones no covalentes. La diversidad molecular de los lípidos y proteínas le dan a la membrana ciertas características fisicoquímicas que determinan su funcionalidad. Hay **carbohidratos** unidos covalentemente a las regiones polares de los lípidos y proteínas membranales.

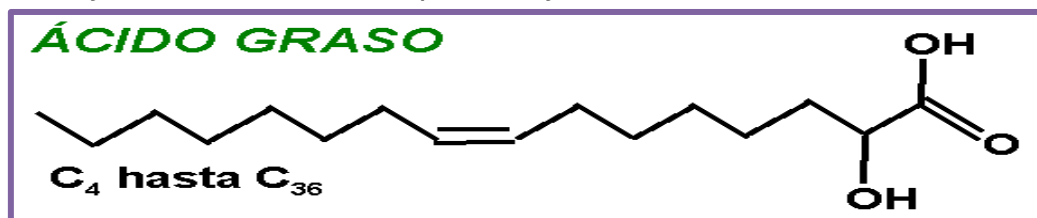


Los lípidos que conforman la mayoría de las membranas celulares son de tres tipos: **glicerolípidos, esfingolípidos y esteroides**. Los glicerolípidos y los esfingolípidos tienen en común la presencia de ácidos grasos en su estructura.

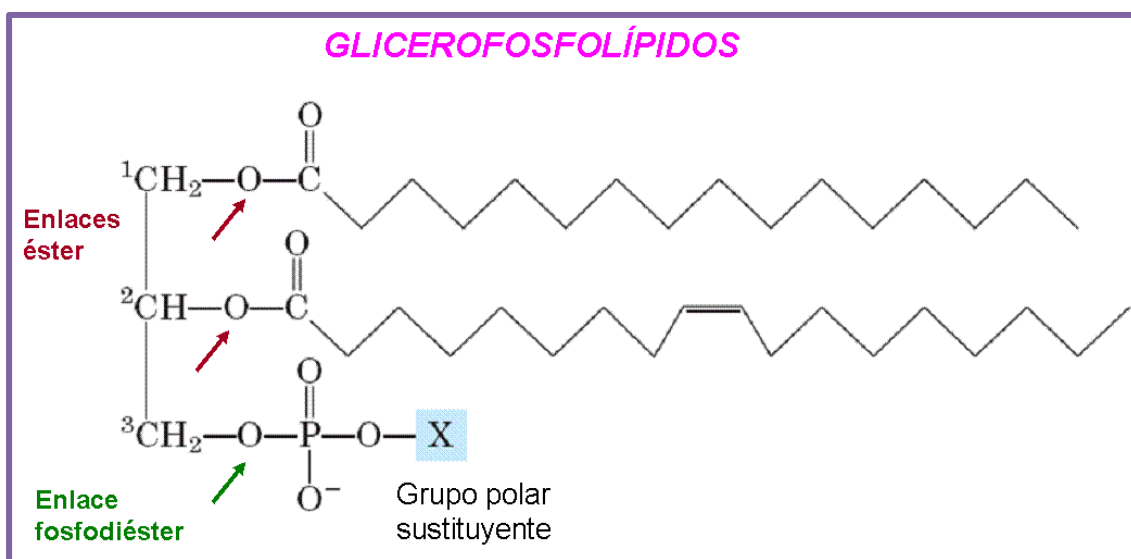
Todos los lípidos membranales tienen el mismo diseño estructural: una cabeza polar o hidrofílica y dos colas apolares o hidrofóbicas. Se dice por tanto que son **moléculas anfipáticas**. Gracias a que esta es una característica común a todos los lípidos

membranales, ellos pueden asociarse de manera espontánea al ser excluidos de las fases acuosas presentes en las células y los tejidos.

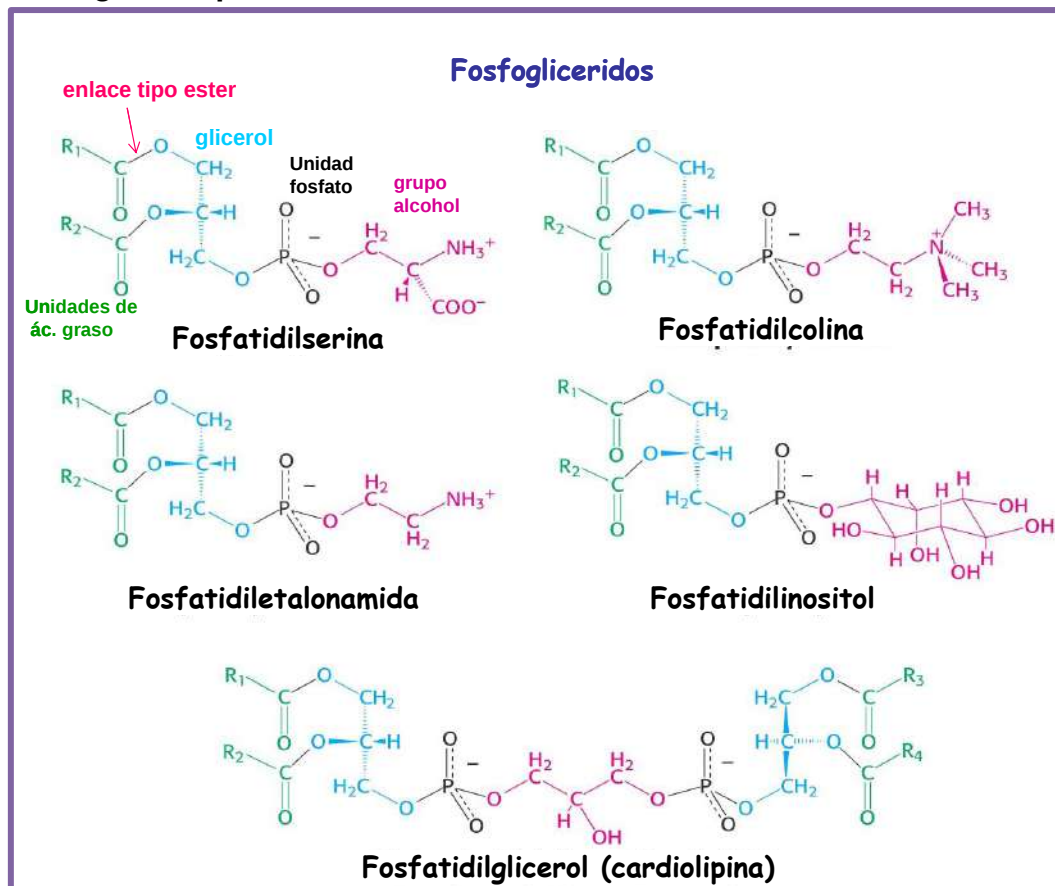
Ácidos grasos.- Son ácidos carboxílicos con cadenas hidrocarbonadas y pueden presentar diferencias en el número de átomos de carbono (longitud), en el número y tipo de sustituyentes, así como en la posición y número de insaturaciones.



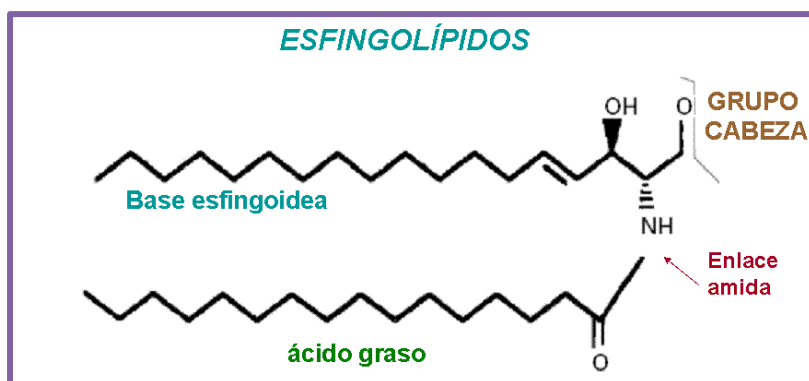
Glicerolípidos.- Su esqueleto básico es el **glicerol**. Son lípidos en los que **dos ácidos grasos** están unidos por enlaces éster al primer y segundo carbonos del glicerol y un grupo polar o cabeza que es **un alcohol fosforilado** unido por un enlace fosfodiéster al tercer carbono. Hay una gran diversidad en los tres componentes de cada molécula de glicerolípidos: los dos ácidos grasos y la cabeza polar, lo cual origina muchas combinaciones diferentes. La parte polar puede tener **carga eléctrica** debida a los oxígenos del fosfato y al alcohol.

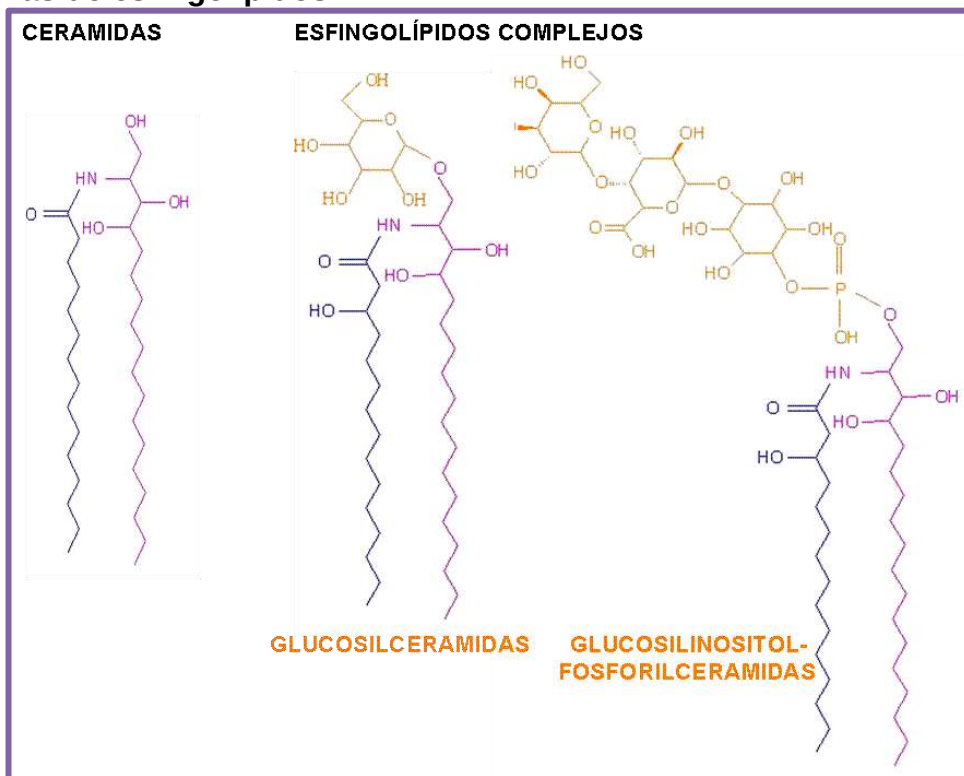


Estructuras de glicerolípidos

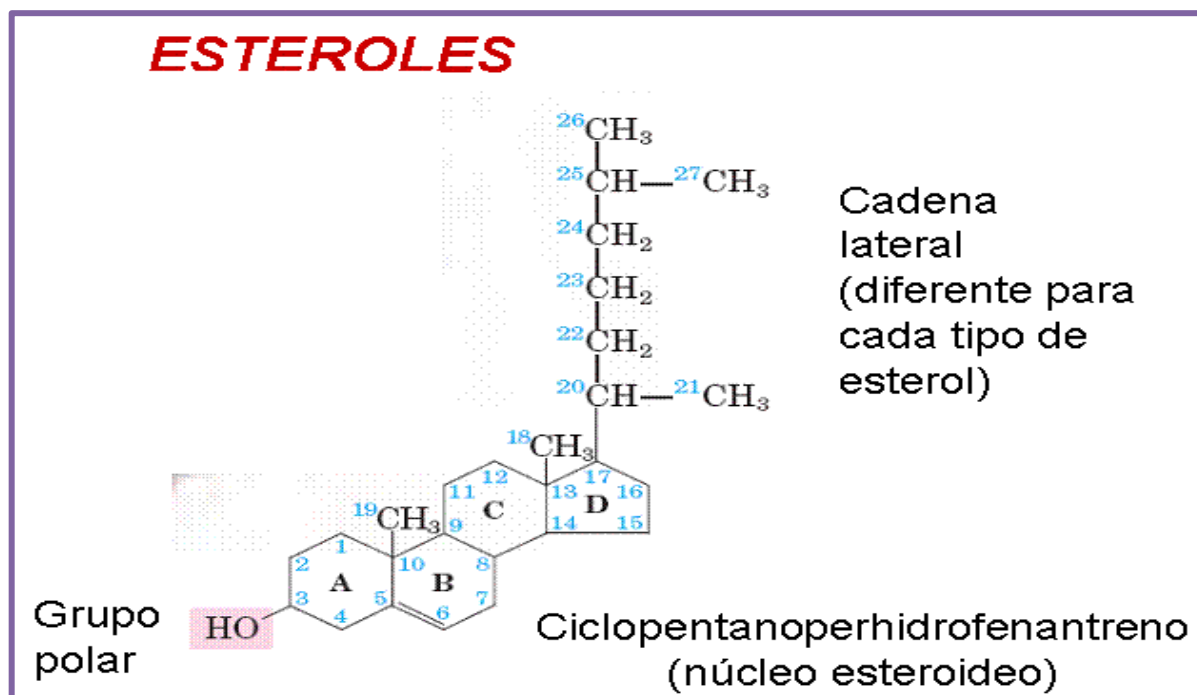


Esfingolípidos.-Su esqueleto básico es la **esfingosina**. Son lípidos en los que **un ácido graso** está unido por un enlace amida a una **base de cadena larga o esfingosina** (base esfingoidea) y un grupo polar o cabeza que puede ser **un azúcar o un azúcar fosforilado** está unido al primer carbono de la base esfingoidea. También puede haber muchas combinaciones de los tres componentes.



Estructuras de esfingolípidos

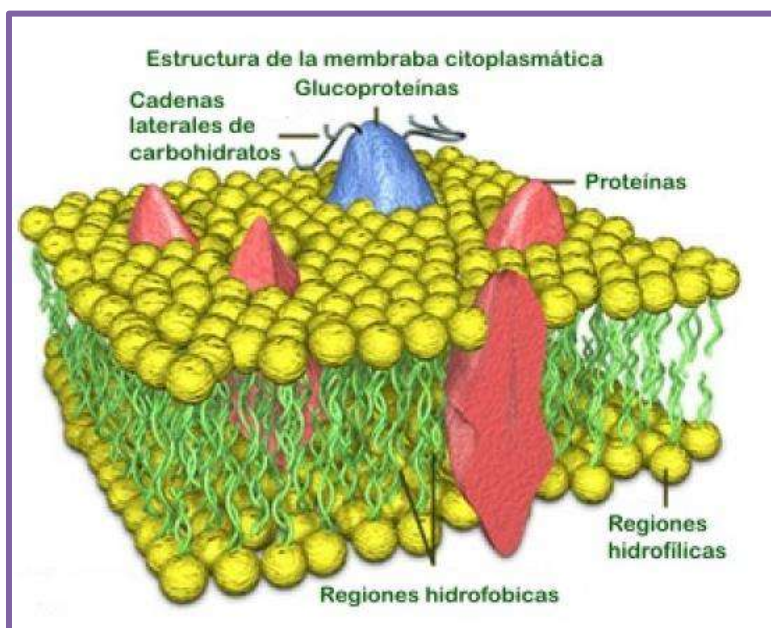
Esteroles.-Están formados por un núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno, una cadena lateral y un grupo polar que es un hidroxilo en la posición 3.



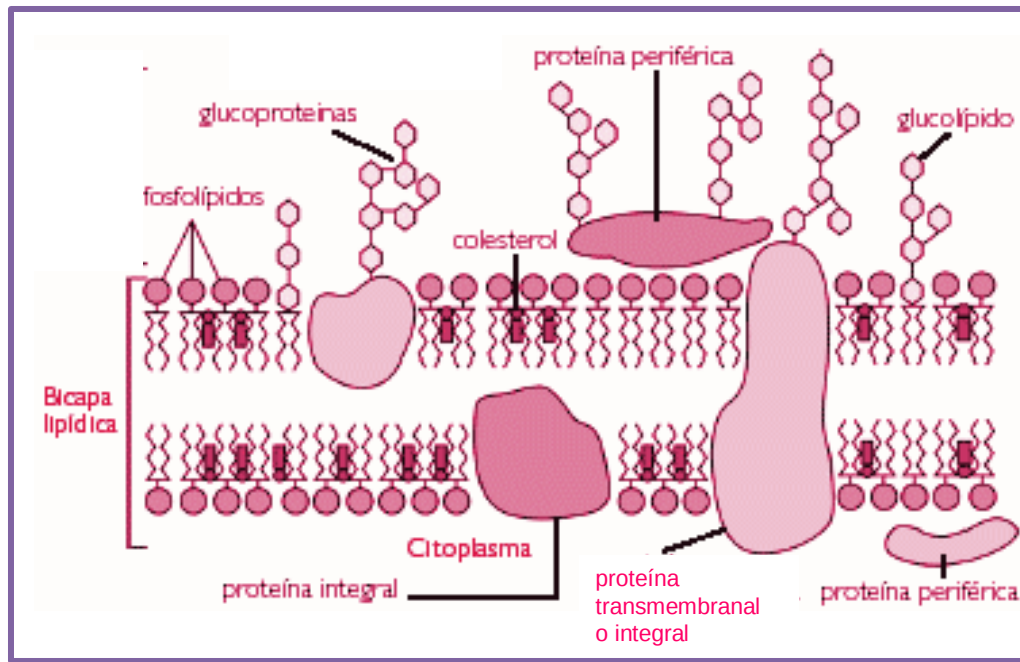
Lípido	Esqueleto de unión	Grupos de la parte polar	Grupos de la parte <u>no</u> polar	Propiedades a la membrana
Glicerofosfolípidos:	Glicerol	1 fosfato	2 ac. grasos	Favorece la formación de la bicapa lipídica
Esfingolípidos:	Base esfingoidea	1carbohidrato (glucosa, galactosa) Cadena ramificada de carbohidratos	1 ac. Graso	Favorece la formación de la bicapa lipídica
Esteroles (Colesterol)	Núcleo esteroideo	1 Hidroxilo	Núcleo esteroideo y cadena lateral	Da rigidez a la membrana

2.1 Modelo del mosaico fluido de las membranas biológicas. Estructura y propiedades de la bicapa lipídica

La estructura membranal consiste de una **doble capa lipídica o bicapa** a la que se asocian **proteínas** en diversos grados. Cada monocapa es diferente a la contrapuesta en que las proporciones de lípidos son diferentes y las proteínas asociadas a cada monocapa son diferentes. Se dice que las dos monocapas son **asimétricas**.



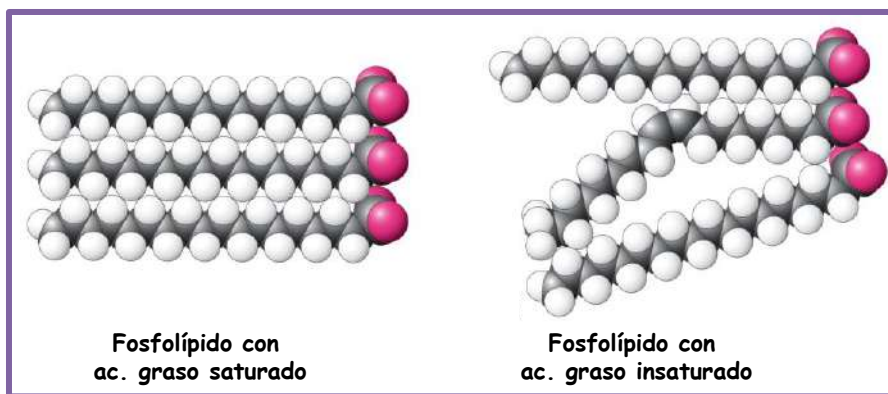
La **propiedad anfipática** de los lípidos membranales favorece la formación de la bicapa lipídica. Los **grupos hidrofóbicos** están **orientados hacia el centro de la bicapa** lipídica y los **grupos hidrofílicos** hacia las **partes externas**. Las **proteínas** se integran a la **bicapa lipídica** dependiendo de sus propiedades de hidrofobicidad. Los carbohidratos se unen covalentemente a las partes polares de lípidos y proteínas.



Las proteínas que penetran en la región hidrofóbica de la bicapa de la membrana celular son conocidas como **proteínas integrales** (o intrínsecas). Éstas pueden atravesar una o las dos monocapas (las últimas son **proteínas transmembranales**) gracias a que poseen en su estructura varias regiones de α hélices de aproximadamente 20 aminoácidos o bien de β -plegadas, las cuales tienen grupos R hidrofóbicos en su gran mayoría. A estas regiones se les conoce como regiones transmembranales. Las proteínas que sólo tienen contacto con la superficie membranar (que es polar) son denominadas **proteínas periféricas** (extrínsecas) son hidrofílicas en su superficie y por ello se asocian a las membranas a través de interacciones electrostáticas y por puentes de hidrógeno, en particular se unen a proteínas integrales o a la parte polar de los lípidos. Este arreglo espacial de lípidos y proteínas es conocido como el **modelo del mosaico fluido**, propuesto por Singer y Nicolson en 1972.

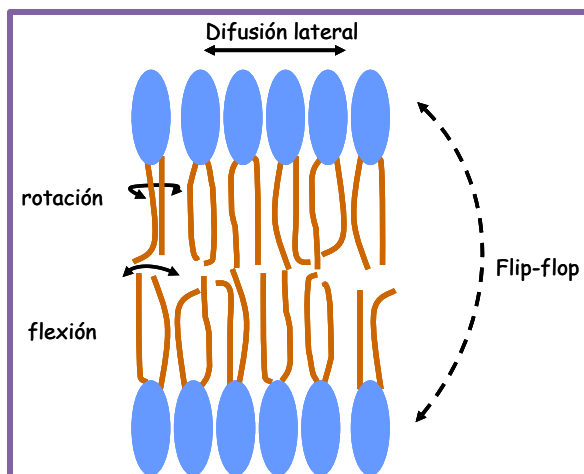
Fluidez membranar

Los ácidos grasos que están presentes en las membranas pueden ser saturados e insaturados. Las **insaturaciones** por ser arreglos planares y rígidos permiten desorientación en el acomodo de la cadena del ácido graso, generando **desorden** y espacios vacíos en la región de la membrana, favoreciendo así la **fluidez** membranar, ya que permite el movimiento de otras moléculas. La situación contraria sucede con los ácidos grasos **saturados**, los cuales compactan más dando **rigidez** la membrana.



Movimiento de lípidos membranales

Los lípidos presentan varios tipos de movimiento lo que le da dinamismo a la membrana. Estos movimientos pueden ser rápidos (difusión lateral, rotación y flexión) o lentos (flip-flop).



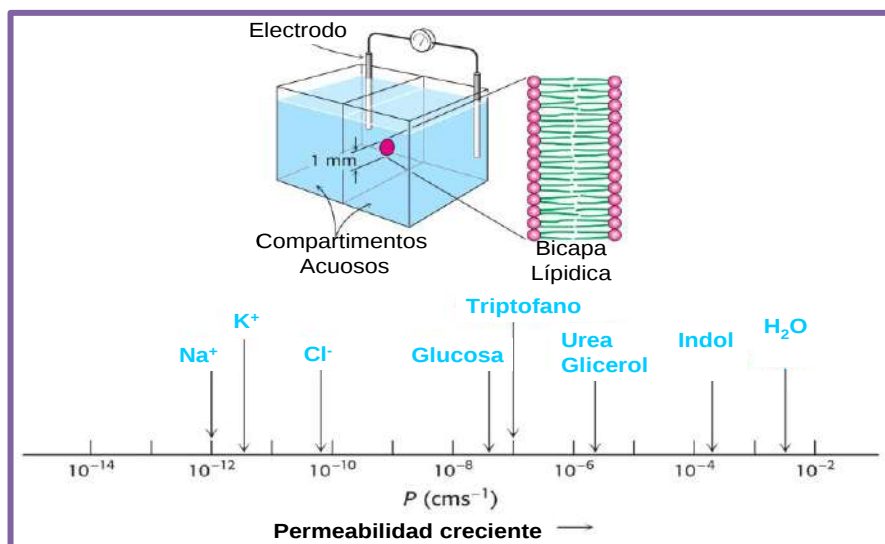
2.2 Termodinámica, cinética y mecanismos del transporte transmembranal

Transporte transmembranal. Una función de las membranas

La permeabilidad de las bicapas lipídicas a moléculas grandes y polares es muy limitada,

por lo que el paso de estas moléculas está facilitado por proteínas integrales. Al paso de moléculas a través de la membrana sin la intervención de proteínas transportadoras se le conoce como **difusión simple**.

Las proteínas presentes en la membrana tienen diversas funciones, entre ellas permitir el paso de iones y otros sustratos a



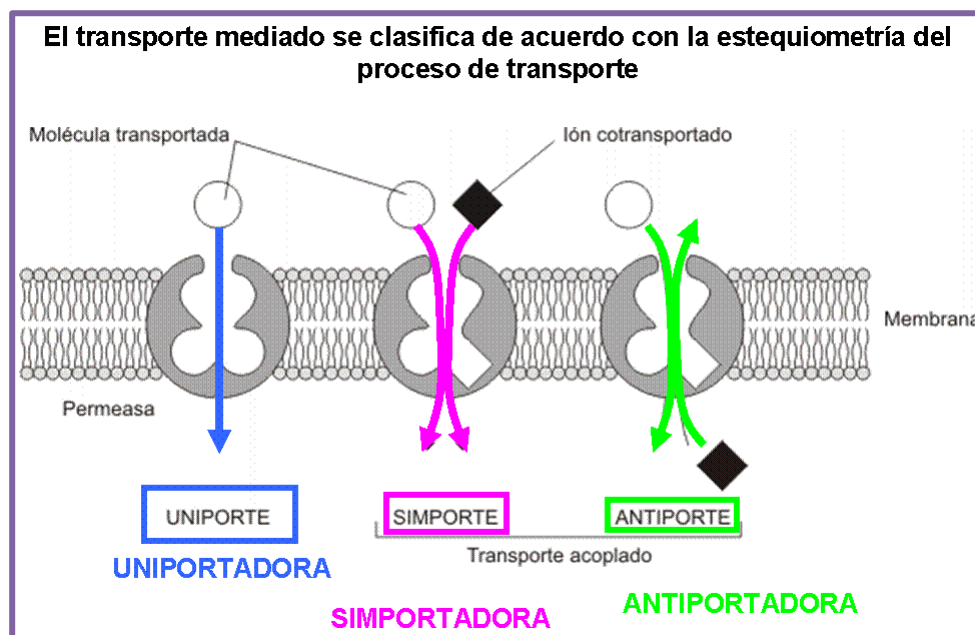
través de la membrana de forma controlada y selectiva.

Clasificación del transporte transmembranal de solutos

Hay una gran variedad de proteínas que mueven sustratos a través de la membrana, en general las podemos dividir en tres tipos:

- a) Canales
- b) Transportadores
- c) Bombas

Estas proteínas se clasifican dependiendo de su gasto energético, velocidad y dirección del transporte y si generan o utilizan un cambio en el potencial de membrana.



Termodinámica del transporte transmembranal de solutos

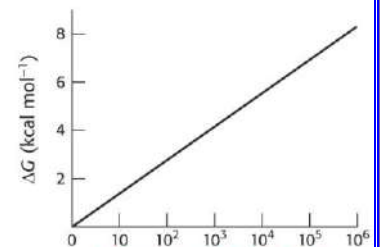
El movimiento de un ión o molécula a través de la membrana depende su naturaleza química:

Moléculas sin carga.-Su movimiento depende de su gradiente de concentración (gradiente químico).

Moléculas con carga.-Su movimiento depende tanto de su **gradiente de concentración** como de su **gradiente eléctrico** (potencial de membrana) por tanto, depende de su **gradiente electroquímico**.

Molécula sin carga

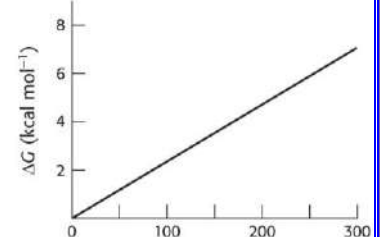
$$\Delta G = 2.303RT \log \frac{[C_2]}{[C_1]}$$



Relación de concentración C_2/C_1

Molécula con carga

$$\Delta G = 2.303RT \log \frac{[C_2]}{[C_1]} + ZF \Delta V$$



Potencial de membrana (mV)

A su vez, el movimiento de una molécula a través de proteínas membranales puede requerir un gasto de energía o no, lo cual dependerá de la concentración de la molécula a transportar en cada una de las regiones separadas por la membrana. En el caso de las moléculas que pasan de una zona de alta concentración a otra de baja concentración, al transporte se le conoce como **difusión facilitada o transporte pasivo** y no requiere de energía. Las moléculas que se mueven en contra de su gradiente de concentración y carga requieren de energía; a este tipo de transporte se le conoce como **transporte activo**. Como se observa en las ecuaciones anteriores, la energía libre necesaria para mover una molécula es directamente proporcional a la relación de la concentración de la molécula entre las dos regiones que separa la membrana y en el caso de moléculas ionizadas, también se considera el tipo de carga y el diferencial del potencial de membrana.

Características generales de los canales iónicos

Transportan a los solutos por **difusión** (en favor de su gradiente de concentración). Su **velocidad** de transportar un ión es mayor que la de un transportador. Pueden tener una o varias subunidades proteicas, una de ellas por donde pasa la molécula ionizada, es conocida como poro del canal, las otras subunidades por lo general regulan la actividad del mismo. Son bastante , pero no absolutamente específicos para el ión que transportan. Tienen dos estados: **abiertos o cerrados**. Ambos estados pueden estar regulados por la unión de **ligandos** o por el **voltaje** transmembranal. Los estados abiertos del canal generalmente se convierten espontáneamente a un estado cerrado. Todos generan una **corriente iónica**, por tanto, pueden cambiar el **potencial de membrana**.

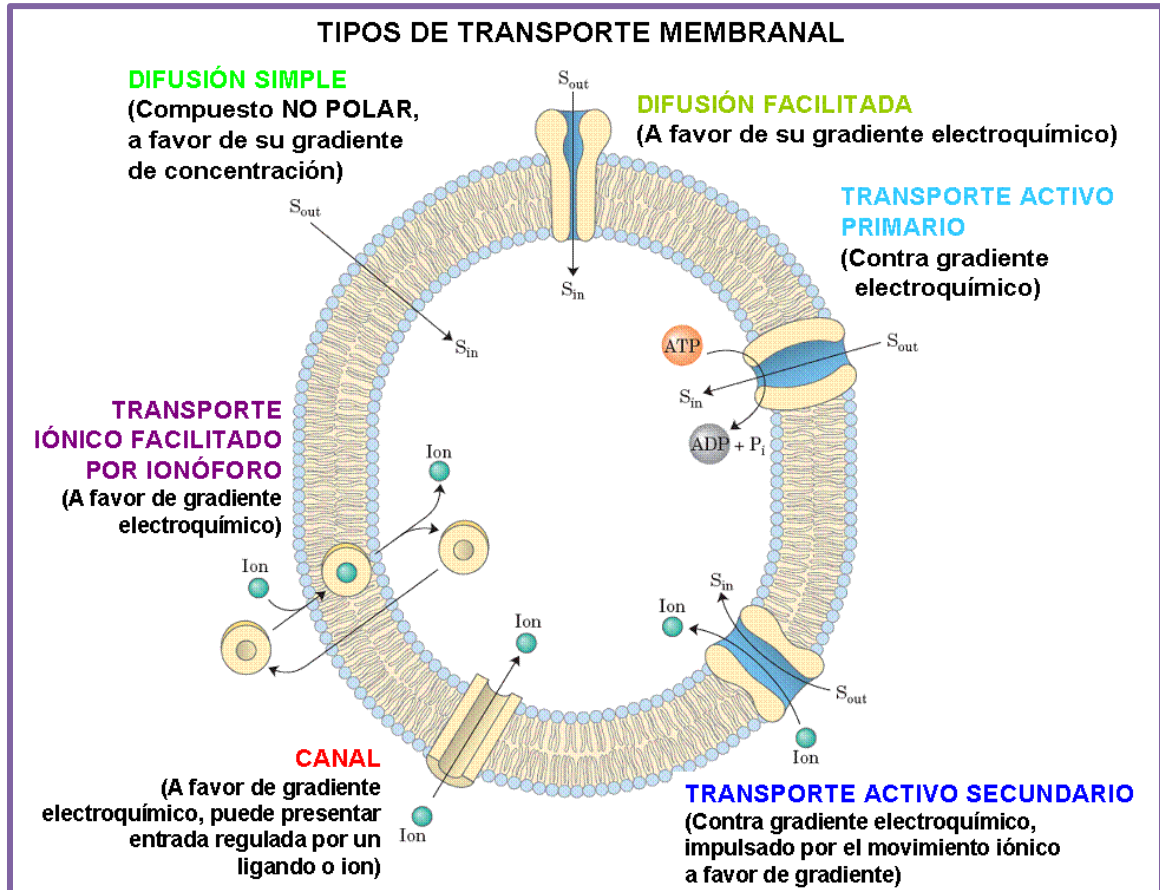
Características generales de las bombas y los acarreadores

❖ **Transportadores primarios o bombas o bombas primarias.**-Estas son **proteínas transmembranales** con una o varias subunidades. La proteína realiza simultánea y acoplada dos funciones: **hidroliza ATP y transporta un ión o una molécula orgánica**. Este transporte es llevado a cabo **en contra del gradiente** de concentración del ión o soluto, por lo cual requiere de energía, misma que es aportada por la hidrólisis de ATP, la cual es una **reacción exergónica**. Las bombas tienen una **velocidad** de transporte menor que la de los acarreadores y los canales pero las especies que transportan son muy específicas.

❖ **Transportadores secundarios.**- Utilizan el gradiente de concentración y/o eléctrico generado por los **transportadores primarios** para mover a las moléculas. Son proteínas que **acoplan** el movimiento de una molécula en **contra de su gradiente** de concentración, al de otra molécula que mueven en **favor de su gradiente** de concentración. De esta manera, el transporte de la primera es costado energéticamente por el de la segunda. El gradiente de concentración favorable al transporte de la molécula es formado por las bombas primarias. Son proteínas transmembranales muy **específicas** para las especies que transportan y su **velocidad es intermedia** entre la de los acarreadores y la de las bombas.

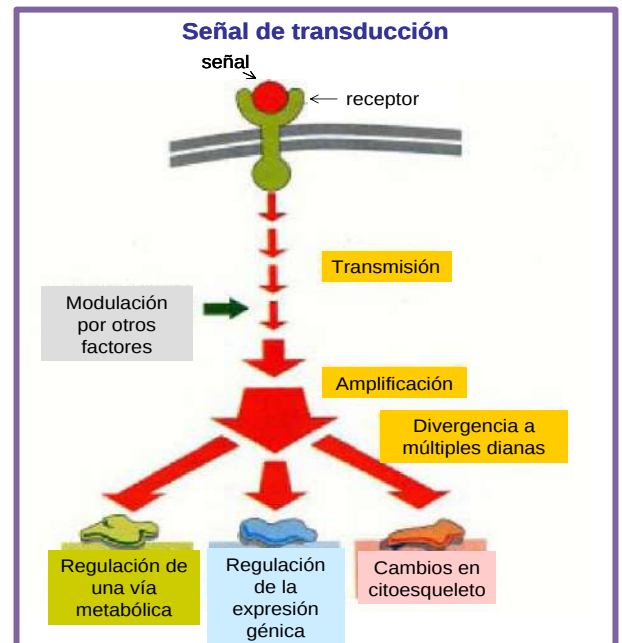
Clasificación del transporte según la carga eléctrica generada

- ❖ **Transporte electroneutro.**-El balance neto de las cargas de las moléculas ionizadas transportadas es cero.
- ❖ **Transporte electrogénico.**-El balance neto de las cargas de las moléculas ionizadas transportadas es mayor o menor de cero.



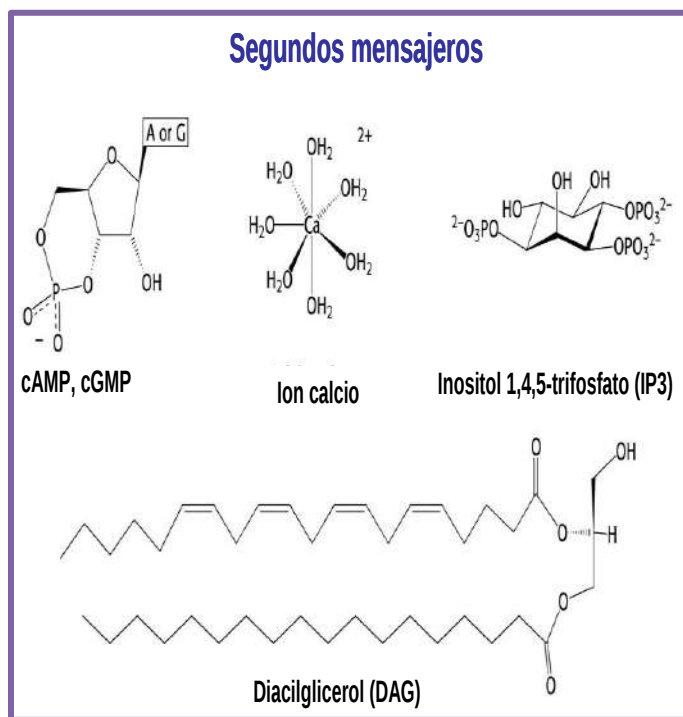
Proteínas membranales y la transducción de señales

Otro grupo de proteínas que está en la membrana celular, son las que **facilitan la comunicación celular** y están íntimamente relacionadas con **la transducción de señales**. Los sistemas de transducción de señales son **reacciones secuenciales organizadas, ordenadas, rápidas y efectivas** que las células tienen para **detectar cambios** en su medio y transmitirlos en términos moleculares para generar una **respuesta** que afronte los cambios percibidos en su entorno.



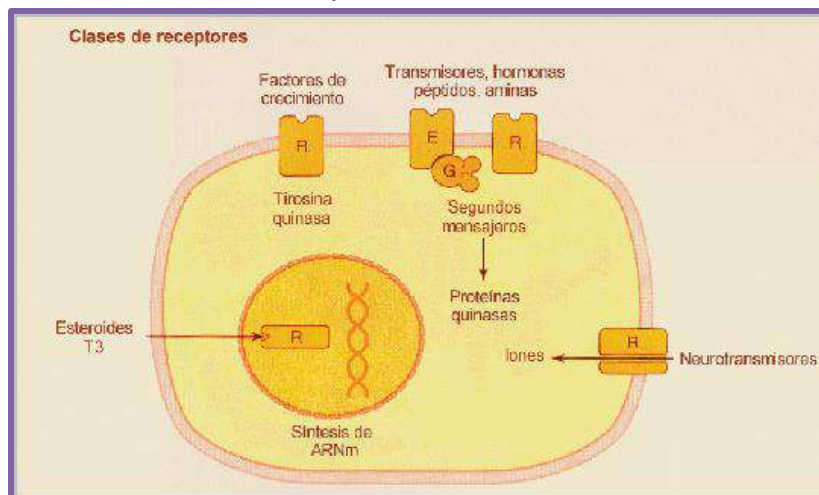
Las moléculas señal (**primeros mensajeros**), que inician la transducción de señales son las hormonas y neurotransmisores que se unen a su **proteína blanco o receptores**. Los **receptores** son **específicos** para los ligandos, su **afinidad** por el ligando es **muy alta**; en general, **son proteínas transmembranales** que se localizan en la membrana plasmática. En el caso de las hormonas, los receptores de membrana son del tipo **tirosina cinasa o receptores que se unen a proteínas G**. Las hormonas esteroideas por ser liposolubles atraviesan la membrana y reconocen a su receptor en el citoplasma o en el núcleo. Los neurotransmisores tienen como proteínas blanco a canales iónicos.

En la transmisión de señales, también participan compuestos orgánicos e inorgánicos conocidos como **segundos mensajeros** cuyas concentraciones aumentan de manera **súbita y controlada** como forma de transmitir una señal. El papel de los segundos mensajeros es activar a una serie de proteínas citoplasmáticas; entre ellas algunas **quinasas de proteína (quinasas de tirosina, cinasas de proteína o fosfatasa**, las cuales modifican el estado de fosforilación de las proteínas blanco modificando así la actividad de estas proteínas.



Los segundos mensajeros y las proteínas cinasas y fosfatasa amplifican intracelularmente la señal original para generar una **fase de respuesta**, que consiste en producir **cambios metabólicos** en la célula con el fin de **responder al estímulo**. Para ello, se **“encienden” genes en el núcleo** que codifican a proteínas necesarias para contender con el estímulo y **se fosforilan enzimas que modifican su actividad** para producir el producto necesario ante la situación “avisada” por la señal.

Actualmente se conoce que hay una red muy compleja de comunicación intracelular en las que diferentes vías de transducción de señales están interrelacionadas (**redes de señalización**).



- ❖ Serie completa de reacciones en una secuencia específica que globalmente resulta **termodinámicamente favorable**.
- ❖ Algunas reacciones de las vías requieren de un aporte de **energía**, mientras que otras pueden liberarla.
- ❖ Las vías pueden estar **compartimentalizadas sub-celularmente** y/o asignadas a tejidos específicos.
- ❖ Las reacciones son **catalizadas por enzimas**.
- ❖ **Las vías son regulables**. No todas las reacciones se pueden regular.
- ❖ Existen **diversos mecanismos de regulación**: por cantidad o disponibilidad de sustrato (recambio, localización), por regulación enzimática (alosterismo, modificación covalente, localización subcelular, etc.), hormonalmente, entre otros.
- ❖ Las vías son **irreversibles** en su conjunto, pero pueden tener varios pasos reversibles (el paso limitante es irreversible).

Organización del metabolismo

METABOLISMO

CATABOLISMO.- Conjunto de reacciones que convierten moléculas en energía utilizable (producen energía)

Vías catabólicas: son de tipo **degradativo**.

Químicamente son procesos **oxidativos**.

Producen energía

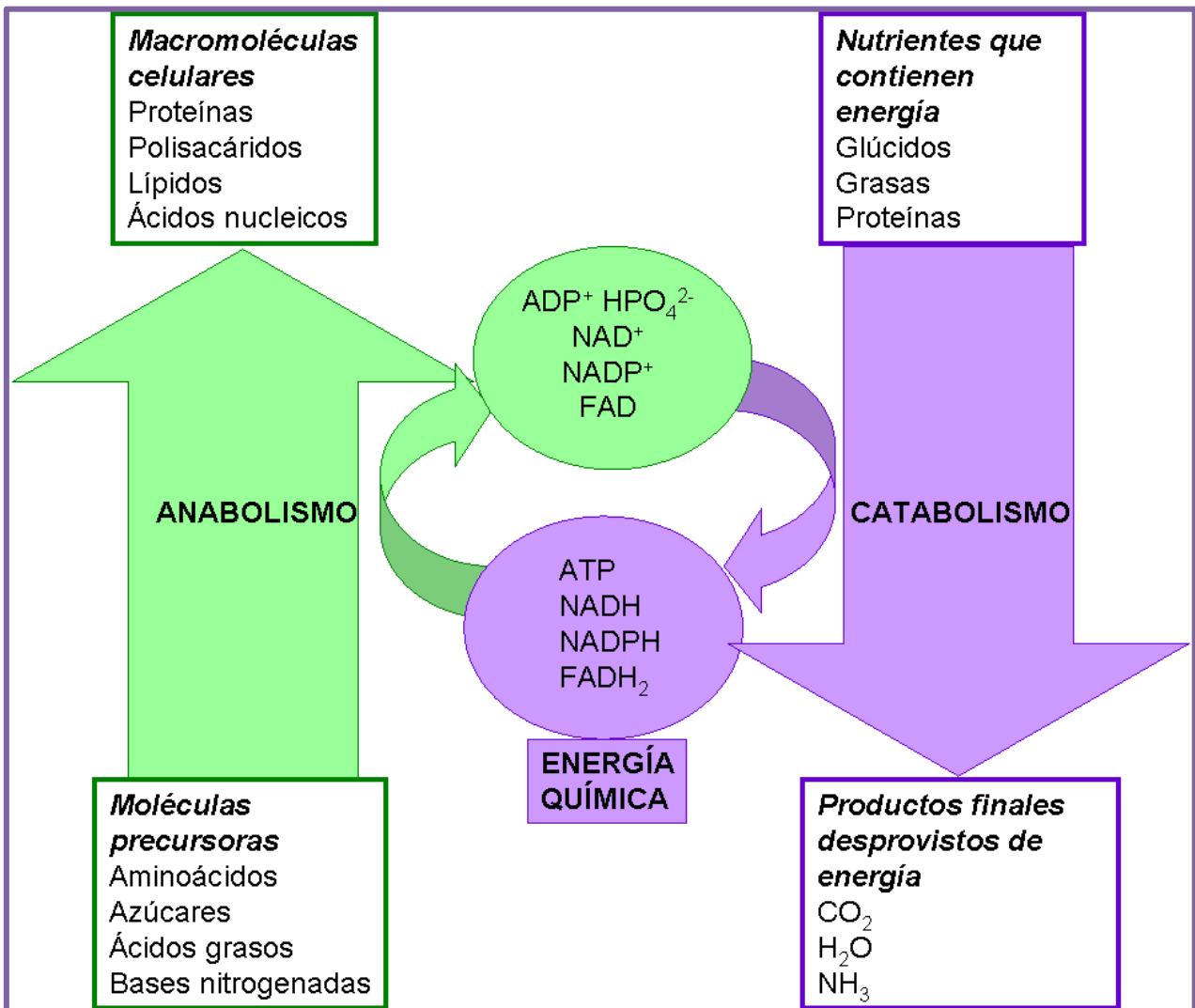
ANABOLISMO.-Conjunto de reacciones que requieren energía para producir moléculas complejas

Vías anabólicas: son rutas de **biosíntesis**.

Químicamente son procesos **reductores**.

Requieren un aporte de energía externo.

Anabolismo y catabolismo mantienen una relación energética, en la que las rutas catabólicas suministran energía química (en forma de ATP, NADH, NADPH y FADH₂) que es utilizada en las rutas anabólicas con objeto de convertir moléculas precursoras pequeñas en macromoléculas celulares.



Tipos de reacciones químicas del metabolismo

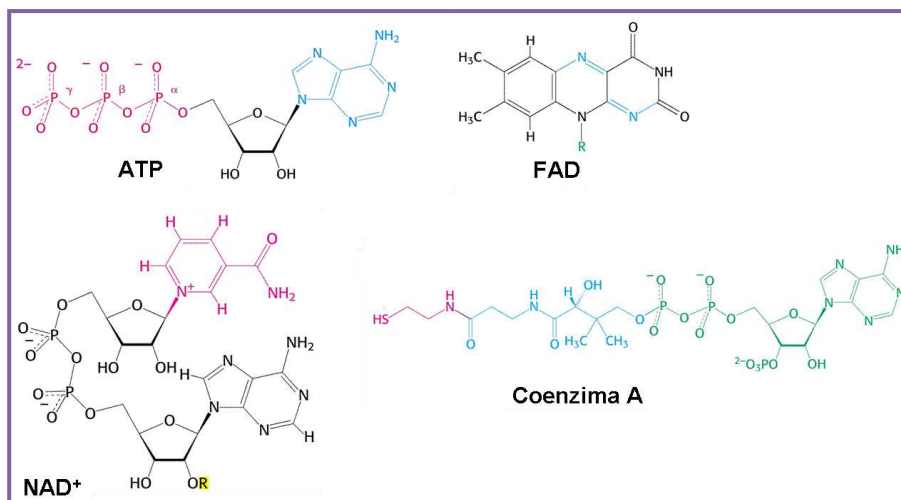
Dentro de una célula se llevan a cabo muchas transformaciones químicas. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones se encuadran en seis categorías generales que son las mediadas por las diferentes clases de enzimas.

TIPO DE REACCIÓN	DESCRIPCIÓN
Oxidación-reducción	Transferencia de electrones
Formación de enlaces con requerimiento de hidrólisis de ATP	Formación de enlaces covalentes (ej. C-C)
Isomerización	Reorganización de átomos para formar isómeros
Transferencia de grupos	Transferencia de un grupo funcional de una molécula a otra
Hidrólisis	Rompimiento de enlaces con intervención del agua
Adición o eliminación de grupos funcionales	Añadir grupos funcionales a dobles enlaces o eliminación para formar dobles enlaces

Existen 4 tipos de moléculas fundamentales en las reacciones metabólicas. Pueden ser iones o moléculas orgánicas. Estas últimas se derivan de **vitaminas**. Su importancia radica en que son moléculas que actúan como **vehículos de grupos funcionales o átomos o electrones**. Se les llama **cofactores o coenzimas**:

1. **Coenzimas transferidoras de electrones.-** Utilizados durante la **oxidación** de combustibles, como el dinucleótido adenina de nicotinamida (**NAD⁺**) que es un aceptor de electrones, donde la parte reactiva es el anillo de nicotinamida. Su forma reducida es el NADH. El dinucleótido adenina de flavina, **FAD** (forma oxidada) y FADH₂ (forma reducida) cuya parte reactiva es el anillo de isoaloxazina.
2. **Coenzimas utilizadas para la biosíntesis reductora.** El dinucleótido adenina fosfato de nicotinamida (**NADPH**) que es un donador de electrones. **El NADPH** es exclusivo para **biosíntesis reductoras**, mientras que el NADH se utiliza principalmente para la generación de ATP.
3. **Coenzimas transferidoras de fragmentos de dos o mas carbonos.-** La **coenzima A**, es un transportador de grupos acilo. Su parte reactiva es el grupo sulfihidrido terminal del CoA. Los grupos acilo se unen a la CoA mediante un enlace tioéster, donde el derivado se llama acil-CoA.

4. Coenzimas transferidoras de grupos fosforilo.- Como el ATP.



3.2 Termodinámica de los sistemas vivos

Las células vivas realizan trabajo constantemente. Necesitan de energía para mantener sus estructuras altamente organizadas, sintetizar sus propios componentes celulares, entre otros procesos. **Las transformaciones biológicas de energía obedecen las leyes de la Termodinámica.**

Todas las reacciones químicas están influenciadas por dos fuerzas:

La entalpía (H).-Es el **contenido calórico del sistema reaccionante**. Indica el número y clase de enlaces químicos en los reactivos y productos. **Si una reacción libera calor es exotérmica** (el contenido calórico de los productos es menor que los reactivos). Los sistemas que **toman calor del entorno son endotérmicos**.

La entropía (S).- **Expresa el desorden de un sistema**. Si los productos de una reacción son menos complejos y más desordenados que los reactivos, se dice que la reacción transcurre con ganancia de entropía.

Los sistemas biológicos tienden a adquirir el estado de enlace más estable y mayor grado de desorden.

La fuerza impulsora neta de una reacción es el ΔG , el cambio en energía libre, que representa el efecto neto de las dos fuerzas descritas anteriormente: $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$.

Las reacciones de una vía metabólica se pueden ver según sus necesidades termodinámicas:

ΔG GRANDE Y NEGATIVA La reacción transcurre en el sentido (EXERGÓNICAS)

$\Delta G=0$ EL SISTEMA ESTÁ EN EQUILIBRIO

ΔG GRANDE Y POSITIVA La reacción transcurre en el sentido opuesto (ENDERGÓNICAS)

Reacciones cercanas al equilibrio

(ΔG cercano a cero).- Son consideradas **reversibles**, la actividad de las enzimas que catalizan estas reacciones es alta y dependen de la relación de las concentraciones de sustrato y producto, por tanto, **la dirección** de la reacción depende de los cambios en **las concentraciones de sustrato y producto**. La mayoría de las reacciones de una vía metabólica se encuentran cercanas al equilibrio. Este tipo de reacciones **NO suelen ser el paso limitante** de la vía metabólica.

REACCIONES CON ΔG GRANDES Y NEGATIVOS.- Son **irreversibles**, las **enzimas son alostéricas** y poco sensibles a los cambios en las concentraciones de sustrato y producto. Las reacciones alejadas del equilibrio suelen ser las que **regulan la vía metabólica**.

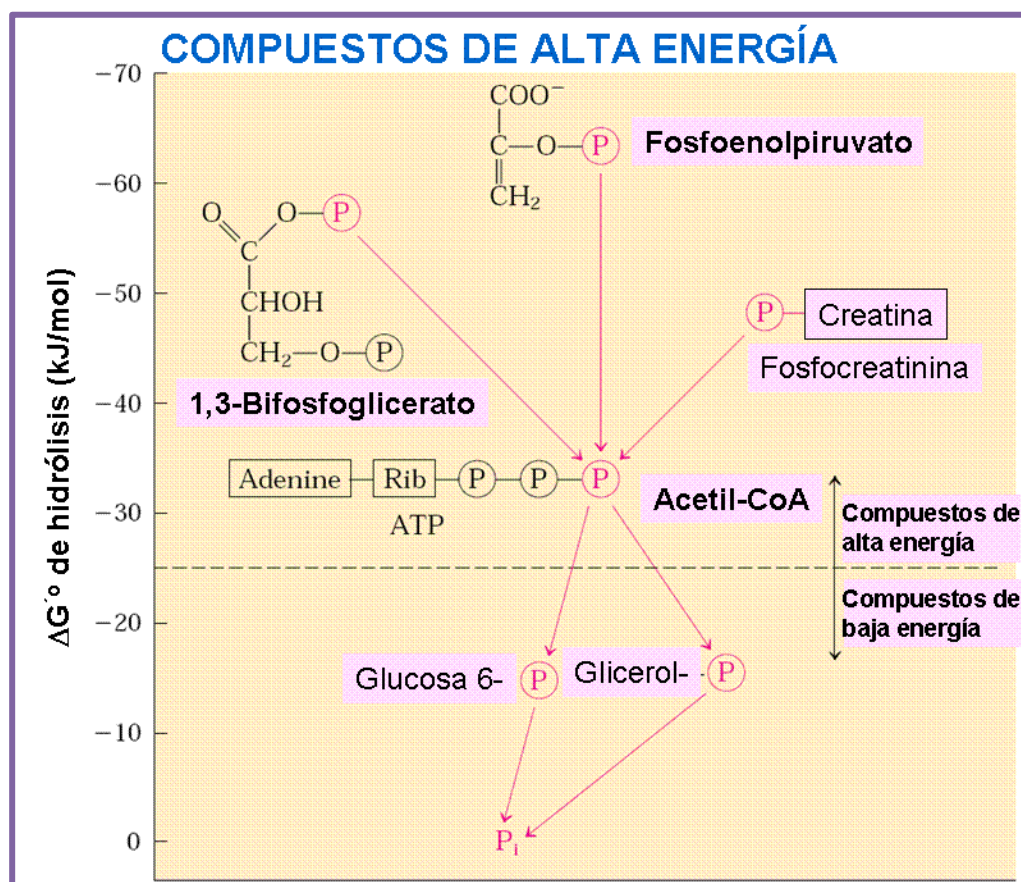
Las variaciones de energía libre son aditivas; la reacción química neta que resulta de dos reacciones sucesivas que comparten un intermediario común tiene una variación de energía libre global que **es la suma de los valores de ΔG de las reacciones individuales**.

3.3 Termodinámica de las reacciones de los compuestos fosforilados y su participación en el metabolismo

El ATP constituye un compuesto que es generado o usado por el catabolismo y anabolismo, respectivamente. Es considerado la moneda energética de la célula.

La hidrólisis de ATP o de un compuesto fosforilado es una reacción común para obtener energía. El cambio de energía libre en la **hidrólisis del ATP** es grande y **negativa**. La base química de este proceso obedece a que la hidrólisis es favorable, porque los productos son más estables (menor contenido de energía) que los reactivos. De acuerdo a este concepto, los compuestos fosforilados son “**compuestos fosforilados de alta energía**”. Hay compuestos fosforilados que por su gran valor de ΔG (mayor que el del ATP) son donadores de P_i al ATP y otros que por tener menor ΔG que el del ATP son receptores de un grupo P_i del ATP. Ver cuadro siguiente.

Además de los compuestos fosforilados, los **tioésteres** también presentan **un alto valor de ΔG de hidrólisis**. Cada compuesto celular fosforilado posee un valor de ΔG de hidrólisis diferente, siendo el más grande y negativo el correspondiente al fosfoenolpiruvato.



Importancia de los diferentes valores de ΔG de los compuestos fosforilados. A partir de la aditividad de las variaciones de energía libre de las reacciones secuenciales, cualquier compuesto fosforilado puede sintetizarse acoplando esa síntesis al rompimiento de otro compuesto fosforilado con una energía de hidrólisis más negativa.

4. Glucólisis

4.1 Generalidades

Los carbohidratos (hidratos de carbono) son aldehídos o cetonas **con dos o más grupos hidroxilo** ($C-H_2O$)_n. Los **carbohidratos** forman la mayor parte de la materia orgánica de los seres vivos y participan en una amplia diversidad de funciones celulares; **como fuente y reserva importante de energía**.

La **energía de los carbohidratos** se obtiene a partir de **su oxidación**, de este proceso se obtienen moléculas con **alto contenido energético como es el ATP**. Tal es el caso de la oxidación de la glucosa, en la vía catabólica conocida como **glucólisis**.

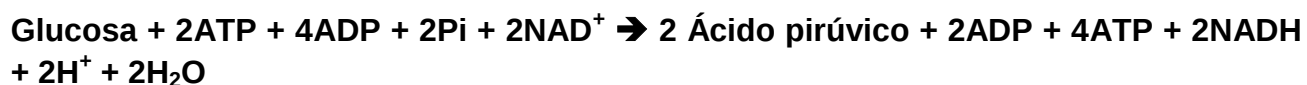
Como **vía catabólica**, la glucólisis comienza a partir de una molécula **grande** que se **oxida** en **dos moléculas pequeñas**, y en este proceso hay **liberación neta de energía** (ATP) y **poder reductor** (NADH).

4.2 Reacciones de la glucólisis

La glucólisis es la oxidación parcial de la glucosa hasta la obtención de piruvato (VÍA CATABÓLICA).

En **condiciones aerobias**, se realiza la **oxidación total** de la glucosa hasta obtener CO_2 (respiración celular). Para dicho proceso se necesitan **tres vías: glucólisis, Ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa**. Con la oxidación total de la glucosa durante la respiración celular se obtiene un gran número de moléculas de **ATP**. En **condiciones anaerobias**, el **piruvato se reduce a lactato o a etanol**.

A la glucólisis la podemos resumir en la siguiente ecuación:

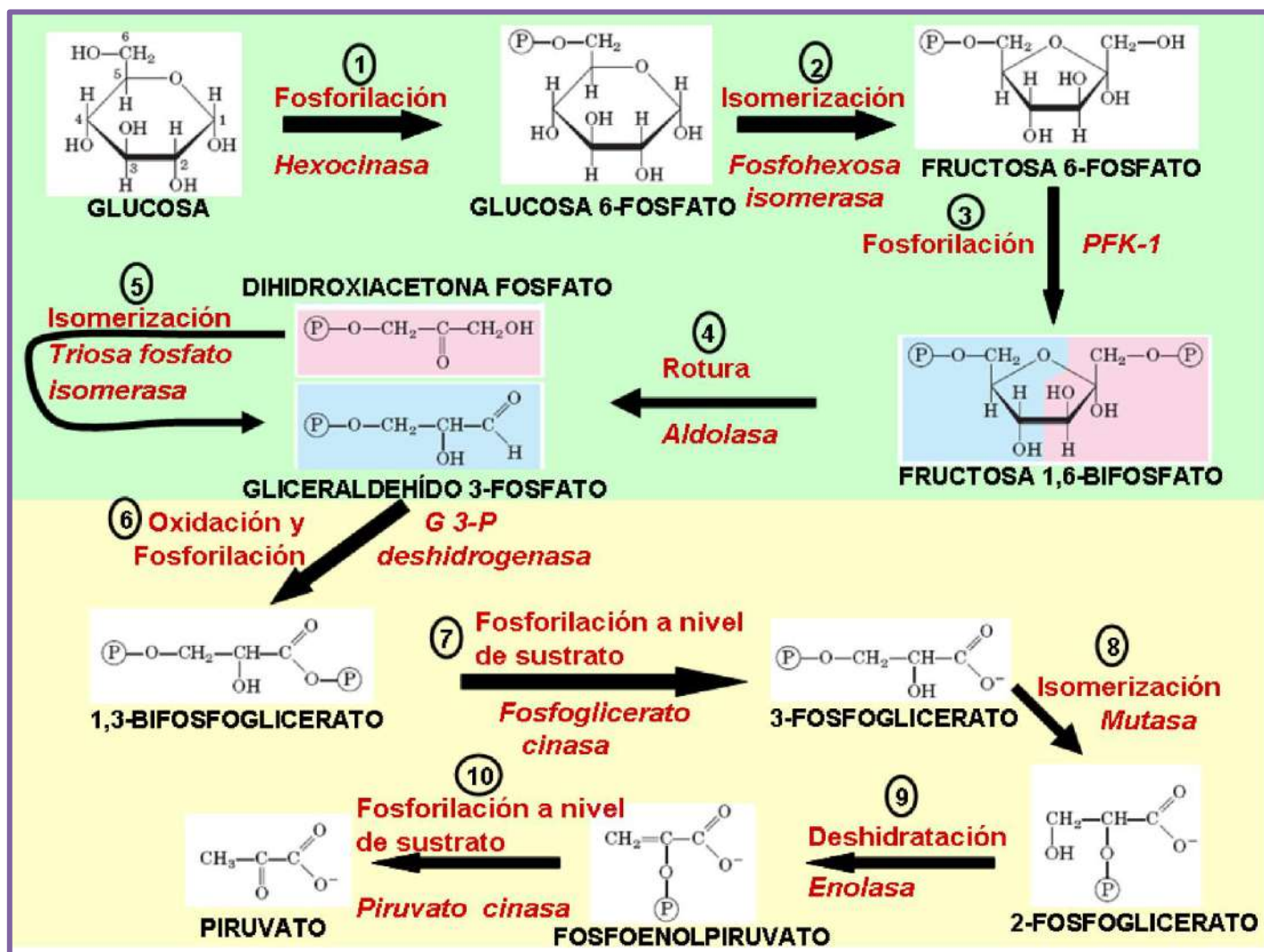


En esta ecuación observamos que hay una producción de 4 ATP por cada glucosa, sin embargo hay que considerar que se necesitan 2 moléculas de ATP para activar e iniciar la glucólisis, por lo tanto que la ganancia neta real de la oxidación de la glucosa a piruvato es de 2ATP.

La **glucólisis** se lleva acabo **en el citosol** y consiste en **10 reacciones enzimáticas** agrupadas en **2 fases**:

FASE I.-Activación de la glucosa por fosforilación. En esta etapa se **invierte energía** (2 moléculas de ATP) y sucede **la hidrólisis de una hexosa** (fructosa) para la formación de dos triosas fosfato (gliceraldehído fosfato y dihidroxiacetona fosfato).

FASE II.-Síntesis de moléculas con alto contenido energético. En esta etapa **se genera energía** (ATP; 1,3-bifosfoglicerato; fosfoenolpiruvato). Específicamente, en esta etapa se llevan a cabo dos fosforilaciones a nivel de sustrato (reacciones 7 y 10), las cuales se basan en **obtener moléculas de ATP** a partir de compuestos de elevado contenido energético (el 1,3-bifosfoglicerato y el fosfoenolpiruvato) que se sintetizaron en la vía metabólica. **Los ΔG de hidrólisis de los grupos fosfato** contenidos en **1,3-bifosfoglicerato y fosfoenolpiruvato** son mayores (-11.8 kcal/mol y -14.8 Kcal/mol respectivamente) **a la del ATP** (-7.3 kcal/mol); esta propiedad hace **termodinámicamente favorable** que a partir de estos compuestos se transfiera un grupo fosfato al ADP y produzca ATP.

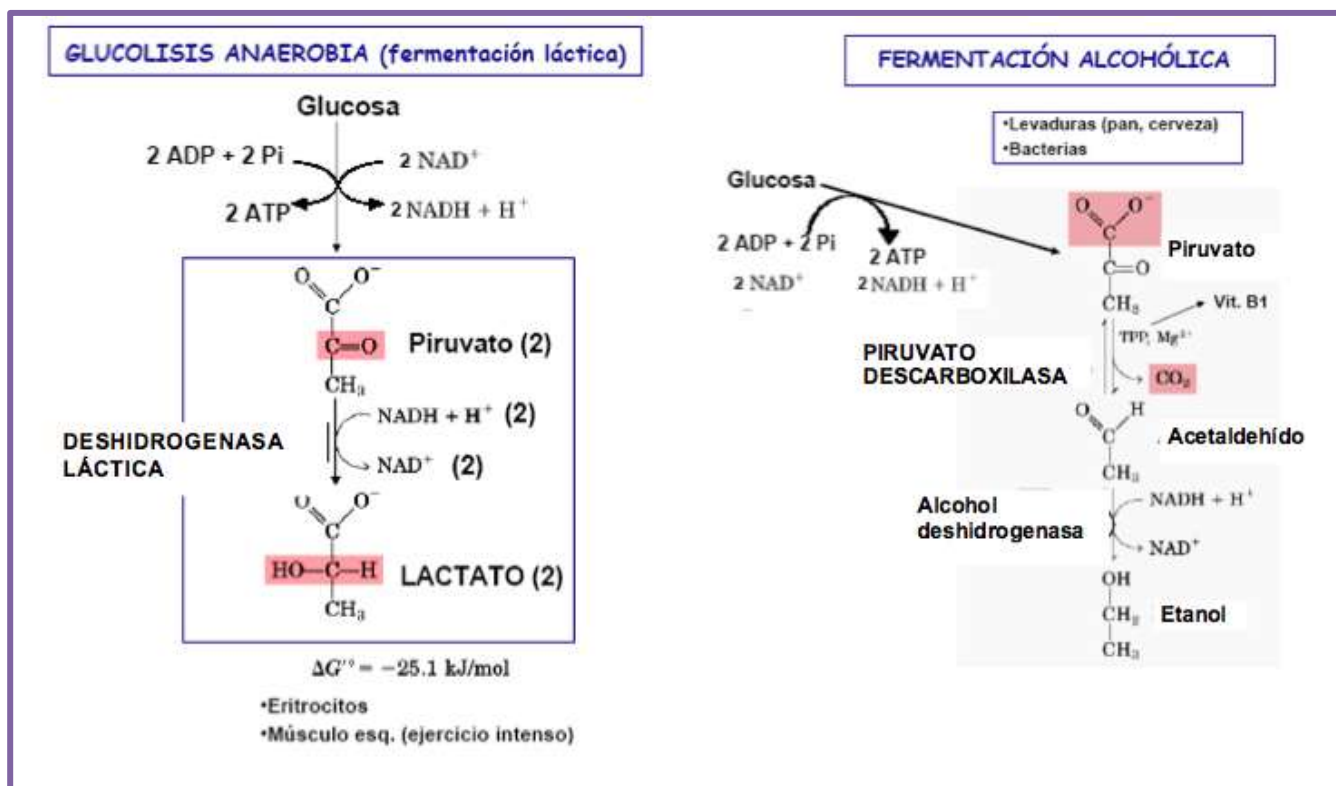


4.3 Productos de la vía y balance energético

La glucólisis está integrada por **10 reacciones** catalizadas enzimáticamente. La **estrategia** de la vía es ir **extrayendo secuencial y exhaustivamente electrones** de la molécula de 6 C que es rica en hidrógenos (la glucosa). Los electrones son aceptados por la **coenzima NAD⁺**. De forma acoplada a estas oxidaciones se lleva a cabo, primero, la **inversión de energía** suministrada en forma de **2 moléculas de ATP** en la primera fase, misma que luego es recuperada en la segunda fase, con la formación de **4 moléculas de ATP**. Por ello, hay una formación neta de **2 moléculas de ATP**. Al final se generan dos moléculas de piruvato de 3C muy oxidadas.

El NADH formado en la glucólisis debe ser **regenerado a NAD⁺**, para reciclarse, pues es una coenzima que se utiliza activamente en múltiples reacciones del metabolismo. Esta regeneración puede ocurrir en dos condiciones:

Condición Aeróbica.- Ocurre en presencia de oxígeno.



Condición Anaeróbica.- Ocurre sin o a bajas concentraciones de oxígeno. Es la fermentación láctica (en músculo, eritrocitos o bacterias) o en la fermentación alcohólica (en levadura y otros microorganismos).

4.4 Regulación de la glucólisis

REGULACIÓN DE LA GLICÓLISIS

COMPARTAMENTALIZACIÓN: Se lleva a cabo en el citosol

ENZIMÁTICO: HEXOCINASA (Por alosterismo, isoformas)
 PFK-1 (Por alosterismo)
 PIRUVATO CINASA (Alosterismo, isoformas, modificación covalente)

TRANSPORTE: Por isoformas

La glucólisis se regula por la función de 4 enzimas. Tres de ellas: **hexocinasa**, **fosfofructocinasa 1 (PFK1)** y **piruvato cinasa**, sintetizan metabolitos que son parte de la vía metabólica y una cuarta enzima bifuncional conocida como **fosfofructocinasa 2/fosfofructosa bisfosfatasa 2 (PFK2/FBPasa2)** que sintetiza a la fructosa 2,6-bisfosfato, es un regulador alostérico.

Enzimas reguladoras de la glucólisis	Sustrato Producto	Regulador alostérico positivo (incrementa la actividad de la enzima)	Regulador alostérico negativo (reduce la actividad de la enzima)	Regulación por fosforilación
Hexocinasa (todos los tejidos) Glucocinasa (sólo hígado)	Glucosa Glucosa 6-fosfato		Glucosa 6-fosfato (la glucocinasa No se inhibe por su producto)	
Fosfofructocinasa 1 (PFK1)	Fructosa 6-fosfato Fructosa 1,6-bisfosfato	Fructosa 2,6-bisfosfato*, AMP	ATP, citrato	
Piruvato cinasa	Fosfoenolpiruvato Piruvato	Fructosa 1,6-bisfosfato	ATP, alanina	Sí; reduce su actividad.

* Es el producto de la actividad de la Fosfofructocinasa 2 (PFK2).

La formación de **fructosa 2,6-bisfosfato** por la **PFK2/FBPasa2** favorece la glucólisis, ya que este metabolito es un regulador alostérico de la **fosfofructocinasa 1**. Asimismo, la **PFK2/FBPasa2** se regula por **modificación covalente**, la **fosforilación del dominio de cinasa** resulta en la inhibición del enzima ; por tanto, **no** se genera **fructosa 2,6-bisfosfato** y se inhibe la glucólisis.

Las **condiciones energéticas de la célula** también determinan el grado de actividad de estas enzimas, ya que el incremento de moléculas con alto contenido energético como **ATP, citrato o alanina** llevan a cabo un efecto inhibitorio sobre la actividad de las enzimas que regulan la glucólisis (ver Tabla).

5. Gluconeogénesis

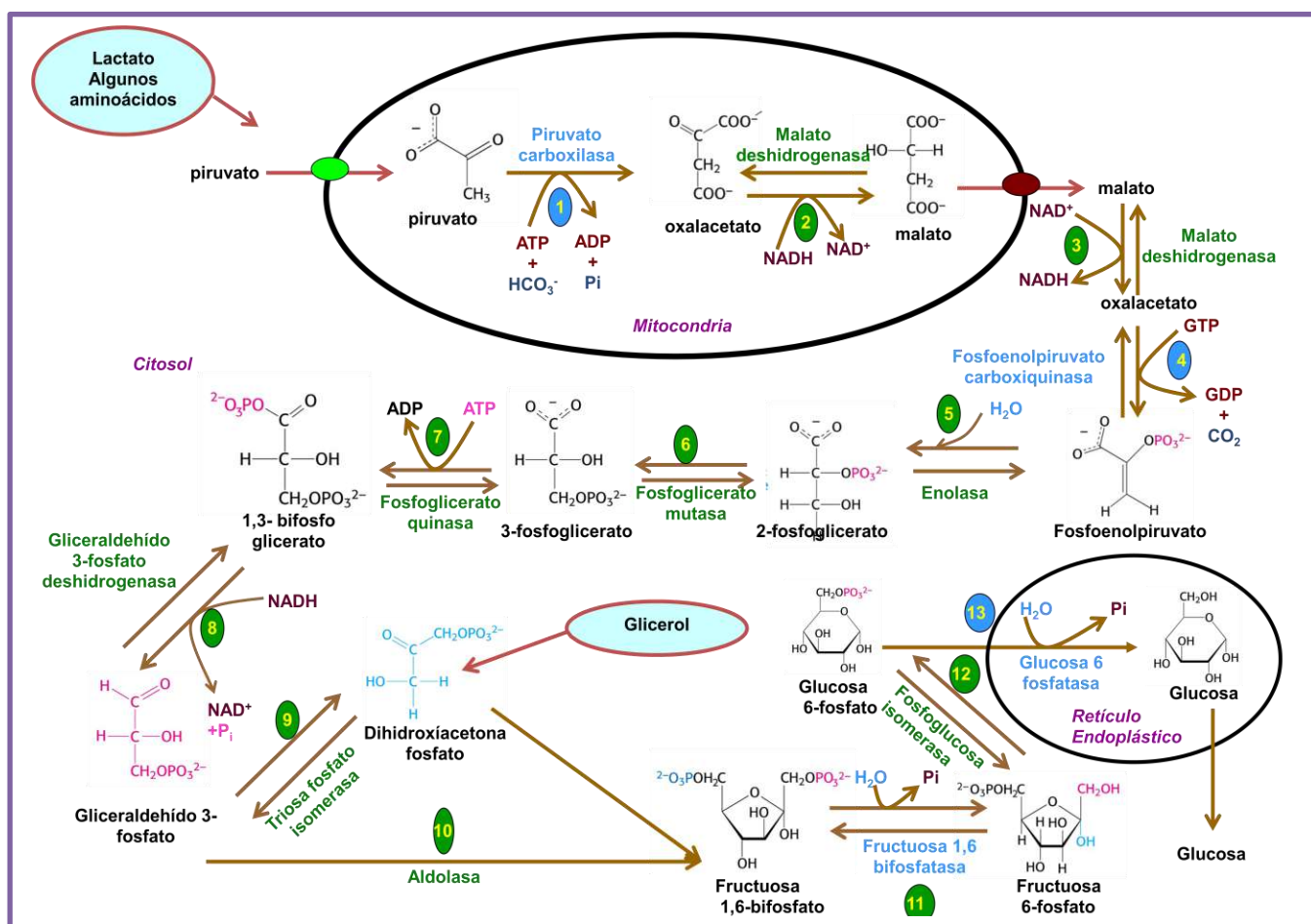
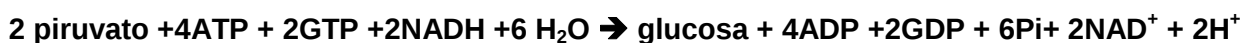
5.1 Generalidades

La **gluconeogénesis** es la vía metabólica que se encarga de **sintetizar glucosa** a partir de **componentes carbonados** diferentes a los carbohidratos como glicerol, aminoácidos, ácidos grasos y lactato.

La vía de la **gluconeogénesis** a partir de piruvato tiene **13 reacciones enzimáticas**, 7 de las enzimas que participan en esta vía también son parte de la vía de la glucólisis y **4 son exclusivas de la vía: piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxikinasa, fructosa 1,6-bisfosfatasa y glucosa 6 fosfatasa**.

5.2 Productos de la vida y balance energético

La ecuación estequiométrica de la gluconeogénesis es la siguiente:



Hay que recordar que en la vía de la **glucólisis** existen **tres enzimas (hexocinasa, fosfofructocinasa 1 (PFK1) y piruvato cinasa)** que hacen **reacciones irreversibles** e

impiden que la síntesis de glucosa se lleve a cabo a través de ellas (ver glucólisis pasos 1,3 y 10). Por lo tanto, para la **síntesis de glucosa** es necesario sustituir a estas enzimas por las enzimas **piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxicinasa, fructosa 1,6 bisfosfatasa y glucosa 6 fosfatasa**, que a su vez son las responsables de las **reacciones limitantes de la gluconeogénesis**, ya que tres de las reacciones irreversibles de la vía están dadas por estas enzimas (pasos 1,11 y 13).

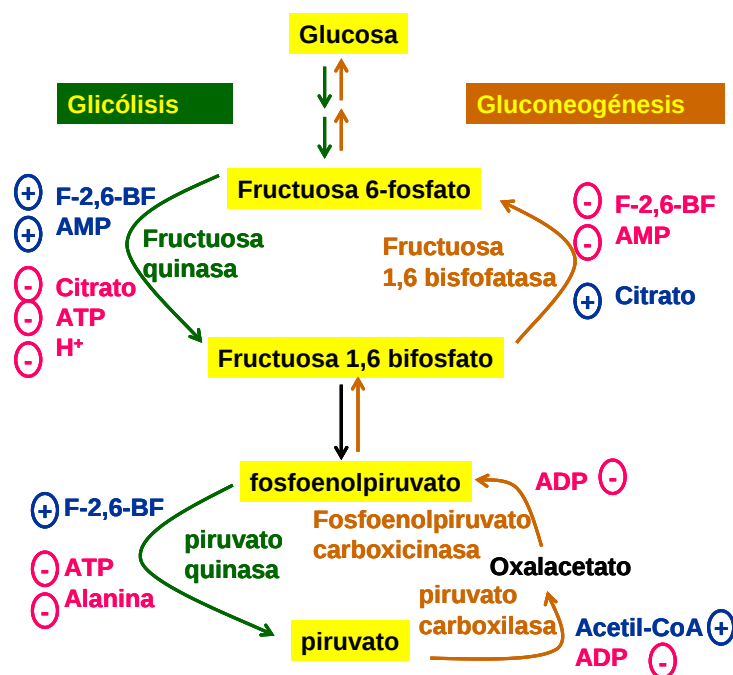
A diferencia de la **glucólisis**, en la cual todas las reacciones se llevan a cabo en el **citósol**, en la **gluconeogénesis** algunos de los pasos se realizan **en mitocondria y en retículo endoplásmico**, especialmente dos de los pasos que regulan a la vía (paso 1 y 13).

5.3 Regulación

La **gluconeogénesis y la glucólisis están coordinadas recíprocamente**, de modo tal que una de las vías está parcialmente inactiva mientras que la otra está a su máxima actividad.

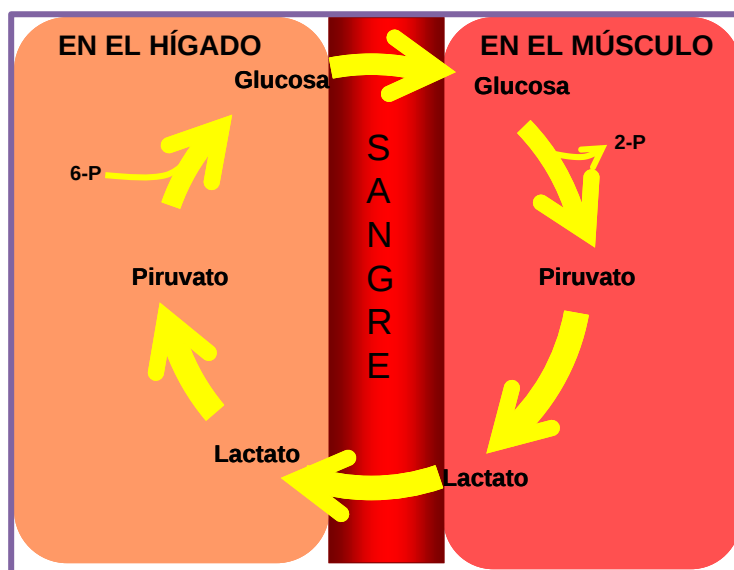
Al igual que en la glucólisis, existen varios metabolitos que **regulan alostéricamente** a las enzimas clave de la gluconeogénesis, ya sea para **activar (citrato, acetil-CoA) o reducir la función (ADP, AMP)** de esta vía. Es interesante hacer notar que los componentes que activan a las enzimas reguladoras de la gluconeogénesis inhiben a las enzimas reguladoras de la glucólisis (**fructosa 2,6-bisfosfato, citrato**). Por ejemplo la **fructosa 2,6-bisfosfato, producto de la PFK2, inhibe la función de la fructosa 1,6 bisfosfatasa (gluconeogénesis) e incrementa la función de fosfofructocinasa (PFK1)**. De esta manera se favorece la producción de fructosa 1,6-bisfosfato, a la vez que se evita la degradación de ésta molécula, siendo una estrategia que actúa a favor de la glucólisis.

Regulación recíproca de la gluconeogénesis y glicólisis en hígado



También los metabolitos que regulan la actividad de las enzimas limitantes de la glucólisis y gluconeogénesis están relacionados con las condiciones energéticas de las células. Es decir la **presencia de metabolitos energéticamente ricos**, como es el ATP y la alanina, **reduce la función de la glucólisis**, indicando que en la célula el aporte energético está cubierto y no es necesario producir más de estas moléculas. De igual forma, **metabolitos (AMP y ADP) que indican una baja en la concentración de moléculas ricas de energía (ATP) bloquean la síntesis de glucosa (gluconeogénesis)**, indicando que en esos momentos la célula no necesita almacenar compuestos con alto contenido energético, sino al contrario necesita usarlos para restablecer su equilibrio energético.

Por otra parte, en **condiciones de alta demanda energética**, como el **ejercicio extremo**, el **músculo** cubre esta demanda por la rápida formación de moléculas de ATP al transformar la **glucosa a piruvato y éste a lactato**. Para recuperar la energía almacenada en el **lactato**, éste **sale del músculo** esquelético al torrente sanguíneo para llevarlo **al hígado**, en donde el lactato será retransformado a glucosa por medio de la vía de la **gluconeogénesis**. La glucosa formada en el hígado será liberada nuevamente a torrente sanguíneo para abastecer las necesidades energéticas del músculo a este proceso se le conoce como **Ciclo de Cori**.



En el ser humano, así como en diferentes especies animales, la **glucólisis y la gluconeogénesis están reguladas por transducción de señales inducidas por insulina y glucagon**, con la finalidad de mantener los niveles de glucosa en sangre adecuados, ya que la glucosa es un compuesto clave para el abastecimiento de las demandas energéticas de los diferentes órganos.

Efecto de la insulina en la concentración de glucosa en sangre: Captación de glucosa y almacenamiento como triacilglicéridos y glucógeno.

Efecto Metabólico

- ▲ Captación de Glucosa (músculo, adipocitos)
- ▲ Captación de Glucosa (hígado)
- ▲ Síntesis de glucógeno (hígado y músculo)
- ▼ Degradación de glucógeno (hígado, músculo)
- ▲ Glucólisis, acetil-CoA (hígado y músculo)
- ▲ Síntesis de ácidos grasos (hígado)
- ▲ Síntesis de triglicéridos (tejido adiposo)

Proteína Blanco

- ▲ Transportador de glucosa GLUT4
- ▲ Aumento de la expresión glucocinasa
- ▲ Glucógeno sintetasa
- ▼ Glucógeno fosforilasa
- ▲ Fosfofructuosa 1 (PFK-1) y PFK2
- Piruvato deshidrogenasa
- ▲ Acetil-CoA carboxilasa
- ▲ Lipoproteín-lipasa

Efecto del glucagon en la regulación de la concentración de glucosa en sangre: Producción y liberación de glucosa del hígado

Efecto Metabólico

- ▲ Degradación de glucógeno (hígado)
- ▼ Síntesis de glucógeno (hígado)
- ▼ Glucólisis (hígado)
- ▲ Gluconeogénesis (hígado)
- ▲ Movilización de ácidos grasos
- ▲ Cetogénesis

Proteína Blanco

- ▲ Glucógeno fosforilasa
- ▼ Glucógeno sintetasa
- ▼ PFK1
- ▲ Fructuosa bisfosfatasa-2
- ▼ Piruvatocinasa
- ▲ Fosfoenolpiruvato carboxicinas
- ▲ Triacilglicero lipasa
- ▼ Acetil-CoA carboxilasa

Efecto en el metabolismo de glucosa

Glucógeno → Glucosa

- ▼ Glucosa almacenada como glucógeno
- ▼ Glucosa usada como fuente de energía en el hígado
- Aminoácidos
Glicerol
Oxalacetato } glucosa

- ▼ glucosa usada como fuente de energía en el hígado

Provee fuentes de energía alternativas a la glucosa

6. Vía de las Pentosas Fosfato

6.1 Generalidades

La vía de las pentosas fosfato provee a la célula principalmente de **ribosa** y **nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)** necesarios para varios procesos celulares biosintéticos o de desintoxicación. Pero también puede producir algunos intermediarios de la glucólisis: **fructosa-6-fosfato** y **gliceraldehído-3-fosfato**.

Vías metabólicas que requieren NADPH

Síntesis (anabolismo)

Biosíntesis de ácidos grasos

Biosíntesis de colesterol

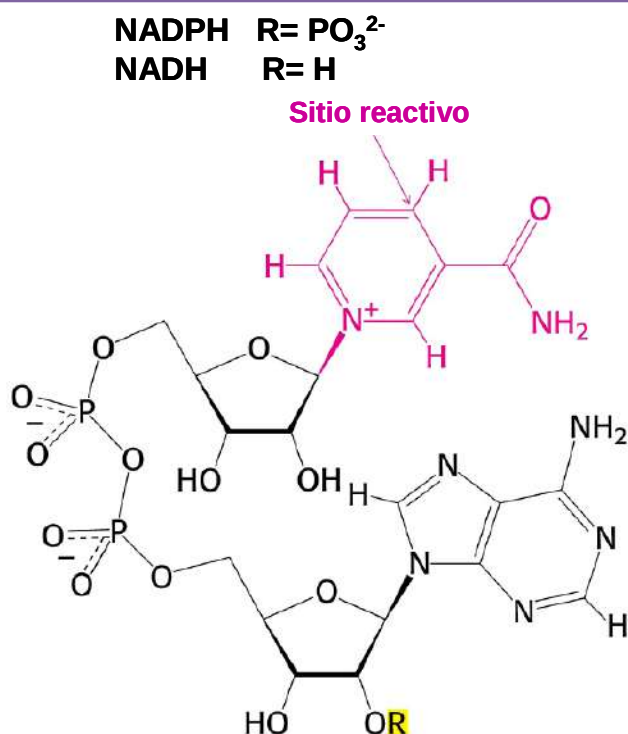
Biosíntesis de neurotransmisores

Biosíntesis de Nucleótidos

Desintoxicación

Reducción de glutatión oxidado

Citocromo P450 monooxigenasas



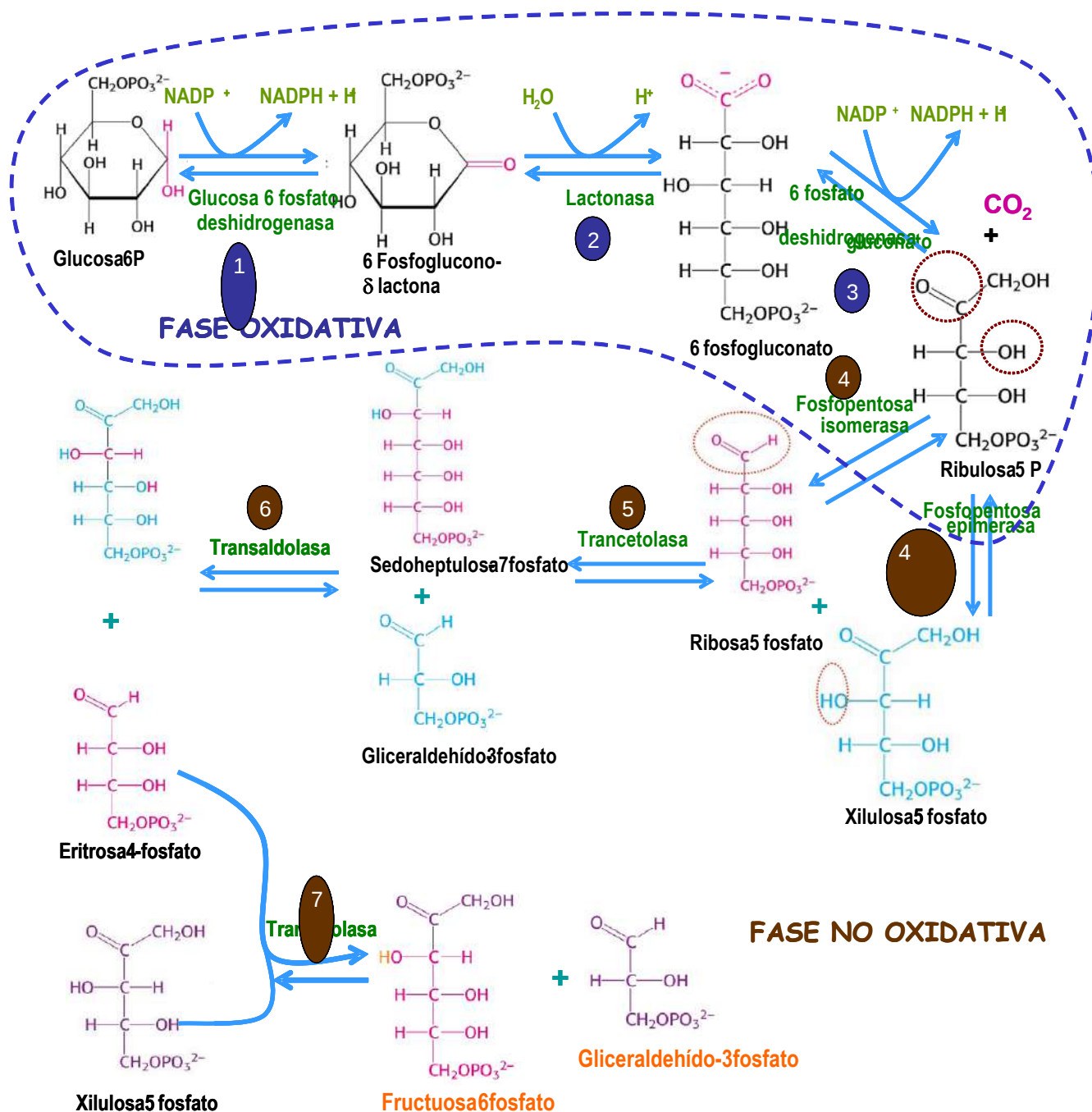
6.2 Productos de la vía

Esta vía está formada por 7 reacciones enzimáticas, las cuales las podemos dividir en dos fases: **fase oxidativa** y **no oxidativa**.

En la **fase oxidativa** se lleva a cabo la **oxidación de glucosa perdiendo un carbono como CO_2** y dando como producto final a la **ribulosa-5-fosfato**. Durante esta fase se obtienen **2** moléculas de la coenzima reducida **NADPH**.

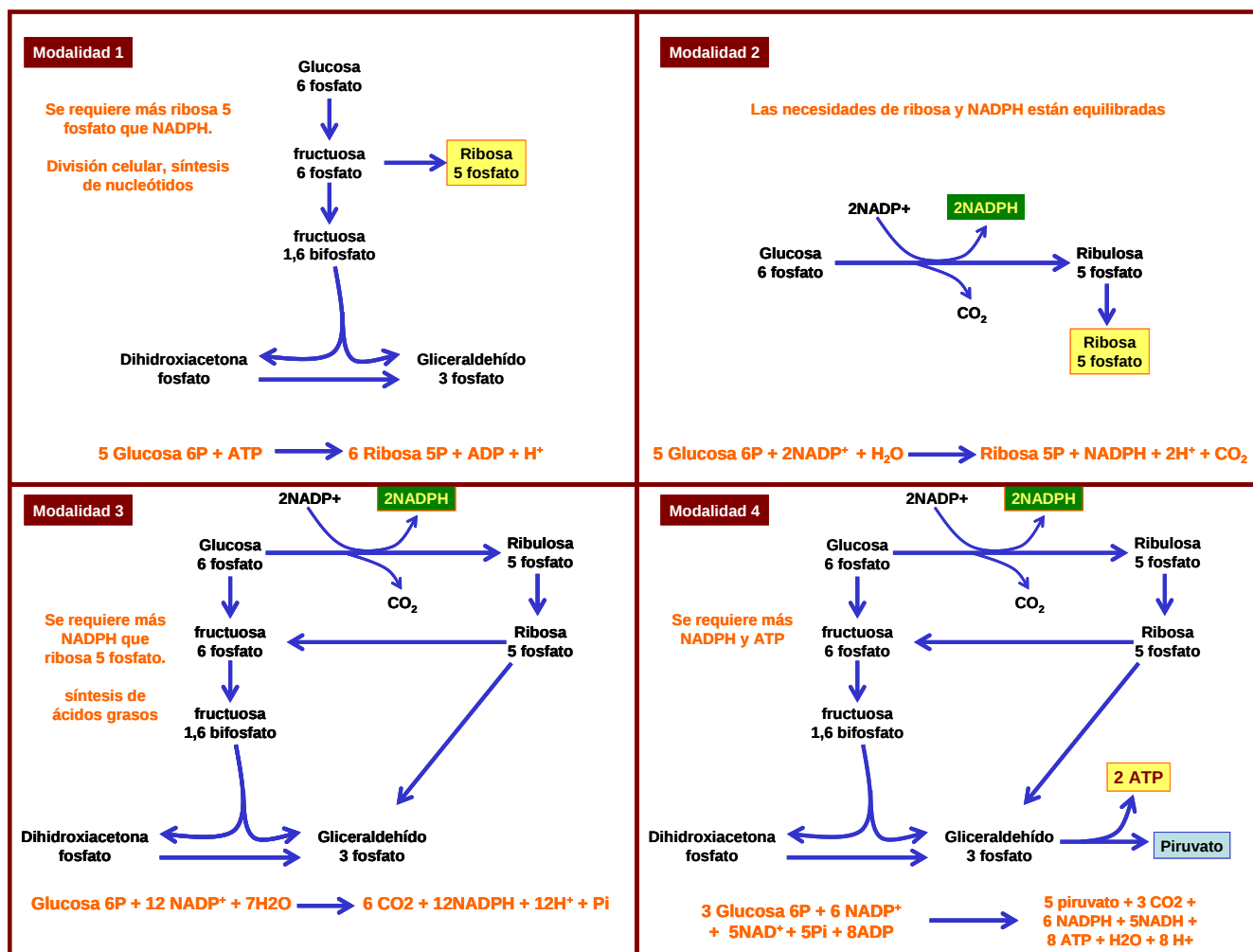
En la fase no oxidativa se obtiene **ribosa-5-P**, carbohidrato importante para la síntesis de ácidos nucleicos, así como dos de los intermediarios de la vía de la glucólisis: **fructosa-6-fosfato** y **gliceraldehído-3-fosfato**.

A continuación se ilustra el esquema de la vía completa:



6.3 Balance energético

La vía de las pentosas fosfato es muy **versátil**, de tal forma que se puede llevar a cabo en **modalidades** que favorecen la síntesis de algunos de sus productos sobre la de otros, lo cual está directamente relacionado con las necesidades metabólicas celulares. En forma general trabaja en **4 modalidades** que se resumen en la siguiente figura:



6.4 Regulación

El **paso limitante de la vía** es la oxidación de la glucosa-6-fosfato a 6-fosfogluconato-δ-lactona por la enzima **glucosa 6 fosfato deshidrogenasa**. Dicha enzima se regula por la relación en la concentración de la coenzima oxidada y reducida del nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (**NADP⁺/NADPH**); favoreciendo a la vía las altas concentraciones de la coenzima oxidada (**NADP⁺**). El efecto inhibitor por las bajas concentraciones de NADP⁺ se ve potenciado por la competencia del **NADPH** al sitio de unión del **NADP⁺** en la **glucosa 6 fosfato deshidrogenasa**. El control de la **etapa no oxidativa** de la vía depende de la disponibilidad de sustratos.

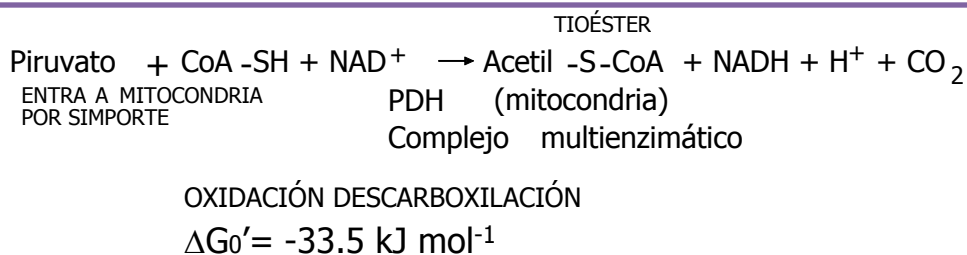
7. Ciclo de Krebs

7.1 Generalidades

Este Ciclo se llama también Ciclo del ácido tricarboxílico. El ciclo le da continuación a la oxidación de la glucosa en condiciones aeróbicas a través de la oxidación del **piruvato**, el producto final de la glucólisis. Dos carbonos del piruvato entran al Ciclo de Krebs como Acetil-CoA. El **ciclo del ácido cítrico** oxida al acetil-CoA hasta dos moléculas de CO_2 aprovechando la energía libre para la generación de ATP a través de la formación de **3 NADH, 1 FADH_2 y 1 GTP**. Este ciclo se lleva a cabo dentro de la mitocondria de organismos eucariontes y en el **citósol de los procariontes**. De esta manera, el Ciclo de Krebs oxida totalmente los carbonos de la glucosa.

El **acetil-CoA** que alimenta a este ciclo no solo proviene de la **degradación de los carbohidratos**, sino también de la **oxidación de los ácidos grasos y de los aminoácidos**.

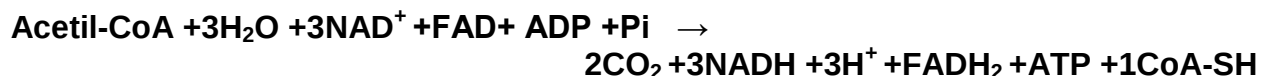
El acetil-CoA es un compuesto de alta energía (puesto que el acetilo está unido al tioéster de alta energía de la CoA). Se genera a partir del piruvato (producto de la glucólisis) a través del complejo multienzimático de la **piruvato deshidrogenasa (PDH)**. La PDH cataliza la oxidación y descarboxilación del piruvato. Esta reacción es muy exergónica, por lo que está altamente regulada. La PDH se inhibe por sus productos: **el NADH y el acetil-CoA**. En eucariontes, la PDH también se inhibe por una fosforilación catalizada por la PDH cinasa.



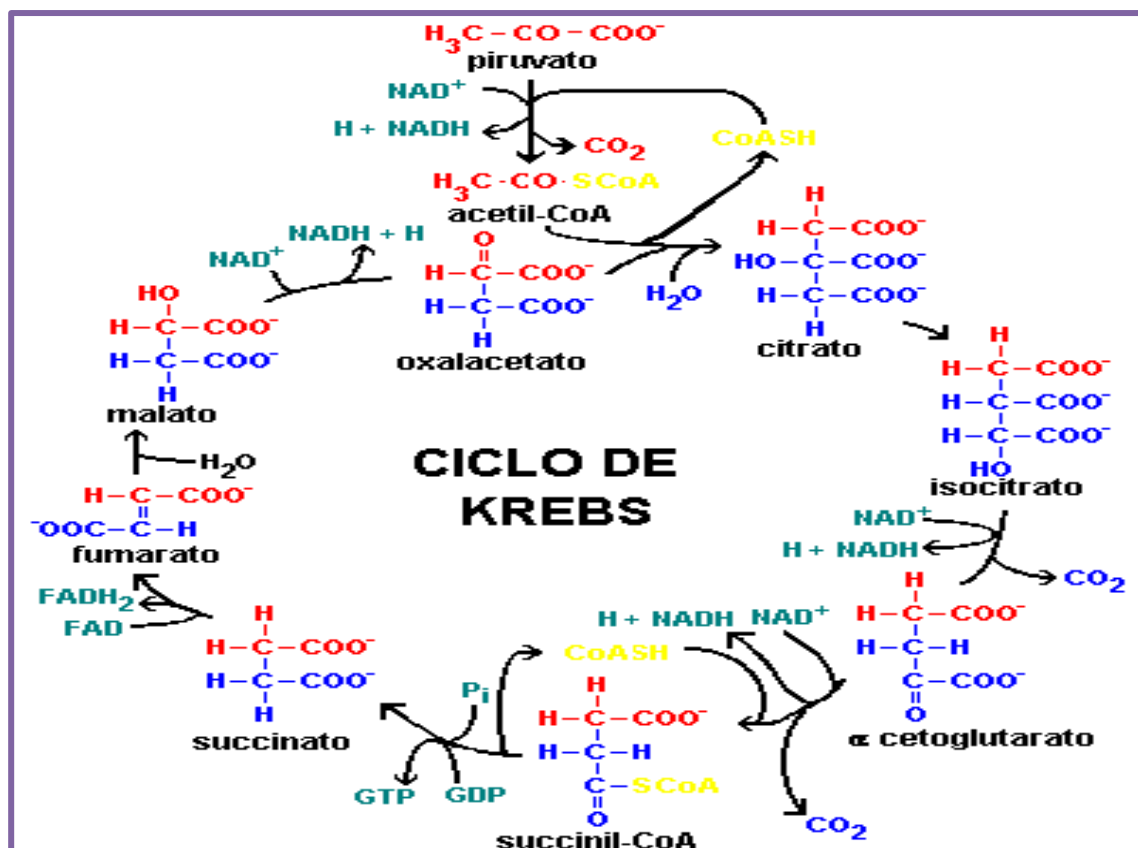
7.2 Productos de la vía y balance energético

Balance

El balance de sustratos y productos del Ciclo de Krebs por cada molécula de Acetil-CoA que entra al Ciclo es:

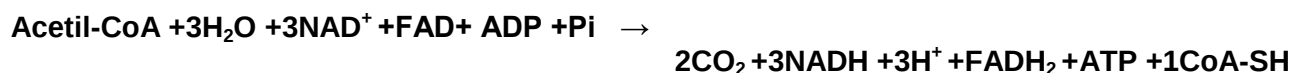


El Ciclo de Krebs se compone de 8 reacciones enzimáticas:



La **citrato sintasa** condensa el acetil-CoA (2C) y el oxaloacetato (4C) para generar un compuesto de 6C, el citrato. El **citrato se isomeriza** en isocitrato por medio de la **aconitasa**, que es un compuesto que se oxida con mayor facilidad. La **isocitrato deshidrogenasa** cataliza la **oxidación del isocitrato a α-cetoglutarato (5C)** junto con la **primera descarboxilación y generación de NADH del ciclo**. El α-cetoglutarato sufre una **segunda oxidación y descarboxilación** catalizada por la **α-cetoglutarato deshidrogenasa** y se genera succinil-CoA (4C). La **succinil-CoA sintetasa** hidroliza al succinil-CoA y cataliza la **fosforilación a nivel de sustrato del GDP en GTP**, liberando CoA. La **succinato deshidrogenasa** con FAD como cofactor **oxida** al succinato en fumarato. Éste se **hidrata** por la **fumarasa** para formar malato. Finalmente, la **malato deshidrogenasa** oxida al malato en oxaloacetato y genera la última molécula de poder reductor, el NADH. El oxaloacetato (4C) vuelve a iniciar el ciclo condensándose con otro acetil-CoA.

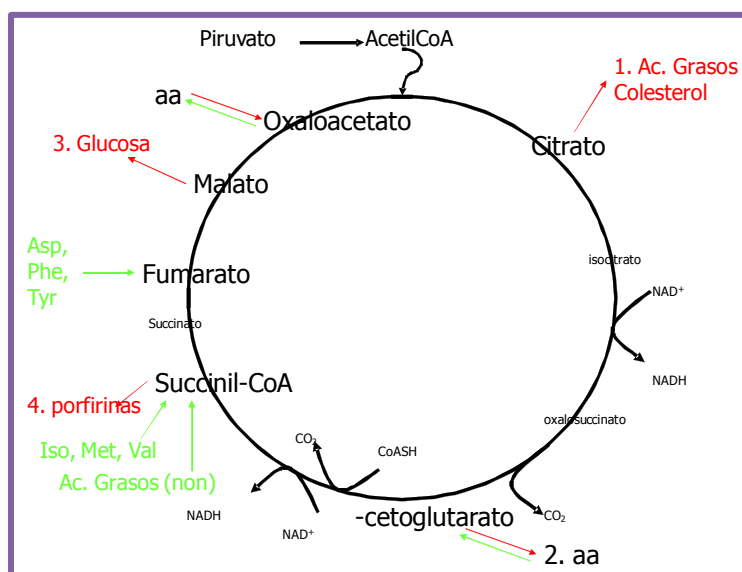
Por tanto, el balance de sustratos y productos del Ciclo de Krebs por cada molécula de Acetil-CoA que entra al Ciclo es:



Se puede observar que es un proceso que continúa la oxidación de moléculas como la glucosa, en el que los Carbonos se pierden en su forma totalmente oxidada como CO_2 . En el transcurso de las reacciones de la vía, los electrones se recuperan como poder reductor (NADH y FADH_2), se gana ATP y se regenera a la coenzima A.

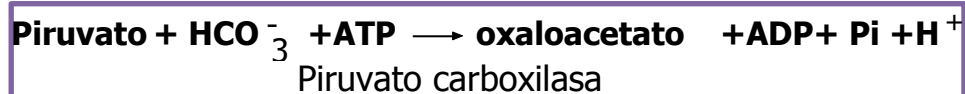
Carácter anfibólico del Ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs es **catabólico** porque incluye reacciones de oxidación y conservación de la energía en forma de poder reductor (NADH y FADH_2). Sin embargo, el ciclo provee intermediarios para sostener la biosíntesis de moléculas (indicadas en rojo en la figura). Por lo que también es un ciclo **anabólico**. Por lo tanto, el ciclo del ácido cítrico se considera **anfibólico**.



7.3 Fuentes del acetil-CoA. Reacciones anapleróticas

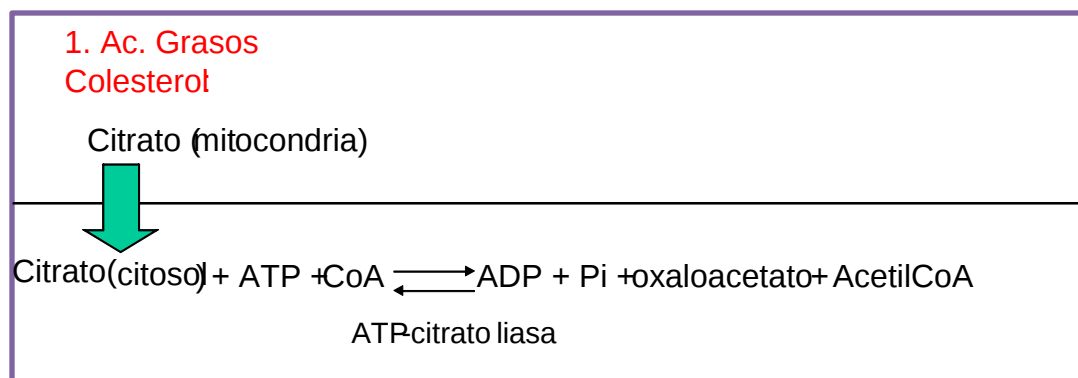
Las **reacciones anapleróticas** son aquellas que reabastecen al ciclo de aquellos intermediarios que han sido utilizados. Por ejemplo:



Principales intermediarios del Ciclo de Krebs que son utilizados en la biosíntesis de otros compuestos

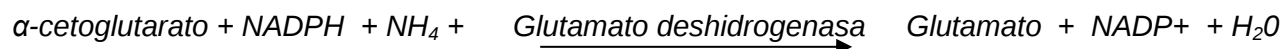
Estos intermediarios son: citrato, α -cetoglutarato, oxaloacetato y malato. Se revisa a continuación cada caso.

El **citrato** es el precursor de la síntesis de los **ácidos grasos y del colesterol**. La síntesis de estos compuestos inicia en el citosol con acetil-CoA. Por ésto, el citrato primero debe salir de la mitocondria.

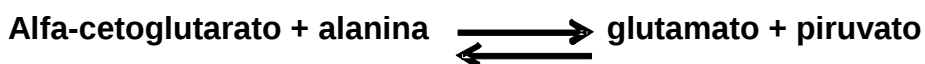


7.4 Importancia del ciclo como proveedor de esqueletos carbonados para otras vías metabólicas

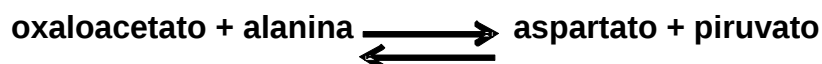
Después, la ATP-citrato liasa cataliza la ruptura del citrato. Los productos son oxaloacetato y acetil-CoA. El último se utiliza para iniciar la síntesis de los ácidos grasos y el colesterol. El **α -cetoglutarato y el oxaloacetato** son precursores biosintéticos de diversos **aminoácidos**. Por ejemplo, el glutamato proviene de la aminación reductora del α -cetoglutarato por la **glutamato deshidrogenasa**.



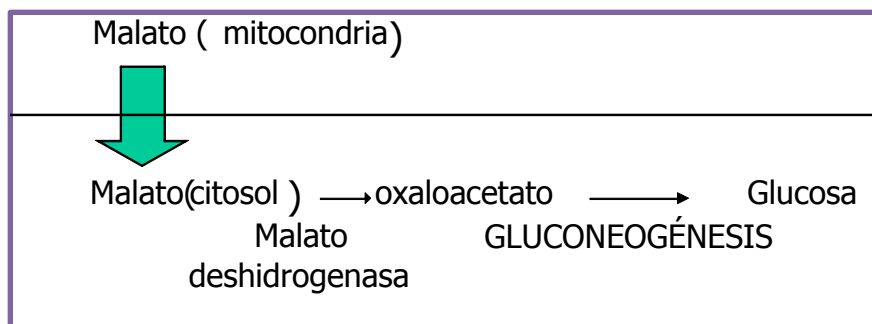
Asimismo, el α -cetoglutarato y el oxaloacetato pueden generar diferentes aminoácidos por **transaminación**.



transaminasas



El **malato** es un precursor **gluconeogénico**. Primero debe salir de la mitocondria al citosol. Aquí, la malato deshidrogenasa citosólica lo transforma en oxaloacetato, que alimenta a la vía gluconeogénica.



7.5 Regulación del Ciclo de Krebs

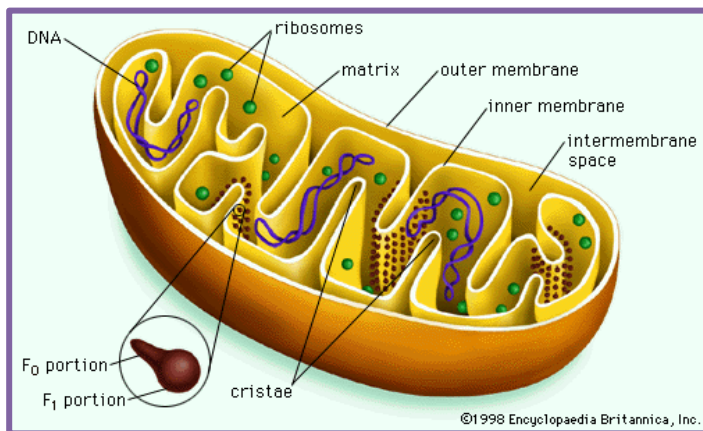
En la figura anterior se muestran las enzimas reguladoras del ciclo del ácido cítrico. Todas estas reacciones tienen un ΔG° negativo, que en conjunto con las demás reacciones le confieren al ciclo un ΔG° global de -40 kJmol^{-1} . Estas enzimas se regulan:

Por disponibilidad de sustrato	Acetil-CoA y oxaloacetato para la citrato sintasa
Por inhibición por producto	Citrato para la citrato sintasa, NADH y succinil-CoA para la α -cetoglutarato deshidrogenasa
Por retroinhibición competitiva	Succinil-CoA compite con el acetil-CoA por la citrato sintasa
Por alosterismo	El ADP activa a la isocitrato deshidrogenasa

8. Fosforilación Oxidativa y Fotosíntesis

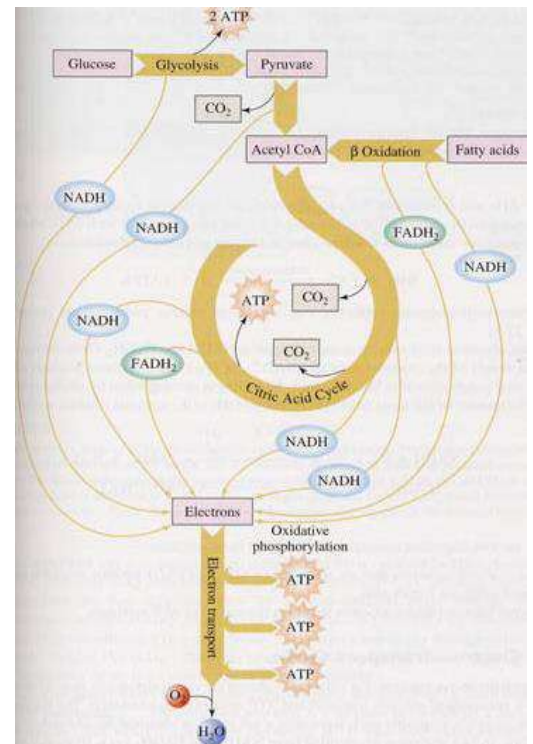
8.1 Fosforilación Oxidativa. Generalidades. Productos de la vía. Teoría Quimiosmótica. Balance energético

La **fosforilación oxidativa** es el proceso por medio del cual se produce la mayor cantidad de ATP en las células tanto procariotas como eucariotas.



La fosforilación oxidativa ocurre en la **mitocondria** en los **eucariotes**, pero la membrana mitocondrial interna y la matriz mitocondriales participan específicamente. En **procariotes**, la fosforilación oxidativa ocurre en la **membrana plasmática**.

La fosforilación oxidativa forma parte del catabolismo



aerobio que se iniciaba en la oxidación de la glucosa hasta la formación de piruvato y de ahí a Acetil-CoA. Su subsecuente entrada al Ciclo de Krebs en donde se forman grandes cantidades de coenzimas reducidas, o sea ricas en electrones: **NADH y FADH₂**, las cuales a su vez van a alimentar el proceso de la fosforilación oxidativa.

La fosforilación oxidativa consta de dos partes que están acopladas entre sí: una **oxidativa** que comprende una serie de reacciones de . transferencia de electrones a partir de la oxidación de sustratos y una **fosforilante**, en la cual el Pi se esterifica al ADP para formar ATP.

Cadena Respiratoria. La parte oxidativa está integrada por una serie de reacciones de óxido-reducción que se llama cadena respiratoria o cadena transportadora de electrones. Ésta cadena “recibe” a los electrones que vienen del resto del metabolismo y que vienen en la forma de las coenzimas reducidas de NADH y FADH₂. Los electrones son aceptados y transferidos secuencialmente por complejos de proteínas que están en la membrana interna mitocondrial. Al final, los electrones son aceptados por el oxígeno, que queda reducido a H₂O. Como se consume este oxígeno, al proceso de transporte de electrones se le llama también respiración celular. En la cadena respiratoria, los electrones son trasferidos de complejo en complejo para generar ATP

La **cadena respiratoria o el transporte de electrones mitocondrial** se lleva a cabo por complejos enzimáticos que están formados por muchos polipéptidos que tienen como grupos prostéticos moléculas orgánicas que les ayudan a acarrear los electrones y que por tanto se reducen y oxidan reversiblemente. **Todos los complejos respiratorios tienen grupos REDOX.** Hay dos componentes de esta cadena que no son complejos: la coenzima Q y el citocromo C.

La cadena respiratoria está formada por:

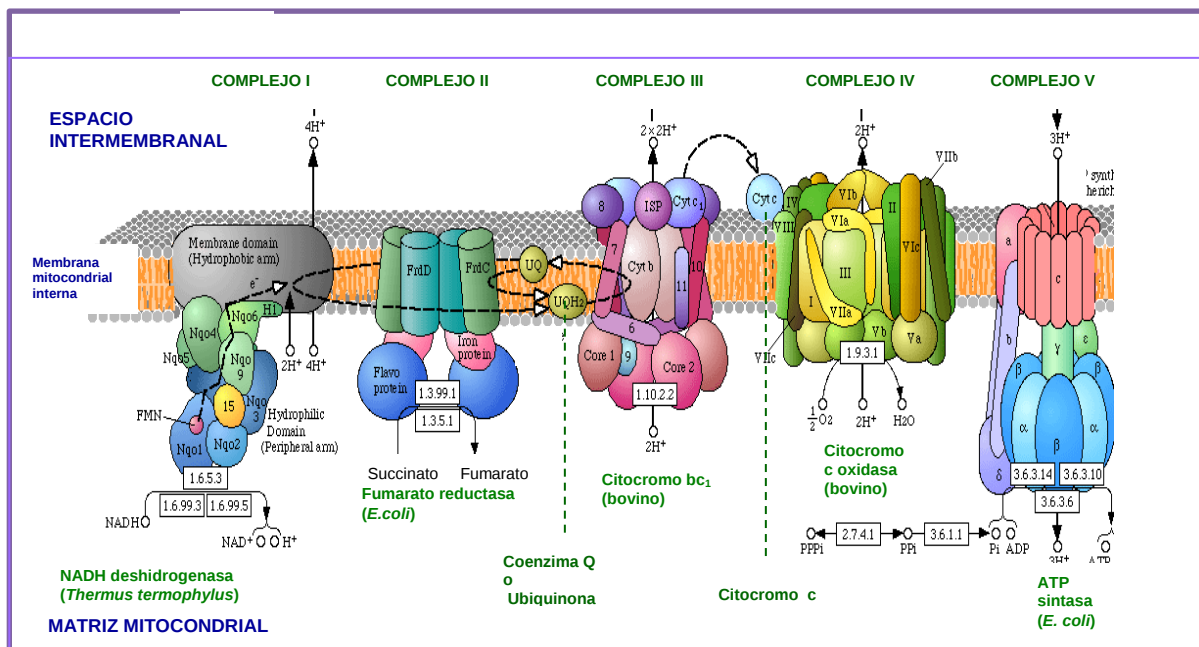
- a) 4 complejos proteicos: los **Complejos I, II, III y IV**, embebidos en la **membrana mitocondrial interna**
- b) 2 transportadores móviles: **la Coenzima Q o Ubiquinona** que es una molécula orgánica, muy hidrofóbica solubilizada en la parte hidrofóbica de la membrana interna y **el citocromo c** que es una **proteína periférica** a la membrana mitocondrial interna por el lado de la membrana que encara al espacio intermembranal de la mitocondria.

La **ATP sintetasa** es el **Complejo V**, que no forma parte de la cadena respiratoria y fosforila al ADP para sintetizar ATP, se encuentra en la membrana mitocondrial interna.

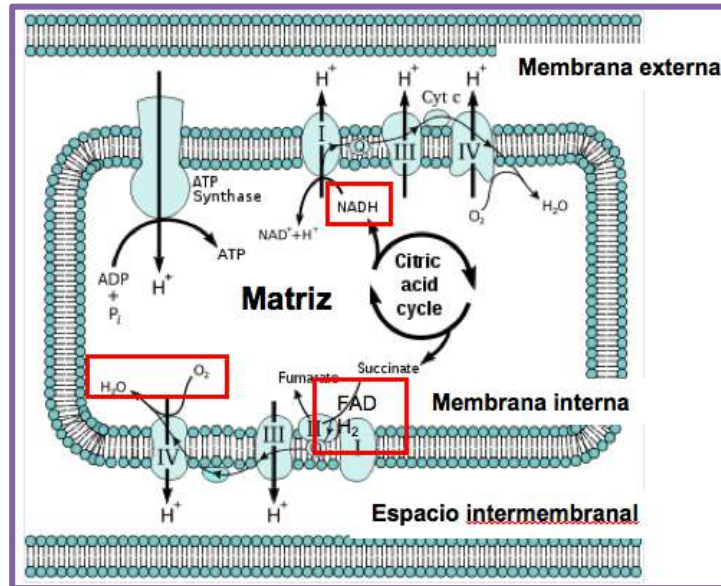
COMPLEJOS DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

COMPLEJO	NOMBRE	MASA MOLECULAR (kDa)	SUBUNIDADES	GRUPO PROSTÉTICO
I	NADH deshidrogenasa o NADH Co Q oxido reductasa	880	34	FMN FeS
II	SUCCINATO DESHIDROGENASA O SUCCINATO CO Q REDUCTASA	140	4	FAD FeS
CoQ	Ubiquinona	0.8636		
III	Complejo bc ₁ o CoQ citocromo c óxido reductasa	258	12	Hemo b ₁ Hemo b ₂ Hemo c ₁ FeS
Citocromo c	Citocromo c	12	1	Hemo
IV	Citocromo c oxidasa	160	12	Hemo a Hemo a ₃ CuA CuB
V	ATP sintasa o Complejo F ₁ F ₀	600	10-30	

Los 5 complejos de la fosforilación oxidativa se localizan en la **membrana interna mitocondrial**, así como la **coenzima Q** y el **citocromo C** que es una proteína periférica adosada a la membrana mitocondrial interna desde el espacio intermembranal.

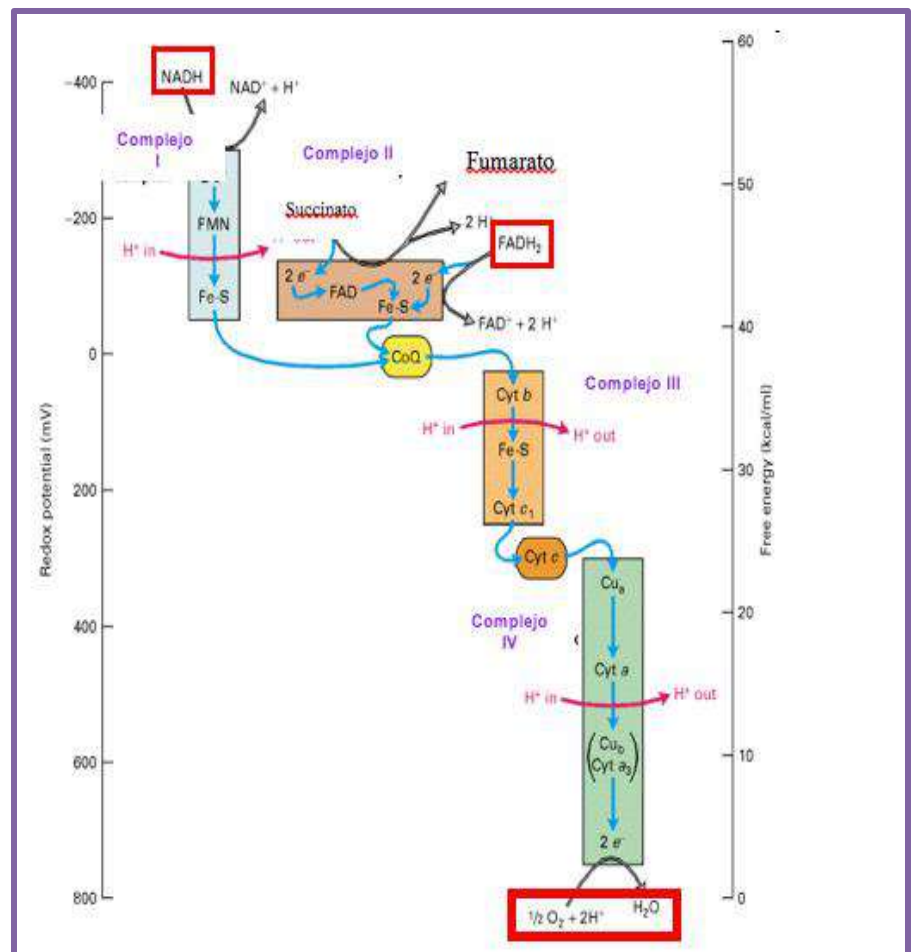


Los electrones que se transfieren entre los complejos respiratorios provienen del **NADH** o **FADH₂** que se formó en el Ciclo de Krebs y que entran a nivel de los complejos respiratorios **I** y **II**, respectivamente.

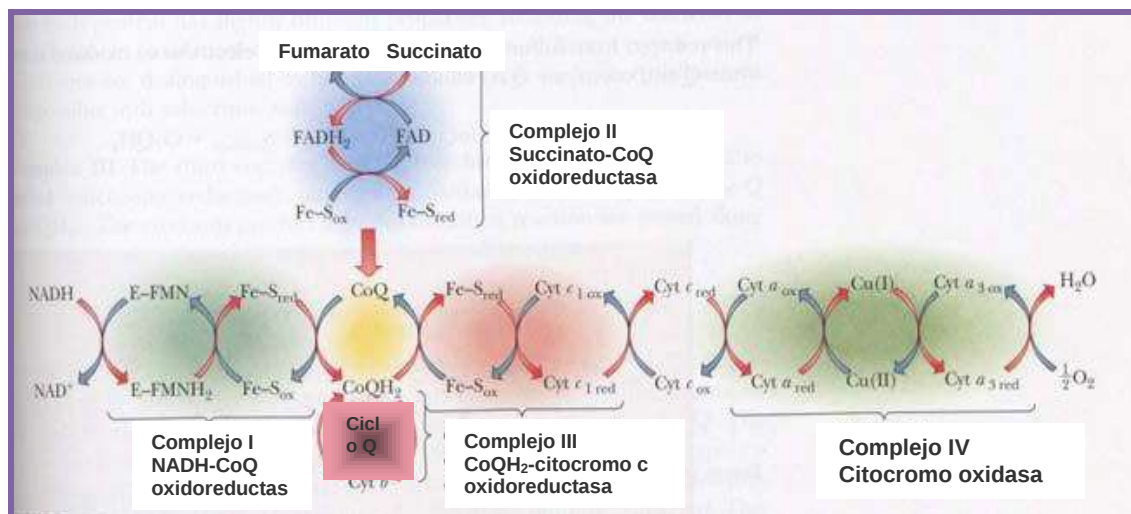


La transferencia de electrones entre los complejos respiratorios sigue una secuencia específica **que está de acuerdo a los potenciales de oxidoreducción (E°)** de los grupos prostéticos de los complejos.

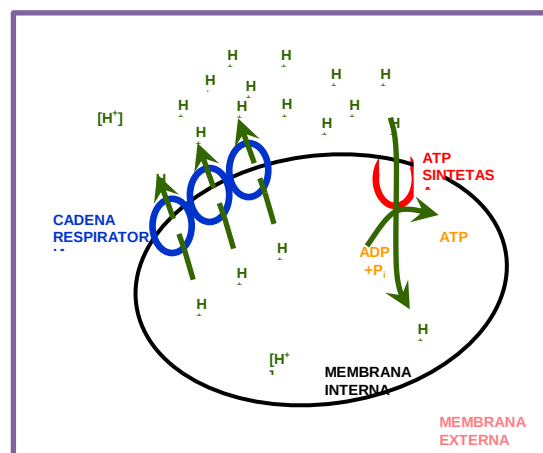
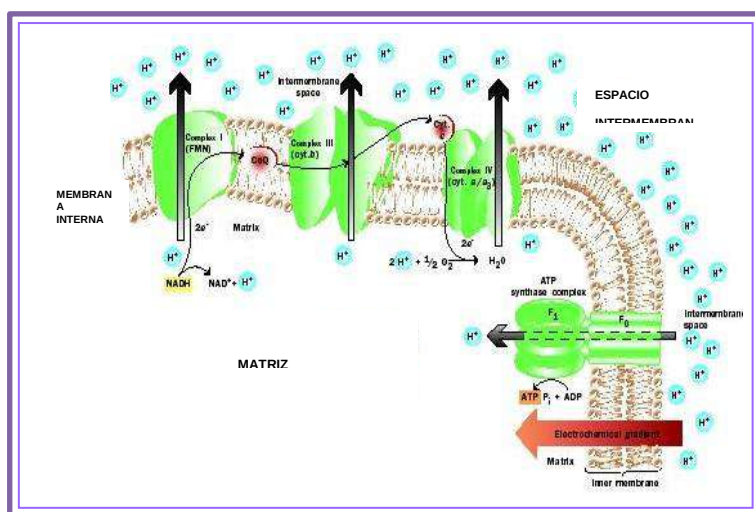
Como esta transferencia va siempre **desde un grupo con E° más negativo a uno menos negativo (o más positivo)**, el proceso de transporte de electrones es espontáneo o exergónico.



Los electrones son transferidos de complejo en complejo a través de los **centros redox** de cada uno. En cada una de las transferencias de electrones hay una molécula que pierde electrones, otra que los gana y luego ésta a su vez los pierde para entregarlos a otra molécula que a su vez los acepta para luego perderlos y cederlos a otra. Así se va realizando la **transferencia de electrones en la cadena respiratoria**. Los electrones que son aceptados por los **Complejos I o II** son luego transferidos a la **CoQ o ubiquinona**, de aquí al **Complejo III o Complejo bc₁**, y luego al **citocromo c** y de ahí al **complejo IV o citocromo oxidasa**. De aquí los electrones son aceptados por el **O₂ que se reduce a H₂O**. Por tanto el oxígeno es el aceptor final de los electrones de la cadena respiratoria.

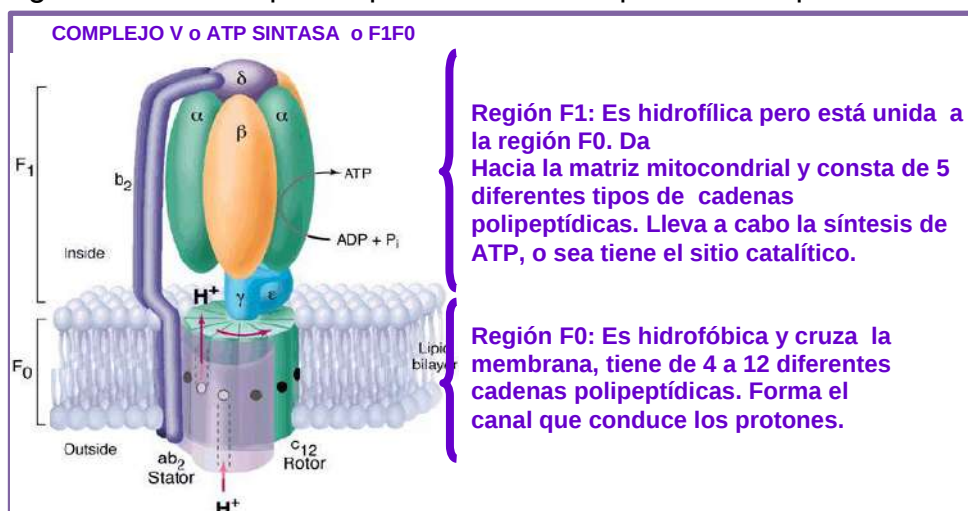


Los **H** del **NADH** y del **FADH₂** que se “entregan” a la cadena respiratoria se van “disociando” en e⁻ y H⁺ al entrar a los Complejos I y II. Los e⁻ siguen entonces una ruta “horizontal” dentro de las regiones membranales de los complejos respiratorios, mientras que los H⁺ se bombean por los complejos respiratorios desde la matriz mitocondrial hasta el otro lado de la membrana interna, hacia el espacio intermembranal, generándose así **un gradiente de H⁺** a ambos lados de la membrana interna mitocondrial. Este gradiente tiene dos componentes uno de concentración de los H⁺, llamado **componente químico u osmótico** y uno **eléctrico**, dado por la carga positiva de los H⁺.



El gradiente electroquímico de H^+ así generado constituye una fuente de energía, pues los H^+ se acumulan en el espacio intermembranal y tenderían a moverse espontáneamente a una región de menor concentración de H^+ , pero no pueden hacerlo pues la **membrana mitocondrial interna es impermeable a los H^+** . La forma de aprovechar esta energía almacenada en el gradiente de H^+ es haciéndolos pasar por una “puerta” específica y al disiparse así la energía, es aprovechada para sintetizar ATP por la **ATP sintasa**, la cual es la puerta por la que los H^+ ahora “regresan” a la matriz mitocondrial en un movimiento espontáneo pues van de una región de mayor concentración (el espacio intermembranal) a uno de menor concentración (la matriz). Se forman **3 ATP si los electrones entran en el NADH por la NADH deshidrogenasa (Complejo I)** y **2 ATP si entran en el $FADH_2$ por la succinato deshidrogenasa (Complejo II)**.

Síntesis de ATP. La reacción de **síntesis de ATP es un proceso endergónico**. La energía necesaria es proporcionada por el gradiente electroquímico de H^+ , que fue formado por la actividad de transporte de electrones de la cadena respiratoria. La ATP sintasa lleva a cabo la formación del enlace anhídrido éster entre el ADP y el P_i , “descargando” el gradiente de H^+ , por lo que también es capaz de transportar H^+ .



Esta enzima tiene un **mecanismo rotacional** de síntesis de ATP en el que la enzima funciona como un molino de agua impulsado por una corriente de iones H^+ , que desde la parte inferior o base de la enzima (F_0), hace girar a la parte central de la estructura de la F_1 , mientras la gran masa formada por las subunidades α y β son fijadas a la membrana por el estator y no giran.

Teoría Quimiosmótica.-Los postulados de Mitchell

Peter Mitchell concibió que la forma en la que se acoplaban la síntesis de ATP y el transporte de electrones por la cadena respiratoria era a través del gradiente electroquímico de H^+ . Sus ideas están contenidas en la **Teoría Quimiosmótica**, cuyos postulados son:

1) Las cadenas transportadoras de electrones, respiratoria y fotosintética deben **translocar H^+** .

- 2) La ATP sintasa debe funcionar como una ATPasa que **transloca H^+ reversiblemente**.
- 3) Las membranas transductoras de energía deben ser **impermeables a los H^+** .
- 4) Las membranas transductoras de energía deben poseer acarreadores de intercambio específico, para permitir la permeación de metabolitos y mantener la estabilidad osmótica

Balance total de producción de NADPH/ $FADH_2$ / ATP desde que entra la glucosa en la glucólisis y termina en la fosforilación oxidativa

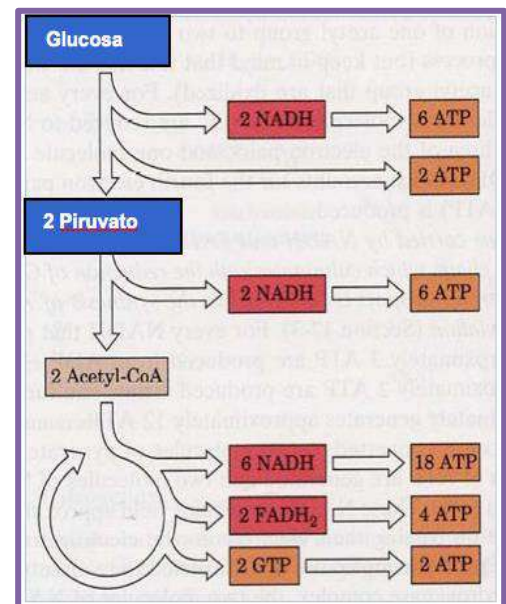
Asumimos que cada NADH que se forma puede llegar a la mitocondria y ahí oxidarse en la cadena respiratoria.

Por cada NADH así incorporado, generaríamos 3 ATP en la fosforilación oxidativa y por cada $FADH_2$ generaríamos 2 ATP

Balance de energía para una molécula de glucosa que se convierte en 2 piruvatos, luego en 2 Acetil-CoA y luego en CO_2 en el ciclo del ácido tricarboxílico. Si todo el NADH y el $FADH_2$ se convierten en ATP en la fosforilación oxidativa:



Nota: 2 de los NADH son formados en el citoplasma durante la glicólisis. Para ser transportados a la matriz mitocondrial y ser posteriormente oxidado por la cadena transportadora de electrones, tienen que pasar por medio de transporte activo al interior de la mitocondria. Esto "cuesta" 1 ATP por NADH. **Por lo tanto el balance final resulta en 36 ATP por glucosa y no 38 ATP.**



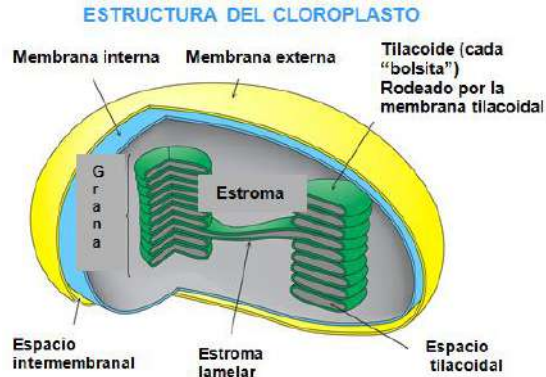
TRANSPORTE DE ELECTRONES FOTOSINTÉTICO Y FOTOFOSFORILACIÓN

8.2 Reacciones de la fase luminosa de la fotosíntesis. Generalidades. Productos de la vía. Balance energético

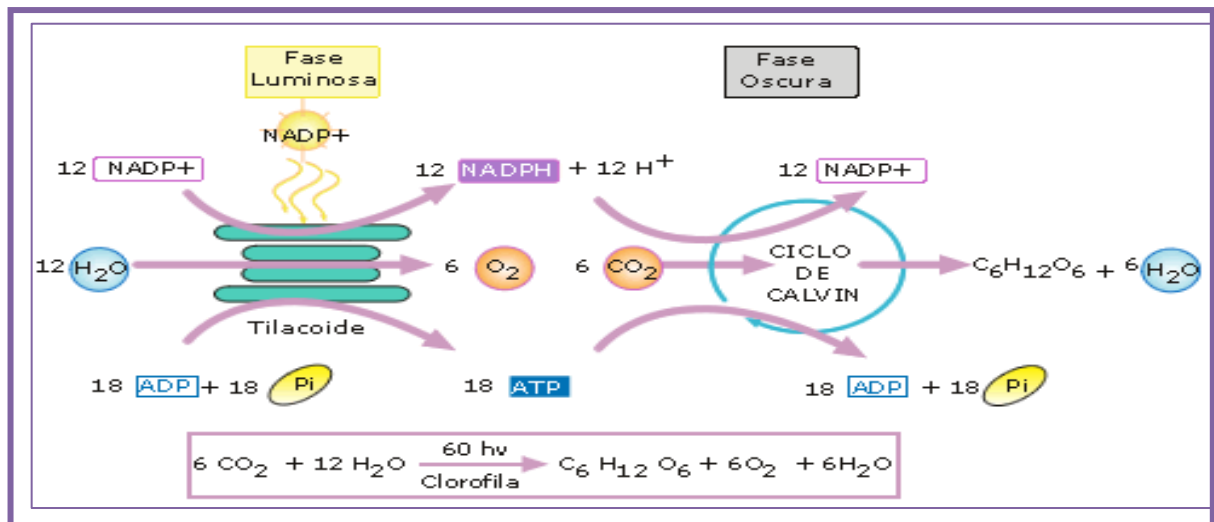
El otro proceso, además de la fosforilación oxidativa, que es muy eficiente para formar atp es la **fotosíntesis**. En la fosforilación oxidativa, los hidrógenos que alimentan de electrones a la cadena respiratoria vienen en el NADH y el $FADH_2$, producidos principalmente de la oxidación de sustratos en el Ciclo de Krebs. En la **fotosíntesis**, **los electrones provienen de clorofilas excitadas por la luz**. Aquí también el transporte de electrones genera un gradiente de H^+ que sirve para sintetizar ATP y por eso aquí se llama **fotofosforilación**.

La **fotosíntesis** ocurre en los **cloroplastos** en las algas y plantas y en la membrana plasmática de las bacterias fotosintéticas.

El **cloroplasto** tiene el sistema membranar para hacer la transducción de energía, a semejanza de lo que sucede en la mitocondria. Estos compartimentos pueden sostener la formación de gradientes de H^+ .



Los principales **productos de la fotosíntesis** son O_2 , ATP, NADPH y carbohidratos. Estos productos se generan en **dos fases**: la **luminosa** y la **oscura**. En las **reacciones de la fase luminosa** se produce ATP, O_2 y NADPH y en las **reacciones de la fase oscura (Ciclo de Calvin)**, se producen carbohidratos y se consumen NADPH y ATP. Por tanto, la fase oscura consume energía y poder reductor formados en la fase luminosa. La fase oscura es una vía anabólica que genera al $NADP^+$ que es un oxidante y carbohidratos sencillos.



Fase luminosa de la fotosíntesis

Las reacciones básicas de la fase luminosa de la fotosíntesis incluyen:

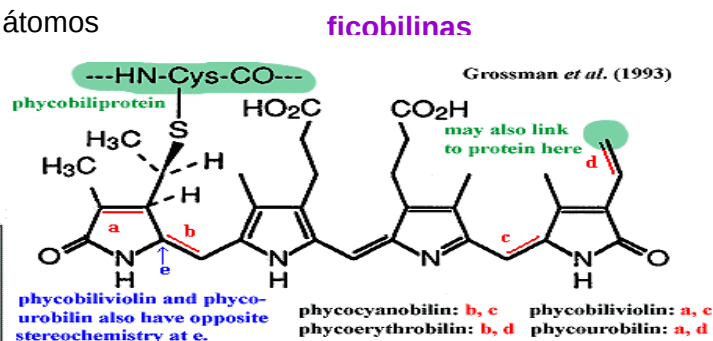
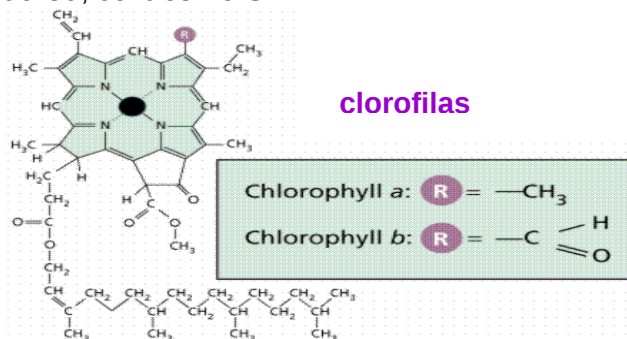
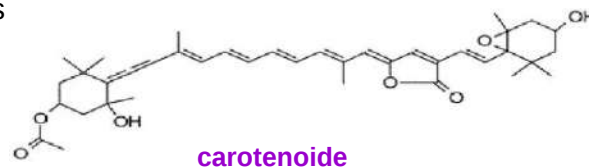
1. **Absorción** de luz por los pigmentos cosechadores de luz.
2. **Excitación** de dos clorofilas especiales que emiten un electrón.
3. **Transporte de electrones** y por tanto óxidoreducciones (se **forman** NADPH y O_2).
4. Formación de un **gradiente de H^+** .
5. **Fosforilación de ADP** para formar **ATP**.

Por tanto, la energía luminosa se convierte en energía química del enlace ADP~Pi. A esto se le llama **transducción de energía**.

Las reacciones de la fase luminosa se llevan a cabo en los **fotosistemas I y II (PSI, PSII)**. Ambos funcionan secuencialmente.

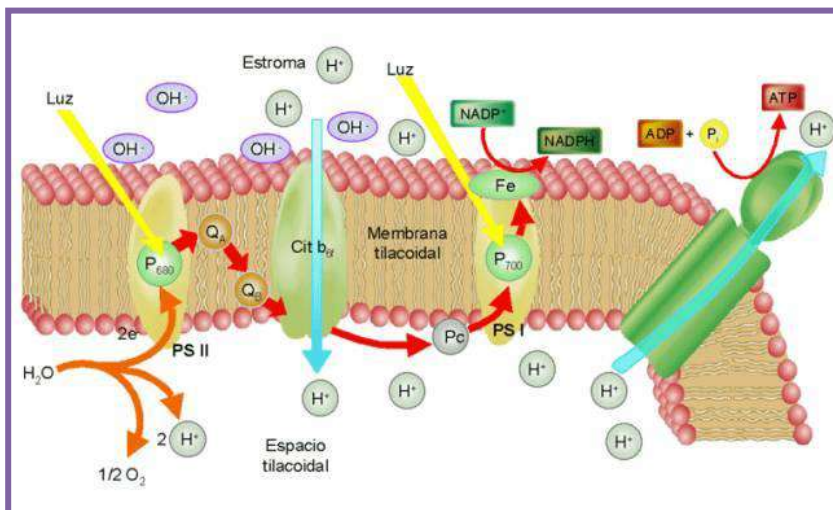
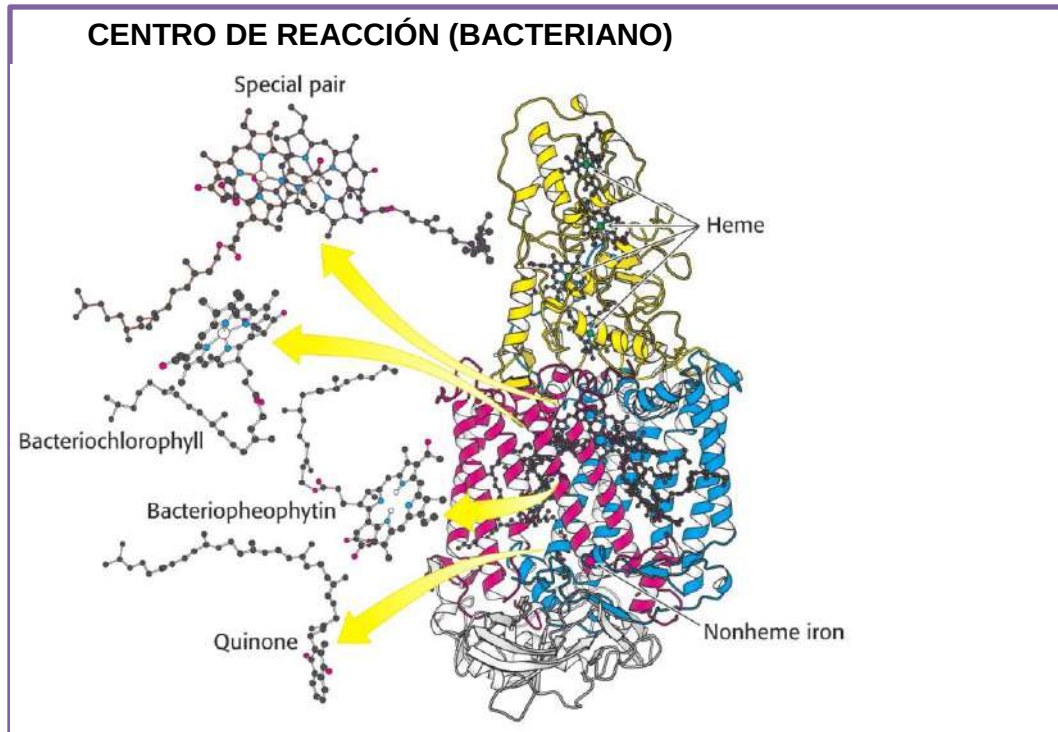
Estos fotosistemas contienen tres grandes tipos de componentes:

- **Clorofilas: tipo a, b**
- **Pigmentos accesorios o antena:** carotenoides y, en las algas, ficobilinas
- **Proteínas:** integrales de membrana y periféricas
- **Otros grupos prostéticos** como grupos hemo, átomos de Cu, centros Fe-S



Absorción de luz y transporte de electrones. Las **clorofilas y los pigmentos accesorios** forman **trampas de luz** que **colectan** a los fotones y los dirigen hacia un par de clorofilas especiales para excitar su estado y producir la **emisión de electrones** que van a ser transportados por una **cadena de transporte de electrones**. Tanto las clorofilas como los pigmentos accesorios contienen muchos enlaces dobles conjugados, por lo que se excitan fácilmente absorbiendo la luz de diferentes longitudes de onda para cubrir el espectro de la luz solar.

Estas trampas de luz y el par de clorofilas se encuentran embebidas en proteínas transmembranales (que varían según la especie de organismo) y que forman el **centro de reacción**

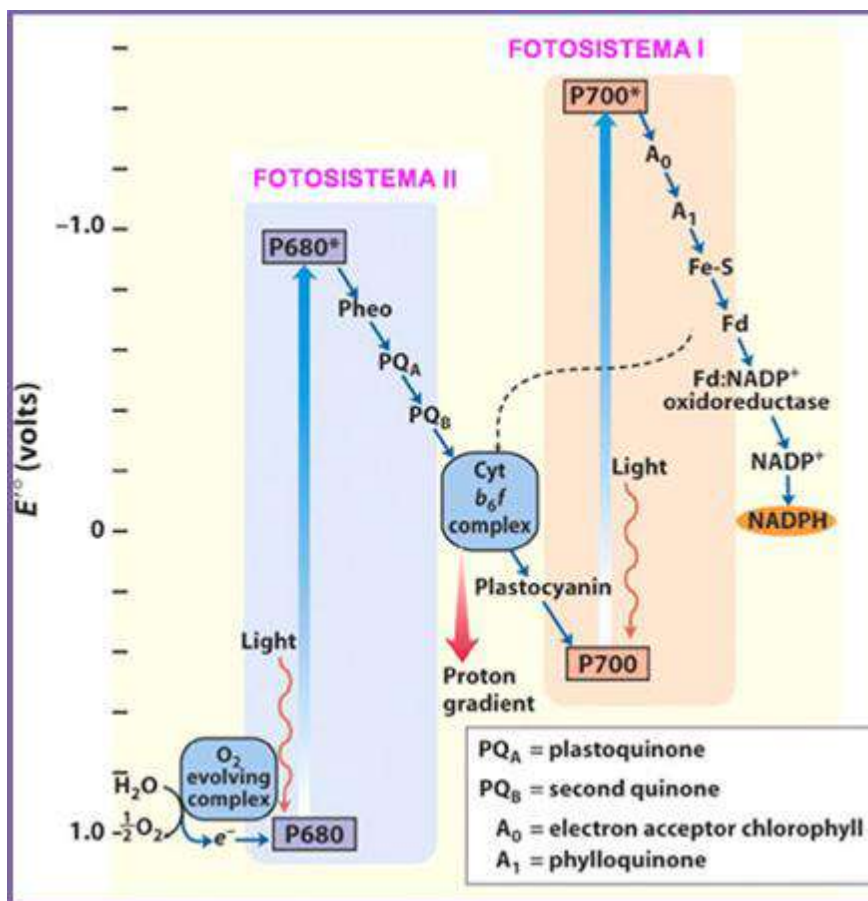


Los fotosistemas que emiten electrones están “conectados” a una serie de **transportadores de electrones**. Todos los componentes de los **fotosistemas I y II** y los del transporte de electrones y de la síntesis de ATP están embebidos en la **membranas tilacoidales**. Los

transportadores de electrones y la enzima

que sintetiza ATP son complejos parecidos a los del transporte de electrones de la fosforilación oxidativa.

Una vez que la clorofila del PS I o el PSII se excita, **su potencial redox pasa de ser positivo a ser muy negativo** gracias a los fotones excitadores de la luz. Los electrones pueden entonces fluir cuesta abajo energéticamente por una cadena que va a transportarlos usando centros redox de potenciales más negativos a menos negativos (y que son transferencias espontáneas, con ΔG negativos).



En el **PSII**, el electrón de la clorofila que se transfiere al siguiente aceptor, que es la **feofitina** y luego a la **plastoquinona**, tiene que ser “repuesto” a la clorofila. Esto lo hace un complejo proteico que tiene Mn^{2+} y que obtiene esos electrones del H_2O , produciéndose así el O_2 de la fotosíntesis. De la **plastoquinona**, los electrones reducen al **complejo b_6f** que es análogo al bc_1 mitocondrial. De aquí, los electrones son transferidos a la **plastocianina**, una proteína que tiene Cu^{2+} como grupo prostético. De aquí los electrones son aceptados por el **PSI** que había perdido un electrón y que es también un centro de reacción con trampas de luz y un par de clorofilas especiales, a las que la luz había excitado para emitir un electrón que fluyó hacia la **ferredoxina**.

La ferredoxina es una proteína soluble que transfiere electrones a la **ferredoxina-NADP-reductasa**, enzima que transfiere los electrones al $NADP^+$ para formar **NADPH**.

Síntesis de ATP o fotofosforilación. Durante las transferencias de electrones se produce un **gradiente de H^+** generado por un **bombeo neto de H^+** a nivel del complejo b_6f y también por los H^+ producidos por la oxidación del H_2O y la reducción que sufre la plastoquinona cuando toma los electrones de la feofitina (ver 2 figuras atrás). La energía **del gradiente de H^+** se disipa o utiliza para formar ATP por la ATP sintasa del cloroplasto, que es muy parecida a la mitocondrial y es la que fosforila al ADP para dar ATP. En el cloroplasto se le llama también CF_1F_0 . Así se lleva a cabo la **fotofosforilación**.

8.3 Reacciones de la fase oscura de la fotosíntesis. Generalidades. Productos de la vía. Balance energético

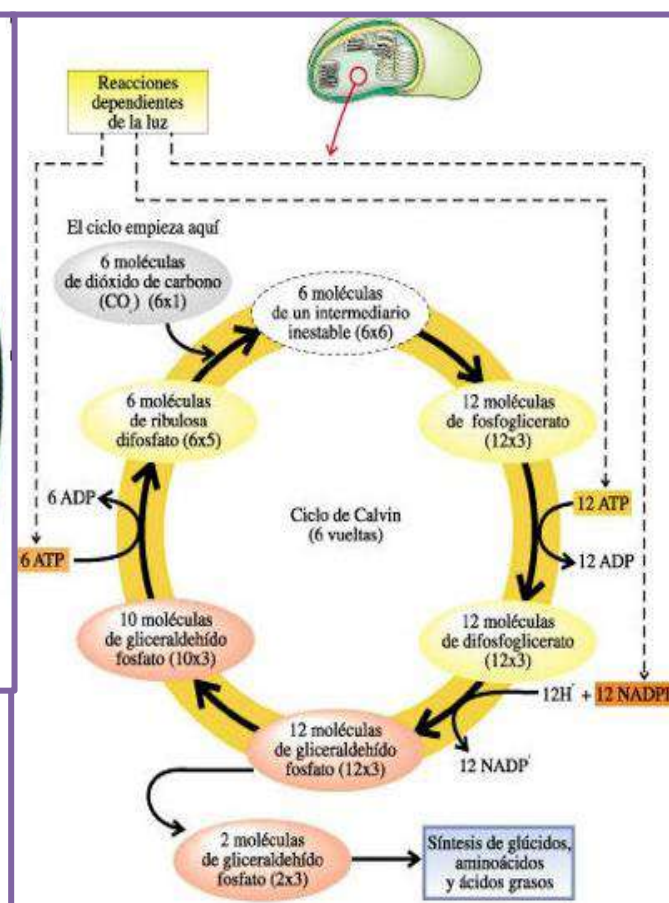
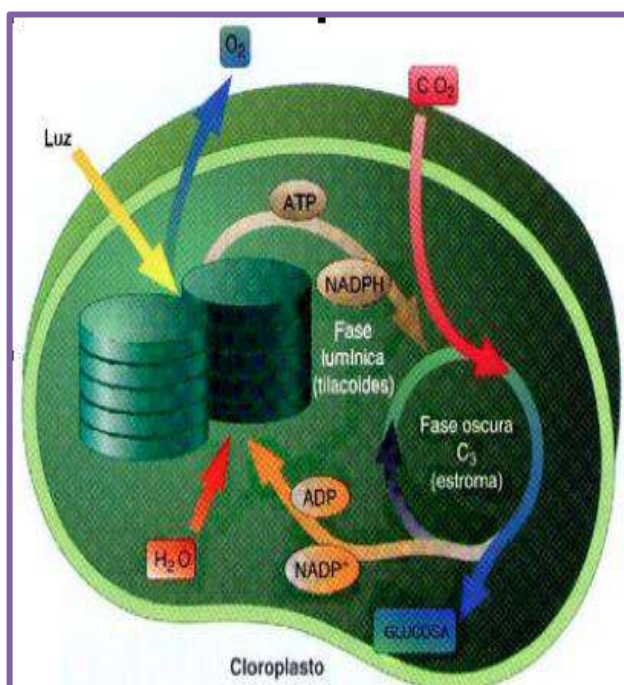
En esta fase de la fotosíntesis se utilizan el NADPH y el ATP formados en las reacciones de la fase luminosa. A las reacciones de la fase oscura de la fotosíntesis se le llama también reacciones del **Ciclo de Calvin**

En el Ciclo de Calvin se llevan a cabo reacciones que tienen como fines:

- ❖ **Fijar el CO_2** del aire en moléculas orgánicas sencillas.
- ❖ **Producir esqueletos carbonados sencillos** que se usan como precursores en la síntesis de otros compuestos.
- ❖ **Producir grandes cantidades de NADP^+** .

La vía es por tanto sintética (anabólica) y es reductora (tiene reacciones que consumen poder reductor o NADPH).

A su vez, el NADP^+ que se genera aquí se puede utilizar en la fase luminosa. El Ciclo de Calvin ocurre en el estroma del cloroplasto.



9. Metabolismo del Glucógeno

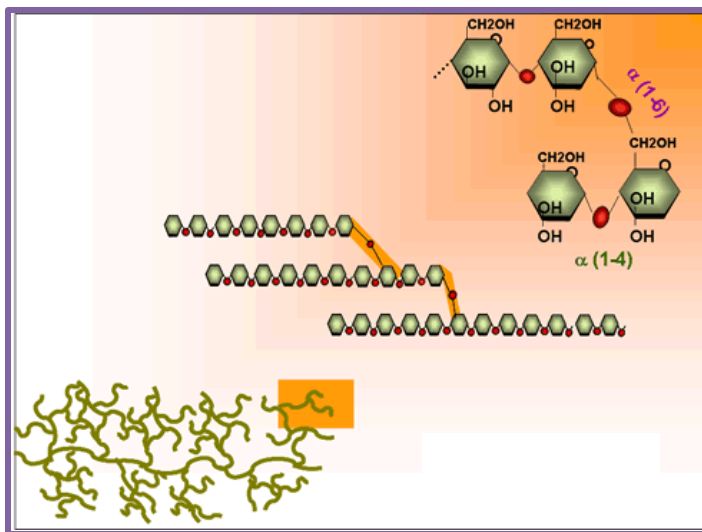
Glucógeno. El **glucógeno** es un polímero de moléculas de glucosa unidas por enlaces glucosídicos $\alpha(1\rightarrow4)$ y con ramificaciones formadas por enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$.

Es la reserva de carbohidratos en animales y **se almacena principalmente en hígado y músculo**.

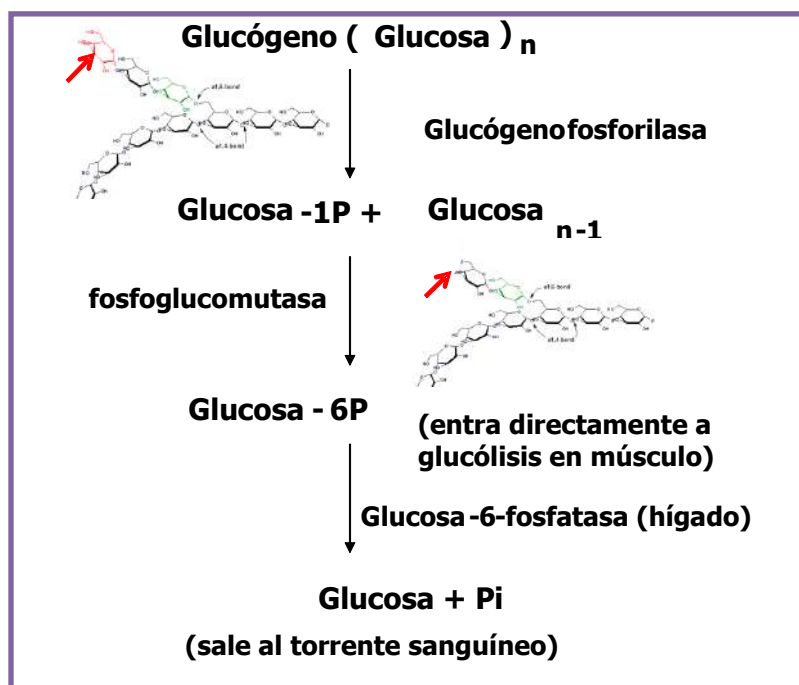
En las células se encuentra como **gránulos citosólicos** que tienen asociadas a las enzimas responsables de su síntesis y degradación.

Su degradación se realiza liberando unidades de glucosa de los extremos no reductores.

Su alto grado de ramificación permite que su ruptura sea rápida a través de la liberación simultánea de glucosa de los varios extremos no reductores.

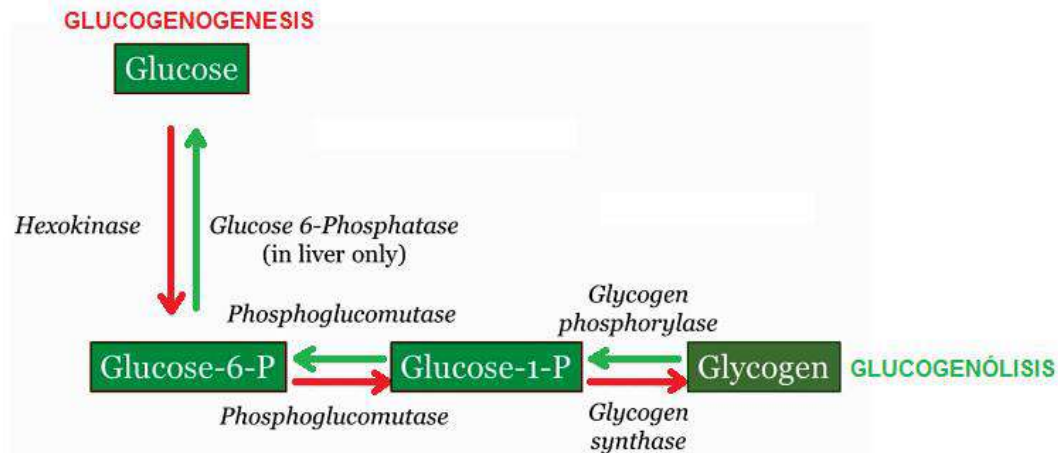


9.1 La glucogenólisis o degradación del glucógeno. Generalidades. Productos de la vía y balance energético. Regulación



Reacciones de la degradación. La degradación del glucógeno se inicia con la **fosforólisis** del glucógeno por la **glucógeno fosforilasa** para producir glucosa-1P. Después, la **fosfoglucomutasa** convierte a la glucosa-1P en glucosa-6P, que puede seguir la vía glucolítica (en músculo) o ser hidrolizada a glucosa por la glucosa fosfatasa para ser liberada al torrente sanguíneo desde el hígado.

Las ramificaciones del glucógeno se rompen por la **enzima desramificadora del glucógeno** que transfiere un trisacárido con uniones $\alpha(1\rightarrow4)$ hacia otro extremo no reductor, originando así más enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ para la acción de la fosforilasa.



Regulación de la degradación del glucógeno. La **glucógeno fosforilasa** es la enzima reguladora de la degradación del glucógeno, y es modulada por **alosterismo y modificación covalente**.

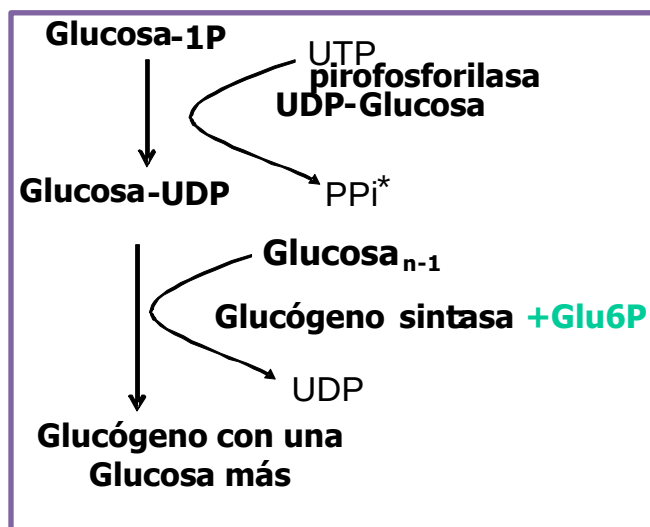
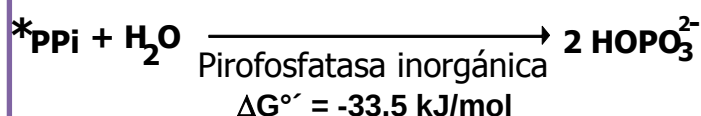
La conformación activa de la glucógeno fosforilasa se promueve por dos mecanismos: 1) por conformaciones alostéricas inducidas por el **AMP** (que indica deficiencia energética en la célula) y 2) por la fosforilación de la enzima catalizada por la **fosforilasa b cinasa**, dicha cinasa se activa también por fosforilación a través de la PKA que fue activada por glucagón (en hígado) o por epinefrina llamada también adrenalina (en músculo). La forma inactiva de la glucógeno fosforilasa también se genera por cambios conformacionales en la estructura de la enzima con los inhibidores alostéricos **ATP** y **Glucosa-6P** (G6P) y por desfosforilación de la misma. Cuando la glucógeno fosforilasa se encuentra activa (y promueve alta degradación del glucógeno), la enzima que la desfosforila (proteína fosfatasa) debe estar inactiva. Ésto se logra por la interacción de la fosfatasa con un inhibidor fosforilado (también por la PKA). Cuando el inhibidor se desfosforila pierde afinidad por la fosfatasa y ésta se activa, desfosforilando a la glucógeno fosforilasa y por tanto disminuyendo la glucogenólisis.

9.2 Glucogenogénesis o síntesis del glucógeno. Generalidades. Productos de la vía y balance energético. Regulación

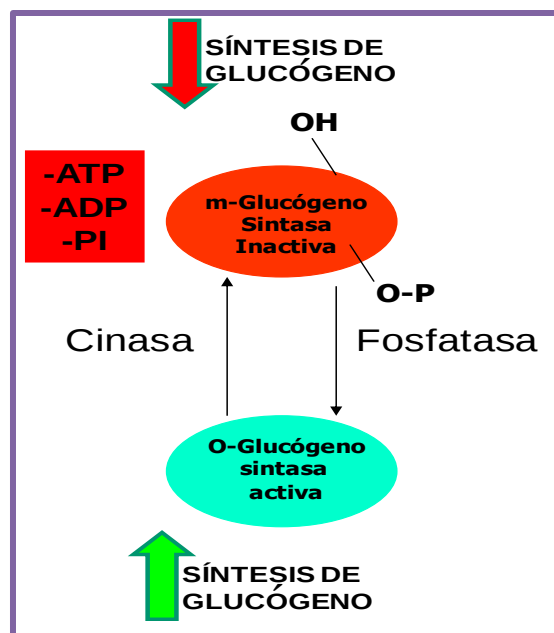
La síntesis del glucógeno inicia con la **activación de la glucosa-1P** con UTP catalizada por la UDP-glucosa pirofosforilasa. La **Glucosa-UDP** tiene un estado de mayor energía que le permite ser un buen donador del grupo glucosilo. Esta reacción está cercana al

equilibrio; sin embargo, está acoplada a la hidrólisis del pirofosfato por una pirofosfatasa inorgánica. Ésta es una reacción muy exergónica ($\Delta G^{\circ} = -31 \text{ kJmol}^{-1}$). Después, la **glucógeno sintasa** transfiere el grupo glucosilo a un extremo no reductor del glucógeno para formar un enlace $\alpha(1 \rightarrow 4)$. Esta reacción tiene un $\Delta G^{\circ} = -13.4 \text{ kJmol}^{-1}$, por lo que es espontánea.

Las ramificaciones en las cadenas del glucógeno se generan por la **enzima ramificadora** (amilo-(1,4 $\rightarrow$ 1,6)-transglicosilasa).



Regulación de la síntesis de glucógeno. La **glucógeno sintasa** es el punto más importante de regulación de la vía y se regula por **alosterismo** y por **modificación covalente**. La forma fosforilada es inactiva y se inhibe alostéricamente por **ATP**, **ADP** y **Pi**, ya que altas concentraciones de estas moléculas indican abundancia energética, por lo que promueven el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno como una forma de preservar esa energía. La fosforilación de esta enzima se puede llevar a cabo por diversas cinasas como la **PKA**, la **cinasa de proteína** dependiente de calmodulina y la **glucógeno sintasa cinasa 3**.



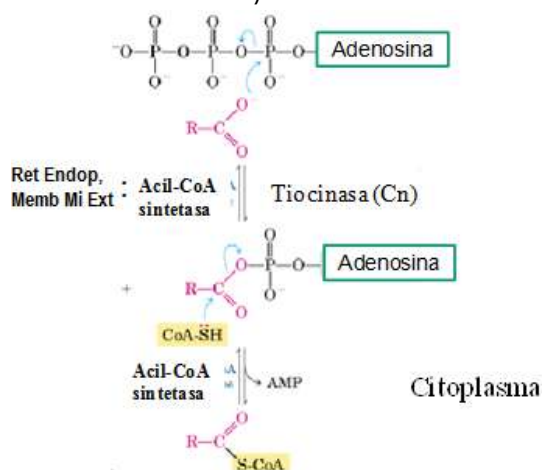
La síntesis y degradación del glucógeno están reguladas de manera coordinada. Por ejemplo, cuando el glucagon o la epinefrina incrementan el AMPc, se incrementa la fosforilación por PKA de la glucógeno fosforilasa (que se activa) y de la glucógeno sintasa (que se inactiva). De esta forma. Se incrementa la glucogenólisis y se disminuye la glucogenogénesis.

10. Metabolismo de Lípidos

Los principales lípidos de la ingesta son los triglicéridos, que están formados por 3 ácidos grasos esterificados al glicerol. Una vez que los ácidos grasos son liberados por acción de las lipasas, los ácidos grasos se degradan por una secuencia de reacciones que conforman la β -oxidación. Esta vía catabólica se realiza en la mitocondria de los organismos eucariontes y en el citosol de los procariontes. Los ácidos grasos que se degradan se encuentran en el citosol, en donde deben “activarse” por medio de una reacción de acilación para formar a la acil-CoA

10.1 La degradación de los ácidos grasos (β -oxidación). Generalidades. Productos de la vía y balance energético. Regulación

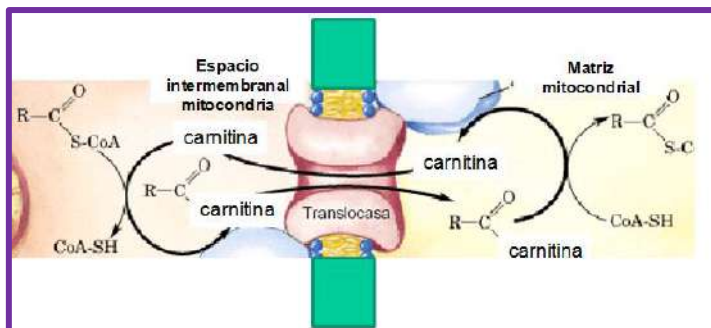
DEGRADACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS o β -OXIDACIÓN



Activación del ácido graso. La **acil-CoA sintetasa** o **tiocinasa**, que se encuentra adosada al retículo endoplásmico o a la membrana externa mitocondrial, adiciona un AMP a partir de ATP a la molécula del ácido graso liberando un PPI. Después, la CoA reemplaza el enlace formado por el ácido graso con el AMP, se forma el acil-CoA y se libera AMP. Esta reacción está cercana al equilibrio, por lo que la **hidrólisis de PPI** por una pirofosfatasa inorgánica impulsa la reacción hacia la formación del producto.

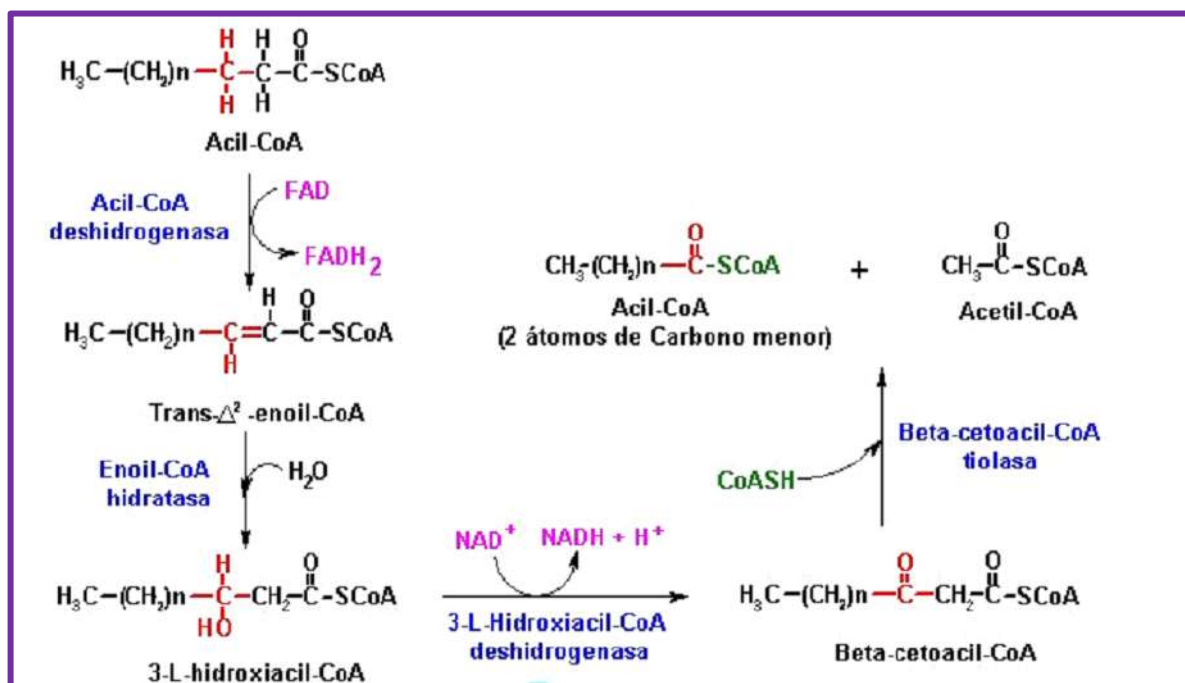
La entrada del acil-CoA a la mitocondria se realiza por medio de la **carnitina**. El enlace tioéster con la CoA es de una energía equivalente a la del enlace acil-carnitina, por lo que la **carnitina palmitoil transferasa I** reemplaza a la CoA por carnitina. El acil-carnitina se transporta hacia dentro de la mitocondria por un **acarreador de acil-carnitina** presente en

la membrana mitocondrial. Ya adentro, la **carnitina palmitoil transferasa II** reconvierte el acil-carnitina en acil-CoA.



Reacciones de la β -oxidación. La β -oxidación ocurre en cuatro reacciones:

- 1) La formación de un doble enlace trans entre los carbonos α y β del acil-CoA por una deshidrogenación catalizada por la acil-CoA deshidrogenasa. Esta reacción utiliza como cofactor el FAD^+ que se convierte en FADH_2 . La enzima se reoxida por medio de la cadena transportadora de electrones, donde participa el complejo ETF (flavoproteína transferidora de electrones) y el complejo ETF:ubiquinona oxidoreductasa.
- 2) La hidratación del doble enlace por la enoil-CoA hidratasa para formar 3-L-hidroxiacil-CoA.
- 3) La deshidrogenación del 3-L-hidroxiacil-CoA por la 3-L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa con la formación de β -cetoacil-CoA. En esta reacción se genera NADH que también se reoxida por fosforilación oxidativa.
- 4) La ruptura del enlace $\text{C}\alpha\text{-C}\beta$ por una tiolisis catalizada por la β -cetoacil tiolasa que genera un acetil-CoA y un acil-CoA con dos átomos de carbono menos.



Balance energético. Cada vuelta de la β -oxidación genera un FADH_2 y un NADH . Asimismo, el **acetil-CoA** generado puede entrar a Ciclo del ácido cítrico para generar 3 NADH , 1 FADH_2 y 1 GTP . Considerando que el FADH_2 y el NADH generan, por oxidación en la fosforilación oxidativa 2 y 3 ATP 's, respectivamente:

CADA VUELTA:	1 FADH_2	2 ATP
	1 NADH	3 ATP
	1 ACETILCoA :	
	3 NADH	9 ATP
	1 FADH_2	2 ATP
	1 GTP	1 ATP
	total	17 ATP

Como puede verse, la oxidación completa de un ácido graso es altamente exergónica, por lo que genera gran cantidad de ATP . La oxidación del palmitoil-CoA (ácido graso de 16C) involucra 7 vueltas de β -oxidación generando 7 FADH_2 , 7 NADH y 8 acetil-CoA. La oxidación del acetil-CoA produce 8 GTP , 24 NADH y 8 FADH_2 . Restando los ATP requeridos para la formación del acil-CoA (en la primera reacción de activación del ácido graso), la oxidación de una molécula de palmitato genera 129 ATP .

10.2 La síntesis de ácidos grasos. Generalidades. Productos de la vía y balance energético. Regulación

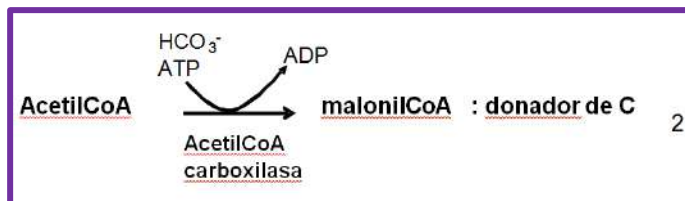
Regulación hormonal de la oxidación del ácido graso

La oxidación de los ácidos grasos está regulada por la **cantidad de ácidos grasos en sangre**, que se liberan de los triacilglicerol de tejido adiposo. Esta movilización se realiza por la lipasa de **triacilglicerol dependiente de hormona**. Esta enzima se regula por fosforilación-desfosforilación dependiente de **AMPc**, que se controla hormonalmente. El **glucagon** y la **epinefrina** incrementan los niveles de **AMPc**, que activa a **PKA**, que fosforila y activa a la lipasa. Su actividad incrementa la concentración de los ácidos grasos en sangre, que son la señal para incrementar la degradación de lípidos en músculo e hígado. La insulina promueve la disminución del **AMPc**, por lo que promueve la desfosforilación de la lipasa. Asimismo, la insulina promueve la fosforilación independiente de la acetil-CoA carboxilasa, haciéndola más activa y estimulando la síntesis de los ácidos grasos.

Síntesis de los ácidos grasos

Al contrario de la β -oxidación, la síntesis de los ácidos grasos se lleva a cabo en el **citósol** y requiere la inversión de poder reductor biosintético en forma de **NADPH** . El precursor de la síntesis de ácidos grasos es el acetil-CoA, aunque el donador del C es el malonil-CoA.

Formación de malonil-CoA. La primera reacción involucra la **carboxilación del acetil-CoA** para formar un donador de grupos acetilo, el **malonil-CoA**.

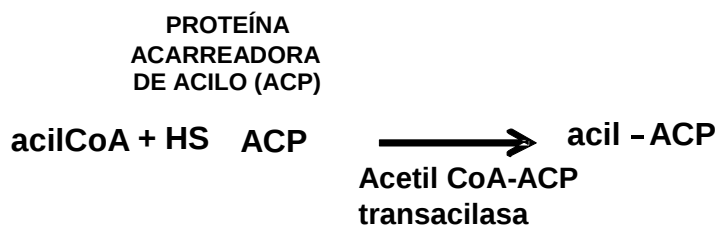


Esta reacción la cataliza la **Acetil-CoA carboxilasa**, que requiere la hidrólisis de un ATP y utiliza biotina como cofactor para la carboxilación y HCO_3^- como donador del carbono al acetil-CoA.

Esta reacción es la primera reacción reguladora de la síntesis de los ácidos grasos.

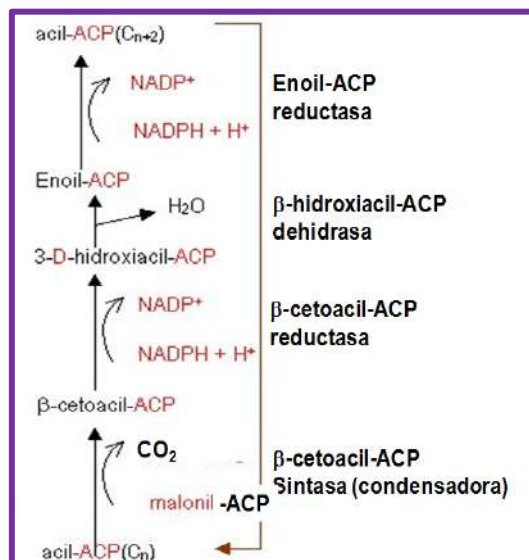
Reacciones subsecuentes. La síntesis de los ácidos grasos continúa con un conjunto de siete reacciones catalizadas por la **ácido graso sintasa**, que en animales es una **enzima homodimérica multifuncional** de 500 kDa. En *E. coli*, la síntesis se realiza por 7 enzimas diferentes, así como en las plantas, en donde las reacciones ocurren dentro del cloroplasto.

Para iniciar la síntesis del ácido graso se requiere que la cadena creciente esté esterificada a la **Proteína Acarreadora de Acilo (ACP)**. Esta reacción es catalizada por la **acetil-CoA-ACP transacilasa**



La siguiente reacción la cataliza la **β -cetoacil-ACP sintasa**, que condensa un grupo acetil-ACP con uno de malonil-ACP (producido a partir de malonil-CoA por la malonil-CoA-ACP transacilasa). En esta reacción se libera una molécula de CO_2 , proveniente del malonil-ACP. El producto es un β -cetoacil-ACP (acetoacetil-ACP, en la primera vuelta de síntesis), éste se reduce por la **β -cetoacil-ACP reductasa**, que utiliza un **NADPH** como cofactor.

El 3-D-hidroxiacil-ACP generado es deshidratado por la **β -hidroxiacil-ACP deshidrasa** para generar un doble enlace entre el C_α y C_β , formando un enoil-ACP. Utilizando nuevamente NADPH, la **enoil-ACP reductasa** reduce el doble enlace para formar el acil-ACP con dos átomos de carbono más, **acil-ACP(C_{n+2})**. Éste vuelve a condensarse con otro acetil-ACP para que la cadena siga creciendo hasta formar **palmitoil-ACP**.



El palmitato (ácido graso de 16C) es el producto normal de la síntesis de los ácidos grasos, por lo que después de siete ciclos de síntesis, la palmitoil tioesterasa hidroliza el

enlace tioéster con la ACP y libera palmitato. La reacción general de la síntesis del palmitato es:



La síntesis de ácidos grasos es energéticamente costosa.

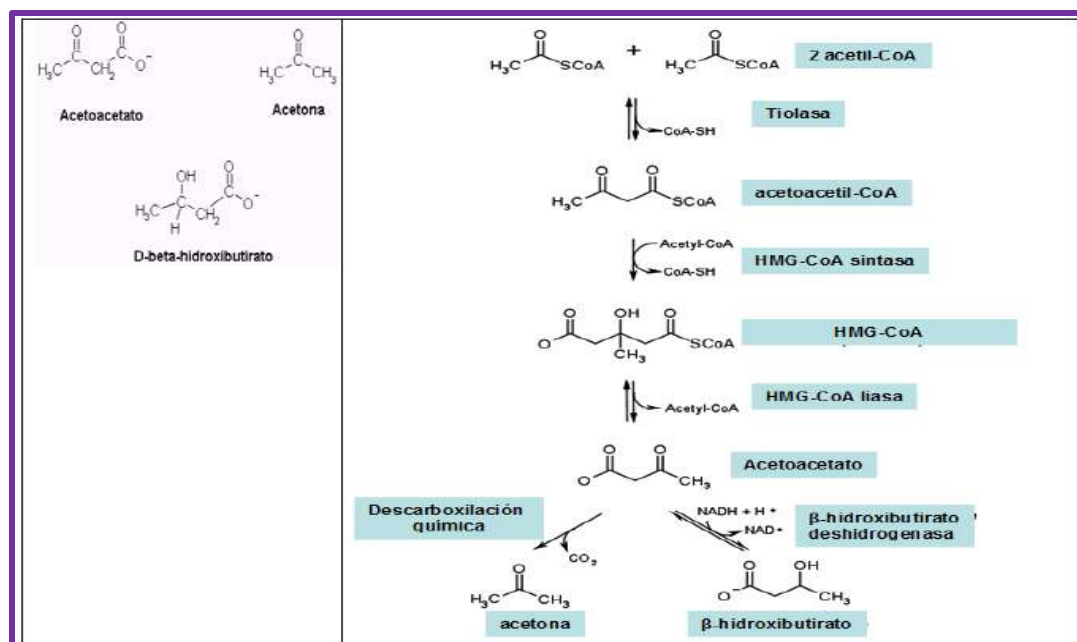
El palmitato es el precursor de los ácidos grasos de cadena más larga y de ácidos grasos insaturados. Estas modificaciones son realizadas por las elongasas y las desaturasas, respectivamente.

Regulación del metabolismo de ácidos grasos. La acetil-CoA carboxilasa es la primera enzima reguladora de la síntesis de los ácidos grasos. Su actividad se regula por **polimerización**. La forma polimérica es la más activa. El **citrato** estimula la formación del polímero por lo que se promueve la síntesis de los ácidos grasos. Mientras que el **palmitoil-CoA** promueve la despolimerización, por lo que se disminuye la síntesis. También está regulada a nivel hormonal por glucagon y epinefrina, que activan a PKA, que fosforila los protómeros de la acetil-CoA carboxilasa impidiendo la formación del polímero. Mientras que la insulina promueve la fosforilación en un sitio distinto, lo que promueve la polimerización.

Síntesis de cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos son compuestos químicos producidos a partir de acetil-CoA proveniente de la β -oxidación. Este proceso se llama cetogénesis y se realiza en las mitocondrias del hígado, estos cuerpos cetónicos son una forma de almacenar acetil-CoA. La función de estos compuestos es suministrar energía a corazón, músculo esquelético y cerebro en ciertas situaciones excepcionales como ayuno muy prolongado, ya que generan acetil-CoA que puede oxidarse.

Los cuerpos cetónicos son el ácido acetoacético (acetoacetato) y el ácido betahidroxibutírico (β -hidroxibutirato); una parte del acetoacetato sufre descarboxilación no enzimática a acetona (una cantidad insignificante en condiciones normales)



11. Metabolismo de Compuestos Nitrogenados

Los elementos químicos más abundantes en los sistemas vivos son O, H, C, N y P. Los elementos O, H y P son abundantes en formas disponibles metabólicamente (H_2O , O_2 y P_i). Sin embargo, las principales formas aprovechables de C y N, **el CO_2 y el N_2 , son extremadamente estables (no reactivos)**. El CO_2 puede ser metabolizado (fijado) por organismos fotosintéticos. **La fijación del N_2 es poco común; este elemento sólo es convertido a formas utilizables por algunas cepas bacterianas, siendo una fuente importante de nitrógeno para síntesis de aminoácidos y de nucleótidos.**

Aminoácidos: Unidades fundamentales de las proteínas

Son **metabolitos energéticos y precursores** de diversos compuestos importantes que contienen nitrógeno: como el grupo hemo, las aminas, el glutatión, los nucleótidos y algunas coenzimas nucleotídicas

Clasificación de los aminoácidos en esenciales y no esenciales

Los **no esenciales** se sintetizan a partir de precursores metabólicos

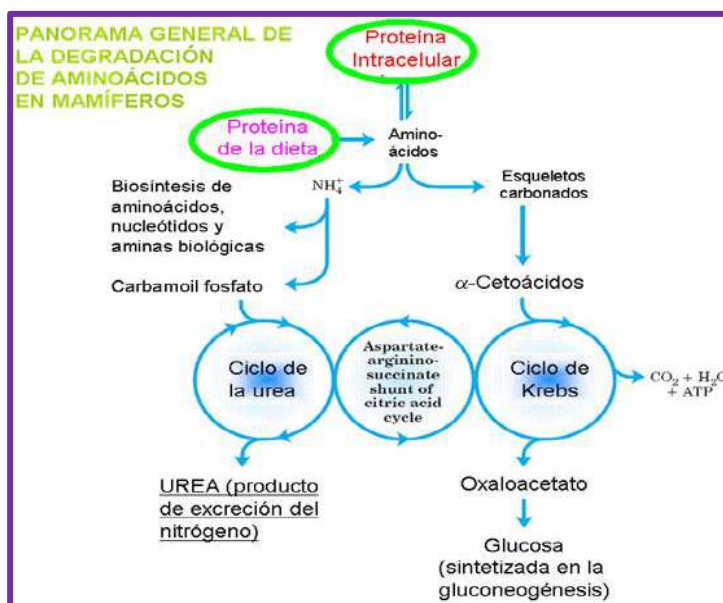
Los **esenciales** se obtienen de la dieta.



El exceso de aminoácidos de la dieta ni se almacena ni se excreta, todo se convierte en **intermediarios sencillos comunes** que son: **piruvato, oxalacetato y α -cetoglutarato** que entran a **Ciclo de Krebs**. Por lo tanto, otra función de los aminoácidos es de ser **combustibles metabólicos**

Degradación de los aminoácidos. Los aminoácidos se **degradan** siguiendo tres etapas

a) Desaminación de los aminoácidos.- Se realiza en dos etapas con objeto de eliminar el **grupo amino** de los aminoácidos y convertir los esqueletos carbonados en intermediarios comunes. Esto se lleva a cabo a través de **dos tipos de reacciones:**



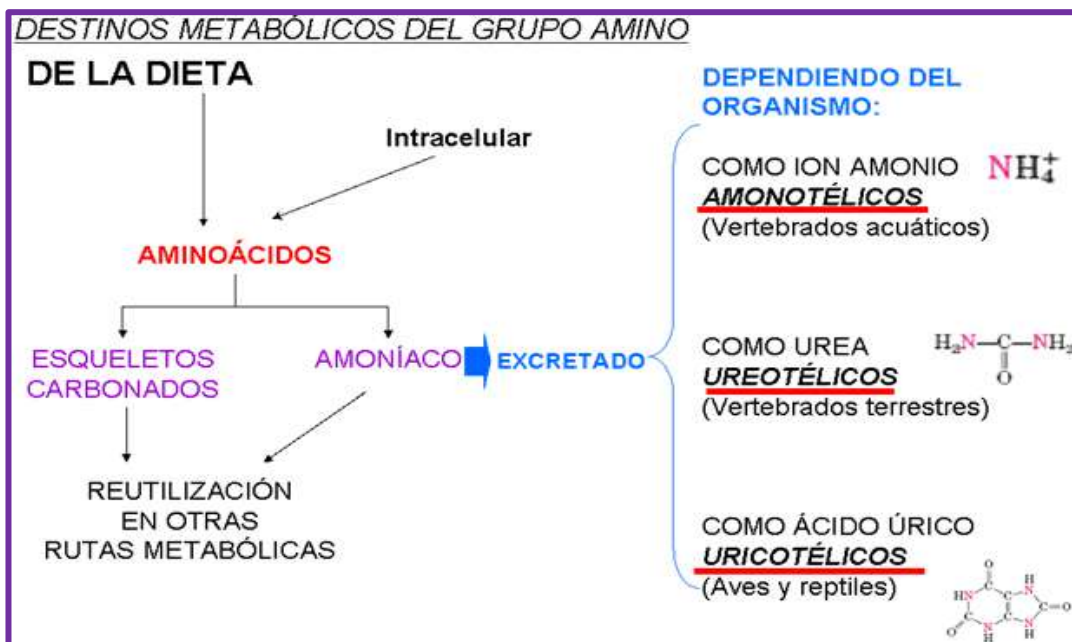
A) TRANSAMINACIÓN. - Es la transferencia de un **grupo amino** a un α -cetoácido para producir el α -cetoácido del aminoácido original y un **nuevo aminoácido (GLUTAMATO)**.



B) DESAMINACIÓN OXIDATIVA. - Proceso mediante el cual se elimina el grupo amino del glutamato y **SE LIBERA COMO AMONÍACO**

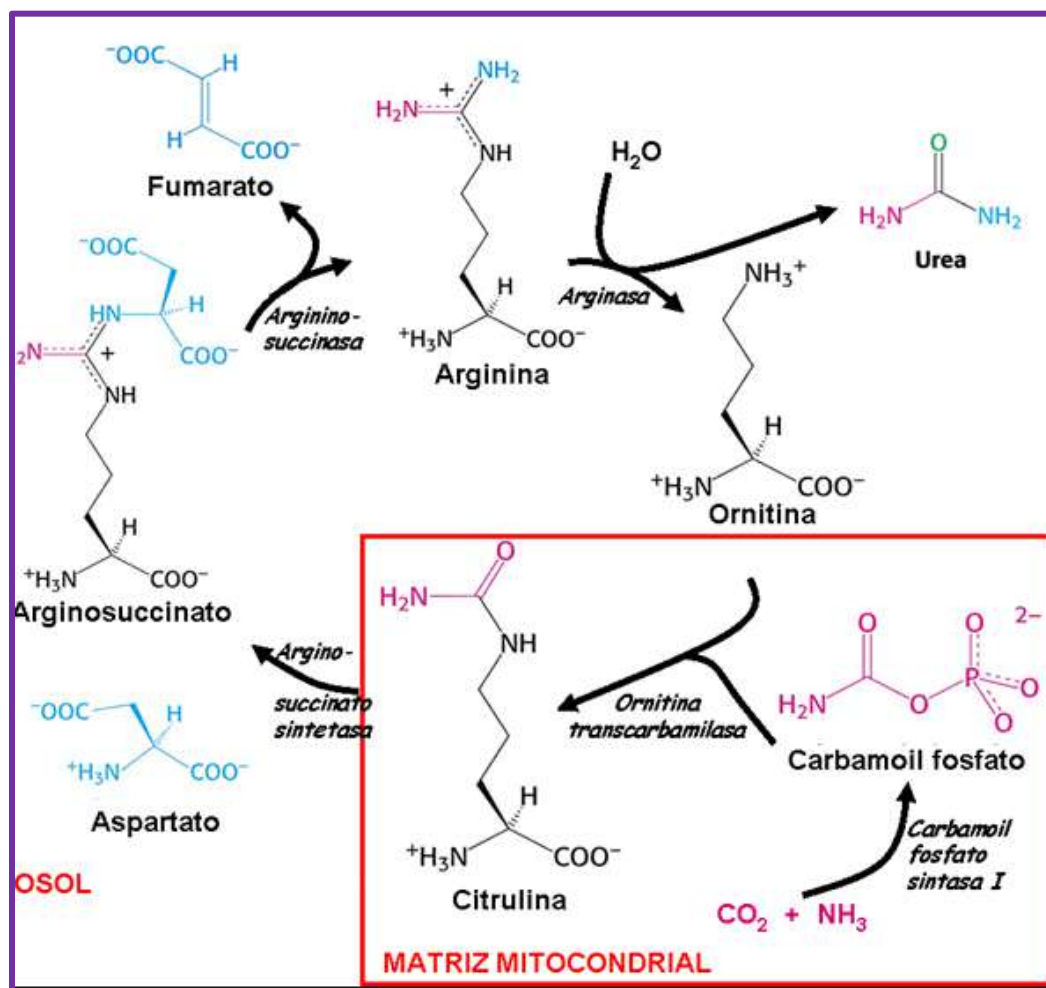


b) Pérdida del grupo $^+\text{NH}_3$. - Una vez liberado el grupo amino de los aminoácidos, el amoníaco puede ser excretado o al igual que el esqueleto carbonado, metabolizado:



En organismos **ureotélicos**, la **síntesis de urea** se lleva a cabo en el **hígado** a través de las enzimas del **Ciclo de la Urea**, que tienen localización en el **citosol y en la matriz mitocondrial**. La urea sintetizada es secretada a la sangre y captada por los riñones para ser excretada en la orina.

Ciclo de la urea



c) **Conversión de los esqueletos de carbono de los aminoácidos.-** El mecanismo de degradación del esqueleto carbonado de los aminoácidos desaminados va a depender del tipo de aminoácido. Dado que los aminoácidos tienen cadenas laterales diferentes, **sus conversiones a intermediarios del Ciclo de Krebs siguen vías diferentes.**

LOS AMINOÁCIDOS PUEDEN SER

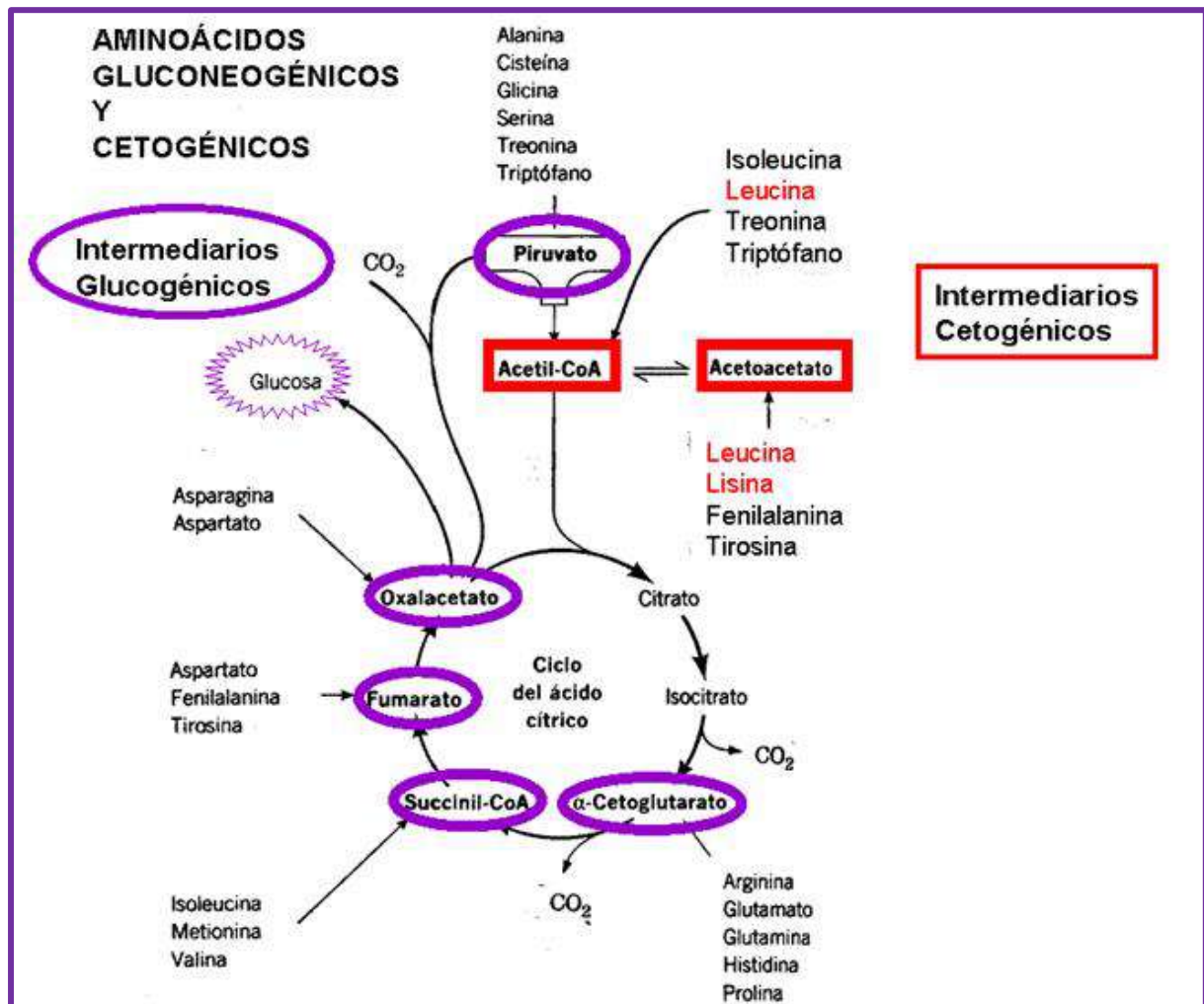
GLUCOGÉNICOS

CETOGÉNICOS

O AMBAS CLASES

AMINOÁCIDOS GLUCOGÉNICOS, cuyos esqueletos de carbono son degradados a piruvato, α -cetoglutarato, succinil-CoA, fumarato u oxalacetato y son precursores de la síntesis de glucosa.

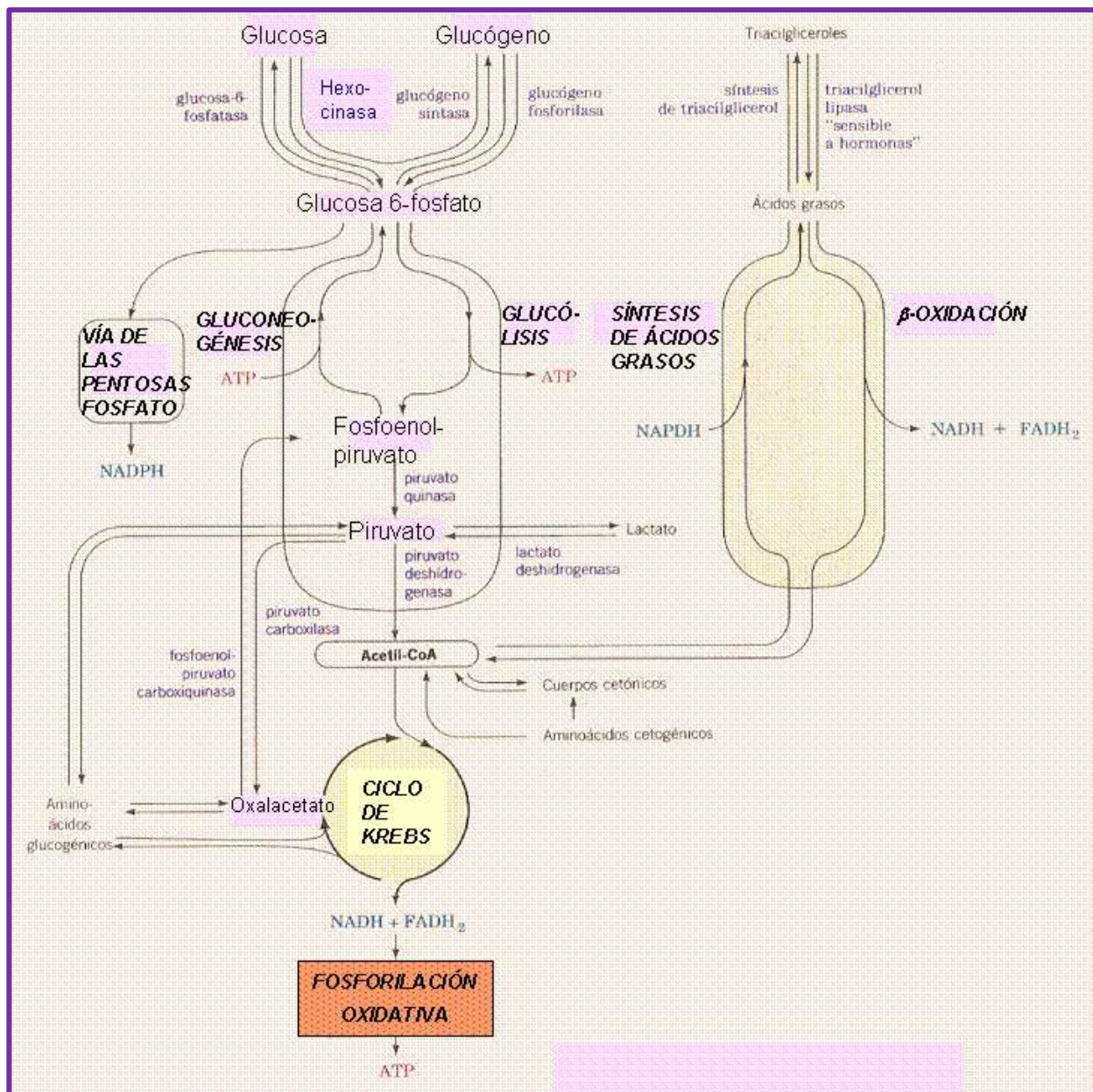
AMINOÁCIDOS CETOGÉNICOS, cuyos esqueletos de carbono son degradados a acetil-CoA o acetoacetato y pueden ser convertidos en ácidos grasos y cuerpos cetónicos.



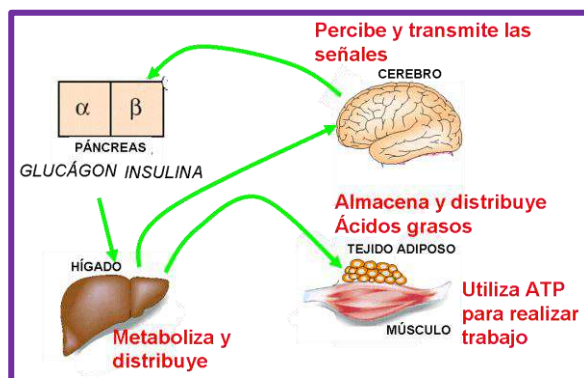
12. Integración Metabólica

12.1 Las principales vías metabólicas y las estrategias del metabolismo energético

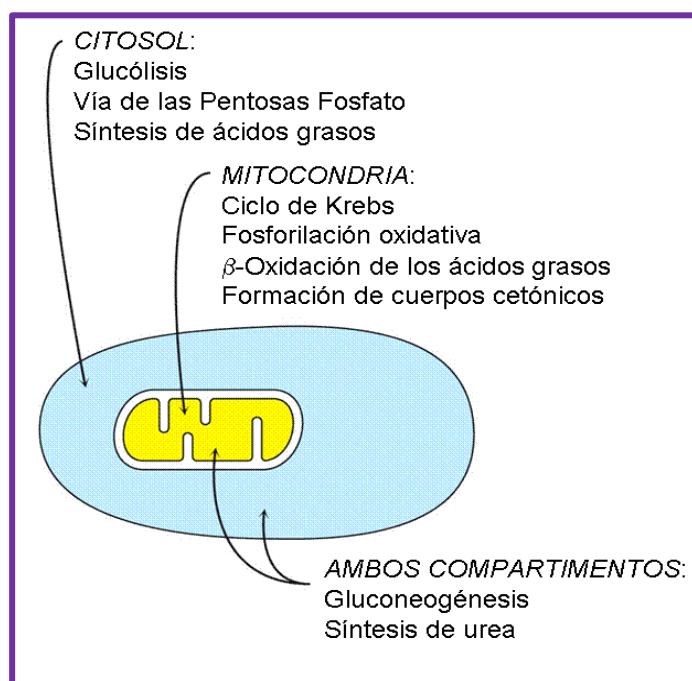
El metabolismo es la red de interacciones entre vías metabólicas que transforman la gran diversidad de compuestos con el objeto de mantener las funciones celulares.



El metabolismo se encuentra altamente regulado, uno de los mecanismos de regulación es la **compartimentalización** de sus vías metabólicas dentro de cada célula. A su vez, cada **órgano/tejido** tiene una **función especializada**, que se manifiesta en su anatomía y en su actividad metabólica.



Compartimentalización subcelular de las vías metabólicas:



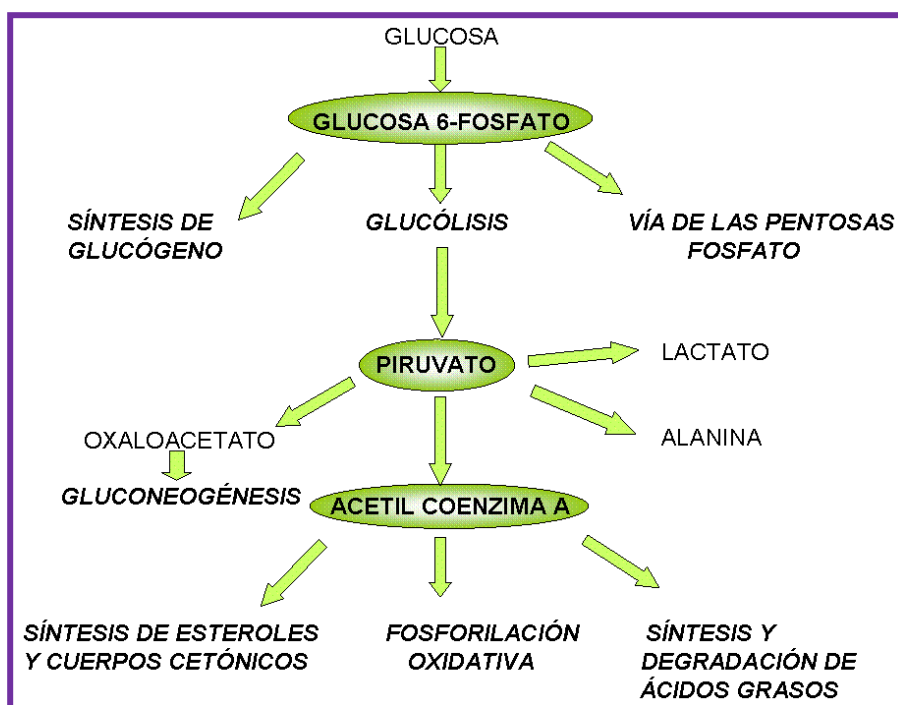
Encrucijadas metabólicas:

Existen **TRES metabolitos** que pueden participar en varias vías metabólicas y constituyen encrucijadas metabólicas o puntos clave del metabolismo:

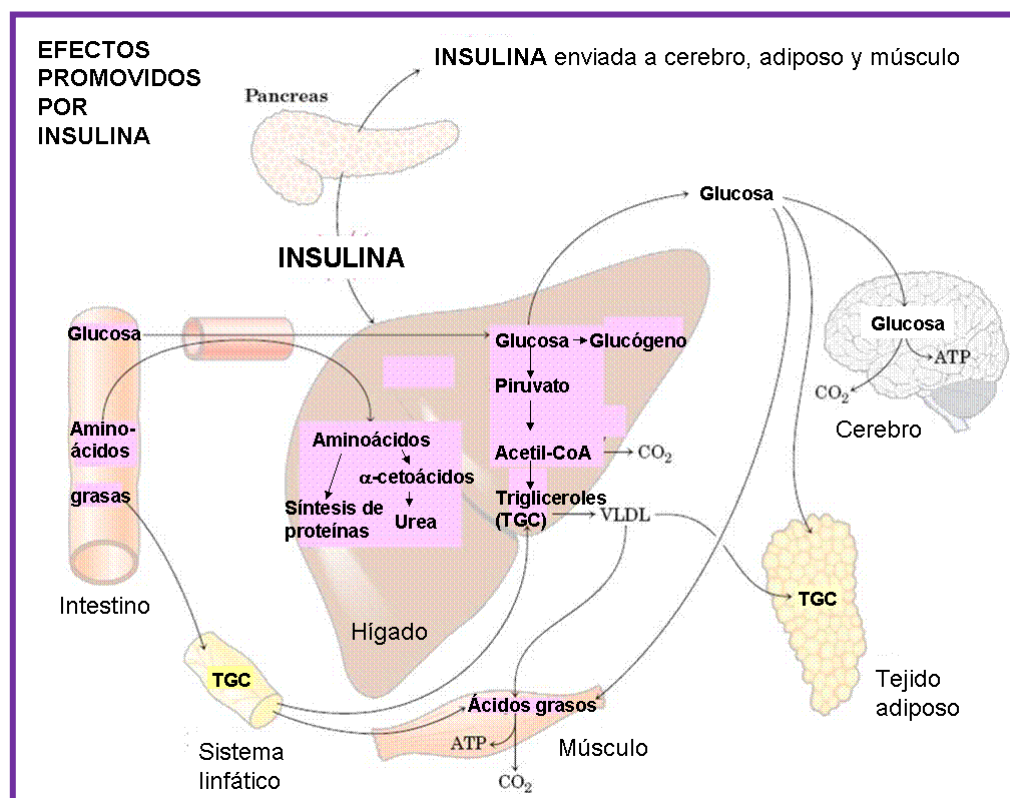
GLUCOSA 6-FOSFATO
PIRUVATO
ACETIL COENZIMA A

Cada uno de estos metabolitos puede provenir de varias vías metabólicas y tener varios destinos, dependiendo del momento metabólico

El destino de una molécula de una encrucijada metabólica está definido por la regulación de la actividad catalítica de las enzimas que actúan sobre la molécula.

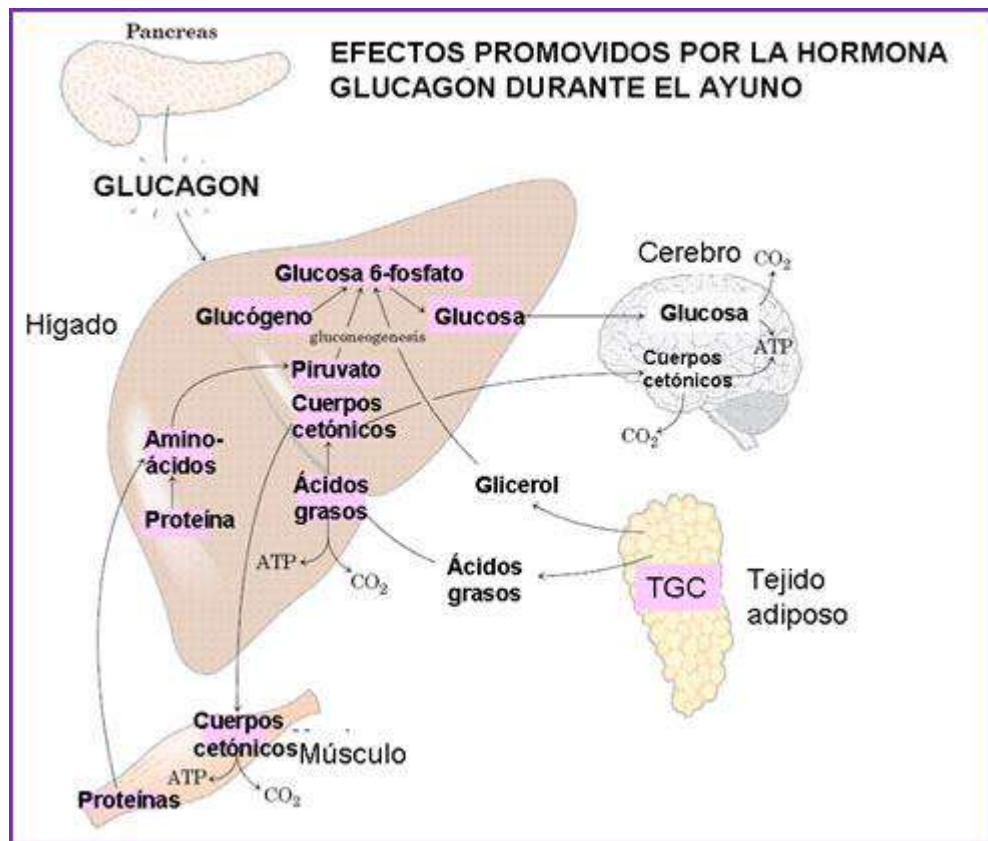


El metabolismo de la glucosa se encuentra altamente regulado por las hormonas insulina, glucagon y adrenalina.



12.2 Situaciones metabólicas anormales: la inanición y la diabetes mellitus

a) **La inanición.**- La glucosa es el metabolito preferido tanto por el **cerebro** como por el **músculo** activo. Sin embargo, el organismo almacena una provisión de glucosa para menos de un día. La baja concentración de glucosa en sangre produce un incremento en la secreción de la hormona **glucagon** y una disminución en la secreción de **insulina** ante la baja concentración de glucosa. En músculo, cambia el metabolismo de **glucosa** por el de los **ácidos grasos** para que se produzca energía. Mientras que el cerebro depende de glucosa, la cual puede recibir de la oxidación. Durante el **ayuno prolongado**, la glucosa es sintetizada a partir del **glicerol** producido por la **degradación de los triacilglicerol** acumulados y a partir de los **aminoácidos** derivados de la degradación de las proteínas. Después de varios días de ayuno prolongado, el hígado convierte el **acetil CoA** a **cuerpos cetónicos**, combustible que es utilizado por el **cerebro**.



b) **La diabetes mellitus.**- La **insulina** actúa principalmente sobre células del músculo, hígado y tejido adiposo, **estimulando la síntesis de glucógeno, grasas y proteínas**, mientras que **inhibe la degradación de estos combustibles metabólicos**. Junto con el **glucagon**, la **insulina** mantiene un nivel adecuado de glucosa en sangre.

La diabetes mellitus es una enfermedad en la cual la insulina o bien no es secretada o no estimula a sus células blanco. En consecuencia, los niveles de glucosa en sangre se elevan. Dado que en estas condiciones las células no perciben la glucosa,

entran en un estado de ayuno, aumentando como consecuencia la hidrólisis de triacilgliceroles, la oxidación de los ácidos grasos, la gluconeogénesis y la síntesis de cuerpos cetónicos. Existen dos formas principales de diabetes mellitus:

Diabetes dependiente de insulina o juvenil, donde no se sintetiza la insulina.

Diabetes no dependiente de insulina o que aparece en la madurez, donde los niveles de insulina son normales; sin embargo, tienen disminuidos sus niveles de receptores de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

Se indican las claves de colocación de los libros en la Biblioteca del Conjunto A de la Facultad. Esta Biblioteca da servicio los sábados y domingos.

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. y Walter, P. **Molecular Biology of the Cell**. 4ª ed. Garland Science. New York. 2002. QH581.2/M64/2002 (10 ejemplares)
- Armstrong, F.B. **Biochemistry**. 3ª Ed. Oxford University Press. New York. 1989. QP514. R3718. V.1 y V.2.
- Becker, W.M., Kleinsmith, L.J. y Hardin, J. **El Mundo de la Célula**. 6ª Ed. Pearson Addison Wesley. Madrid. 2006.
- Bohinski. **Bioquímica**. 5ª Ed. Adisson Wesley Iberoamericana. Delawere, USA. 1991. QP514 S14.
- Campbell, M. y Farell, S. **Bioquímica**. 4ª Ed. Thomson. México. 2004. QD415/C3518 (3 ejemplares).
- Carmona, S.L., Maya, A.V., Plata, R.C. and Gavilanes, R.M. **Compendio de Bioquímica: Proteínas, Membranas y Metabolismo**. 1ª Ed. (M. Gavilanes, ed.). Facultad de Química, UNAM. México, D.F. 2010.
- Cooper, G.M. **The Cell. A Molecular Approach**. ASM Press. Washington, D. C. 1997.
- Darnell, J.E., Lodish, H.F.D., Baltimore, D. **Molecular Cell Biology**. Scientific American Books. Inc. New York. 1986. QH5812.D37.
- Devlin, T.M. **Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations**. 3ª Ed. Wiley-Triss. New York. 1992. QP514.2. A75. 1989.
- Hames, B.D. y Hooper, N.M. **Bios Notas Instantáneas de Bioquímica**. 4ª Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores. México, D.F. 2014.
- Hames, B. D., Hooper, N. y Houghton, J. D. **Bios Instant Notes in Biochemistry**. 2ª ed. New York, Springer, 2000. QP518.3/H36/2000 (7 ejemplares).
- Horton, R.H., Moran, L.A., Ochs, R.S., Rawn, J.D. y Scrigueur, K.G. **Bioquímica**. Ed. Prentice Hall Hispanoamericana. México, D. F. 1995.
- Jiménez, L. y Merchant, H. **Biología Celular y Molecular**. Prentice Hall. México, D.F. 2003. QH581.2/B564. (8 ejemplares).
- Koolman, J y Rohm, K. **Bioquímica; Texto y Atlas**. 3ª Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. 2004. QP514.2/K6618/2004. (15 ejemplares).
- Laguna, J. y Piña, E. **Bioquímica de Laguna**. 5ª Ed. Co-edición El Manual Moderno-UNAM. México. 2002.
- Lehninger, A.L. **Principles of Biochemistry**. 2ª Ed. Worth Publishers Inc. New York. 1993. QP514.2. T48. 1992.
- Lodish, H., Matthew, P., Scott, M., Matsudaira, P., Darnell, J., Zipursky, L., Kaiser, C., Berk, A. y Krieger, M. **Molecular Cell Biology**. QH581.2/M65/2000. (8 ejemplares).
- McKee, T. y McKee, J.R. **Bioquímica. La Base Molecular de la Vida**. 3ª Ed. McGraw Hill-Interamericana. Madrid. 2003. 773 pp.
- Melo, V. y Cuamatzi, O. **Bioquímica de los Procesos Metabólicos**. 2ª Ed. Reverté, México, D. F. 2008.
- Michal, G. y Schomburg, D. Eds. **Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology**. 2ª Ed. Wiley. New Jersey. 2012. 398 pp.
- Murray, R.K., Bender, A.B., Botham, K.M., Kennely, P.J., Rodwell, V.W. y Weil, A.P. **Harper Bioquímica Ilustrada**. 28ª Ed. McGraw Hill. México, D.F. 2009.
- Nelson, D. y Cox, M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 3ª Ed.

- Worth Publishers. New York. 2000. QH345/L43/2000. (8 ejemplares)
- Nelson, D. L. y Cox, M. M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 5ª Ed. W. H. Freeman and Co. New York. 2008. 1158 pp.
- Pingoud, A., Urbanke, C., Hoggett, J. y Jeltsch, A. **Biochemical Methods; A Concise Guide for Students and Researchers**. Wiley. New York. 2002. QH345/B52118. (2 ejemplares).
- Rawn, J.D. **Bioquímica**. 3ª Ed. Interamericana-Mc Graw Hill. Madrid. 1989. QP514.2 B63. 1987.
- Stryer, L. **Bioquímica**. 5ª Ed. Editorial Reverté, S. A. Barcelona. 2003. QP 514.2.
- Turner, P.C., McLennan, A.D., Bates, A.D. y White, M.R.H. **Instant Notes in Molecular Biology**. 2ª. Ed. Bios, Oxford. 2001.
- Vázquez Contreras, E. **Bioquímica y Biología Molecular en Línea**. Instituto de Química, UNAM. 2003. <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/>
- Van Holde, M. y Ahern, K. **Bioquímica**. 3ª ed. Pearson. México. 2002. QP514.2/M38818. (14 ejemplares).
- Voet, D. y Voet, J.G. **Biochemistry**. New York, Wiley, 2004. QP514.2/V64/2004. (2 ejemplares).
- Wilson, P., Walter, J. y Walker, J.M. **Principles and Techniques of Practical Biochemistry**. 5ª Ed. Cambridge University Press. Cambridge. 2000. QP519.7/P75/2000. (1 ejemplar).
-

PÁGINAS WEB, LIBROS-E, PRESENTACIONES DE CLASES.

<http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/>. Bioquímica y Biología Molecular en Línea. En español. Libro. Todos los temas

<http://vcell.ndsu.edu/animations/> Animaciones de los temas de Señalamiento por insulina, Transporte de electrones y ATP sintasa, Fotosíntesis.

<http://www.biologia.arizona.edu/default.html> En español. Proyecto Biológico. Universidad de Arizona. Energía, Enzimas y catálisis. Metabolismo. Fotosíntesis. Regulación del metabolismo de carbohidratos.

<http://www.uv.es/bbm/grupoE/> (Ver Materiales). En español. Universidad de Valencia. Aminoácidos, Proteínas, Enzimas.

http://classes.uleth.ca/200701/bchm3020a/Bchem_3020_Part4-Lipids.pdf En inglés. University of Lethbridge. Clase de Lípidos y Membranas.

<http://nhscience.lonestar.edu/biol/ap11nt.htm#biochem> En inglés. Películas de muchos temas del curso.

<http://bq.unam.mx/wikidep/pmwiki.php/Main/Piim> En español. Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, México.

http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/2000024/lecciones/cap01/01_01_11.html En español. Biología virtual. Universidad Nacional de Colombia

<http://www.um.es/molecula/indice.htm>, <http://www.um.es/molecula/prot05.htm> En español. Aula virtual de Biología. Universidad de Murcia, España.

www.biochemistryquestions.wordpress.com En español. Blog Hexctor Urquiza Hernández. Temas de Bioquímica.