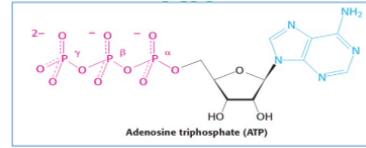


## T17. METABOLISMO INTERMEDIARIO Y BIOENERGÉTICA (I): BIOENERGÉTICA, CONCEPTOS TERMODINÁMICOS Y REACCIONES EN LA BIOQUÍMICA.

### Metabolismo intermediario



Se define **metabolismo intermediario** como el conjunto o la red de reacciones químicas interconectadas entre sí que transforman una moléculas en otras (*conjunto de procesos metabólicos vinculados a la incorporación, interconversión, degradación y excreción de moléculas de pequeño y medio tamaño/metabolitos de bajo peso molecular*).

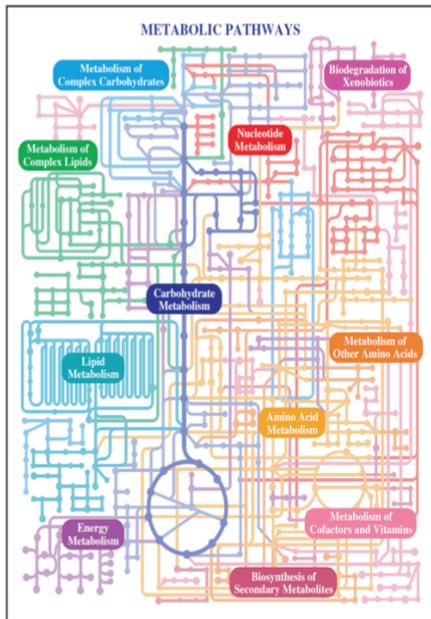
### Finalidad:

- La obtención de **energía** y **moléculas** con potencial reductor (potencial energético), NADH, FADH<sub>2</sub>.
- La formación de los **elementos estructurales** que forman parte de las **macromoléculas** y la formación de éstas.

### El metabolismo intermedio está caracterizado por:

- Un **diseño coherente de las reacciones químicas involucradas** en los procesos anteriores.
- La existencia de una **moneda energética, la molécula de adenosina trifosfato, ATP**.
- El uso recurrente **de intermediarios metabólicos activados** y la existencia de **mecanismos de regulación metabólica**.
- El metabolismo intermedio está **compartimentado en orgánulos celulares y tisulares**.

### Múltiples vías metabólicas



De: KYOTO ENCYCLOPEDIA Genes and Genomes

## PRINCIPIOS GENERALES DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO:

1. Las “**MOLÉCULAS COMBUSTIBLES**” se degradan y las **MACROMOLÉCULAS** se forman en una serie de reacciones consecutivas **rutas o vías metabólicas**.
  2. La adenosina trifosfato (**ATP**): **CONECTA las rutas** que producen energía con las que requieren energía.
  3. La **oxidación de moléculas carbonadas reducidas** posibilita la generación de ATP.
  4. Existen un **número limitado** de **tipos de reacción e intermediarios** específicos que conectan y son comunes a muchas vías metabólicas.
- MOTIVOS Y REACCIONES RECURRENTES.**
5. La rutas metabólicas están **altamente reguladas** mediante **mecanismos recurrentes**.

### RUTAS METABÓLICAS POR PASOS



## Principios generales del metabolismo intermediario

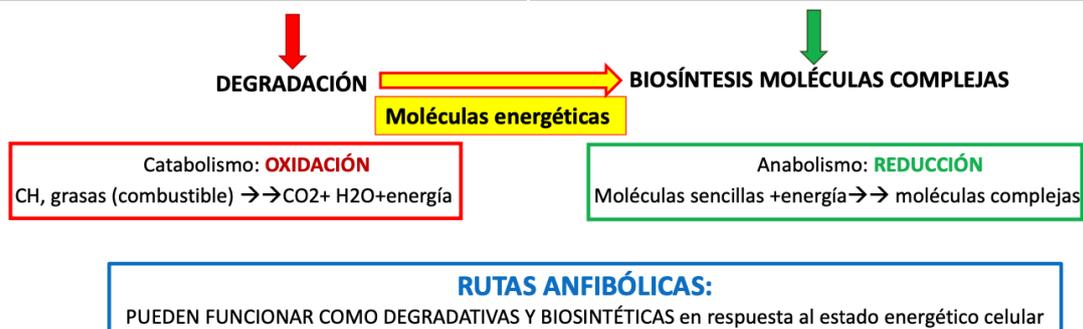
**METABOLISMO: EXTRAE ENERGÍA DEL ENTORNO PARA EL MANTENIMIENTO DE LAS ESTRUCTURAS SUPRAMOLECULARES Y FUNCIONES CARACTERÍSTICAS DE LA VIDA.**

### CATABOLISMO, DEGRADACIÓN DE MACROMOLÉCULAS:

Rutas metabólicas (reacciones catabólicas) que convierten la energía contenida en moléculas combustibles (glucosa) en energía celular (ATP).

### ANABOLISMO, BIOSÍNTESIS DE MACROMOLÉCULAS:

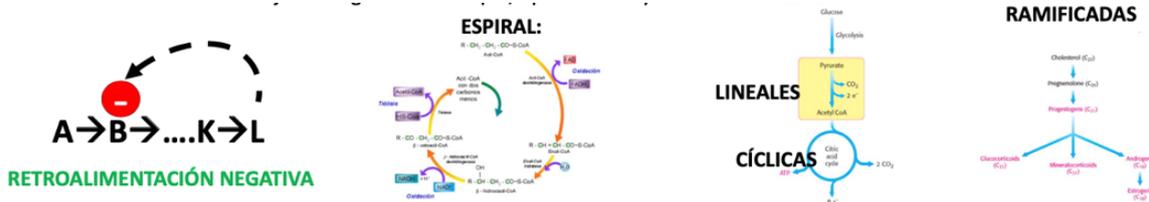
Rutas metabólicas (reacciones anabólicas) que requieren de energía: síntesis de glucosa, ácidos grasos o DNA. Generan moléculas complejas a partir de moléculas simples.



## Características de las rutas metabólicas

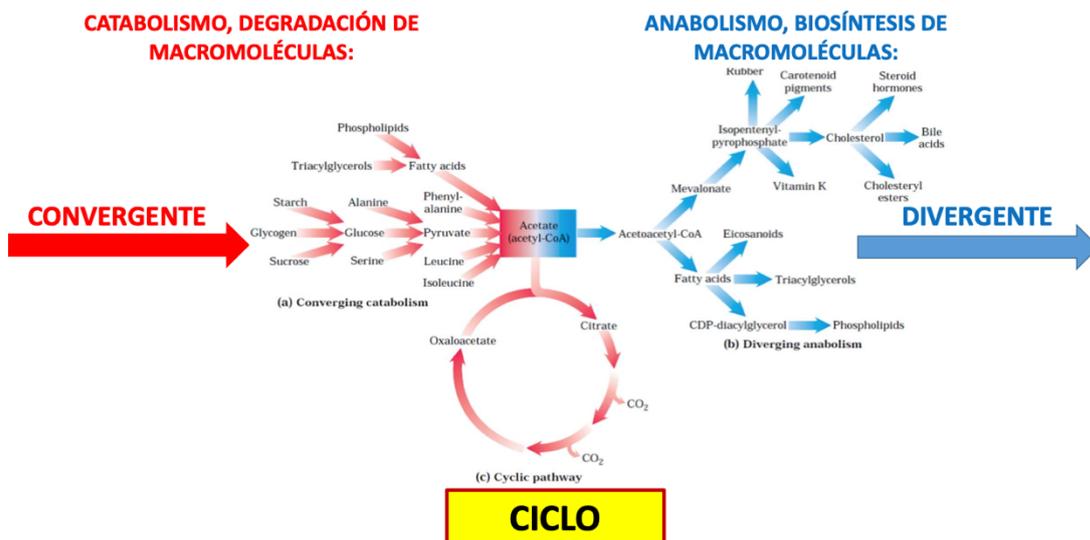
1. Rutas metabólicas biosintéticas y de degradación **difieren entre sí** (control metabólico). Puede haber pasos comunes, pero no todos.
2. Tipos de rutas metabólicas:
  - Lineales**: A pasa a B, que pasa a C, y así sucesivamente. Ej. Glucolisis, gluconeogénesis.
  - Ramificadas**: a partir de A, se obtiene B, que puede seguir distintas vías. Ej. biosíntesis de esteroides.

-**Cíclicas:** la molécula inicial por una serie de transformaciones (entrada y salida de otras moléculas), se regenera. Ej. Ciclo de Krebs, ciclo de la urea.  
 -**Espiral:** Vías cíclicas, con una misma secuencia de actividad enzimática, pero cada vez entra una molécula diferente (los enzimas siempre son los mismos, pero son sustratos diferentes). Ej.  $\beta$  oxidación, síntesis de ácidos grasos.



- Altamente reguladas:** endógenamente (**producto final**), cambios en la actividad enzimática mediante **modificación covalente** enzima, **producto/degradación** enzimática, por moléculas externas como **moduladores alostéricos**. Existe un **paso limitante de la ruta (ETAPA REGULADA)**.
- Los pasos limitantes regulados. **Son exergónicas e irreversibles**.
- Rutas metabólicas opuestas en compartimentos diferentes: **la compartimentalización segrega rutas opuestas**. La **compartimentalización tisular** permite una **bioquímica global eficiente**.
- Múltiples pasos:** ventajas en regulación múltiple, optimización y eficiencia energética.

**ESQUEMA GENERAL DE LAS RUTAS METABÓLICAS:**



**Bioenergética y termodinámica en la bioquímica**

La **bioenergética** es la rama de la biología que estudia y describe la generación, transformación, almacenamiento y utilización de energía en los sistemas biológicos. Aplica la **termodinámica a los procesos biológicos de los seres vivos** para predecir si un proceso biológico es posible.

### $\Delta G < 0$ REACCIONES FAVORABLES



**Las rutas metabólicas siguen los principios termodinámicos de transformación energética.**

**1ª ley de la termodinámica:** Principio de conservación de la energía. La energía no se crea ni se destruye, solo se transforma.

**2ª ley de la termodinámica:** el universo tiende siempre a aumentar el desorden. En todos los procesos naturales, la entropía del universo (sistema + entorno) aumenta.

**3ª ley de la termodinámica:** se aplica a **sistemas cerrados donde se intercambia energía.**

La segunda ley de la termodinámica permite predecir si una reacción es espontánea cuando aumenta la entropía del universo (sistema+entorno). Sin embargo, es difícil medir la entropía del entorno, por eso es útil introducir otro término, la **energía libre de Gibbs (G)**, DEFINIDA COMO  $\Delta G = -\Delta S$  universo, y que se ocupa solo de las variaciones del sistema, sin necesidad de medir el entorno.

La **energía libre de Gibbs** permite predecir la dirección de las reacciones químicas, su posición exacta en el equilibrio y la cantidad de trabajo que pueden llevar a cabo, a temperatura y presión constantes. Es una medida muy útil que se puede determinar mediante la medida de las concentraciones de reactivos y productos en el equilibrio.

La relación entre la energía química y el desorden puede explicarse a partir de la siguiente ecuación, que relaciona la energía libre con la entalpía y la entropía del sistema a temperatura (T) y presión (P) constantes, mediante:



**3ª Ley**  
 **$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$**   **Nos permite saber en un sistema cerrado si una reacción es espontánea**

$\Delta H < 0$  pérdida de calor/exergónica

$\Delta S > 0$  aumento del desorden

$\Delta$ = incremento= estado final – estado inicial

**Entalpía (H):** contenido de calor interno del sistema reaccionante a presión constante. Refleja el número y el tipo de enlaces que contiene una molécula.

**Entropía (S):** es una función de estado y mide el grado de desorden o de libertad de un sistema. Los sistemas desordenados tienen, por lo tanto, una entropía elevada. Los sistemas ricos en información y ordenados, una entropía baja (ej. ADN)

**$\Delta H$ :** cambio en **entalpía**, cambio en el contenido de calor. Calor liberado o absorbido en una reacción química. El incremento de entalpía ( $\Delta H$ ) expresa una medida de la cantidad de energía absorbida o cedida por un sistema termodinámico (=cantidad de energía que ese sistema puede intercambiar con su entorno).

**$\Delta S$ :** cambio en **entropía** o el desorden.

**T:** temperatura constante

**$\Delta G$ : cambio en energía libre durante una reacción química/proceso bioquímico en un sistema cerrado**

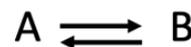
Los cambios en  $\Delta G$  cuantifican la factibilidad energética de una reacción química, es decir, nos dirán si la reacción se producirá o no de manera espontánea:

$\Delta=0 \rightarrow$  nos encontramos en una condición de equilibrio  
 $\Delta<0 \rightarrow$  reacción espontánea y exergónica (libera calor)  
 $\Delta>0 \rightarrow$  reacción no espontánea y endergónica (absorbe calor)

**$\Delta G < 0$  FAVORABLE**  
Reacción exergónica,  
aumenta el desorden y  
espontánea

**$\Delta G > 0$  DESFAVORABLE**  
Reacción endergónica,  
aumenta el orden y no  
espontánea

**$\Delta G = 0$  EQUILIBRIO**



Los organismos vivos son sistemas altamente ordenados



$\Delta G > 0$  una reacción termodinámicamente desfavorable puede producirse si se introduce energía en el proceso (**hidrólisis de ATP**), si se hace uso de moléculas reducidas que se oxidan (**NADPH**) o se acopla la hidrólisis de moléculas con enlaces energéticos (**AcetilCoA**).

Las  $\Delta G$  de una vía metabólica: LA SUMA DE  $\Delta G$  de las reacciones individuales SERÁ NEGATIVA.

$A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow F \rightarrow G \rightarrow \dots \rightarrow M$   $\Delta G$  global = SUMA INDIVIDUAL DE TODOS LOS PASOS  $< 0$

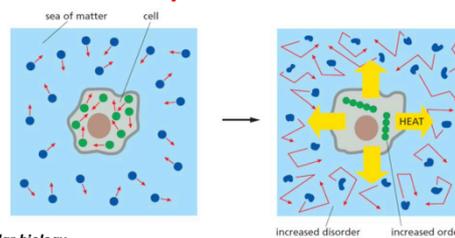
## Segunda ley de la termodinámica: aumento de entropía en sistemas aislados

Los organismos vivos son sistemas altamente ordenados.

-Los organismos **SON SISTEMAS ABIERTOS** (2ª ley que habla de la entropía se aplica a sistemas aislados): intercambio de materia y energía con el entorno.

-Los organismos **no se encuentran en equilibrio**: son sistemas de disipación y mantienen su complejidad provocando **incrementos en la entropía de su entorno**.

Mantienen su complejidad provocando incrementos en la **entropía de su entorno**



Alberts 6th edition Molecular biology

## Las leyes de la termodinámica aplicadas a la bioenergética establece:

1. El metabolismo permite a las **células captar energía/materia** del entorno o generarla a partir de reacciones químicas exergónicas. **Sistemas abiertos** (*intercambian energía y materia con el entorno, las células se consideran sistemas abiertos ya que captan combustibles químicos del exterior y pueden extraer energía bien de los compuestos químicos o incluso algunas células de la luz solar*).
2. El metabolismo produce reacciones **endergónicas acoplándolas a reacciones exergónicas**. Permite rutas de síntesis endergónicas.
3. La **transferencia interna de energía** metabólica se hace fundamentalmente a través de la molécula de **ATP**.
4. El **proceso global es exergónico** y la diferencia de energía se disipa en **forma de calor** y/o aumento del desorden del sistema (**entropía**).

La energía producida en la oxidación de moléculas se conserva en moléculas con enlaces altamente energéticos o liberada en forma de calor.

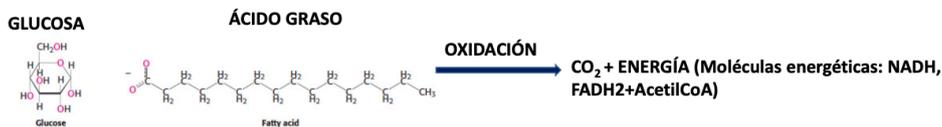
## Existe un acoplamiento energético entre rutas metabólicas: catabolismo y anabolismo

En el metabolismo hay un **acoplamiento** entre **procesos espontáneos (catabolismo)** y los **procesos no espontáneos (anabolismo)**.

**Catabolismo:** degradación de compuestos ricos en energía (macromoléculas) generando al final una molécula clave, **liberando la energía** que estaba almacenada en los electrones mediante reacciones de oxidación (**procesos oxidativos**).

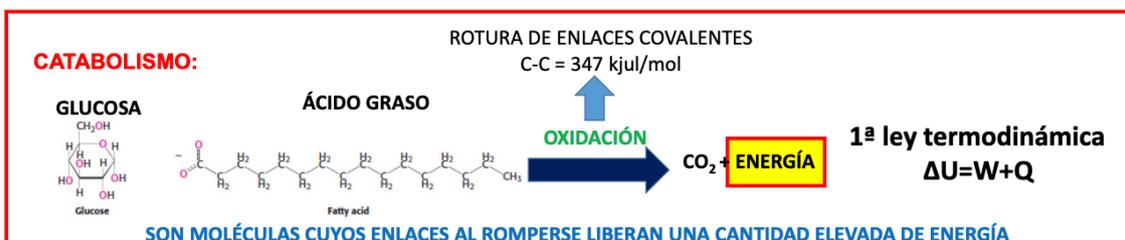
**Anabolismo:** construcción, biosíntesis de moléculas; a partir de moléculas que se obtienen mediante el catabolismo y con la energía liberada durante este proceso. Se **consume energía** sintetizando macromoléculas. Son procesos reductivos. Al consumir energía, va en contra de la entropía, es necesario ordenar y generar energía de otra manera. Está asociado al consumo y almacenamiento de energía metabólica.

IMPLICA LIBERACIÓN DE CALOR Y/O AUMENTO DE DESORDEN

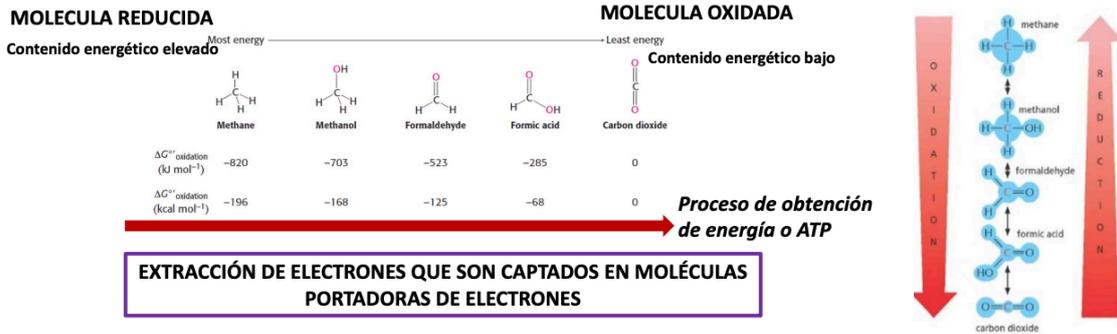


Los compuestos de alta energía o transportadores de energía hacen posible el acoplamiento

LOS COMPUESTOS DE ALTA ENERGÍA SON MOLÉCULAS CUYOS ENLACES AL ROMPERSE LIBERAN UNA CANTIDAD ELEVADA DE ENERGÍA



La oxidación de los combustibles de carbono es una fuente importante de energía



El **ATP** sirve como el **principal donante inmediato** de energía. No se almacena, es utilizado para movimiento, contracción y biosíntesis.

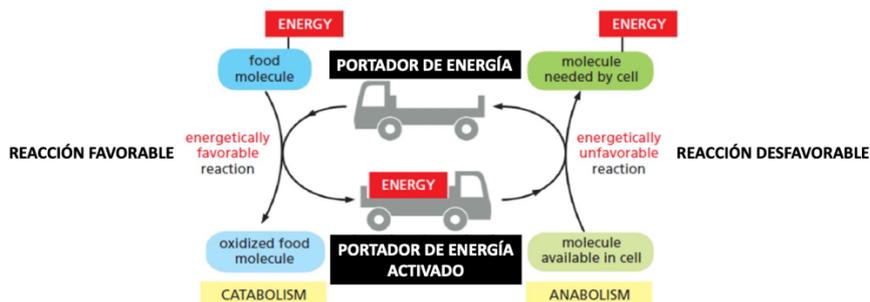
**Almacenamiento:** moléculas con poder reductor que en última instancia generan ATP.

En las **reacciones de extracción** de electrones, **cuanto más reducida es la moléculas de origen más moléculas con contenido energético se producirá.**

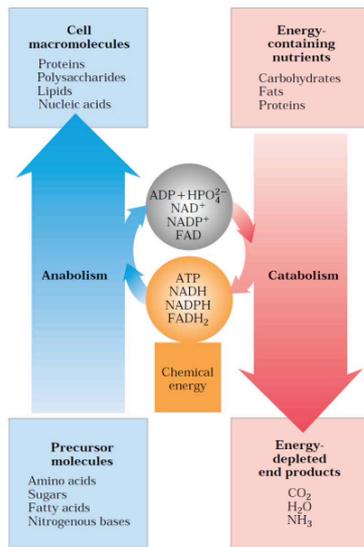
*Una molécula muy reducida puede sufrir un proceso de combustión (oxidación en presencia de O<sub>2</sub>) hasta que alcanza un estado oxidado. Los electrones contenidos en los enlaces de la molécula reducida son transferidos al O<sub>2</sub>, por lo que la pérdida de electrones de la molécula hace que tenga menos energía en sus enlaces. Este proceso ocurre normalmente en moléculas compuestas de carbono: el C saturado de H (mayor número de enlaces covalentes unidos al H) cederá sus electrones al O<sub>2</sub>, convirtiendo el O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O; mientras que la molécula hidrocarbonada se transforma en CO<sub>2</sub>, estado de máxima oxidación del carbono. Este proceso de combustión libera energía en forma de calor. Los seres vivos han conseguido desarrollar una serie de reacciones químicas (catalizadas por enzimas) que permiten recuperar parte de la energía de las moléculas y almacenarla en otras con gran contenido energético.*

### MOLECÚLAS DEL ACOPLAMIENTO ENTRE CATABOLISMO Y ANABOLISMO

Moléculas activadas portadoras de energía: actúan como lanzaderas de energía

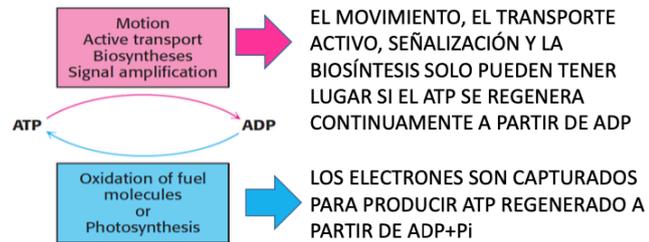


### Acoplamiento entre catabolismo y anabolismo



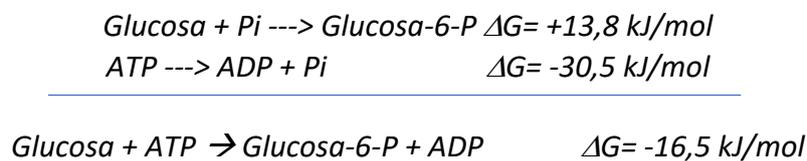
**ATP ES UNA MOLÉCULA QUE CONTIENE ENERGÍA PERO QUE NO SE ALMACENA. SE CONSUME A LOS MINUTOS DE SER PRODUCIDA.**

**EL ATP SE UTILIZARÁ EN DIFERENTES PROCESOS**



Las reacciones exergónicas de los compuestos de “alta energía” pueden acoplarse a los procesos endergónicos para conseguir que estos últimos puedan llevarse a cabo. La explicación termodinámica se basa en la propiedad aditiva de la energía libre.

Un ejemplo para ilustrar el concepto puede considerarse el paso inicial del metabolismo de la glucosa, que consiste en la conversión a glucosa-6-fosfato. La reacción directa es termodinámicamente desfavorable. No obstante, en las células, esta reacción está acoplada a la ruptura exergónica del ATP, por lo tanto, la reacción global resulta termodinámicamente favorable:



**ATP, la moneda energética por contener un potencial energético elevado**

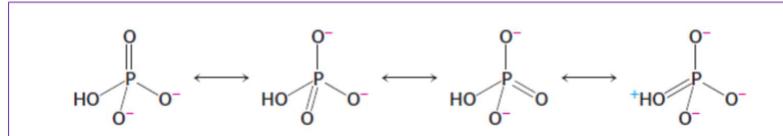
El **ATP (adenosina trifosfato)** tiene un potencial muy elevado de transferencia del grupo Pi debido a su estructura. La hidrólisis es favorable ( $\Delta G < 0$ ) y se debe a que los productos contienen menos energía.

Existen tres factores:

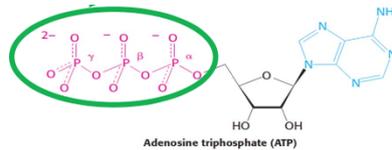
- **Estabilización por resonancia** de los productos: tanto el ADP y, especialmente, el Pi (ortofosfato) tiene una serie de formas de resonancia de energía similar, mientras que el grupo fosfato del ATP tienen un número menor.



### FORMAS RESONANTES DEL P<sub>i</sub>



- **Repulsión electrostática:** a pH7, la unidad de trifosfato de ATP lleva alrededor de cuatro cargas negativas.

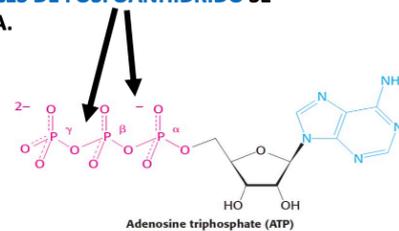


Adenosine triphosphate (ATP)  
**REPULSIÓN DE CARGAS NEGATIVAS QUE NO EXISTEN EN EL PRODUCTO DE HIDRÓLISIS**

- **Estabilización por hidratación:** el agua se une más eficazmente a ADP y P<sub>i</sub> que puede unirse a la parte de fosfoanhídrido de ATP. La hidratación estabiliza las estructuras resultantes de la hidrólisis.

El ATP es un compuesto de fosfato de alta energía, y sus **ENLACES DE FOSFOANHÍDRIDO** se conocen como **ENLACES DE ALTA ENERGÍA**.

**SON ENLACES DE ALTA ENERGÍA EN EL SENTIDO DE QUE SE LIBERA MUCHA ENERGÍA LIBRE CUANDO SE HIDROLIZAN**



El ATP es la molécula que utiliza la célula para transferir energía. Esto es debido a la capacidad de transferir su grupo fosforilo y a la gran energía que se libera al hidrolizarse (romper) el enlace fosfoanhídrico. Esta energía es liberada gracias a que el ATP tiene una gran repulsión de carga en su molécula, haciendo que sea muy inestable, por lo que se tenderá a liberar esta tensión. Por otra parte, una molécula con enlace fosfoanhídrico tiene menor resonancia que sus productos de hidrólisis. La forma estable resonante (por ejemplo, P<sub>i</sub>) refleja el grado de deslocalización de los electrones en la moléculas, y la gran variedad de formas que puede adoptar esta, teniendo un alto grado de libertad o entropía, lo que hace este estado más favorable.

### Carga energética celular

La **carga energética (CE)** determina la dirección de los procesos biológicos en la células. Permite calcular la disponibilidad de los nucleótidos de adenina que son moléculas energéticas (ADP, ATP, AMP)

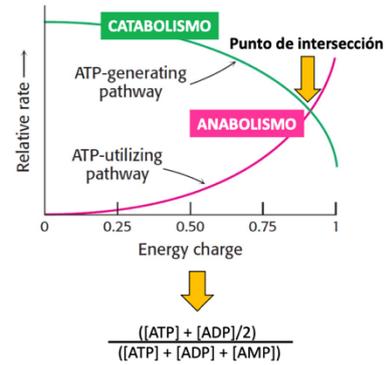
**Si los niveles de ATP son elevados:** los procesos generadores de ATP (**catabolismo**) se inhiben y aumentan los procesos que utilizan ATP (**anabolismo**).

$$CE = ([ATP] + [ADP]/2) / ([ATP] + [ADP] + [AMP])$$

Cuando **CE=0** todos los nucleótidos están en forma de AMP.

- Cuando **CE=1** todos están en forma de ATP.
- Cuando **CE > 0.85** se activan las vías utilizadoras de ATP.
- Cuando **CE < 0.85** se activan las vías generadoras de ATP

La CE en la mayoría de las células oscila entre **0.80 y 0.95**.

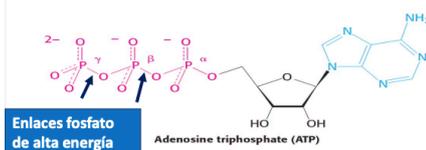


## Compuestos de alta energía

El catabolismo y anabolismo están conectados a través de moléculas con funciones muy específicas. Por un lado, estas vías metabólicas se conectarán a través de moléculas transportadoras de energía (ciclo del ATP); pero, además, existe una clara conexión con moléculas encargadas de la transferencia de electrones.

Las moléculas transportadoras almacenan la energía en una forma que sea fácil de intercambiar. Pueden hacerlo a través de un grupo químico fácil de transferir (grupo fosforilo), o a través de electrones con gran actividad energética. Estas moléculas difunden rápidamente por la célula, de forma que pueden transportar la energía contenida en sus enlaces desde el lugar donde se ha originado hasta el lugar en el que se va a requerir su acción.

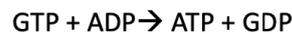
La principal molécula transportadora de energía es el ATP, y las moléculas transportadoras de electrones serán nucleótidos como el NADH y el NADPH. Estas moléculas se conocen como coenzimas. Existen muchas moléculas encargadas de transportar grupos funcionales como el acetilo, el metilo, etc.



### ATP Y GTP

ATP: nucleótidos adenina, mono di y trifosfato  
 GTP: nucleótidos guanina, mono di y trifosfato

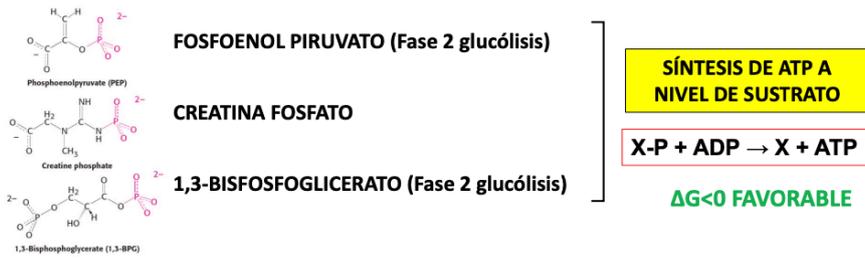
### NUCLEÓSIDO DIFOSFATO QUINASA



La transferencia del Pi se utiliza para realizar **reacciones endergónicas** desde el ATP principalmente  
 El ATP es un portador de Pi porque la escisión :  $ATP \rightarrow ADP + Pi$  es exergónica.

## Moléculas fosforiladas de alta energía

**INTERMEDIARIOS RICOS EN ENERGÍA:** altamente energéticos con potencial de transferencia de fosfato al ADP.

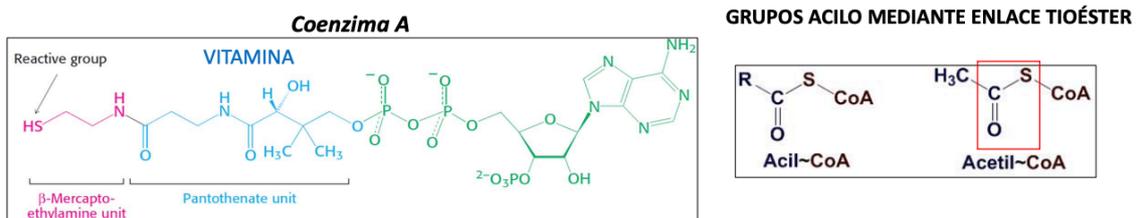


**¿SI, EL ATP TIENE UN ELEVADO CONTENIDO ENERGÉTICO COMO ES POSIBLE QUE ACEPTE UN PI? PORQUE LOS INTERMEDIARIOS RICOS EN ENERGÍA POSEER UN MAYOR POTENCIAL DE TRANSFERENCIA DE FOSFORILO QUE EL DE ATP.**

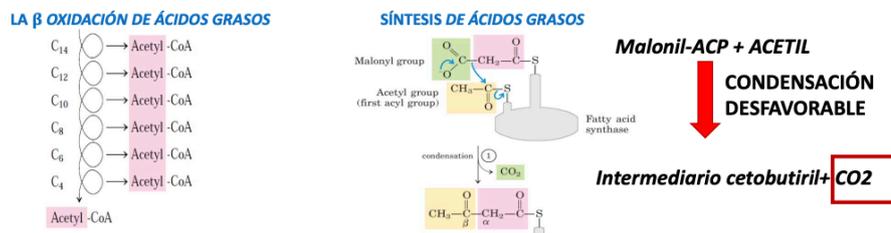
**CREATINA FOSFATO:** La cantidad de ATP en el músculo es suficiente para mantener la actividad contráctil durante menos de un segundo.

**EN VERTEBRADOS:** reservorio de grupos fosforilo de alto potencial que se pueden transferir fácilmente a ADP.

### Coenzima A, un transportador de energía y de grupos acilo



**ACIL-CoA:** IMPORTANTES EN LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS Y EN LA SÍNTESIS DE LÍPIDOS  
 La **hidrólisis del enlace tioéster es favorable** porque los enlaces C=O permiten formas resonantes más estables



El **AcetilCoA** transporta grupos acilo de modo similar a como el ATP transporta grupos fosfatos.

La **AcetilCoA** es un transportador esencial para transferir grupos acetilo ( $HC_2COO-R$ ). Es importante tener en cuenta que la **hidrólisis de ATP es necesaria para activar estos transportadores**, ya que la unión del grupo acetilo a la CoA se realiza mediante enlace tioéster (enlace rico en energía) y esta unión solo es posible gracias a la hidrólisis del ATP.

En última estancia, estas moléculas transportadoras de grupos requieren la energía del enlace fosfoanhídrico para ser activadas y poder así transferir un grupo posteriormente, en una reacción favorable, a otra molécula.

### Moléculas portadoras de electrones para las reacciones REDOX

Otros portadores de energía son los coenzimas:

FAD+: flavina adenina dinucleótido

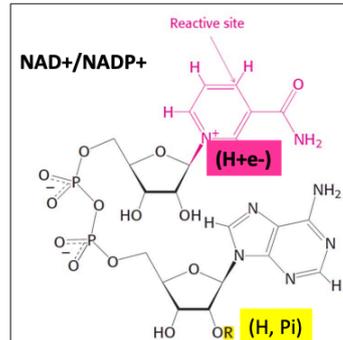
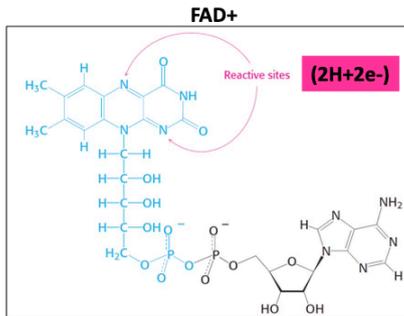
NAD+: nicotinamida adenina dinucleótido

NADP+: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

**NADH y NADPH actúan con las enzimas deshidrogenasas como portadores de electrones solubles**

NADH: generado en catabolismo (glucólisis, oxidación AG)

NADPH: utilizado en anabolismo (síntesis de AG y de colesterol)



Los principales transportadores de electrones son el NAD<sup>+</sup> y el NADP<sup>+</sup>. Ambos tienen la misma función: actuar de intercambiador de electrones en un sistema de oxidación-reducción. En anillo de nicotinamida de la molécula oxidada puede aceptar dos electrones y un protón (equivalente a un ión Hidruro H<sup>-</sup>) pasando a la forma reducida NADH y liberando un H<sup>+</sup> al medio.

El NAD<sup>+</sup> ayuda a catalizar las reacciones implicadas en el catabolismo, aceptando los electrones de las moléculas que se oxidan; mientras que el NADPH actúa en las reacciones anabólicas donando los electrones ricos en energía necesarios para las moléculas que se van a sintetizar.

Otras coenzimas que también desempeñan un importante papel en el metabolismo celular son el FAD (dinucleótido de flavina y adenina) y el FMN (mononucleótido de flavina). La flavina es capaz de reducirse de manera reversible, aceptando uno o dos electrones en forma de átomos de hidrógeno.

## La energía de los alimentos se extrae en tres etapas mediante oxidación/catabolismo

Hans Krebs describió tres etapas:

**En la primera etapa: de preparación;** las moléculas grandes en los alimentos se descomponen en unidades más pequeñas. **DIGESTIÓN** y ocurre en el sistema digestivo.

PROTEÍNAS  
 CARBOHIDRATOS  
 GRASAS

➔ ROTURA EN BIOMOLÉCULAS:  
 AAS, MONOSACÁRIDOS, GLICEROL, ÁCIDOS GRASOS

**En la segunda etapa:** las biomoléculas sencillas se convierten acetil CoA.

BIOMOLÉCULAS ➔ AcCoA + baja cantidad de ATP

**En la tercera etapa:** oxidación completa de acetil CoA para producir ATP.

La tercera etapa consiste en el **ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa.**

**AcetilCoA** produce, **3 NADH, 1 FADH<sub>2</sub>, 1 GTP** en el ciclo de Krebs.

El poder reductor genera un **GRADIENTE DE PROTONES: síntesis de ATP.**

## Fases del metabolismo intermediario: catabolismo

El metabolismo oxidativo de glúcidos, grasas y proteínas se produce en **tres etapas**:

### 1. Producción de Acetil CoA

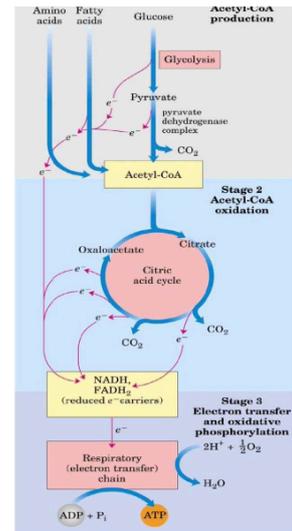
Desaminación oxidativa de aminoácidos.  
Beta oxidación de ácidos grasos.  
Glucólisis.

### 2. Oxidación de Acetil CoA:

A través del ciclo de Krebs (TCA)  
Generación de energía directa (GTP) y poder reductor (NADH y FADH<sub>2</sub>, portadores de electrones).

### 3. Fosforilación oxidativa: transporte de electrones (CTE) y síntesis de ATP.

El poder reductor generado se emplea para la síntesis de ATP en la mitocondria mediante el acoplamiento quimiosmótico.



- qué significa ATP?
- trifosfato de adenosina
- y porqué pusiste asociación de tenistas profesionales?

