Jorge Granados Zúñiga

BIOQUÍMICA PARA LA ENSEÑANZA DE LAS CIENCIAS

El metabolismo de las grandes **moléculas biológicas**

EDITORIAL UCR

Jorge Granados Zúñiga

BIOQUÍMICA PARA LA ENSEÑANZA DE LAS CIENCIAS

El metabolismo de las grandes moléculas biológicas

EDITORIAL UCR
2020

572
G748b Granados Zúñiga, Jorge, 1964-
Bioquímica para la enseñanza de las ciencias: el metabolismo de las grandes moléculas biológicas / Jorge Granados Zúñiga. –1. edición– San José, Costa Rica: Editorial UCR, 2020.
xii, 305 páginas: ilustraciones en blanco y negro

ISBN 978-9968-46-837-4

1. BIOQUÍMICA. 2. METABOLISMO. 3. AMINOÁCIDOS. 4. PROTEÍNAS. 5. LÍPIDOS. 6. HIDRATOS DE CARBONO – METABOLISMO. 7. VITAMINAS. I. Título.

CIP/3484
CC/SIBDI.UCR

Edición aprobada por la Comisión Editorial de la Universidad de Costa Rica.
Primera edición: 2020.

Editorial UCR es miembro del Sistema Editorial Universitario Centroamericano (SEDUCA), perteneciente al Consejo Superior Universitario Centroamericano (CSUCA).

Corrección filológica: *María Villalobos Ch.* • Revisión de pruebas: *Ariana Alpízar L.*
Diseño de contenido, ilustraciones y control de calidad: *Raquel Fernández C.*
Diagramación y diseño de portada: *Priscila Coto M.*

© Editorial de la Universidad de Costa Rica, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. San José, Costa Rica.
Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados. Hecho el depósito de ley.

Impreso bajo demanda en la Sección de Impresión del SIEDIN. Fecha de aparición: julio, 2020.
Universidad de Costa Rica. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. San José, Costa Rica.

Apdo.: 11501-2060 • Tel.: 2511 5310 • Fax: 2511 5257 • administracion.siedin@ucr.ac.cr • www.editorial.ucr.ac.cr

CONTENIDO

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN AL METABOLISMO Y LA BIOENERGÉTICA 1

1.1 Generalidades del metabolismo 1
1.2 El ciclo de Krebs 5
1.3 La bioenergética 12
1.4 El ATP 13
1.5 La síntesis del ATP en la cadena respiratoria 16

Resumen del Capítulo 1: Introducción al metabolismo y la bioenergética 28
Actividades prácticas recomendadas 29
Ejercicios de autoevaluación 29
Lecturas recomendadas 31

CAPÍTULO 2. LOS AMINOÁCIDOS Y LAS PROTEÍNAS 33

2.1 Los aminoácidos 33
2.1.1 Estructura 33
2.1.2 Isomerismo 34
2.1.3 Funciones 37
2.1.4 Clasificación 38
2.1.5 Titulación 41

2.2 Las proteínas 51
2.2.1 El enlace peptídico 52
2.2.2 Niveles de organización estructural de las proteínas 55
2.2.3 Desnaturalización 59

2.3 Las enzimas 60
2.3.1 Función 60
2.3.2 Mecanismo de acción 61
2.3.3 Especificidad 66

2.3.4 Clasificación 66
2.3.5 Sitio activo 69
2.3.6 Catálisis enzimática 70
2.3.7 Mecanismos de regulación 71
2.3.8 Efectos de la temperatura y el pH 76
2.3.9 Cinética enzimática 79

2.4 La digestión de las proteínas 84
2.5 La síntesis de las proteínas o traducción 88
2.5.1 Ácidos nucleicos y síntesis de proteínas 88
2.5.2 Transcripción de la información genética 92
2.5.3 Traducción 93

2.6 El catabolismo de las proteínas 100

Resumen del Capítulo 2: Los aminoácidos y las proteínas 104
Actividades prácticas recomendadas 105
Ejercicios de autoevaluación 106
Lecturas recomendadas 111

CAPÍTULO 3. LOS LÍPIDOS 112

3.1 Generalidades 112
3.1.1 Definición y funciones de los lípidos 112
3.1.2 Lípidos simples: los ácidos grasos 113
3.1.3 Lípidos compuestos 118
3.1.4 Lípidos derivados 125

3.2 Las membranas biológicas 130
3.2.1 Componentes 131
3.2.2 Características 131
3.2.3 Transporte de sustancias a través de las membranas biológicas 135

3.3 La digestión de los lípidos 147
3.4 El transporte en el organismo 150
3.4.1 Generalidades 150
3.4.2 Las lipoproteínas 151
3.4.3 El transporte exógeno 153
3.4.4 El transporte endógeno 153

3.5 El metabolismo de los lípidos 155
3.5.1 Síntesis 156
3.5.2 Degradación 164

Resumen del Capítulo 3: Los lípidos 170
Actividades prácticas recomendadas 172
Ejercicios de autoevaluación 172
Lecturas recomendadas 174

CAPÍTULO 4. LOS CARBOHIDRATOS Y SU METABOLISMO 176

4.1 Generalidades 176
4.2 Monosacáridos 177
4.2.1 Nomenclatura 177
4.2.2 Isomerismo 179
4.2.3 Derivados de monosacáridos 184

4.3 Disacáridos 185
4.3.1 Enlace glicosídico 186
4.3.2 Abundancia en la naturaleza 187

4.4 Polisacáridos 188
4.4.1 Homopolisacáridos 189
4.4.2 Heteropolisacáridos 191

4.5 Digestión y absorción 192
4.6 Metabolismo 195
4.6.1 La glucólisis 196
4.6.2 La gluconeogénesis 202
4.6.3 La glucogenogénesis 204
4.6.4 La glucogenólisis 206
4.6.5 La vía de la pentosa monofosfato 210
4.6.6 Regulación del metabolismo de carbohidratos 211

Resumen del Capítulo 4: Los carbohidratos y su metabolismo 213
Actividades prácticas recomendadas 214
Ejercicios de autoevaluación 215
Lecturas recomendadas 217

CAPÍTULO 5. LAS VITAMINAS 219

5.1 Generalidades 219
5.1.1 Definición 219
5.1.2 Clasificación 220
5.1.3 Alimentos fuentes de vitamina 221

5.2 Vitaminas hidrosolubles 222
5.2.1 Vitamina C, ácido ascórbico 223
5.2.2 Vitamina B_1, tiamina 225
5.2.3 Vitamina B_2, riboflavina 226
5.2.4 Vitamina B_3, ácido nicotínico y nicotinamida 227
5.2.5 Vitamina B_5, ácido pantoténico 228
5.2.6 Vitamina B_6, piridoxal 229
5.2.7 Vitamina B_8, biotina 230
5.2.8 Vitamina B_{10}, ácido fólico 231
5.2.9 Vitamina B_{12}, cianocobalamina 233

5.3 Vitaminas liposolubles 234
5.3.1 Vitamina A, retinol 236
5.3.2 Vitamina D_3, colecalciferol 238
5.3.3 Vitamina E, tocoferol 240
5.3.4 Vitamina K, filoquinona 242

5.4 Importancia de las vitaminas 246

Resumen del Capítulo 5: Las vitaminas 247
Actividades prácticas recomendadas 248
Ejercicios de autoevaluación 248
Lecturas recomendadas 249

CAPÍTULO 6. REGULACIÓN HORMONAL DEL METABOLISMO 251

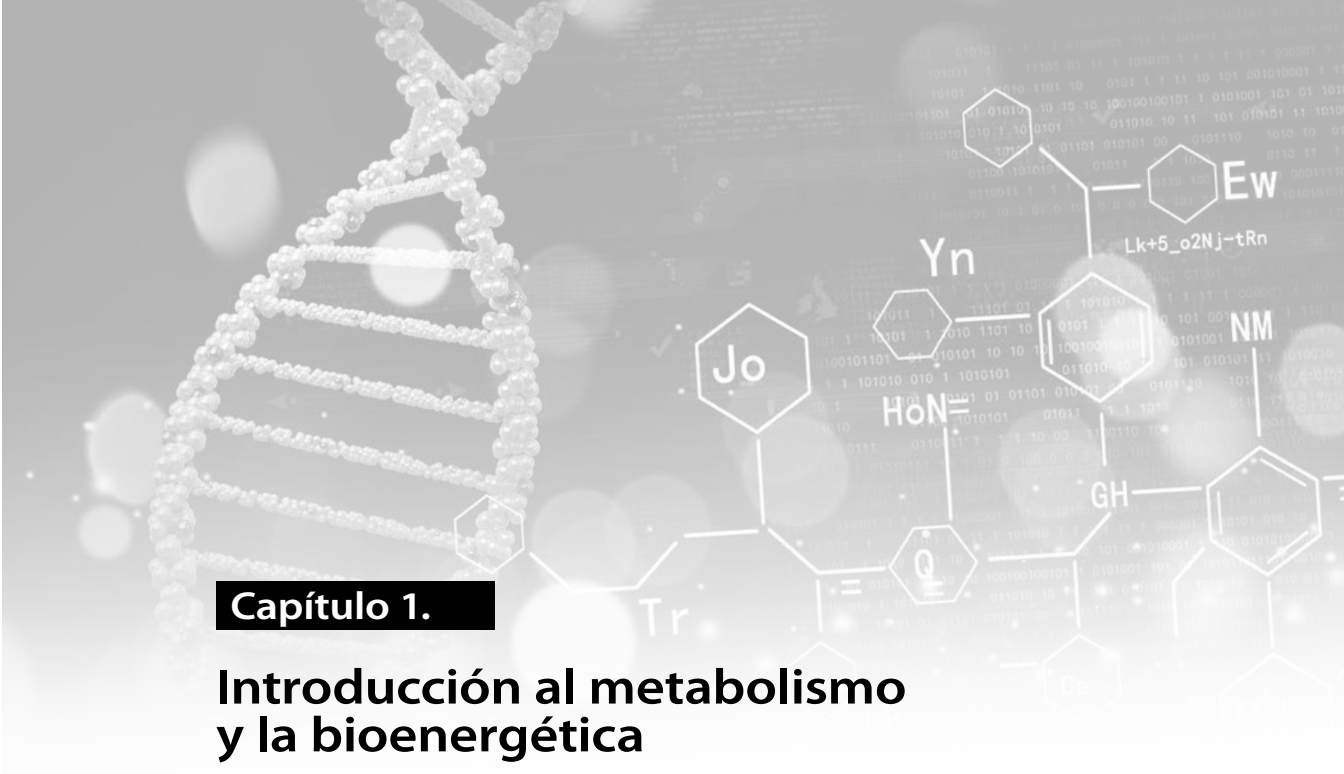
6.1 El concepto y los tipos de hormonas 251
6.1.1 Las hormonas 252
6.1.2 Los tipos de hormonas 254

6.2 Los mecanismos de acción hormonal 257
6.2.1 Los mecanismos de transducción asociados a hormonas hidrofílicas 258
6.2.2 Los mecanismos de transducción asociados a hormonas hidrofóbicas 263

6.3 La integración hormonal en los organismos multicelulares 264
6.3.1 La regulación del metabolismo energético 264
6.3.2 Las hormonas hiperglicemiantes 266
6.3.3 Las hormonas hipoglicemiantes 268
6.3.4 La diabetes *mellitus* 273

Resumen del Capítulo 6: Regulación hormonal del metabolismo 277
Actividades prácticas recomendadas 278
Ejercicios de autoevaluación 278
Lecturas recomendadas 280

Glosario 281
Respuestas a los ejercicios de autoevaluación de selección única 290
Bibliografía 292
Índice de figuras 294
Índice de cuadros 300
Índice de ecuaciones 302
Acerca del autor 305



Capítulo 1.

Introducción al metabolismo y la bioenergética

1.1 Generalidades del metabolismo

Objetivos:

1. Justificar la importancia del metabolismo para el mantenimiento celular.
2. Distinguir entre anabolismo y catabolismo en los procesos metabólicos celulares.

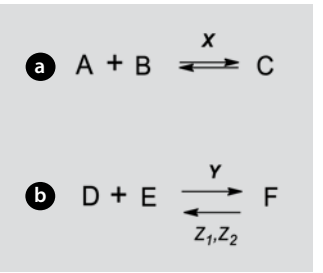
El término metabolismo se refiere al conjunto de reacciones bioquímicas mediante las cuales se modifican diversas moléculas orgánicas y se produce un intercambio de energía entre ellas, el cual permite el desarrollo de los procesos fundamentales para la vida, tales como el movimiento, el crecimiento y la reproducción.

Aunque los procesos metabólicos ocurren de una manera continua y coordinada, en este libro se reúnen las reacciones bioquímicas acopladas en forma secuencial en grupos funcionales con un punto de inicio y uno de finalización claramente establecidos, denominados vías metabólicas, con el fin de estudiarlos con más facilidad y comprender los mecanismos de control que existen.

Las vías metabólicas, a su vez, están relacionadas entre sí de manera que los productos de unas pueden ser los sustratos de otras y la energía liberada en una puede ser

consumida, parcialmente, en otra, con lo que se constituye un sistema que va alcanzando niveles de complejidad e interrelación cada vez mayores. Estudiar el metabolismo agrupándolo en vías metabólicas permite sistematizar y ordenar el proceso de comprensión del tema, pero no debe olvidarse que este fenómeno es uno solo, con múltiples interrelaciones y mecanismos de control. Vistas así, las vías metabólicas son como un mapa de caminos mediante el cual se puede comprender cómo viajar de un punto a otro en la geografía llamada metabolismo. En estas vías existen mecanismos de regulación equivalentes a las señales de tránsito que permiten organizar eficientemente la circulación en este sistema de caminos.

Asimismo, continuando con la analogía, de la misma forma en que existen carreteras de uno o de dos sentidos, en las vías metabólicas se dan reacciones que solamente transcurren en una dirección, denominadas irreversibles, o las que pueden transcurrir en dos direcciones, llamadas reversibles (Ecuación 1.1).



Ecuación 1.1 Ecuación general de una reacción reversible (a) y de una reacción irreversible (b)

Nota: A, B, D, E= sustratos; C, F= productos; X, Y, Z= enzimas.

Una reacción bioquímica parte de una molécula denominada sustrato y llega a otra denominada producto con la participación de un agente catalizador orgánico llamado enzima. Esta es un tipo particular de proteínas (algunos ácidos nucleicos también poseen actividad enzimática) y algunas de ellas tienen la capacidad para catalizar reacciones químicas del sustrato (A, B) al producto (C) y viceversa (reacciones reversibles, Ecuación 1.1a), pero otras solamente pueden catalizar reacciones del sustrato (D, E) hacia el producto (F) y no en dirección contraria (reacciones irreversibles, Ecuación 1.1b). Este último caso no implica, necesariamente, que la reacción no transcurra en la dirección inversa, sino que en esa dirección no puede ser catalizada por la misma enzima. Es decir, para que la reacción transcurra en direcciones opuestas se requiere la participación de enzimas diferentes: en la Ecuación 1.1, la reacción irreversible de D y E hacia F es catalizada por la enzima Y, pero de F hacia D y E es catalizada por otra u otras enzimas, Z_1, Z_2, o más.

Como se indicó, en el transcurso de las reacciones bioquímicas hay modificaciones en la estructura de las moléculas participantes e intercambio de energía.

Los cambios estructurales se pueden observar como tales en los pesos moleculares y el intercambio de energía se traduce en cambios en la energía libre en el transcurso de las reacciones. A partir de estos dos parámetros es posible subdividir el metabolismo en dos grandes tipos: el catabolismo y el anabolismo. En ocasiones, se hace referencia a un tercer tipo de metabolismo denominado anfibolismo, el cual incluye, básicamente, al ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs que es una vía de convergencia de diversas vías metabólicas (Sección 1.2). Como se verá, el ciclo de Krebs es análogo a un cruce de caminos o a una rotonda a partir de la cual llegan unos caminos y hacia la que salen otros de una manera coordinada dependiendo del flujo metabólico y de las necesidades de la célula. Los intermediarios del ciclo de Krebs son los puntos de entrada o de salida en esta vía de convergencia.

En el catabolismo, hay reducción de pesos moleculares y disminución de la energía libre, es decir, durante los procesos catabólicos se observa que las moléculas de los sustratos disminuyen de tamaño y producen liberación de energía libre. Ejemplos de vías catabólicas son la glucogenólisis o hidrólisis del glucógeno para producir glucosa, la proteólisis o hidrólisis de proteínas para producir aminoácidos o péptidos, la lipólisis o hidrólisis de los triacilglicéridos y la glucólisis u oxidación de la glucosa.

En el anabolismo ocurre, básicamente, lo contrario al catabolismo, es decir, se observa un incremento de los pesos moleculares y un aumento en la energía libre del producto respecto del sustrato. En un proceso anabólico, se observa que las moléculas de los sustratos aumentan de tamaño mediante la formación de enlaces químicos y reducen la energía libre. Ejemplos de vías anabólicas son la glucogenogénesis o síntesis del glucógeno a partir de glucosa, la síntesis de proteínas a partir de los aminoácidos, la lipogénesis o síntesis de ácidos grasos a partir de acetil-coenzima A y la gluconeogénesis o síntesis de glucosa endógena nueva.

Una característica importante de las vías metabólicas es la de ser regulables. Esto es relevante porque las condiciones internas y las condiciones ambientales en las que habitan los seres vivos son cambiantes. Los cambios se pueden relacionar tanto con las condiciones físicas, tales como la presión atmosférica y la temperatura, así como con las condiciones químicas, por ejemplo, concentraciones de iones, pH, gases o moléculas orgánicas, y con las que resultan de la interrelación con otros seres vivos, como alimentación y reproducción, entre otras. Esta naturaleza cambiante de las condiciones en las cuales se encuentra un ser vivo implica la necesidad de que las vías metabólicas sean adaptables y se puedan activar o inhibir, dependiendo de tales cambios. Además de esta importante función adaptativa, la regulación de las vías metabólicas evita la existencia de ciclos fútiles, que serían aquellos que ocurrirían si en un mismo órgano simultáneamente a una vía catabólica que va de un sustrato A a un producto B, se produce la vía anabólica que va del sustrato B al producto A. Es decir, por ejemplo, es como si al mismo tiempo que sucede la oxidación de glucosa hasta piruvato ocurriera la síntesis de glucosa a partir de piruvato. La existencia de tales ciclos fútiles o inútiles implicaría un desperdicio metabólico, pero los mecanismos

de control de las vías metabólicas evitan que tales situaciones se presenten.

Considerando que todas las vías metabólicas son catalizadas por enzimas, los mecanismos de control de la actividad enzimática son básicos para la regulación metabólica. Los mecanismos principales de regulación de las vías metabólicas son los siguientes: la disponibilidad de las enzimas (a su vez relacionado con las tasas de síntesis y degradación de estas, tema que se desarrolla en las secciones 2.5 y 2.6), la disponibilidad de los sustratos, el control alostérico, la modificación covalente, la compartimentalización y el control hormonal. La disponibilidad del sustrato es un mecanismo de regulación, debido a que las reacciones bioquímicas transcurren en la medida en que haya sustrato disponible y, a falta de otro mecanismo regulatorio, la concentración de sustrato puede ser un factor limitante. El control alostérico es posible porque la enzima regulada cuenta con uno o más sitios reguladores en su estructura a los cuales se asocian metabolitos relacionados con la vía metabólica, incluyendo productos directos o indirectos, que pueden producir un aumento o una reducción de la actividad de dicha enzima. La regulación alostérica da origen a los mecanismos de retrocontrol, es decir, de regulación de la actividad de enzimas que actúan en reacciones anteriores en la secuencia de la vía metabólica.

La modificación covalente consiste en la adición o la eliminación de grupos como fosfatos o adenilatos, entre otros, con lo que se modula la actividad de enzimas específicas en la vía metabólica.

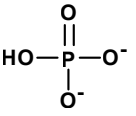


Figura 1.1
Estructura del grupo fosfato ($HPO4^{-2}$)
Nota: la adición o eliminación de grupos fosfato a algunas enzimas puede regular su actividad.
Fuente: elaboración propia.

La compartimentalización de las enzimas se refiere al confinamiento de estas dentro de compartimentos celulares en las células eucariotas, tales como los ribosomas, la mitocondria o los cloroplastos. Esta organización permite disponer secuencialmente las reacciones de una vía y regular el intercambio de sustratos, productos intermedios o productos finales entre vías metabólicas y entre compartimientos celulares.

Finalmente, los mecanismos de control hormonal pueden inducir intracelularmente reacciones de fosforilación-defosforilación o modificar la transcripción genética. En la fosforilación, se anexa uno o más grupos fosfato (Figura 1.1) a una molécula determinada, por ejemplo, una proteína, mediante la

actividad de una enzima específica denominada genéricamente quinasa (la clasificación de las enzimas se desarrolla en la Sección 2.3.4). En cambio, la defosforilación es la reacción mediante la cual se remueven los grupos fosfato de una molécula determinada en una reacción catalizada enzimáticamente por las fosfatasas. El efecto de la fosforilación-defosforilación sobre la actividad de una enzima varía según dicha enzima, ya que en algunos casos la actividad puede aumentar con la adición del fosfato y en otros casos puede disminuir. Por último, cabe señalar que la actividad de las quinasas y fosfatasas anteriormente mencionadas, a su vez, está regulada mediante señales hormonales y mecanismos de transducción de señales intracelularmente (Sección 4.2.1).

1.2 El ciclo de Krebs

Objetivo:

Determinar la importancia del ciclo de Krebs como vía anfibólica y de convergencia.

El ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs ocupa un lugar central dentro del metabolismo. Los ciclos son vías metabólicas cuyo sustrato de inicio será también uno de los productos finales, una vez que haya transcurrido una vuelta completa del ciclo. En el caso del ciclo de Krebs, aunque puede haber otras moléculas de entrada, generalmente se considera, para efectos de su estudio, que se inicia en oxalacetato y luego de un ciclo completo se obtiene de nuevo una molécula de oxalacetato, además de otros productos importantes (Figura 1.2).

En el transcurso del ciclo, los intermediarios sufren una serie de oxidaciones con reducción simultánea de las coenzimas NAD^+ o FAD hacia $NADH+H^+$ o $FADH_2$ (Sección 2.3.4), respectivamente. Las coenzimas nicotinamida adenín dinucleótido (NAD^+) y flavín adenín dinucleótido (FAD) existen cada una en sus formas oxidada y reducida y son muy importantes en los procesos redox de la célula (figuras 1.8 y 1.9 y Ecuación 1.6).

Durante el ciclo, el oxalacetato y los demás intermediarios se van modificando sucesivamente, mediante diversos tipos de reacciones que ocurren de modo secuencial. Cada una de estas reacciones es catalizada enzimáticamente y toma como sustrato el producto de la reacción anterior para generar un producto que, a su vez, será el sustrato de la reacción siguiente. A esta serie de sustratos-productos que aparecen a lo largo del ciclo se les denomina, en conjunto, productos intermedios o intermediarios, de los cuales varios son moléculas con tres grupos carboxílicos (Figura 1.3) llamados ácidos tricarboxílicos y dan nombre al ciclo. También se conoce con el nombre del bioquímico británico que lo describió: Hans Adolf Krebs (1900-1981), que en 1937 estableció la sucesión de reacciones que forman el ciclo y por cuyo descubrimiento se le concedió, posteriormente, el Premio Nobel en Medicina.

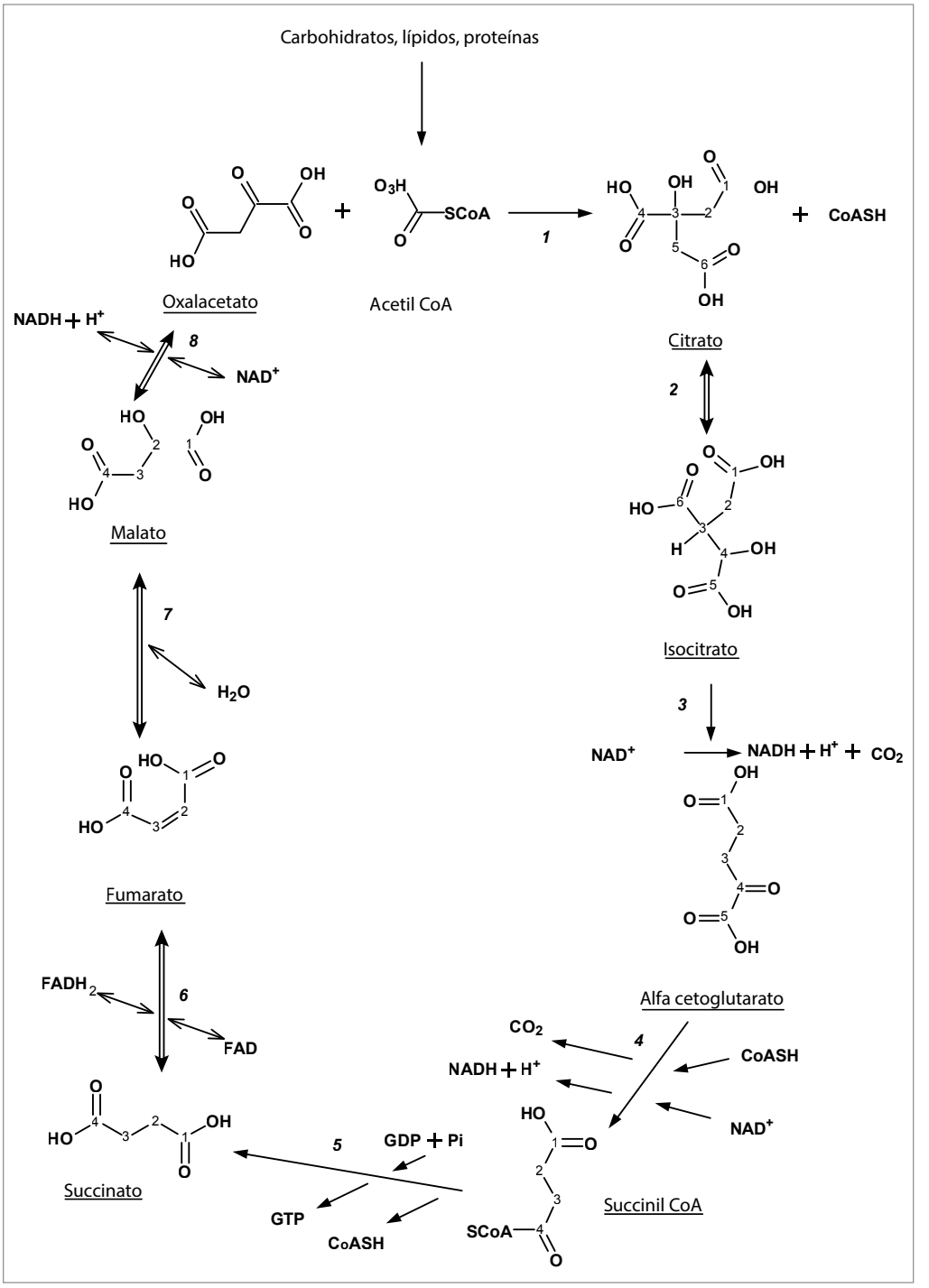


Figura 1.2 Esquema general del ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs

Nota: se subrayan los nombres de los intermediarios, los átomos de carbono de los intermediarios están numerados. En negrita, aparecen los productos importantes desde el punto de vista bioenergético.

Fuente: elaboración propia.

La acetil-coenzima A (abreviadamente: acetil CoA) introduce, al ciclo de Krebs, un grupo acetato, molécula orgánica de dos átomos de carbono. Durante este ciclo, los intermediarios se oxidan liberando CO_2 y H_2O con la producción simultánea de dos NADH+H^+, un $FADH_2$ y de un nucleótido de alta energía guanosín trifosfato (GTP). En la descripción anterior, el ciclo de Krebs es una vía catabólica y va a funcionar así como continuación de otras vías catabólicas tales como la oxidación de la glucosa (glucólisis) y la oxidación de los ácidos grasos (beta oxidación). Empero, bajo otras condiciones metabólicas, algunas de las reacciones del ciclo de Krebs se pueden encontrar formando parte de procesos netamente anabólicos, como la síntesis de glucosa (gluconeogénesis), la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis) o la síntesis de esteroides (esteroidogénesis). Esta cualidad del ciclo de los ácidos tricarboxílicos para formar parte de ambos tipos de procesos metabólicos es lo que se conoce como anfibolismo.

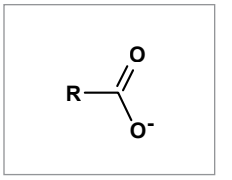


Figura 1.3
Estructura del grupo carboxilo (COO-)
Nota: en el ciclo de Krebs, aparecen varios intermediarios tricarboxílicos.
Fuente: elaboración propia.

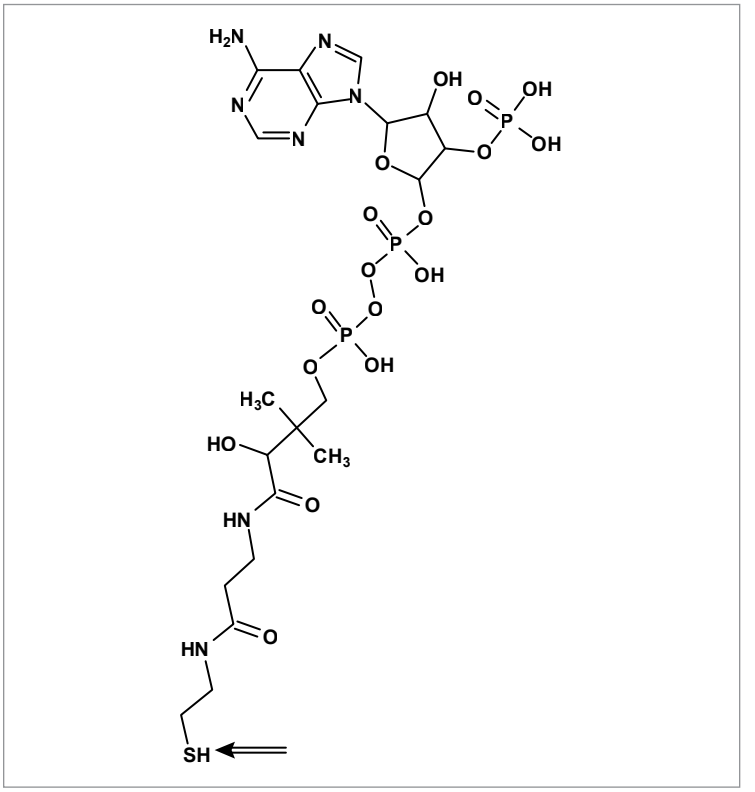


Figura 1.4 Estructura de la coenzima A (CoASH)
Nota: la flecha señala el grupo sulfhidrilo por medio del cual se une un acilo o un acetilo.
Fuente: elaboración propia.

La coenzima A (Figura 1.4), tanto en el ciclo de Krebs como en otras vías metabólicas abordadas posteriormente, cumple una función de transportador de estructuras orgánicas de dos átomos de carbono (grupos acetilo) o de más de dos átomos de carbono (grupos acilo).

Parte de la estructura de la coenzima A es la vitamina B5 (ácido pantoténico; Sección 5.2.5) y un grupo funcional llamado sulfhidrilo. El grupo sulfhidrilo se representa como SH cuando está reducido, por lo que la forma reducida de la coenzima A se abrevia CoASH, y es por medio de este sulfhidrilo que el grupo acetilo o el acilo se unen a la coenzima A, formando acetil-coenzima A (cuya abreviatura es acetil-CoA) o acil-coenzima A (cuya abreviatura es acil-CoA), respectivamente.

Por su parte, el acetil-CoA que ingresa al ciclo de Krebs puede provenir de varias vías catabólicas, incluyendo principalmente las de carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos.

El ciclo de Krebs ocurre en la matriz mitocondrial (Figura 1.7) y una vuelta completa del mismo se resume por medio de la Ecuación 1.2.

$$\text{Acetil CoA} + 3\,NAD^+ + FAD + GDP + Pi + 2\,H_2O \longrightarrow$$
$$2\,CO_2 + 3\,(NADH + H^+) + FADH_2 + GTP + CoASH$$

Ecuación 1.2 Ecuación general del ciclo de Krebs o de los ácidos tricarboxílicos

Como se puede notar en la Figura 1.2, no hay producción ni consumo netos de algún intermediario durante el ciclo, sino que cada uno de ellos se genera y consume continuamente mientras el ciclo se lleve a cabo. Por esta razón, ninguno de tales intermediarios aparece en la Ecuación 1.2. En esta vía metabólica, algunos de los reactantes indicados en la Ecuación 1.2 también son conocidos como coenzimas (el concepto de coenzima se explica con más detalle en la Sección 2.3.4), pues se requieren para el funcionamiento normal de sus respectivas enzimas. Estas coenzimas son NAD^+ y FAD.

Un producto del ciclo de Krebs, aunque no el más importante, es la guanosina trifosfato o GTP. Esta molécula es una de las denominadas nucleótidos de alta energía y es equivalente a la adenosina trifosfato o ATP que es el nucleótido de alta energía más abundante y de mayor importancia (Sección 1.4 y Figura 1.6).

Un nucleótido es la molécula que resulta de la unión de una base nitrogenada, como la adenina, un monosacárido, como la ribosa, y uno, dos o tres grupos fosfato. Los nucleótidos de alta energía producidos directamente en una determinada vía metabólica, como en el ciclo de Krebs, glucólisis o beta oxidación, se denominan nucleótidos de alta energía producidos a nivel de sustrato para distinguirlos de los producidos en la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa que son más numerosos (Sección 1.5).

La siguiente descripción se refiere a las reacciones, según la numeración que se indica en la Figura 1.2. Los nombres de las enzimas del ciclo de Krebs, con su respectivo número de clasificación internacional, se indican en el Cuadro 1.1.

Cuadro 1.1 Enzimas del ciclo de Krebs según la reacción que catalizan en la Figura 1.2 con su respectivo número de clasificación internacional (EC)

Reacción (según la Figura 1.2)	Nombre de la enzima	Número de clasificación (EC)
1	Citrato sintasa	2.3.3.1
2	Aconitasa	4.2.1.3
3	Isocitrato deshidrogenasa	1.1.1.41
4	α-cetoglutarato deshidrogenasa	1.2.4.2
5	Succinato-CoA ligasa	6.2.1.5
6	Succinato deshidrogenasa	1.3.99.1
7	Fumarasa	4.2.1.2
8	Malato deshidrogenasa	1.1.1.37

Fuente: elaboración propia.

La nomenclatura y la clasificación de las enzimas se explica en la Sección 2.3.4 Reacciones del ciclo de Krebs:

1. En la primera reacción del ciclo, el grupo acetilo (de dos carbonos) se condensa con el oxalacetato (de cuatro carbonos) en una reacción catalizada por la citrato sintasa y con la producción de citrato (de seis carbonos). En la Figura 1.2, los átomos de carbono de los intermediarios se numeran con el fin de ubicar, fácilmente, el tipo de reacción química que ocurre.
2. En la siguiente reacción, el citrato se isomeriza y se forma isocitrato en una reacción catalizada por la aconitasa. La isomerización es la reacción química mediante la cual se forma un isómero, es decir, una molécula que tiene la misma composición química, pero una distribución diferente de sus átomos en el espacio. Nótese la diferencia entre los isómeros: citrato (grupo hidroxilo, OH, en el carbono 3) e isocitrato (grupo hidroxilo en el carbono 4).
3. A continuación, la isocitrato deshidrogenasa cataliza la descarboxilación oxidativa del isocitrato para formar alfa cetoglutarato con liberación de CO_2 y reducción de NAD^+ a $NADH+H^+$. Una descarboxilación consiste en la liberación de un grupo carboxilo (Figura 1.3) que, en el caso de la molécula de isocitrato, proviene del átomo de carbono 6. Obsérvese también que el grupo hidroxilo del carbono 4 se oxida a grupo ceto y que, simultáneamente, se reduce NAD^+ con lo que se obtiene el primero de los tres $NADH+H^+$ del ciclo (Ecuación 1.2).

4. La siguiente reacción es otra descarboxilación oxidativa, pero que, a diferencia de la anterior, requiere de coenzima A reducida (CoASH). La α-cetoglutarato deshidrogenasa libera el átomo de carbono 5 del α-cetoglutarato en forma de CO_2, reduce el segundo NAD^+ del ciclo a $NADH+H^+$ y forma el tiol altamente energético Succinil-CoA.

5. Después, la succinil-CoA ligasa utiliza la energía del grupo tiol para fosforilar un GDP a GTP, liberando la CoASH. Desde el punto de vista energético, el GTP producido en esta reacción se considera equivalente al ATP y tiene igual valor metabólico. Ambos son nucleótidos de alta energía y su importancia se explica en las secciones 1.4 y 1.5.

6. En la reacción siguiente, el succinato se oxida a fumarato y el FAD se reduce a $FADH_2$ por medio de la enzima succinato deshidrogenasa. Nótese que la oxidación ocurre en el enlace entre los carbonos 2 y 3 del succinato que ya en el fumarato aparece insaturado, es decir, con un doble enlace. El $FADH_2$ es, junto con los dos $NADH+H^+$ y el GTP producidos en las reacciones anteriores, el tercer producto importante del ciclo de Krebs. El último producto que resta, según la Ecuación 1.2, es un $NADH+H^+$, pero ya no es posible oxidar el fumarato, por lo que este primero sufre una reacción de hidratación que lo hace oxidable.

7. La fumarasa incorpora una molécula de agua (hidratación) al fumarato, con lo cual desaparece la insaturación entre los carbonos 2 y 3 y se forma el malato.

8. Finalmente, la malato deshidrogenasa oxida el grupo hidroxilo del carbono 2 del malato y con ello se forma oxalacetato, que tiene un ceto en el carbono 2, y se reduce el NAD^+ a $NADH+H^+$, con lo que se completa la producción del ciclo de Krebs. El oxalacetato queda disponible para reiniciar otro ciclo, repitiéndose las reacciones previamente indicadas.

Desde el punto de vista de la cantidad de energía que representa, los principales productos que se indican en la Figura 1.2 y en la Ecuación 1.2 son los equivalentes reductores $NADH+H^+$ y $FADH_2$. Estos son de gran importancia en los procesos de óxido-reducción que se explican en la Sección 1.4 (figuras 1.8 y 1.9) y son la principal fuente de producción de ATP por medio del proceso denominado cadena respiratoria y fosforilación oxidativa (Sección 1.5).

Como se verá más adelante, cada $NADH+H^+$ genera 2,5 ATP y cada $FADH_2$ 1.5 ATP en la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. Es decir, tomando en cuenta la Ecuación 1.2 y sumando tanto los nucleótidos de alta energía producidos a nivel de sustrato como los producidos en la cadena respiratoria y en la fosforilación oxidativa, por cada acetil-CoA que ingrese al ciclo de Krebs se generan 10 ATP: 2,5 por cada $NADH+H^+$ (7,5 en total), 1,5 por el $FADH_2$ y 1 GTP a nivel de sustrato que, para fines químicos, se considera equivalente a 1 ATP.

La regulación del ciclo de Krebs se relaciona con varias señales químicas. Una de ellas es la disponibilidad de NAD^+ y FAD que, a su vez, se producen por oxidación del $NADH+H^+$ y $FADH_2$, respectivamente, en la cadena respiratoria. El aumento en la actividad de la cadena respiratoria, por su parte, se relaciona con el mayor gasto de ATP, de manera que el incremento en el gasto energético y el aumento en la actividad del ciclo de Krebs se asocian de una forma directa.

Otro punto importante de regulación es la disponibilidad de oxalacetato, que es el intermediario del ciclo con el que reacciona el Acetil-CoA para producir citrato en la primera reacción (Figura 1.2). Cuando dicha disponibilidad se reduce, el ciclo de Krebs se inhibe y el acetil-CoA que se había formado (por oxidación de carbohidratos, lípidos o aminoácidos) se dirige a otras vías metabólicas, tal como la cetogénesis; una razón por la cual podría disminuir es porque la reacción de malato a oxalacetato (reacción 8 de la Figura 1.2) se desplace hacia la formación de malato. Esta es una reacción de óxido-reducción y en este tipo de reacciones un sustrato se oxida y, simultáneamente, otro se reduce en un proceso que es reversible. En el caso que interesa, cuando el malato se oxida a oxalacetato, al mismo tiempo, el NAD^+ se reduce a $NADH+H^+$. Sin embargo, si los niveles de $NADH+H^+$ aumentan (debido, por ejemplo, a un aumento en la oxidación de los ácidos grasos) la reacción se desplazaría hacia la oxidación del $NADH+H^+$ a NAD^+ con la reducción simultánea de oxalacetato a malato, la consecuente disminución en la disponibilidad del oxalacetato y la caída en la actividad del ciclo de Krebs.

Además de los mecanismos anteriores, también se puede regular el ciclo de Krebs mediante la actividad de tres enzimas que forman parte de dicho ciclo (Figura 1.2):

1. La citrato sintasa (primera reacción del ciclo), la inhibe el ATP, $NADH+H^+$, succinil-CoA o derivados de acil-CoA.

2. La isocitrato deshidrogenasa (tercera reacción), la estimula el ADP e inhibe el $NADH+H^+$ o ATP.

3. La α-cetoglutarato deshidrogenasa (cuarta reacción), la inhibe el ATP, GTP, $NADH+H^+$ o succinil-CoA.

Como se nota en los mecanismos anteriores, una forma de regulación muy importante del ciclo de Krebs consiste en el retrocontrol inhibitorio alostérico que ejerce el producto sobre la enzima que cataliza la reacción en la que este se forma. De esta manera, la actividad de algunas enzimas clave se ajusta de acuerdo con la cantidad de producto que se forma: si el producto se acumula, lo que indicaría un bajo consumo de este, la enzima sería inhibida y si el producto no se acumula, lo que sería un indicio de su alto consumo en vías posteriores, la enzima en cuestión se desinhibiría o, lo que es lo mismo, mantendría una elevada actividad catalítica.

1.3 La bioenergética

Objetivo:

Describir los conceptos básicos de bioenergética y sus implicaciones para el funcionamiento celular.

La bioenergética es el estudio de los cambios de energía que ocurren durante las reacciones bioquímicas. El cambio de energía se refiere a la diferencia de esta que presentan los productos con respecto a los sustratos que participan en la reacción y se acostumbra usar como símbolo de cambio la letra griega delta mayúscula (Δ). Además, como existen varias formas de energía en la naturaleza, se especifica que la de interés para la bioenergética es la energía disponible para realizar trabajo. Esta se denomina energía libre de Gibbs, se representa por la letra G y fue denominada así en honor al físico, químico y matemático estadounidense Josiah Willard Gibbs (1839-1903), quien ayudó a desarrollar la teoría termodinámica.

El cambio de energía libre (ΔG) es un concepto muy útil porque permite predecir la espontaneidad de una reacción y definir el estado de equilibrio. Cuando el nivel de energía libre de los productos de una determinada reacción bioquímica es menor que el de los sustratos, el ΔG es menor a 0, ya que, como se indicó, el cambio de energía libre es la de los productos (o energía final) menos la energía de los sustratos (o energía inicial). En este caso, cuando $\Delta G<0$, se dice que la reacción transcurre espontáneamente hacia los productos, es decir, no existe una barrera termodinámica o energética que se oponga al progreso de la reacción por sí sola.

Cuando el nivel de energía libre de los productos de la reacción es mayor que el de los sustratos, el ΔG es mayor a 0 ($\Delta G>0$) y la reacción no transcurre espontáneamente hacia los productos, es decir, existe una barrera termodinámica o energética que se opone al progreso de la reacción por sí sola. En estos casos, los agentes catalíticos, principalmente las enzimas, son necesarios para vencer la barrera energética que se opone a la reacción y para permitir que la reacción poco favorecida termodinámicamente (con un $\Delta G>0$) se acople con otra reacción muy favorecida (con un $\Delta G<0$). Las vías metabólicas cuyo ΔG es positivo son características del anabolismo y en ellas, como se indicó en la Sección 1.1, se realizan procesos de síntesis con aumento de los pesos moleculares. Por el contrario, las vías metabólicas cuyo ΔG es negativo son características del catabolismo y en ellas ocurren procesos de degradación con reducción de los pesos moleculares.

1.4 El ATP

Objetivo:

Explicar las principales características estructurales y funcionales del ATP como intermediario energético.

Como se explicó en la sección anterior, las reacciones de tipo exergónico liberan energía, en tanto que las endergónicas la absorben. La economía metabólica de la célula es tal que estos dos tipos de fenómenos se encuentran acoplados de manera que la energía fluye de las reacciones cuyo ΔG es negativo a aquellas con ΔG positivo. No obstante, este acoplamiento no es directo, es decir, no ocurre de manera tal que simultáneamente a la reacción anabólica, endergónica, sintética y con un ΔG positivo se lleve a cabo la reacción catabólica, exergónica, degradativa y con un ΔG negativo.

Si esto fuera así, implicaría una limitación en la capacidad metabólica de la célula, debido a que los procesos sintéticos solo podrían llevarse a cabo en forma simultánea y en los mismos sitios intracelulares que los procesos degradativos. Lo que ocurre en realidad es que un proceso de síntesis, por ejemplo, el de ADN o de las proteínas, se puede realizar tiempo después de que se ha completado alguna vía oxidativa, como la oxidación de glucosa o la de ácidos grasos, en la que se liberó la energía que, posteriormente, se consumirá en los procesos sintéticos. Y no solo hay una separación temporal de estos procesos, sino que también existe una espacial, es decir, las vías metabólicas pueden ocurrir en compartimientos celulares diferentes sin que por eso queden desacopladas. Por ejemplo, los ácidos grasos se oxidan en la matriz mitocondrial y la glucosa en el citoplasma, pero el ADN se sintetiza en el núcleo y las proteínas en el ribosoma.

El acoplamiento de las vías metabólicas implica la existencia del denominado intermediario energético, el cual es una molécula producida por una reacción catabólica y es capaz de almacenar en su estructura una fracción significativa de la energía liberada durante el proceso catabólico. Luego, este intermediario se puede movilizar entre diferentes compartimientos celulares y, finalmente, hidrolizar liberando la mayor parte de su energía química para ser consumida en alguna reacción anabólica. Un esquema del acoplamiento entre las vías exergónicas y las endergónicas mediante un intermediario energético se presenta en la Figura 1.5.

Como se observa en la Figura 1.5, el intermediario metabólico incrementa su nivel energético a partir de la energía liberada en la reacción exergónica (A→B). Esto ocurre mediante la formación de enlaces energizados, es decir, enlaces químicos en cuya formación se consume energía y cuya hidrólisis liberará energía al medio. Cuando estos enlaces energizados se hidrolizan, el intermediario libera energía que es consumida

en gran parte por una reacción endergónica acoplada. Como se nota en la figura, el proceso total es exergónico, ya que el nivel energético de D es menor que el de A, por lo que está termodinámicamente favorecido.

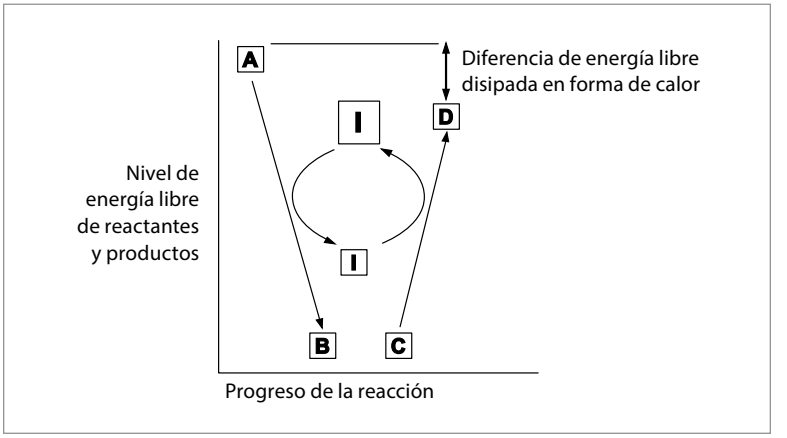


Figura 1.5 Acoplamiento de las vías exergónicas y endergónicas mediante un intermediario energético

Nota: en una reacción exergónica, el nivel de energía libre del sustrato (A) es mayor al del producto (B) en tanto que, en una reacción endergónica, el nivel de energía del sustrato (C) es menor al del producto (D). El intermediario (I) capta la energía de la primera reacción, aumentando su nivel energético, y la libera en la segunda, acoplándolas. Nótese que el ΔG del proceso total es negativo (D<A) por lo que el mismo es exergónico y se disipa energía al medio en forma de calor.

Fuente: elaboración propia.

Otra característica del intermediario es poseer un nivel energético intermedio, es decir, la cantidad de energía que es capaz de almacenar no es extremadamente alta ni baja. Un intermediario con una gran cantidad de energía almacenada implicaría requerir que existan reacciones exergónicas que liberen al menos la cantidad de energía necesaria para la síntesis de sus enlaces energizados. Un metabolito como el fosfoenolpiruvato es capaz de liberar 14,9 Kcal/mol (62,4 KJ/mol) cuando se hidroliza para formar piruvato y fosfato inorgánico. Esta es una cantidad de energía muy alta que sería de gran utilidad para diversas reacciones de síntesis. Empero, existen pocas reacciones catabólicas en la célula capaces de liberar la cantidad de energía necesaria para la formación de los enlaces energizados del fosfoenolpiruvato, por lo que la formación de este intermediario se vuelve poco factible, excepto como parte de vías metabólicas como la glucólisis.

Debe tenerse en cuenta también que los fenómenos bioenergéticos involucrados en la formación del intermediario energético son del tipo todo o nada, en el sentido de que debe estar disponible toda la energía necesaria para formar los enlaces energizados del intermediario en un solo momento o, de lo contrario, la energía se disipará en forma de calor.

Por su parte, un intermediario con una pequeña cantidad de energía almacenada es más factible de sintetizar, ya que múltiples reacciones exergónicas en la célula pueden liberar la energía necesaria para la formación de sus enlaces energizados. Un metabolito como la glucosa-6-fosfato requiere de 3,3 Kcal/mol (13,8 KJ/mol) para su síntesis, pero esta cantidad de energía es la misma que se libera cuando la glucosa-6-fosfato se rompe para formar glucosa y fosfato inorgánico, por lo que no resulta un intermediario lo suficientemente productivo para la mayor parte de los procesos anabólicos de la célula. Por lo tanto, aunque la síntesis de glucosa-6-fosfato es más factible que la de fosfoenolpiruvato, su hidrólisis no proporciona tanta energía.

El intermediario energético más ampliamente utilizado en los sistemas bioquímicos, adenosíntrifosfato (ATP, Figura 1.6), ocupa una posición intermedia, de manera que su síntesis es más factible que la de otros intermediarios de mayor nivel energético y su hidrólisis libera una cantidad de energía adecuada para realizar el trabajo químico, osmótico y de síntesis de la célula.

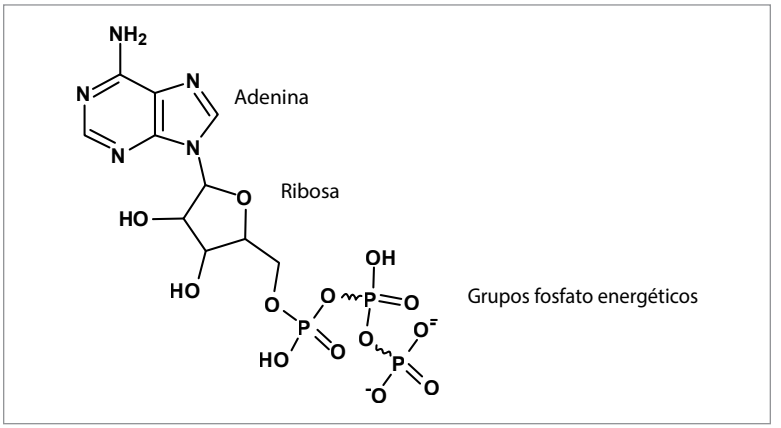


Figura 1.6 Estructura de la adenosíntrifosfato (ATP)
Nota: la adenina se une a la ribosa mediante un enlace β-N-glicosídico y la ribosa se une a los fosfatos mediante un enlace fosfodiéster. Los enlaces del segundo y tercer fosfato son altamente energéticos y se representan con una línea ondulada.
Fuente: elaboración propia.

Como se indica en la Figura 1.6, la molécula de ATP cuenta con dos enlaces altamente energéticos. La síntesis de estos, llamados enlaces fosfoéster, consume energía proveniente de reacciones exergónicas y su hidrólisis libera esa energía para diversos procesos de síntesis o de trabajo químico y celular. Los grupos fosfato (Figura 1.1) se unen secuencialmente de la siguiente manera: el primer fosfato se une a la adenosina, formada a su vez por la base nitrogenada adenina (una descripción de las bases nitrogenadas se presenta en el Cuadro 2.3) y el monosacárido ribosa (una descripción de los monosacáridos se presenta en la Sección 4.2.1), produciendo adenosín monofosfato o AMP.

Este primer enlace fosfato es muy poco energético, pero el siguiente es mucho más rico en energía. El segundo fosfato se une al primero, para lo cual se consumen 5,9 Kcal/mol (24,7 KJ/mol), y forma adenosín difosfato o ADP. Finalmente, el tercer y último fosfato se une al segundo mediante un enlace cuya formación consume 7,3 Kcal/mol (30,6 KJ/mol), y produce adenosín trifosfato o ATP. Las reacciones que resumen la formación de estos nucleótidos se presentan en la Ecuación 1.3.

Ecuación 1.3 Reacciones de formación de adenosín difosfato (ADP) y adenosín trifosfato (ATP) por fosforilaciones sucesivas
Nota: se indican los cambios de energía libre (ΔG) asociados.

Como se muestra en esta ecuación, las reacciones de síntesis de estos nucleótidos son endergónicas; las reacciones inversas tendrían un ΔG aproximadamente de la misma magnitud que el indicado para la síntesis, pero de signo opuesto, es decir, serían exergónicas.

El ATP se puede sintetizar directamente de varias reacciones lo suficientemente exergónicas y es conocido como ATP producido a nivel de sustrato (Sección 1.2). Sin embargo, la mayor parte de ATP se produce a nivel del sistema respiratorio de la mitocondria (Figura 1.7) denominado cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. Dado que este sistema representa un punto central del metabolismo bioenergético celular se tratará sobre él en la sección siguiente. Cabe mencionar, finalmente, que otros nucleótidos trifosfato, tales como el GTP en el ciclo de Krebs o el UTP en la glucogénesis, aunque con menos frecuencia, también aparecen en algunos procesos metabólicos como intermediarios energéticos.

1.5 La síntesis del ATP en la cadena respiratoria

Objetivo:
Explicar la síntesis de ATP en la mitocondria y su regulación.

El proceso mediante el cual se realiza la síntesis de ATP en la mitocondria se divide en dos etapas que están funcionalmente coordinadas: la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa. La mitocondria es una organela celular, es decir, el equivalente para la célula de lo que sería un órgano para el organismo completo.

Las organelas celulares son corpúsculos intracelulares individualizados estructural y funcionalmente. Poseen funciones definidas dentro del ciclo de vida celular, por ejemplo, en el núcleo se almacena y sintetiza el ADN, la molécula mediante la que se conserva y transmite la información genética; en el ribosoma, se realiza la síntesis de proteínas; y en la mitocondria, entre otras cosas, se sintetiza la mayor parte del ATP celular. Las organelas están rodeadas por una membrana que las aísla, parcialmente, del resto del citoplasma y demás componentes celulares. La membrana mitocondrial es doble: existe una externa, altamente permeable, y otra interna, impermeable o selectiva, y con una mayor cantidad de sinuosidades o pliegues que la membrana externa (Figura 1.7a).

Esta doble membrana es muy importante para la función que cumple la mitocondria como productora de ATP y, a partir de ella, se pueden definir tres espacios en la mitocondria: el espacio extramitocondrial, que se encuentra fuera de la membrana externa y equivale al citoplasma celular; la matriz mitocondrial, que se encuentra dentro de la membrana interna; y el espacio intermembrana, que está entre la membrana externa y la interna.

La primera etapa del proceso de síntesis de ATP mitocondrial, la cadena respiratoria, se relaciona en gran medida con fenómenos de oxidación y reducción. Estos procesos ocurren simultáneamente, de manera que cuando un sustrato se oxida, otro, al mismo tiempo, se reduce. En las reacciones de óxido reducción, que son muy frecuentes en las vías metabólicas y en los procesos bioenergéticos, es posible identificar un sustrato que sufre una oxidación y otro, una reducción. Son dos procesos opuestos, complementarios y simultáneos, catalizados por un grupo específico de enzimas, denominado oxidorreductasas (grupo 1 en la clasificación que se explica en la Sección 2.3.4). En una oxidación, ocurre alguno de los siguientes fenómenos químicos:

1. Ganancia de oxígeno, como ocurre cuando un aldehído se oxida para convertirse en un carboxilo con la incorporación de un átomo de oxígeno (Ecuación 1.4). Nótese que el otro oxígeno proveniente del oxígeno molecular se reduce a agua. Estas reacciones son catalizadas por un subtipo de oxidorreductasas llamado oxigenasas.

Ecuación 1.4 Oxidación de aldehído a carboxilo

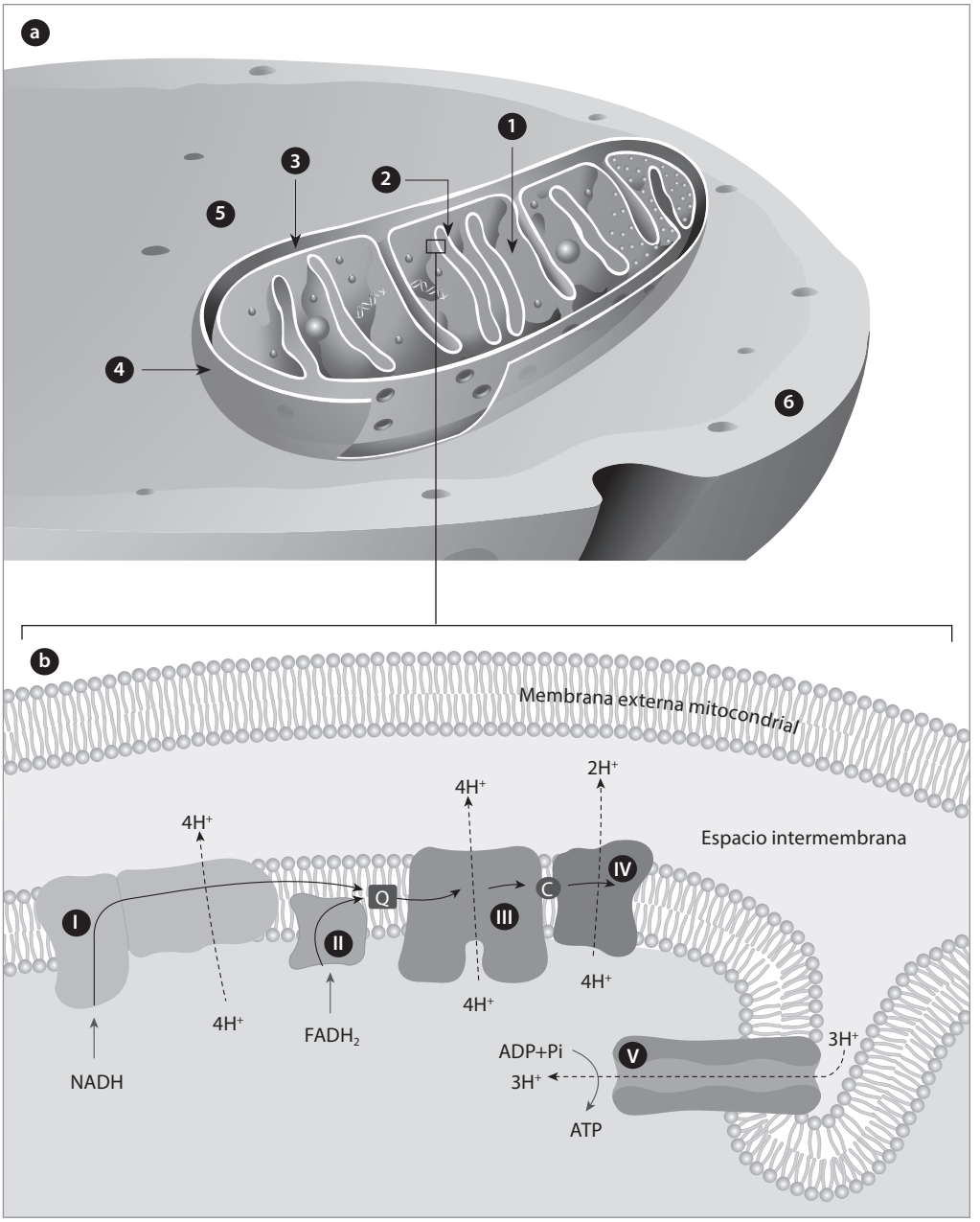
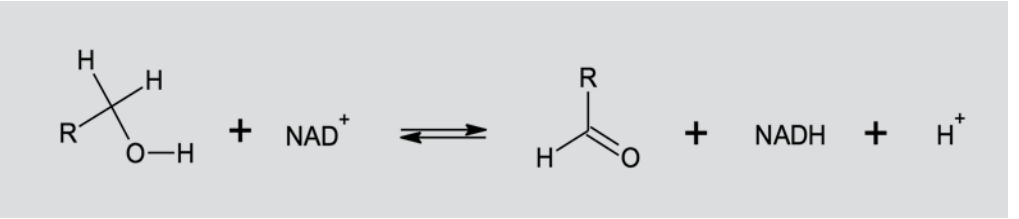


Figura 1.7 La mitocondria y la cadena respiratoria

Nota: a) Estructura esquemática de la mitocondria: 1= matriz, 2= membrana interna, 3= espacio intermembrana, 4= membrana externa, 5= citoplasma celular, 6= membrana celular. El contenido del rectángulo se detalla en la Figura 1.7 b). La relación de tamaño entre la mitocondria y el resto de la célula no es proporcional. b) Segmento ampliado de la membrana interna mitocondrial que muestra el sistema de proteínas que forman la cadena respiratoria. I-IV= complejos proteicos de la cadena respiratoria, Q= ubiquinona, C= citocromo c, V= ATP sintetasa.

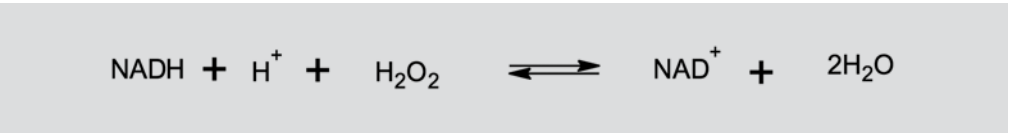
Fuente: adaptadas con la autorización del autor para la Editorial UCR por Raquel Fernández C.

2. Pérdida de hidrógeno, como ocurre cuando un alcohol se oxida a un aldehído (Ecuación 1.5) y el NAD^+ se reduce a $NADH+H^+$. Obsérvese que, en este caso, el sustrato alcohol se oxida al perder un hidrógeno completo, formado por un electrón y un protón, de los cuales el electrón se une al NAD^+ reduciéndolo y el protón se libera al medio. Las enzimas que catalizan estas reacciones se llaman deshidrogenasas.



Ecuación 1.5 Oxidación de alcohol a aldehído

3. Pérdida de electrones, como ocurre cuando el ion ferroso (Fe^{+2}) se oxida a ion férrico (Fe^{+3}), o bien cuando el $NADH+H^+$ se oxida a NAD^+ (Ecuación 1.6). En el ejemplo de la Ecuación 1.6, el electrón liberado del NADH se une a un protón del medio para formar hidrógeno que, finalmente, reduce al peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a agua. La enzima que cataliza esta reacción se denomina peroxidasa.



Ecuación 1.6 Oxidación de $NADH+H^+$ a NAD^+

Las reacciones de óxido reducción en las que participa el $NADH+H^+$, el NAD^+ o ambos están entre las más importantes del metabolismo y, en vista de que son reacciones reversibles en las que alternan la forma oxidada y la forma reducida, se habla del par oxidado/reducido o par $NAD^+/NADH+H^+$; sus estructuras químicas se presentan en la Figura 1.8. Otros pares oxidado/reducido importantes son el $FAD/FADH_2$ (Figura 1.9) y el par $NADP^+/NADPH+H^+$, cuya única diferencia con el $NAD^+/NADH+H^+$ es la presencia de un grupo fosfato.

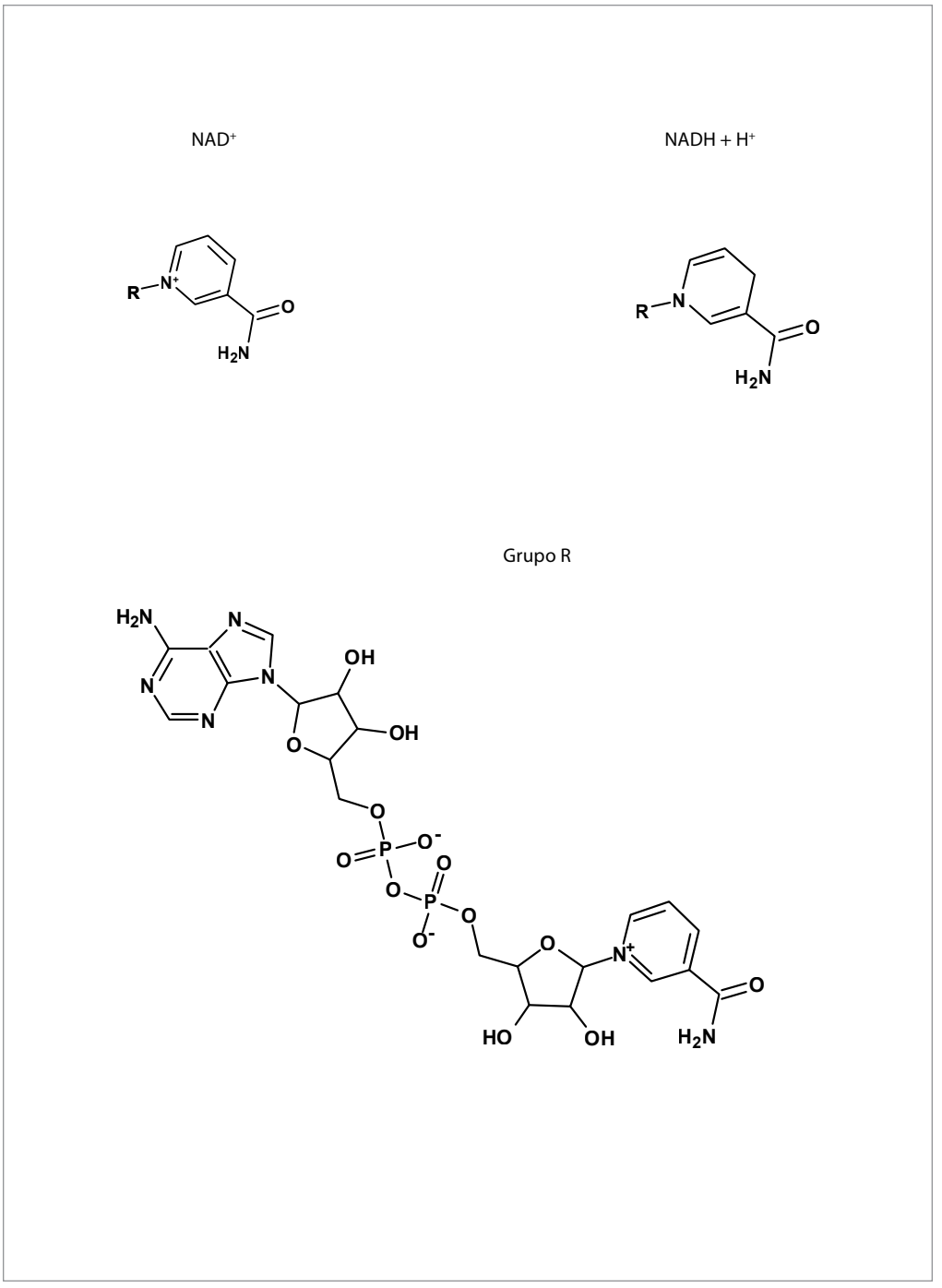


Figura 1.8 Estructura del NAD^+ y del $NADH+H^+$

Nota: la nicotinamida se une, por medio del átomo de carbono señalado con una flecha, a un grupo R formado por adenina y dos fosforibosas. El NAD^+ se reduce con dos electrones y un protón, por lo que el protón restante se escribe en la fórmula como un H^+. El par $NADP^+/NADPH+H^+$ (no mostrados) se diferencian del par $NAD^+/NADH+H^+$ por la presencia de un grupo fosfato.

Fuente: elaboración propia.

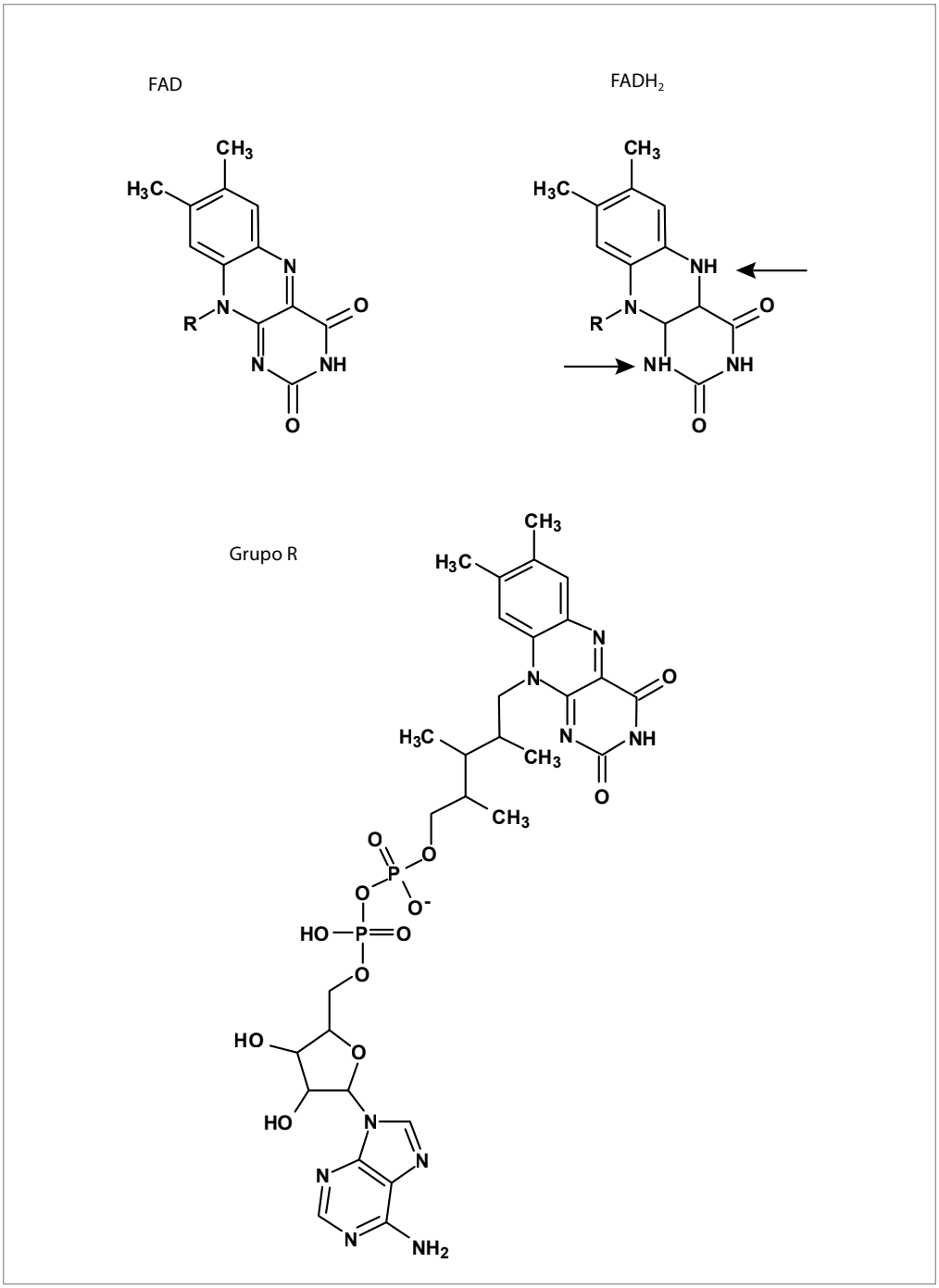


Figura 1.9 Estructura del FAD y del $FADH_2$

Nota: la flavina se une, por medio del átomo de carbono señalado con una flecha, a un grupo R formado por adenina y dos fosforibosas. El FAD se reduce con dos hidrógenos completos (señalados con dos flechas en el $FADH_2$).

Fuente: elaboración propia.

Todas las reacciones de oxidación indicadas son reversibles, de manera que en la dirección contraria a la descrita estaría ocurriendo el fenómeno opuesto: la reducción. Es decir, un sustrato se reduce cuando le ocurre alguno de los siguientes fenómenos: pérdida de oxígeno, ganancia de hidrógeno, ganancia de protones o de electrones; mientras que un sustrato se oxida cuando le ocurre: ganancia de oxígeno, pérdida de hidrógeno, de protones o de electrones.

La cadena respiratoria o respiración mitocondrial es el sistema mitocondrial mediante el cual se produce la salida de protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana, paralelamente al transporte de electrones a lo largo de la membrana. Este mecanismo de transporte es un fenómeno oxidorreductor llevado a cabo por un sistema de cuatro complejos de proteínas que se ubican en la membrana interna de la mitocondria (Figura 1.7b). El sistema funciona de un modo secuencial, los complejos proteicos se encuentran adyacentes entre sí y, además, consume oxígeno, de ahí la denominación "cadena respiratoria" para referirse a este.

Los cuatro complejos están organizados en orden creciente de su potencial redox, cuya abreviatura es E_0, posee unidades de voltios y mide la tendencia de una molécula para perder electrones, de manera que un valor de E_0 grande y positivo estará indicando una baja tendencia a perder electrones, es decir, una alta afinidad electrónica. El complejo II posee un E_0 mayor que el del complejo I y, por lo tanto, una mayor afinidad electrónica. El complejo IV y, principalmente, el oxígeno asociado con él, tienen el mayor E_0 y también la máxima afinidad por los electrones.

La cadena respiratoria capta equivalentes reducidos de dos tipos: $NADH+H^+$ (Figura 1.8) y $FADH_2$ (Figura 1.9), los cuales donan sus respectivos electrones. Las características químicas más relevantes de los complejos proteicos de la cadena respiratoria son las siguientes:

1. Complejo I: se denomina reductasa NADH-Q, debido a que oxida $NADH+H^+$ y reduce al compuesto liposoluble mitocondrial llamado ubiquinona (Q). La ubiquinona presenta varias características estructurales y funcionales importantes. Respecto de su estructura, está formada por un anillo llamado quinona, que es capaz de oxidarse o reducirse, y por una cadena lateral de diez isoprenos, por lo que la quinona también recibe el nombre coenzima Q_{10} (Figura 1.10).

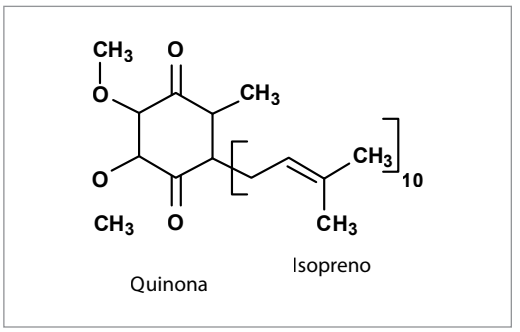


Figura 1.10 Estructura de la ubiquinona (Q) o coenzima Q_{10}
Nota: la cadena de isoprenos se repite diez veces.
Fuente: elaboración propia.

Referente a su función, la ubiquinona capta electrones del NADH o del $FADH_2$, como se verá más adelante, y los transfiere al complejo III. El anillo quinona se reduce a semiquinona o a ubiquinol, dependiendo de la cantidad de electrones captados (Figura 1.11).

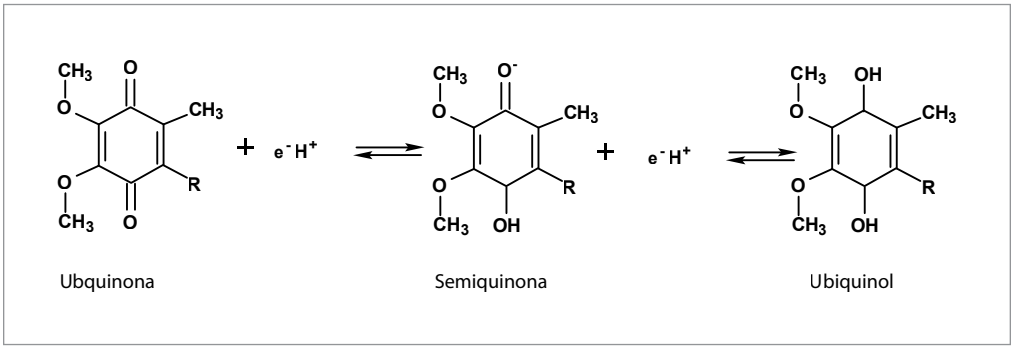


Figura 1.11 Estructura de la ubiquinona reducida parcialmente (semiquinona) o totalmente (ubiquinol)
Fuente: elaboración propia.

En el transcurso del proceso de óxido reducción, se origina la energía suficiente para que el complejo I bombee cuatro protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana, según se resume en la Ecuación 1.7, y es favorecida por la alta afinidad del complejo I hacia el NADH.

$$NADH + Q + 5H^{+}(matriz) \longrightarrow NAD^{+}QH_2 + 4H^{+}(intermembrana)$$

Ecuación 1.7 Oxidación de NADH+H⁺ y reducción de la ubiquinona (Q)

El complejo I se encuentra directamente inmerso en la membrana interna mitocondrial y en las cercanías del complejo II (Figura 1.7b).

2. Complejo II: se denomina reductasa $FADH_2$-Q, debido a que oxida $FADH_2$ y reduce la ubiquinona (Q). En el transcurso de esta reacción, no se bombean protones hacia el espacio intermembrana como ocurre en el complejo I, pero sí se reduce la ubiquinona. Dos de sus características más distintivas son: por una parte, su alta afinidad por $FADH_2$ y, por otra, que no se encuentra inmerso en la membrana interna mitocondrial, sino en contacto con la superficie de dicha membrana que está dirigida hacia la matriz.

3. Complejo III: se conoce como reductasa QH_2-citocromo c, ya que oxida la ubiquinona (ya sea en su forma semiquinona o ubiquinol) y reduce al citocromo c. Este último es una hemo-proteína, es decir, una proteína que tiene en su estructura un

grupo adicional o prostético, llamado hemo (las características de los grupos prostéticos, en general, y del grupo hemo, en particular, se discutirán en la Sección 2.3.4).

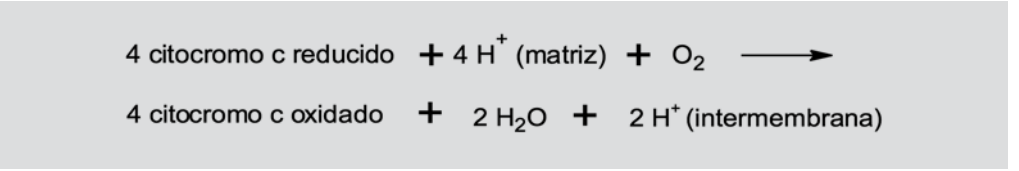
En el transcurso de esta reacción redox, de nuevo se produce la energía suficiente para que el complejo III bombee cuatro protones hacia el espacio intermembrana, según se resume en la Ecuación 1.8. Dos de los cuatro protones provienen de la matriz mitocondrial; los otros dos, de la ubiquinona reducida.

$$QH_2 + \text{2 citocromo c oxidado} + 2\,H^+ \text{(matriz)} \longrightarrow$$
$$2\,Q + \text{2 citocromo c reducido} + 4\,H^+ \text{(intermembrana)}$$

Ecuación 1.8 Oxidación de ubiquinona y reducción citocromo c por parte del Complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial
Nota: QH_2= ubiquinona reducida, Q= ubiquinona oxidada.

Hasta este punto, en la cadena respiratoria se han reducido sucesivamente los complejos I, II y III y se han movilizado protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana. Nótese que la cantidad de protones extraídos desde la mitocondria varía dependiendo de si el donante de electrones es el NADH o el $FADH_2$. Si el donante es el primero, los electrones serán captados por el complejo I, debido a que este es altamente afín por el NADH, de manera que la cadena de óxido reducciones comenzará en el complejo I y se propagará hacia los demás complejos en orden secuencial. En cambio, si el donante de electrones es el segundo, los electrones serán captados por el complejo II, ya que este es muy afín por el $FADH_2$ y, a continuación, la cadena de óxido reducciones pasará al complejo III y IV. Esto quiere decir que si el donante de electrones es el NADH, se sacarán más protones de la mitocondria, pues la cadena pasará por el complejo I, a diferencia de lo que ocurre si el donante de electrones es el $FADH_2$, en cuyo caso la cadena no pasa por el complejo I sino que continúa del II al III.

4. Complejo IV: se denomina oxidasa de citocromo c y, como su nombre lo sugiere, oxida al citocromo c para lo cual, simultáneamente, reduce el oxígeno y forma agua. Durante este último paso del tránsito de electrones por la cadena respiratoria, de nuevo se produce suficiente energía como para movilizar cuatro protones desde la matriz hacia el espacio intermembrana; sin embargo, dos de esos protones se consumen en la reducción del oxígeno a agua, por lo que la salida neta hacia el espacio intermembrana es de dos protones (Ecuación 1.9).



Ecuación 1.9 Oxidación del citocromo c y reducción de oxígeno a agua

De esta manera, sumando los protones extraídos desde que el NADH+H$^+$ donó sus electrones al complejo I hasta que el IV redujo el oxígeno a agua, se movilizaron diez protones hacia el espacio intermembrana. En cambio, si el donante de electrones es el $FADH_2$, la cantidad de protones movilizados será de seis, ya que el $FADH_2$ entrega los electrones al complejo II y de ahí pasan al III y, finalmente, al IV, por lo que solo existen dos puntos de movilización de cuatro protones cada uno (complejos III y IV).

Por lo explicado hasta ahora, se nota que la cadena respiratoria produce una diferencia de concentración de protones o gradiente entre el espacio intermembrana (donde están más concentrados) y la matriz mitocondrial. Debido a este gradiente y a la energía cinética o movimiento propio de los solutos en un medio acuoso, como son los medios celulares, existe una fuerte tendencia para que los protones se movilicen desde el espacio intermembrana hacia la matriz mitocondrial. Este movimiento favorecido por el gradiente de concentración va desde el sitio de mayor al de menor concentración, es decir, a favor de gradiente.

El movimiento de sustancias a favor de gradiente se denomina difusión y puede ser de varios tipos. La más elemental es la difusión simple, en la cual el soluto se moviliza por sí solo a través de la membrana. Son relativamente pocos los solutos que pueden efectuar difusión simple, debido a que se requiere que sean de alta solubilidad en la membrana celular, cuya naturaleza química es fuertemente lipídica (véase la Sección 3.2 para una descripción de la estructura de las membranas biológicas).

La gran mayoría de solutos son poco solubles en las membranas, por lo que no pueden pasar a través de ellas mediante difusión simple. Para ello, existe la difusión facilitada y es en la cual el soluto se moviliza a través de la membrana a favor de gradiente, pero auxiliado por una proteína de membrana que puede constituir un poro, un canal o un transportador. De esta manera, es posible que un soluto poco afín a la membrana, por ejemplo, un ion, se pueda movilizar a través de ella. Esta diferencia en la naturaleza química de las membranas, respecto de la mayoría de los solutos, permite que las primeras representen barreras estructurales y funcionales selectivas.

La selectividad es una propiedad de la membrana dada por su composición química que incide sobre la cantidad y el tipo de solutos que se movilizan a través de ella. Una membrana poco selectiva es aquella que permite el paso de una cantidad grande de solutos de diferentes tipos, en tanto que una altamente selectiva es la que limita el paso de solutos a una cantidad restringida y de ciertas características químicas específicas.

La membrana mitocondrial externa es poco selectiva, mientras que la mitocondrial interna es altamente selectiva. Esto implica que los protones que se encuentran en alta concentración en el espacio intermembrana, debido a que han sido movilizados hacia allí por la cadena respiratoria, según se mencionó, no ingresan a favor de gradiente a la matriz mitocondrial por un mecanismo de difusión simple. Sí pueden ingresar en la matriz de la mitocondria, puesto que existe una fuerza impulsora generada por el gradiente de concentración, pero ese ingreso, cuando ocurre, se realiza a través de proteínas de la membrana interna mitocondrial. Desde el punto de vista de la bioenergética, la proteína de la membrana interna mitocondrial más importante, por medio de la cual se movilizan los protones a favor de gradiente, se denomina complejo ATP sintasa o complejo V.

La segunda etapa del proceso de síntesis de ATP mitocondrial es la fosforilación oxidativa que, como se mencionó, está en relación directa con la cadena respiratoria. El mecanismo mediante el cual la fosforilación oxidativa se acopla con esta última se describe mediante el modelo quimiosmótico, propuesto por el bioquímico inglés Peter Mitchell (1920-1992); por esta teoría, Mitchell recibió el premio Nobel de Química en 1978.

Según la teoría quimiosmótica, la energía liberada durante el transporte de electrones en las reacciones de óxido reducción de la cadena respiratoria se emplea para movilizar protones de la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana, lo cual genera el gradiente electroquímico que impulsa el reingreso de los protones a la matriz. Cuando la entrada de estos protones se canaliza, a través de un complejo proteico apropiado, se produce la síntesis de ATP. Este se denomina complejo V, en alusión a los cuatro complejos de la cadena respiratoria con los cuales se encuentra directamente relacionado, y también se llama complejo ATP sintasa, debido a que sintetiza ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico (Ecuación 1.3). El complejo V también se ubica en la membrana interna mitocondrial y es adyacente a la cadena respiratoria (Figura 1.7b).

La Figura 1.12 presenta un esquema de la estructura de la ATP sintasa mitocondrial, cuya fórmula es F_1F_0. En esta estructura, puede observarse que la ATP sintasa es similar a un árbol, cuyo tronco corresponde, aproximadamente, a la estructura F_0 y la copa equivaldría a la estructura F_1. El F_0 es hidrofóbico, es decir, poco soluble en agua, pero mucho en lípidos, por lo cual se asocia, fácilmente, a la membrana mitocondrial; forma un poro a través del cual ingresan, a favor de gradiente, los protones previamente movilizados hacia el espacio intermembrana por la cadena respiratoria.

Por otra parte, el F_1 es hidrofílico, es decir, soluble en agua, por lo cual se proyecta con facilidad hacia la matriz mitocondrial que, al igual que la mayor parte de los compartimientos celulares, es acuosa; posee alta afinidad por ADP y por fosfato inorgánico (Pi) y también con la actividad ATP sintasa. En este punto, se produce el acople entre la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa: cuando los protones impulsados por

su gradiente entran a la matriz mitocondrial, a través del componente F_0, se activa la síntesis de ATP por parte del componente F_1. La estequiometría de la fosforilación oxidativa en eucariotas es de aproximadamente ocho protones para la síntesis de tres ATP. De ahí que por cada par de electrones que se movilizan a lo largo de la cadena respiratoria desde el complejo I al IV (cuando el donante es $NADH+H^+$) saldrán diez protones hacia el espacio intermembrana, o seis si los electrones se movilizan desde el complejo II al IV (cuando el donante es $FADH_2$). Es decir, cada $NADH+H^+$ produciría aproximadamente 3,75 ATP y cada $FADH_2$ produciría 2,5. No obstante, según se mencionó en la Sección 1.2, se producen solamente 2,5 ATP por cada $NADH+H^+$ y 1,5 por cada $FADH_2$. Esta variación entre el gradiente de H^+ generado en la cadena respiratoria y la cantidad de ATP producido en la fosforilación oxidativa no ha sido completamente explicada.

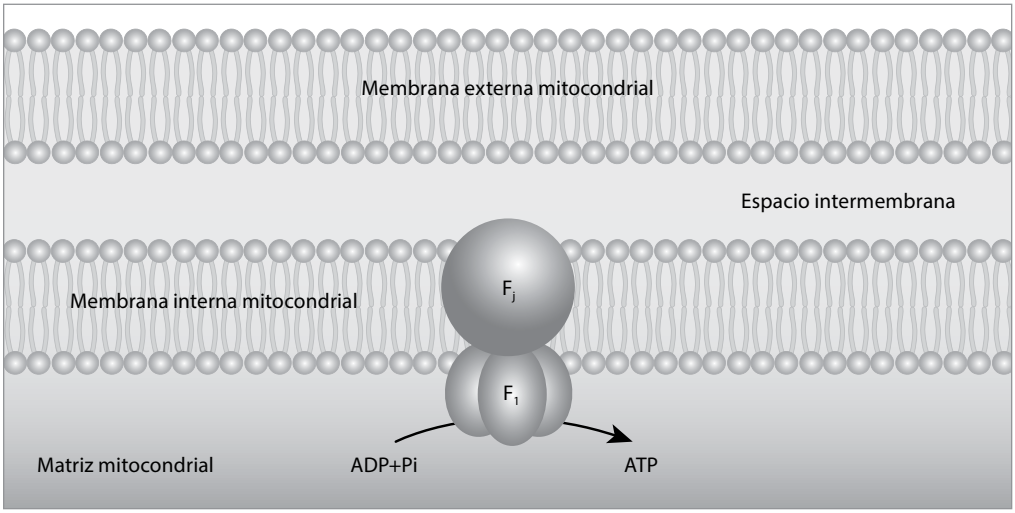


Figura 1.12 Estructura esquemática de la sintasa de ATP mitocondrial o ATP sintetasa

Fuente: adaptadas con la autorización del autor para la Editorial UCR por Raquel Fernández C.

Esta es una
muestra del libro
en la que se despliega
un número limitado de páginas.

Adquiera el libro completo en la
Librería UCR Virtual.

LIBRERÍA
UCR
VIRTUAL

La bioquímica es una disciplina fundamental en la enseñanza de las ciencias básicas en general y de las ciencias biomédicas en particular. El metabolismo de las grandes moléculas biológicas ocupa una posición central en esta disciplina, tema a partir del cual se pueden abordar otros fenómenos. En este texto se presenta, en primer lugar, una descripción general de las principales vías metabólicas de los organismos superiores, desde el punto de vista de la bioenergética. Seguidamente, se muestran las características relacionadas con las estructuras y la función de proteínas, lípidos, carbohidratos y vitaminas, en términos de su participación en las vías metabólicas del organismo. Finalmente, se describen los aspectos fundamentales de la regulación hormonal del metabolismo, para procurar una visión global e integradora de los contenidos presentados. En la obra se utilizan un lenguaje y un formato que facilita la autodicción, e incluye un glosario sobre términos empleados, ejercicios de autoevaluación y prácticas de laboratorio sugeridas.

ISBN 978-9968-46-837-4
9 789968 468374

EDITORIAL UCR