

Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 8. Introducción al metabolismo y bioenergética



TEMA 8. Introducción al metabolismo y bioenergética.

Panorámica del metabolismo energético. Anabolismo y catabolismo. Rutas centrales del metabolismo. Principios generales sobre regulación metabólica. Principios de bioenergética. Energía libre. Procesos irreversibles. Reacciones acopladas. Papel central del ATP en el metabolismo energético. Hidrólisis de ATP. Otros compuestos ricos en energía. Transferencia de grupos fosfato. Reacciones de oxido-reducción biológica. Coenzimas transportadoras de electrones. Vitaminas.

Introducción al metabolismo

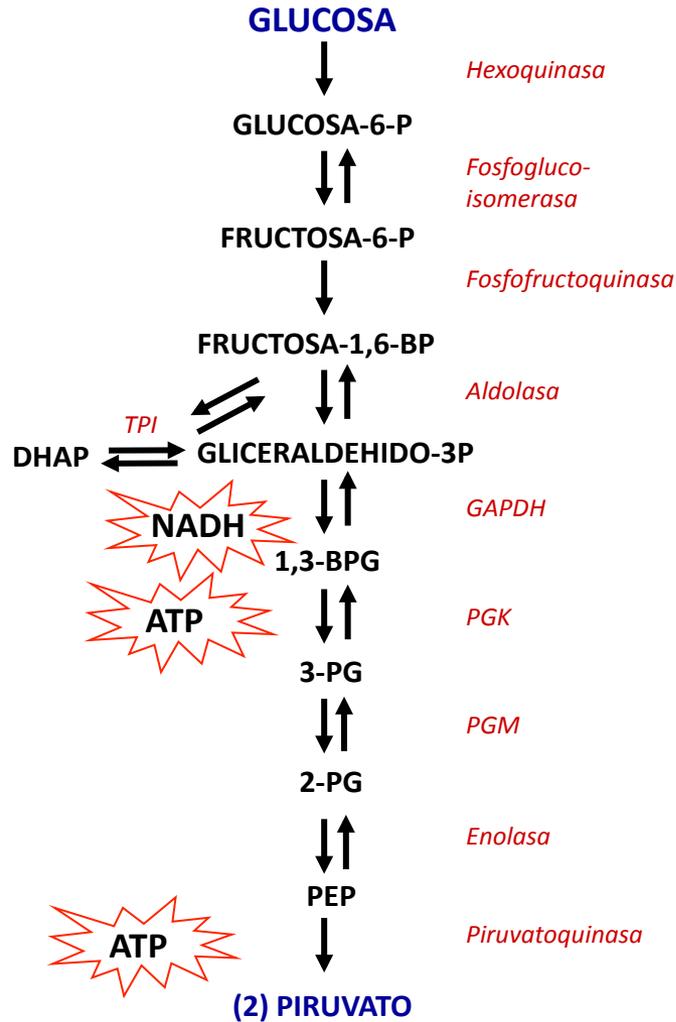
¿QUÉ ES EL METABOLISMO?

- El conjunto de todas las transformaciones químicas que se producen en una célula u organismo.
- Cientos de reacciones organizadas en “rutas metabólicas”.

¿QUÉ ES UNA RUTA METABÓLICA?

- Una serie de reacciones catalizadas enzimáticamente.
- En una ruta, un precursor se convierte en un producto a través de una serie de intermediarios: los metabolitos.
- Las rutas metabólicas pueden ser convergentes, divergentes o cíclicas.

Ejemplo de ruta metabolica: GLUCÓLISIS



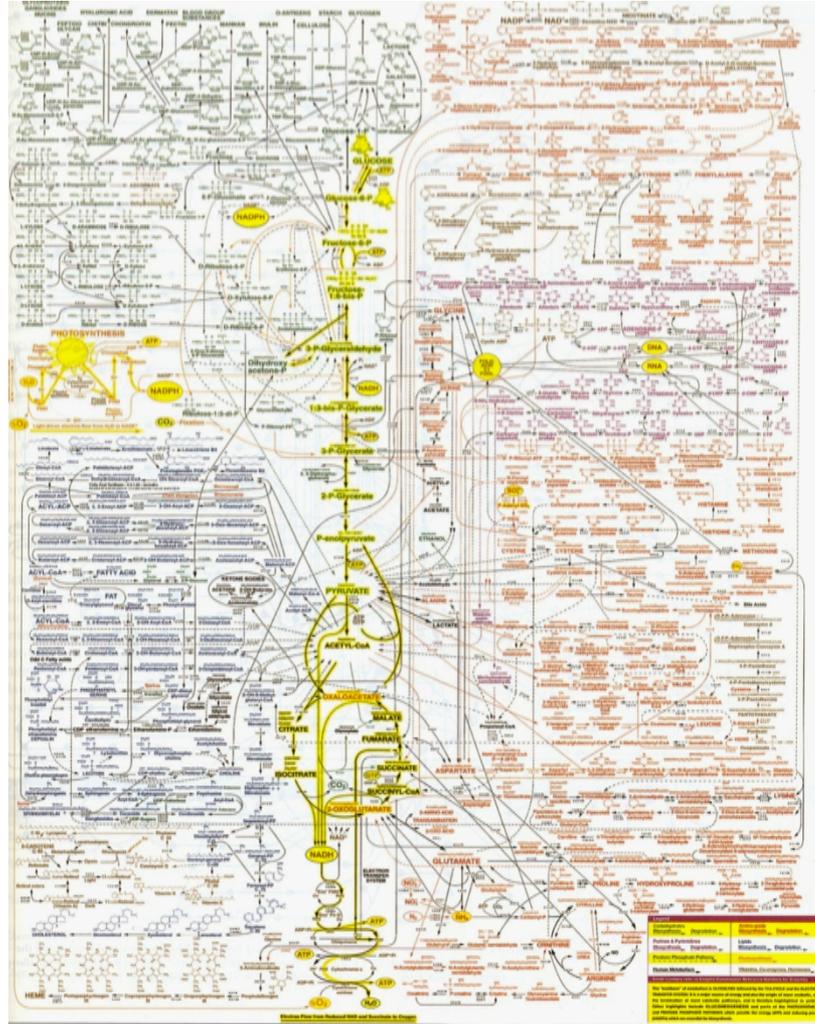
FUNCIONES DEL METABOLISMO

- **Obtener energía química (ATP) degradando nutrientes ricos en energía (o a partir de la energía solar).**
- **Convertir moléculas nutrientes en moléculas celulares (fabricar los componentes celulares).**
- **Polimerizar precursores monoméricos a proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos, etc.**
- **Sintetizar y degradar biomoléculas requeridas en funciones celulares especializadas (hormonas, neurotransmisores, etc.).**

CARACTERÍSTICAS DEL METABOLISMO

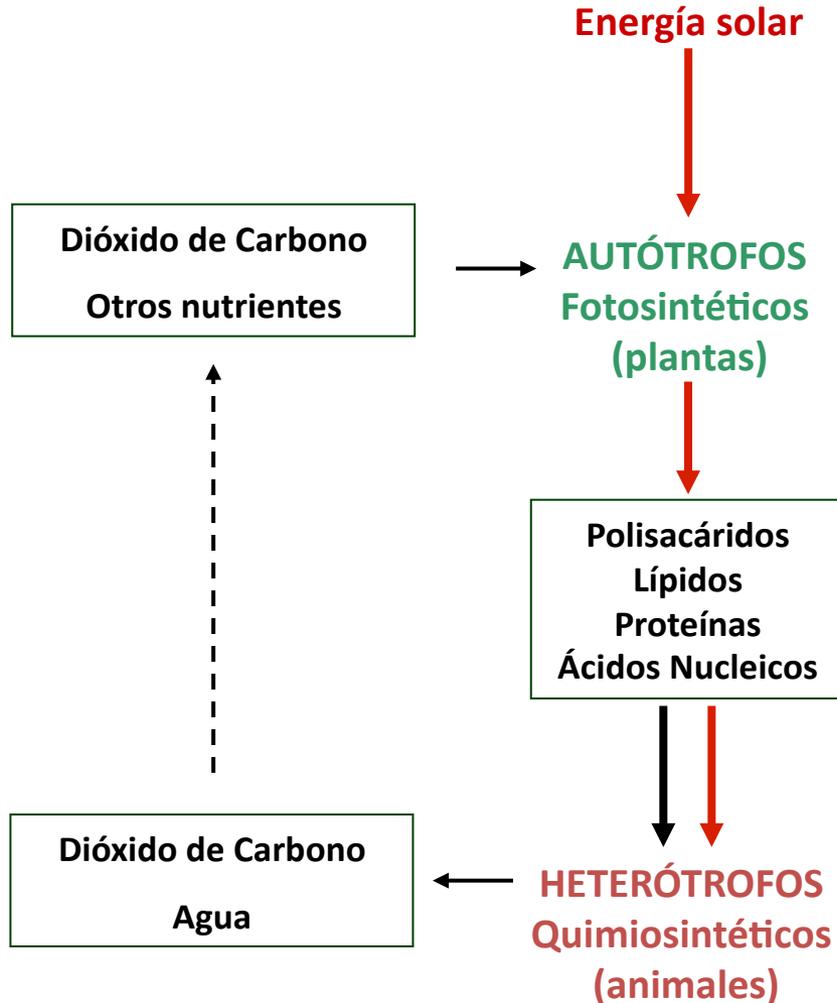
- **Las reacciones bioquímicas son muchas, pero las reacciones importantes son relativamente pocas.**
- **Las rutas metabólicas centrales son pocas y son similares en todas las formas vivas.**
- **Las moléculas importantes del metabolismo no son más de 100.**
- **Todas las rutas se regulan de forma similar.**

Rutas metabólicas



Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4e. 2009.

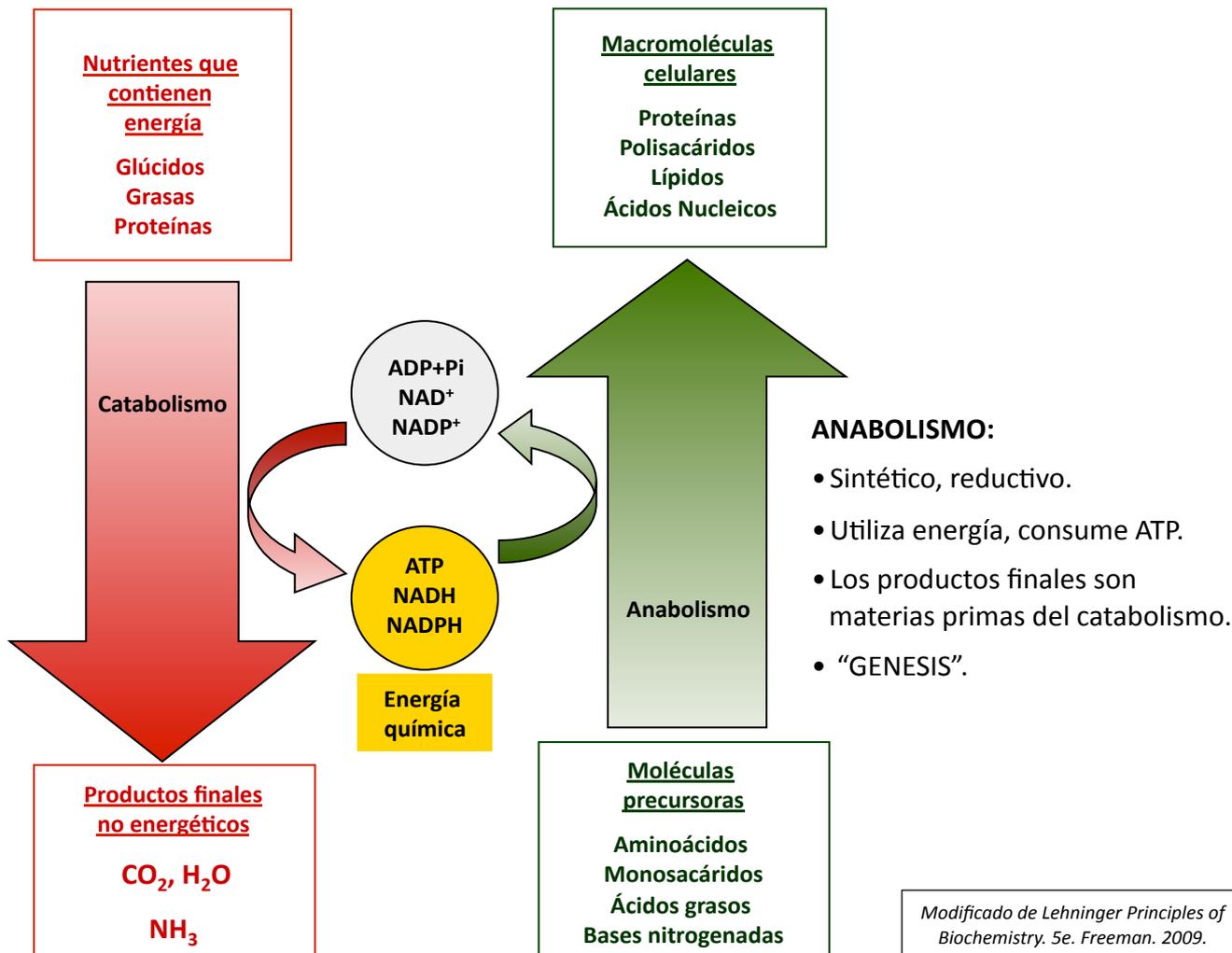
Fuentes de carbono y energía para el metabolismo



Principales características del catabolismo y el anabolismo

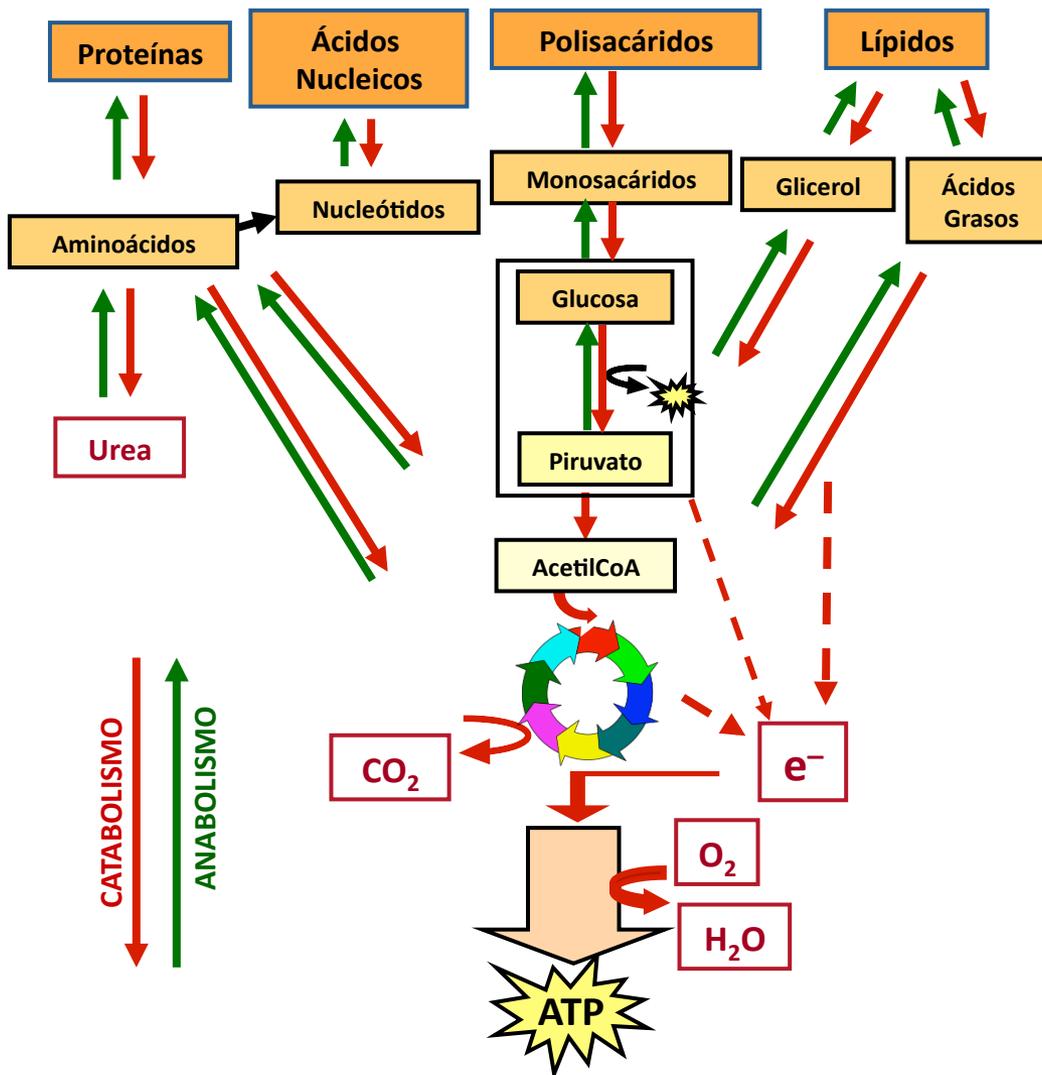
CATABOLISMO:

- Degradativo, oxidativo.
- Genera energía, produce ATP.
- Los productos finales e intermedios son materias primas del anabolismo.
- Genera desechos que se excretan al entorno.
- "LISIS".



Modificado de Lehninger Principles of Biochemistry. 5e. Freeman. 2009.

Esquema general del metabolismo



Generalidades sobre regulación de las rutas metabólicas**Sirve para:**

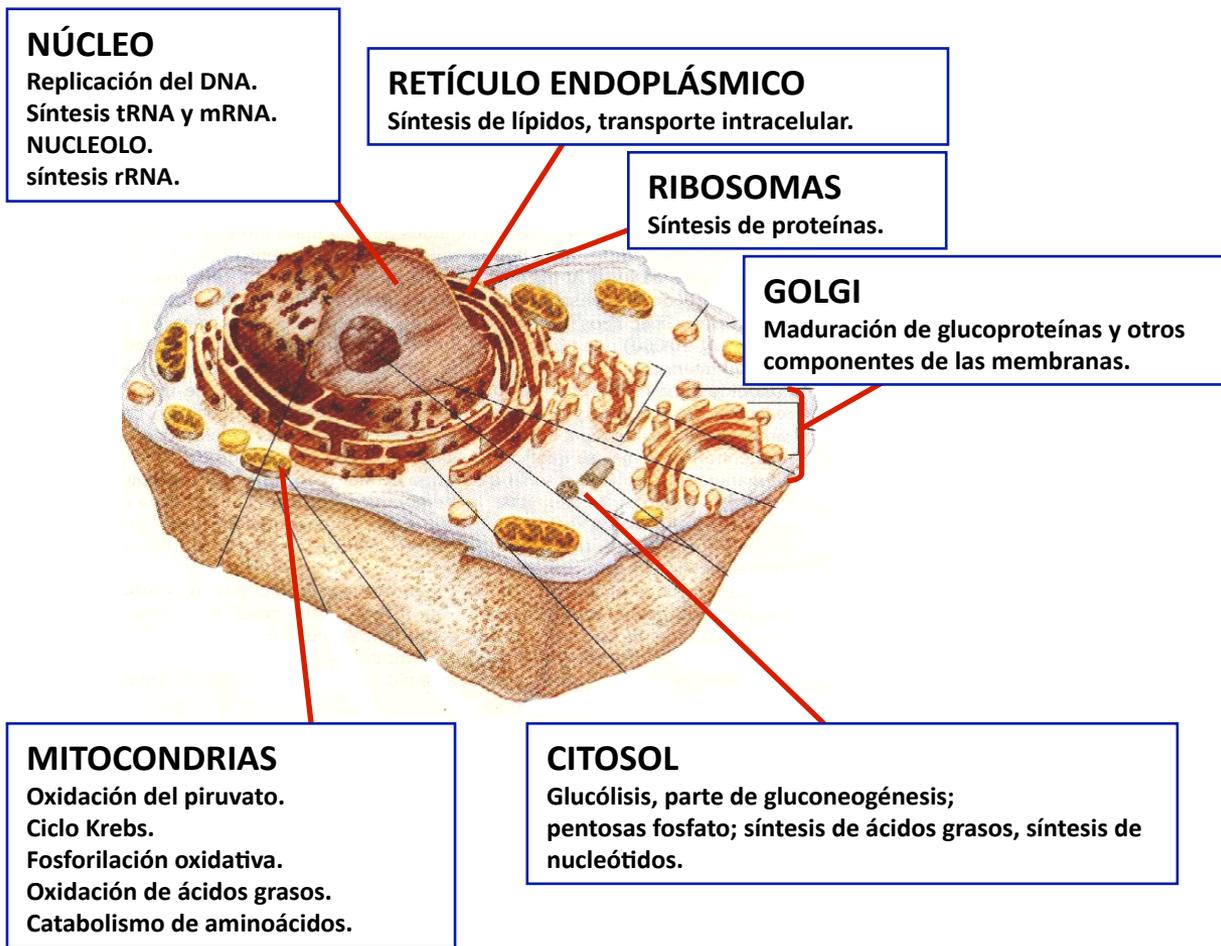
Que la velocidad de la vía esté adaptada a las necesidades de la célula
Que las vías de síntesis y degradación no estén activas a la vez.

Las rutas catabólicas y anabólicas no son inversas las unas de las otras.
Ambas rutas tienen, a menudo, localización diferente en las células.

Se dá a tres niveles:

1. Por los *enzimas alostéricos*, capaces de cambiar la actividad catalítica en respuesta a moduladores estimuladores o inhibidores.
2. Mediante *regulación hormonal*.
3. Por *regulación de la concentración* de un enzima en la célula (regulación genética).

Las rutas metabólicas se desarrollan en lugares específicos de las células



Lehninger Principles of Biochemistry. 5e. Freeman. 2009.

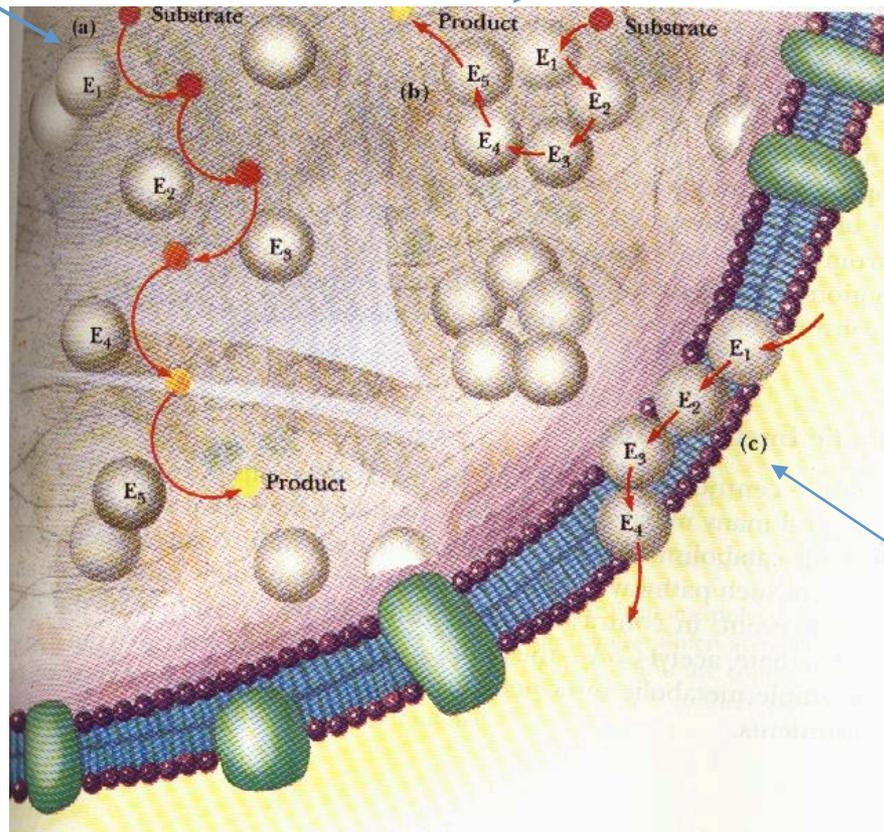
Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 8. Introducción al metabolismo y bioenergética

Sistemas multienzimáticos

Enzimas individuales. Los intermediarios fluyen de un enzima a otro. Ej.: glucólisis.

Complejos multienzimáticos. Enzimas físicamente asociados. A menudo los intermediarios están unidos covalentemente a los complejos. Ej.: PirDH.



Enzimas asociados a grandes estructuras, membranas o ribosomas. Ej.: cadena electrónica mitocondrial.

Reacciones bioquímicas

Muchas reacciones químicas requieren condiciones no compatibles con los organismos vivos:

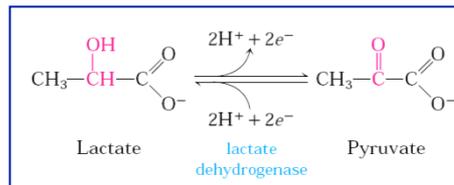
- Solventes no acuosos.
- Alta temperatura y presión.
- Presencia de ácidos o bases fuertes.

Las reacciones bioquímicas tienen lugar bajo condiciones especiales:

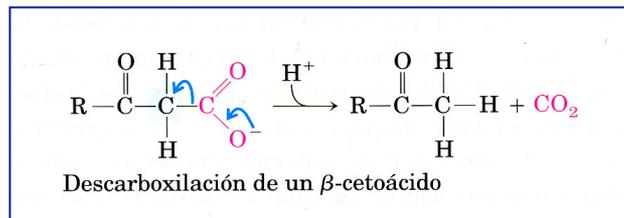
- Soluciones acuosas.
- Condiciones suaves: presión y temperatura prácticamente constantes.
- pH fisiológico.
- Catalizadas enzimáticamente.

Tipos de reacciones bioquímicas

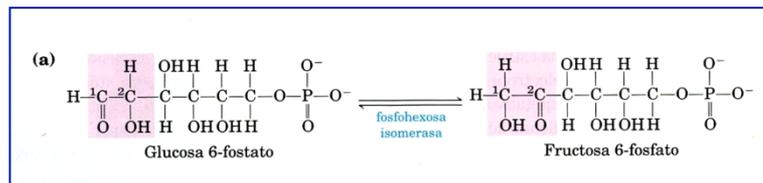
1. Oxidación-reducción



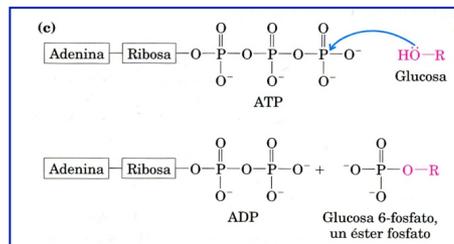
2. Formar o romper enlaces carbono-carbono



3. Reordenamientos internos, isomerizaciones, eliminaciones



4. Transferencia de grupo



5. Reacciones de radicales libres

Lehninger Principles of Biochemistry, 5e. Freeman, 2009.

Bioenergética

Trabajo y energía biológicos

- Los seres vivos captan ENERGÍA de diversas fuentes.
- Utilizan la energía para desarrollar TRABAJO BIOLÓGICO.
- Los organismos realizan gran cantidad de transformaciones de energía.
- Convierten la energía química (ATP) de los combustibles en: calor, energía mecánica, energía eléctrica, otras fuentes de energía química.



- NUTRIENTES DEL ENTORNO Quimiosintéticos.
- LUZ SOLAR fotosintéticos.

Transformaciones químicas en el interior de las células



TRABAJO BIOLÓGICO:

- Biosíntesis (anabolismo).
- Trabajo mecánico (contracción muscular).
- Gradientes osmóticos (transporte contra gradiente).
- Trabajo eléctrico (transmisión del impulso nervioso), etc.

- PRODUCTOS FINALES DEL METABOLISMO (moléculas simples CO₂, H₂O).
- CALOR.

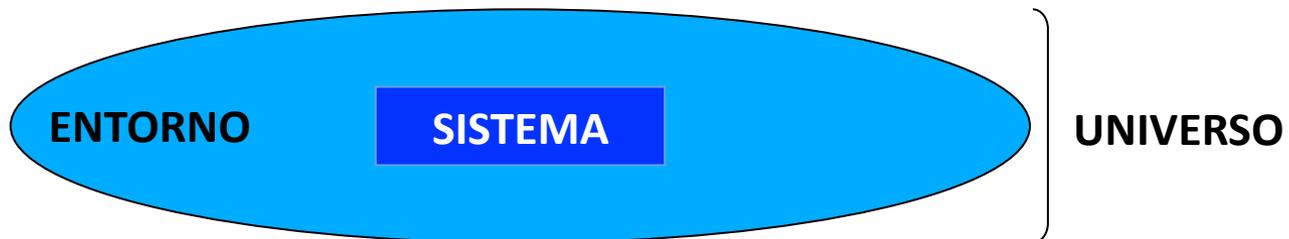
Principios básicos de bioenergética

Bioenergética: rama de la bioquímica que estudia la transferencia y utilización de energía en los sistemas biológicos. Comprende el estudio cuantitativo de los cambios de energía de las reacciones bioquímicas.

Aplica los principios básicos de la **termodinámica** a los sistemas biológicos.

Sistema: se denomina sistema termodinámico a aquella parte del Universo que se está observando. El **entorno** es el resto del Universo. El sistema y su entorno constituyen el **Universo**.

Las células vivas y los organismos son **sistemas abiertos** que intercambian materia y energía con el entorno.



Estado de un sistema: forma de comportarse el sistema en un instante dado.

Cuando se produce una variación en el estado de un sistema, se dice que éste ha sufrido una transformación, un proceso en el que existe un estado inicial y un estado final. El incremento (Δ) es la diferencia entre el valor de una variable en el estado inicial y en el estado final.

Ej.: Transformación de un gas

Estado inicial

V_1, P_1

Estado final

V_2, P_2

Cambios: $\Delta V = V_2 - V_1$ $\Delta P = P_2 - P_1$

Funciones de estado: aquellas funciones termodinámicas cuyo valor depende sólo del estado del sistema. Si en un sistema se produce una transformación, la variación de las funciones de estado depende únicamente del estado inicial y del estado final, y no del camino por el que se realiza la transformación.

Volúmen V, Presión P, Entalpía H, Energía libre G, etc.

1^{er} PRINCIPIO: conservación de la energía

“La energía ni se crea ni se destruye, sólo se transforma de una forma a otra”.

Ej.: los animales convierten la E^a química (ATP) en

- Calor (mantenimiento T^a).
- Trabajo (E^a mecánica, E^a eléctrica, otras formas de E^a química).

En todas estas conversiones de E^a, ésta no se crea ni se destruye.

H = ENTALPÍA (contenido calórico del sistema) (J/mol).

ΔH = calor que se libera o se absorbe durante una reacción:

ΔH (-) EXOTERMICA (libera calor).

ΔH (+) ENDOTERMICA (absorbe calor).

2^o PRINCIPIO: analiza la dirección de los procesos favorables o espontáneos

«En todo proceso el desorden total del universo aumenta».

S = entropía (medida cuantitativa del desorden) (J/mol K).

$(\Delta S_{\text{sistema}} + \Delta S_{\text{entorno}}) > 0$ = proceso espontáneo.

Entropía = la energía de un sistema que no puede utilizarse para realizar un trabajo útil.

Energía libre o energía de Gibbs (G)

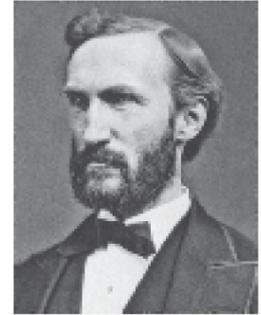
• La energía libre (**G**) es la parte de energía de un sistema capaz de hacer trabajo biológico.

Las reacciones espontáneas van en la dirección de más baja energía libre:

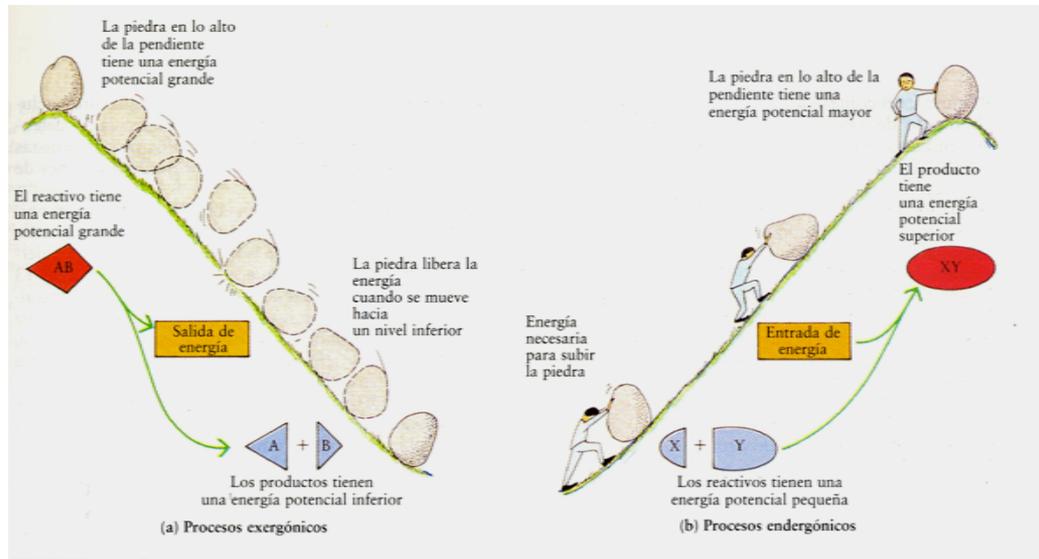
$\Delta G (-)$, EXERGÓNICA, favorable o espontánea.

$\Delta G (+)$, ENDERGÓNICA, no espontánea.

$\Delta G = 0$, equilibrio.



J. Willard Gibbs,
1839–1903



Procesos exergónicos

Procesos endergónicos

Helena Curtis. *Invitación a la Biología*.
6e. Panamericana. 2006.

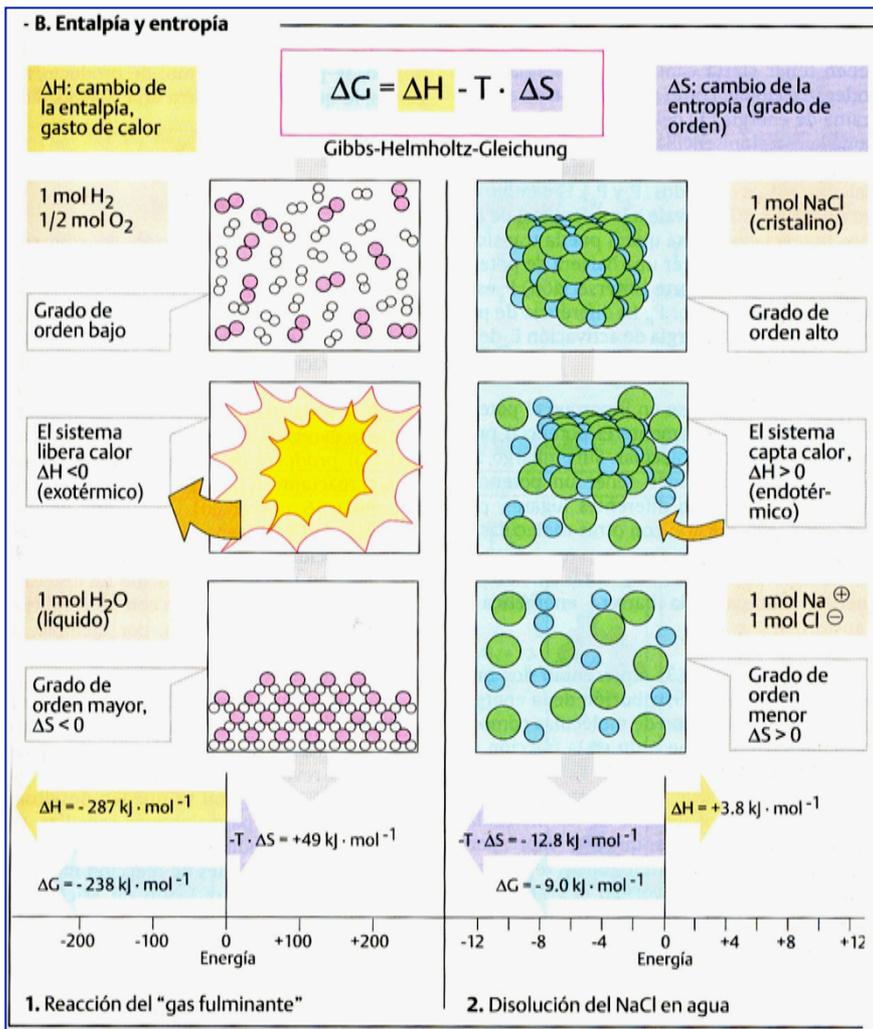
$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$
(relaciona los dos principios).

ΔG = variación de la E^a libre.

ΔH = variación de la entalpía (cambio calorífico).

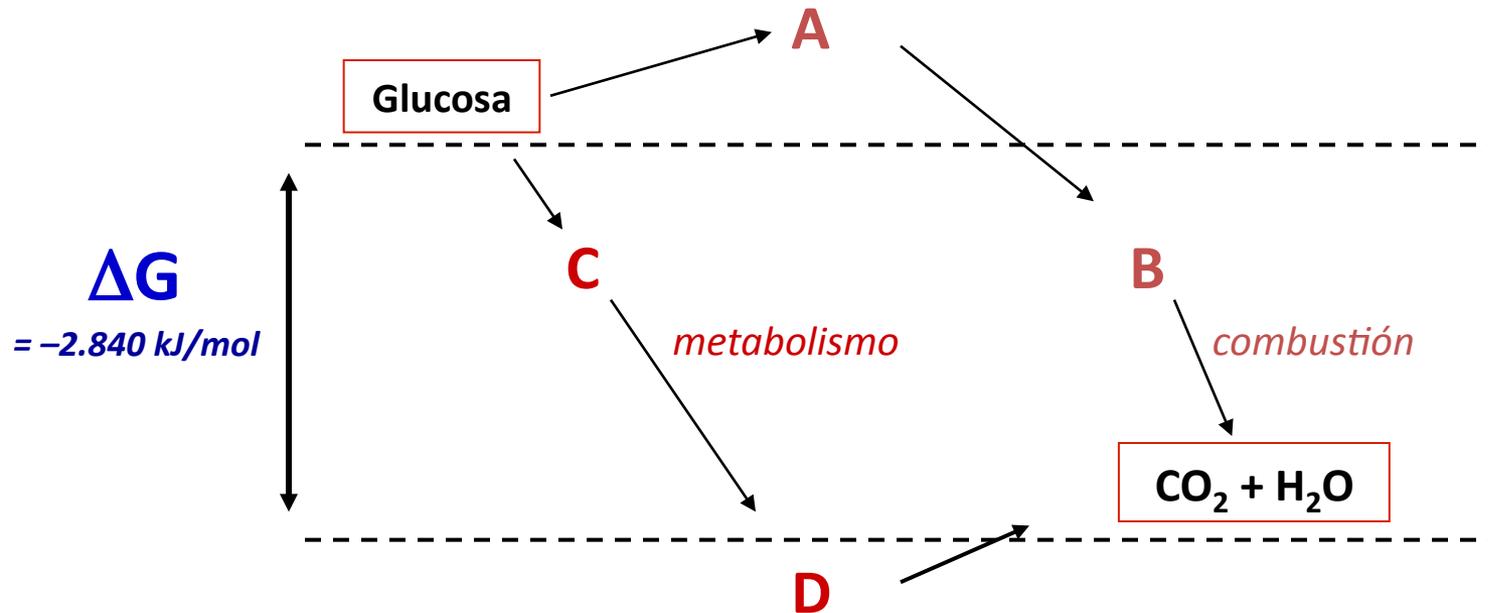
T = T^a absoluta.

ΔS = variación de la entropía (grado de orden).



Koolman, Rohm. Bioquímica Texto y Atlas. Panamericana. 2004.

- ΔG es una función de estado: depende del estado inicial y final, no del camino seguido o mecanismo.



- ΔG no proporciona información sobre la velocidad de la reacción, sólo si se dará o no espontáneamente.
- ΔG se expresa en J/mol (o cal/mol).

Relación entre $\Delta G^{\circ\prime}$ y K_{eq}



$$K_{eq} = \frac{[C]_{eq} [D]_{eq}}{[A]_{eq} [B]_{eq}}$$

$$\Delta G^{\circ\prime} = -RT \ln K_{eq}'$$

$\Delta G^{\circ\prime}$ = variación de E^a libre en condiciones estandar.

(pH = 7, 25°C, 1 atm de presión, conc. inicial de R y P 1 M).

- $\Delta G^{\circ\prime}$ y K_{eq}' son constantes y características de cada reacción.
- $\Delta G^{\circ\prime}$ es una forma alternativa de expresar la constante de equilibrio.

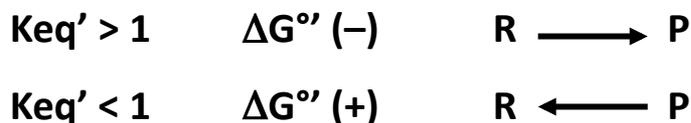


TABLA 13-2 Relación entre las constantes de equilibrio de reacciones químicas y sus variaciones de energía libre estándar

K'_{eq}	ΔG°	
	(kJ/mol)	(kcal/mol)*
10^3	-17,1	-4,1
10^2	-11,4	-2,7
10^1	-5,7	-1,4
1	0,0	0,0
10^{-1}	5,7	1,4
10^{-2}	11,4	2,7
10^{-3}	17,1	4,1
10^{-4}	22,8	5,5
10^{-5}	28,5	6,8
10^{-6}	34,2	8,2

Lehninger Principles of Biochemistry. 5e. Freeman. 2009.

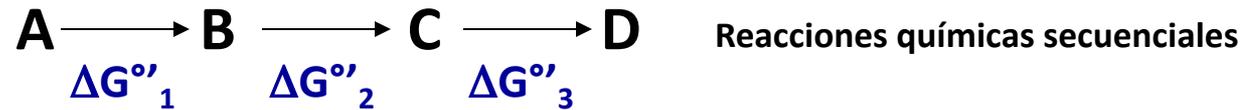
Relación entre ΔG° y ΔG

ΔG° = variación de energía libre en condiciones estandar.
Es una **CONSTANTE**, tiene un valor fijo para cada reacción.

ΔG = variación de energía libre real. Es variable, depende de las concentraciones de reactivos y productos y de la temperatura.

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[P]}{[R]}$$

Las ΔG° son aditivas



Las reacciones exergónicas se acoplan a reacciones endergónicas: la energía liberada por las exergónicas se usa para dar lugar a las endergónicas, que no se producirían espontáneamente.

Resumen energía libre

- La energía libre (G) es la parte de energía de un sistema capaz de hacer trabajo biológico.

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \text{ (relaciona los dos principios).}$$

- Las reacciones espontáneas van en la dirección de más baja energía libre (estado final, menor energía libre que estado inicial).

Si se conoce ΔG de una reacción, se podrá predecir si es espontánea o no:

ΔG (-), exergónica, favorable o espontánea.

ΔG (+), endergónica, no espontánea.

$\Delta G = 0$, equilibrio.

- ΔG° es el valor de ΔG para una reacción a pH7, 25°C, 1 atm de presión y $[R]_i$ y $[P]_i = 1M$ (condiciones estándar):

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K_{eq}'$$

- ΔG° es constante y característica de cada reacción.
- En las células las condiciones no son las estándar (sobre todo por las distintas concentraciones de reactivos y productos).

$$\Delta G_{real} = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[P]}{[R]}$$

- ΔG° son aditivas. Las reacciones exergónicas se acoplan a reacciones endergónicas: la energía liberada por las exergónicas se usa para dar lugar a las endergónicas, que no se producirían espontáneamente.

TABLA 13-1 Algunas constantes y unidades físicas utilizadas frecuentemente en termodinámica

Constante de Boltzmann, $k = 1,381 \times 10^{-23} \text{ J/K}$
 Número de Avogadro, $N = 6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
 Constante de Faraday, $\mathcal{F} = 96.480 \text{ J/V} \cdot \text{mol}$
 Constante de los gases, $R = 8,315 \text{ J/mol} \cdot \text{K}$
 (= $1,987 \text{ cal/mol} \cdot \text{K}$)

Las unidades de ΔG y ΔH son J/mol (o cal/mol)
 Las unidades de ΔS son $\text{J/mol} \cdot \text{K}$ (o $\text{cal/mol} \cdot \text{K}$)
 1 cal = 4,184 J

Las unidades de temperatura absoluta, T , son grados Kelvin, K
 25 °C = 298 K
 A 25 °C, $RT = 2,479 \text{ kJ/mol}$
 (= $0,592 \text{ kcal/mol}$)

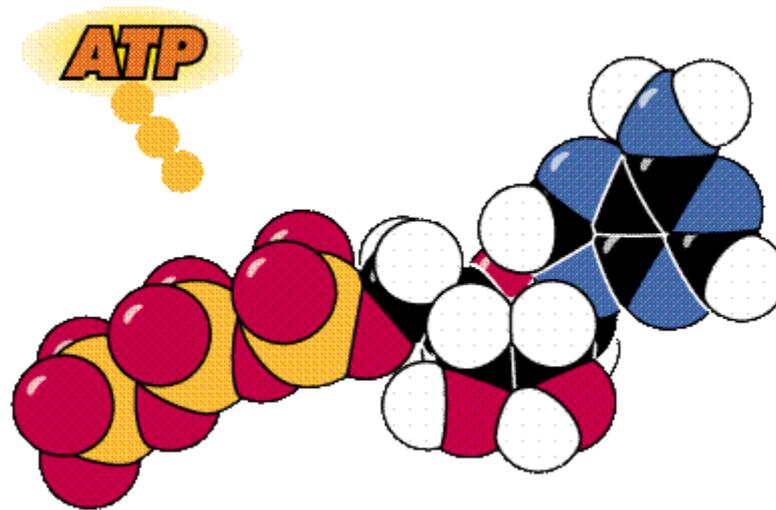
TABLA 13-6 Energías libres estándar de hidrólisis de algunos compuestos fosforilados y del acetil-CoA (un tioéster)

	ΔG°	
	(kJ/mol)	(kcal/mol)
Fosfoenolpiruvato	-61,9	-14,8
1,3-bisfosfoglicerato (\rightarrow 3-fosfoglicerato + P_i)	-49,3	-11,8
Fosfocreatina	-43,0	-10,3
ADP (\rightarrow AMP + P_i)	-32,8	-7,8
ATP (\rightarrow ADP + P_i)	-30,5	-7,3
ATP (\rightarrow AMP + PP_i)	-45,6	-10,9
AMP (\rightarrow adenosina + P_i)	-14,2	-3,4
PP_i (\rightarrow 2 P_i)	-19,2	-4,0
Glucosa 1-fosfato	-20,9	-5,0
Fructosa 6-fosfato	-15,9	-3,8
Glucosa 6-fosfato	-13,8	-3,3
Glicerol 1-fosfato	-9,2	-2,2
Acetil-CoA	-31,4	-7,5

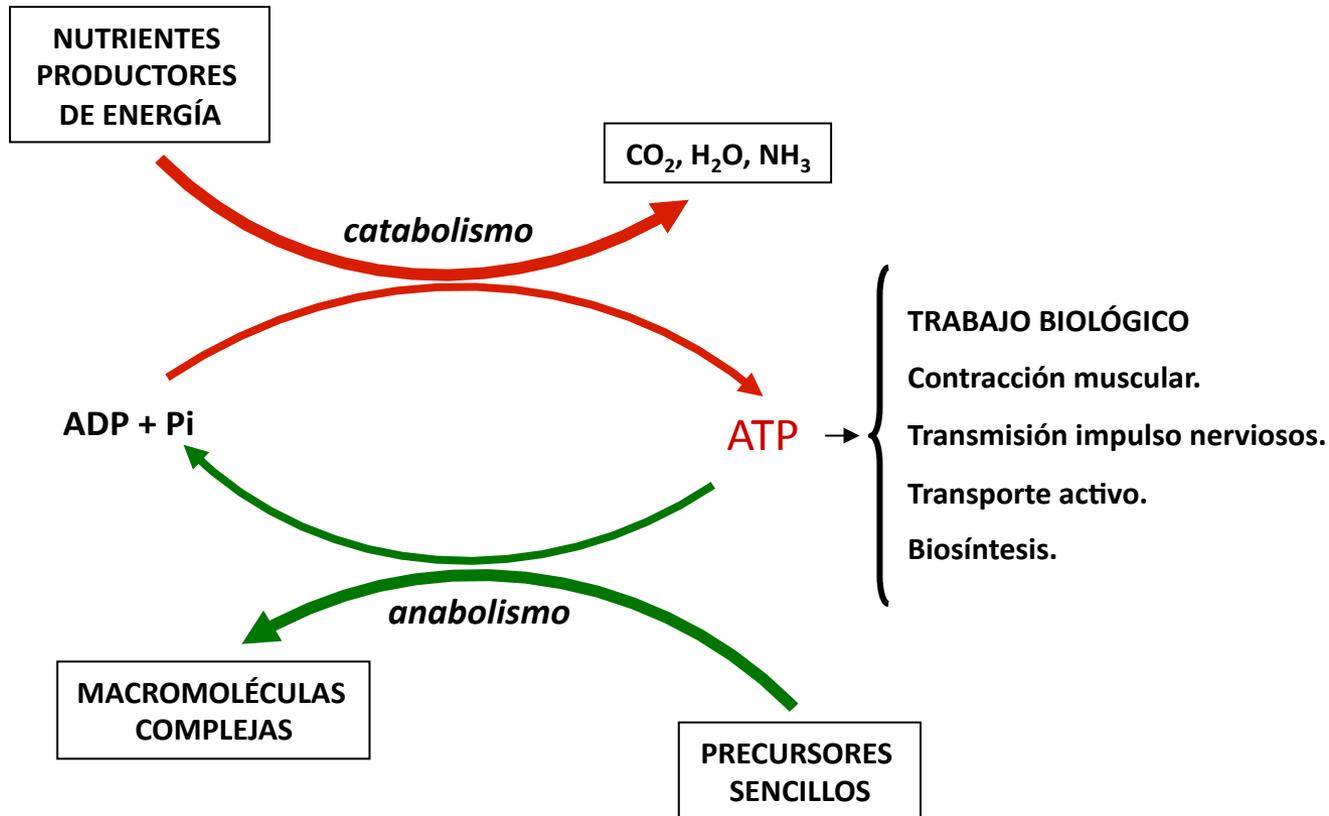
TABLA 13-4 Variaciones de energía libre estándar de algunas reacciones químicas a pH 7,0 y 25 °C (298 K)

Tipo de reacción	ΔG°	
	(kJ/mol)	(kcal/mol)
Reacciones de hidrólisis		
Anhídridos de ácido		
Anhídrido acético + $H_2O \rightarrow$ 2 acetato	-91,1	-21,8
ATP + $H_2O \rightarrow$ ADP + P_i	-30,5	-7,3
ATP + $H_2O \rightarrow$ AMP + PP_i	-45,6	-10,9
PP_i + $H_2O \rightarrow$ 2 P_i	-19,2	-4,6
UDP-glucosa + $H_2O \rightarrow$ UMP + glucosa 1-fosfato	-43,0	-10,3
Ésteres		
Etil acetato + $H_2O \rightarrow$ etanol + acetato	-19,6	-4,7
Glucosa 6-fosfato + $H_2O \rightarrow$ glucosa + P_i	-13,8	-3,3
Amidas y péptidos		
Glutamina + $H_2O \rightarrow$ glutamato + NH_4^+	-14,2	-3,4
Glicilglicina + $H_2O \rightarrow$ 2 glicina	-9,2	-2,2
Glucósidos		
Maltosa + $H_2O \rightarrow$ 2 glucosa	-15,5	-3,7
Lactosa + $H_2O \rightarrow$ glucosa + galactosa	-15,9	-3,8
Reordenamientos		
Glucosa 1-fosfato \rightarrow glucosa 6-fosfato	-7,3	-1,7
Fructosa 6-fosfato \rightarrow glucosa 6-fosfato	-1,7	-0,4
Eliminación de agua		
Malato \rightarrow fumarato + H_2O	3,1	0,8
Oxidaciones con oxígeno molecular		
Glucosa + $6O_2 \rightarrow$ $6CO_2$ + $6H_2O$	-2840	-686
Palmitato + $230_2 \rightarrow$ $16CO_2$ + $16H_2O$	-9770	-2338

ATP

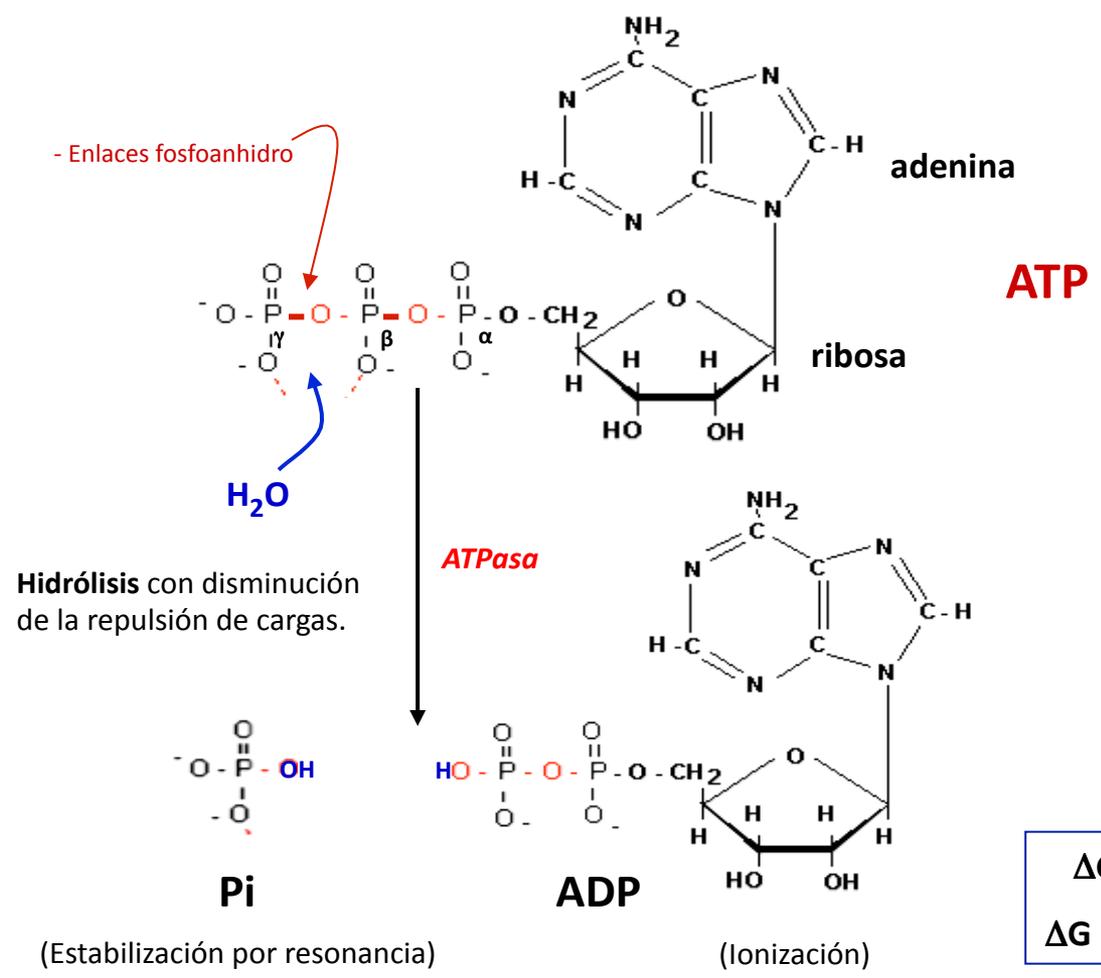


**ATP: nexo entre procesos biológicos dadores de energía
y procesos biológicos consumidores de energía**



La hidrólisis del ATP proporciona energía libre para impulsar reacciones endergónicas, energéticamente desfavorables.

Hidrólisis del ATP



La hidrólisis del ATP proporciona energía libre para impulsar reacciones endergónicas



$$\Delta G^{\circ} = -30,5 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G \text{ real} = -50 \text{ a } -65 \text{ kJ/mol}$$



$$\Delta G^{\circ} = -45,6 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G^{\circ} = -19 \text{ kJ/mol}$$



$$\Delta G^{\circ} = -64,6 \text{ kJ/mol}$$

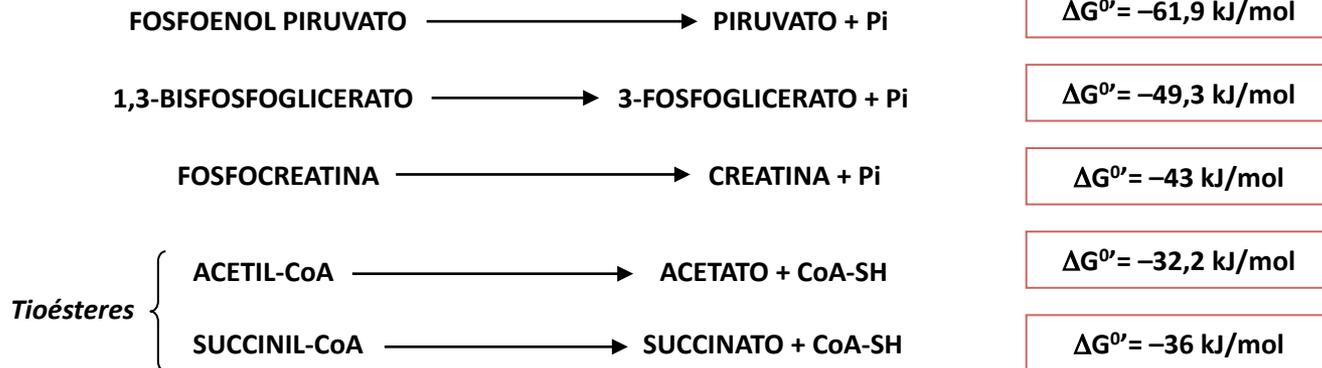
Los nucleósidos trifosfato son energéticamente equivalentes

Los otros nucleósidos trifosfato: GTP, UTP y CTP y los deoxinucleósidos trifosfato: dATP, dGTP, dTTP, dCTP son energéticamente equivalentes al **ATP**.

Se producen transfosforilaciones entre nucleótidos:

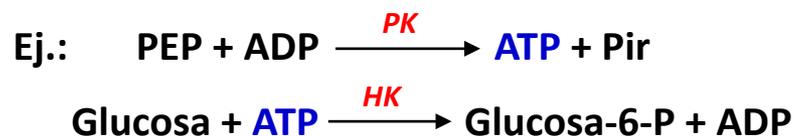
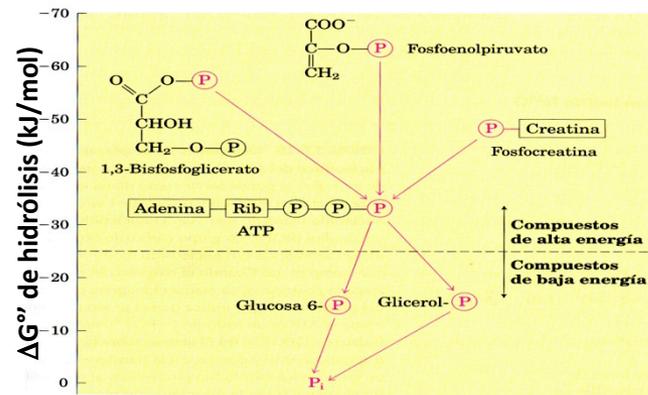


Otros compuestos de "alta energía"



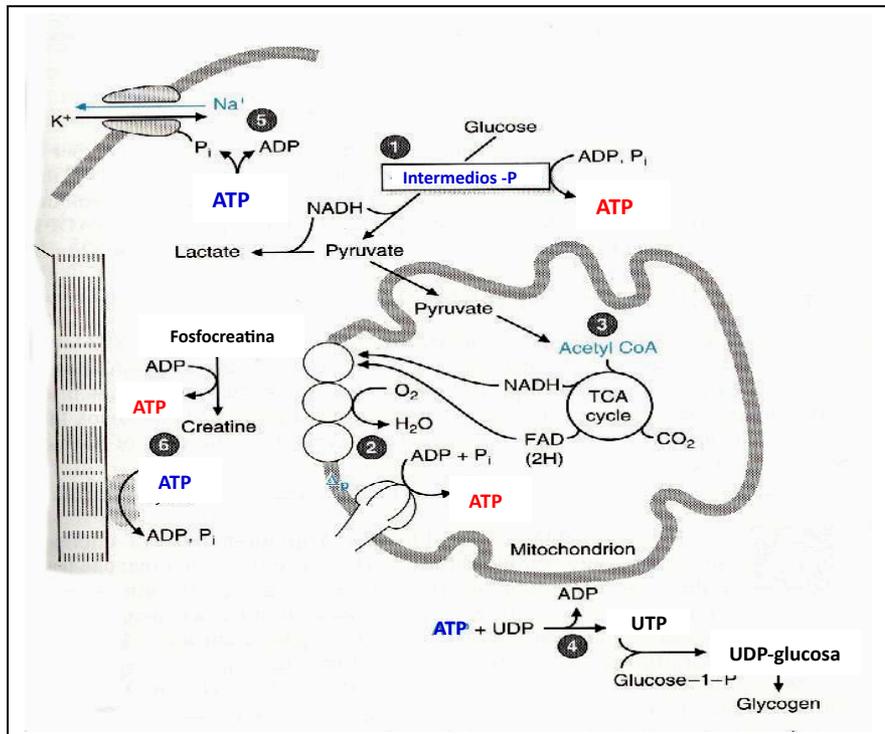
Reacciones de transferencia de fosforilo

- Compuestos de alta energía = altos **potenciales de transferencia de fosforilo** (tendencia a ceder el **P**).
- ATP = valor intermedio.
- Compuestos de "alta energía"..... transfieren su grupo fosfato al ADP para formar ATP.
- -ATP transfiere su grupo fosfato a compuestos de baja energía y los "activa".



Procesos celulares donde se forma o se consume ATP

El ATP está continuamente consumiéndose y regenerándose.



Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach. 3e. LWW. 2008.

Formación de ATP:

- **Fosforilación a nivel de sustrato (1):** transferencia de grupo fosfato desde un compuesto de alta energía al ATP.
- **Fosforilación oxidativa (2):** transferencia de electrones al O₂ acoplado a la biosíntesis de ATP en la membrana mitocondrial.

Consumo de ATP:

- Primeras etapas glucólisis.
- Reacciones de Biosíntesis (4).
- Transporte activo (5).
- Contracción muscular (6).
- Muchos otros procesos.

Reacciones Redox biológicas

Conceptos generales de reacciones Redox

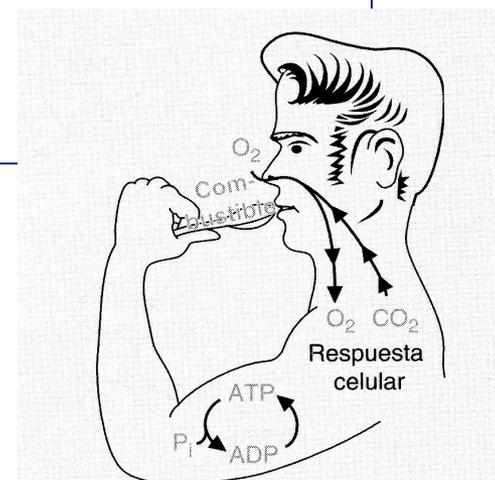
Reacciones de transferencia electrónica, son reacciones de oxidación reducción:

- Pérdida de e^- por una especie química reducida (que se oxida).
- Ganancia de e^- por una especie química oxidada (que se reduce).

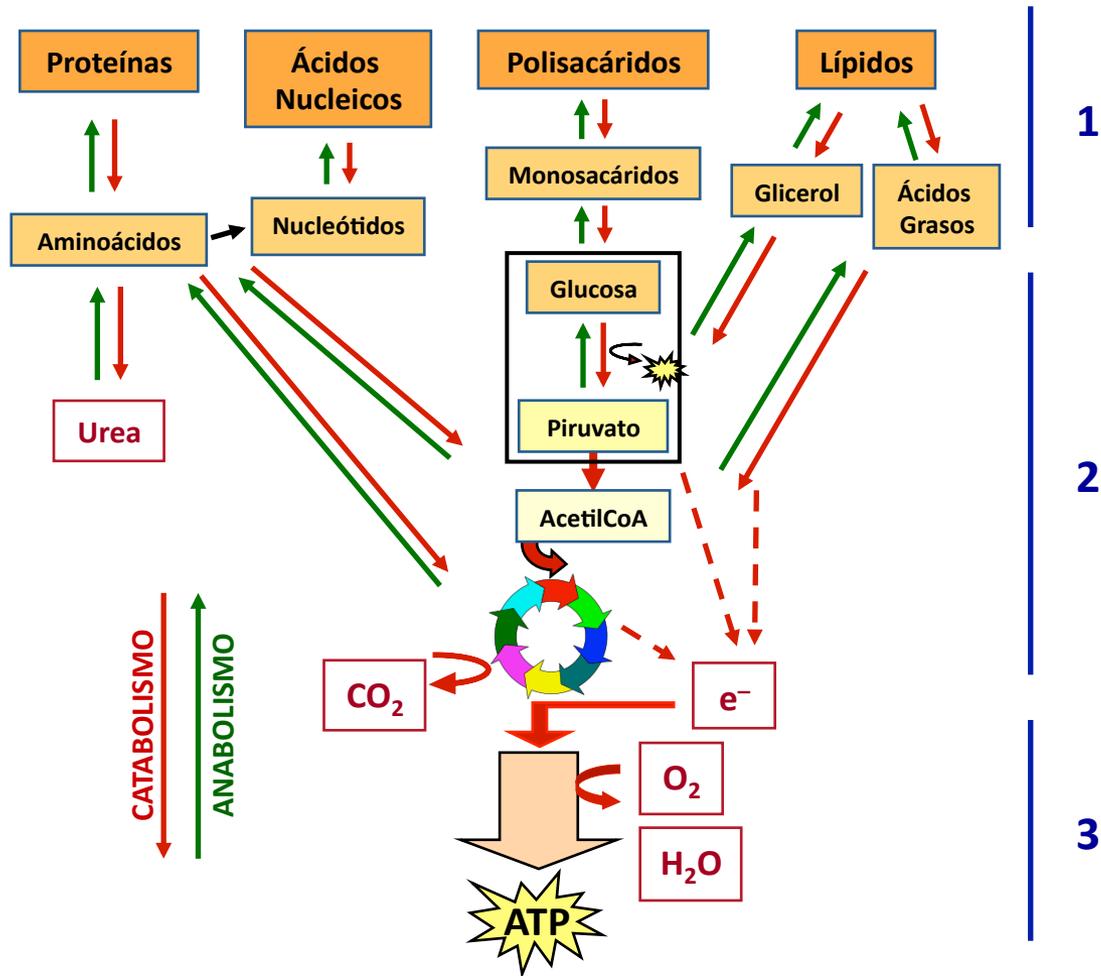
3 etapas del catabolismo:

1. La fuente de e^- son compuestos reducidos (ej.: glucosa, ácidos grasos).
2. Reacciones de oxidación: los e^- pasan de distintos intermediarios metabólicos a transportadores electrónicos con liberación de energía.
3. Transporte de e^- al O_2 (aceptor final) acoplado a síntesis de ATP (fosforilación oxidativa).

*Mark's Basic Medical Biochemistry .
A clinical approach. 3e. LWW. 2008.*



Etapas del catabolismo



Reacciones Redox biológicas

Oxidación = pérdida de e^- .

Reducción = ganancia de e^- .

- **Oxidación y reducción se producen simultáneamente:** el e^- que pierde la molécula oxidada se capta por otra que se reduce.

- En los sistemas biológicos frecuentemente la transferencia de un e^- se produce unida a la transferencia de un protón (átomo de H) $H^+ + e^-$.

Oxidación = pérdida de átomos de H (deshidrogenación). Reducción = ganancia de átomos de H.

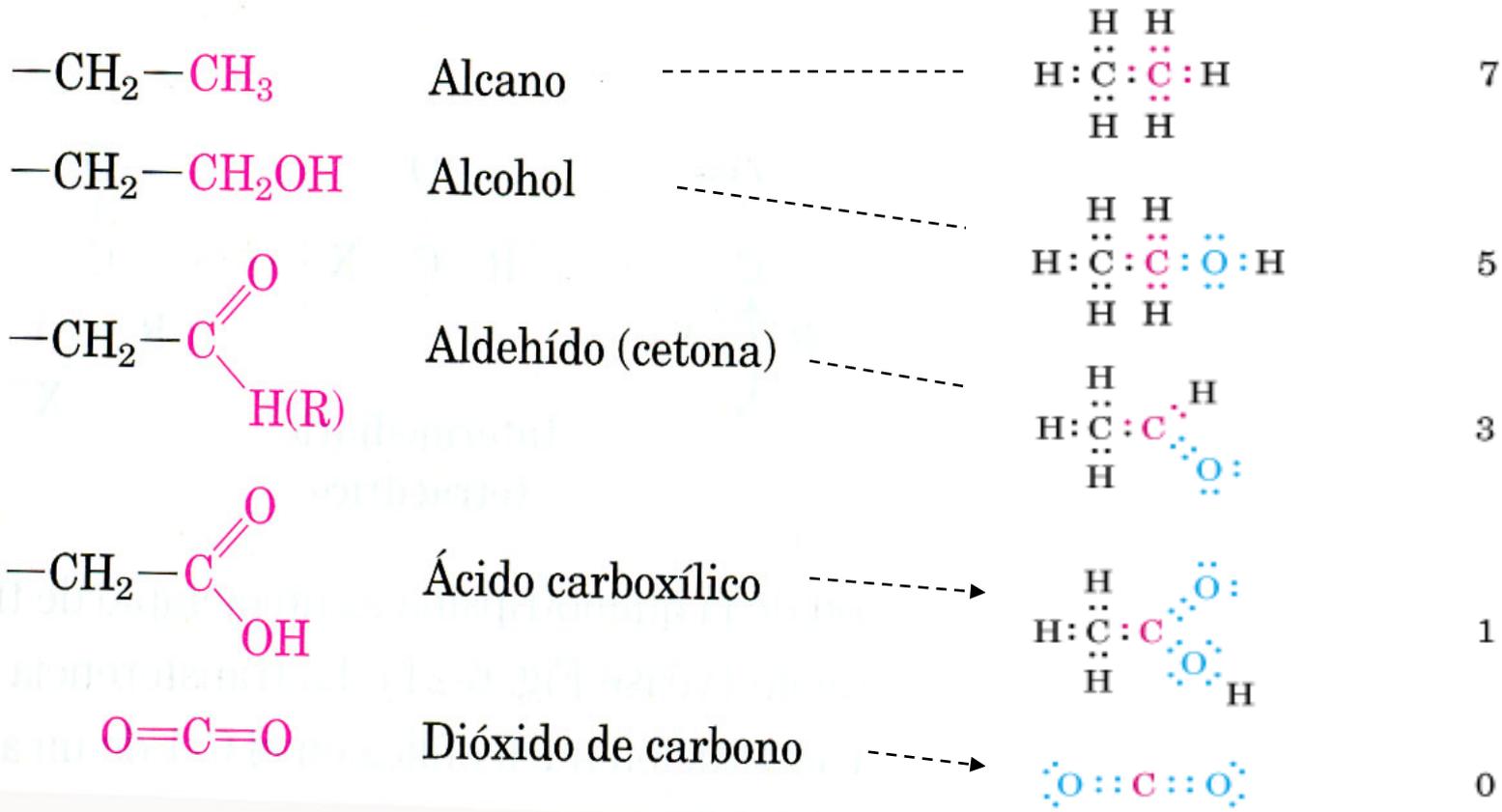
- Los e^- también se pueden transferir en forma de ión hidruro ($:H^-$), que incluye $2 e^- + H^+$

Un e^- transferido en cualquiera de esas formas se denomina equivalente de reducción.

Estados de oxidación del carbono

Nº de e⁻
"pertencientes" a C

Más reducido



Más oxidado

Coenzimas transportadoras de electrones

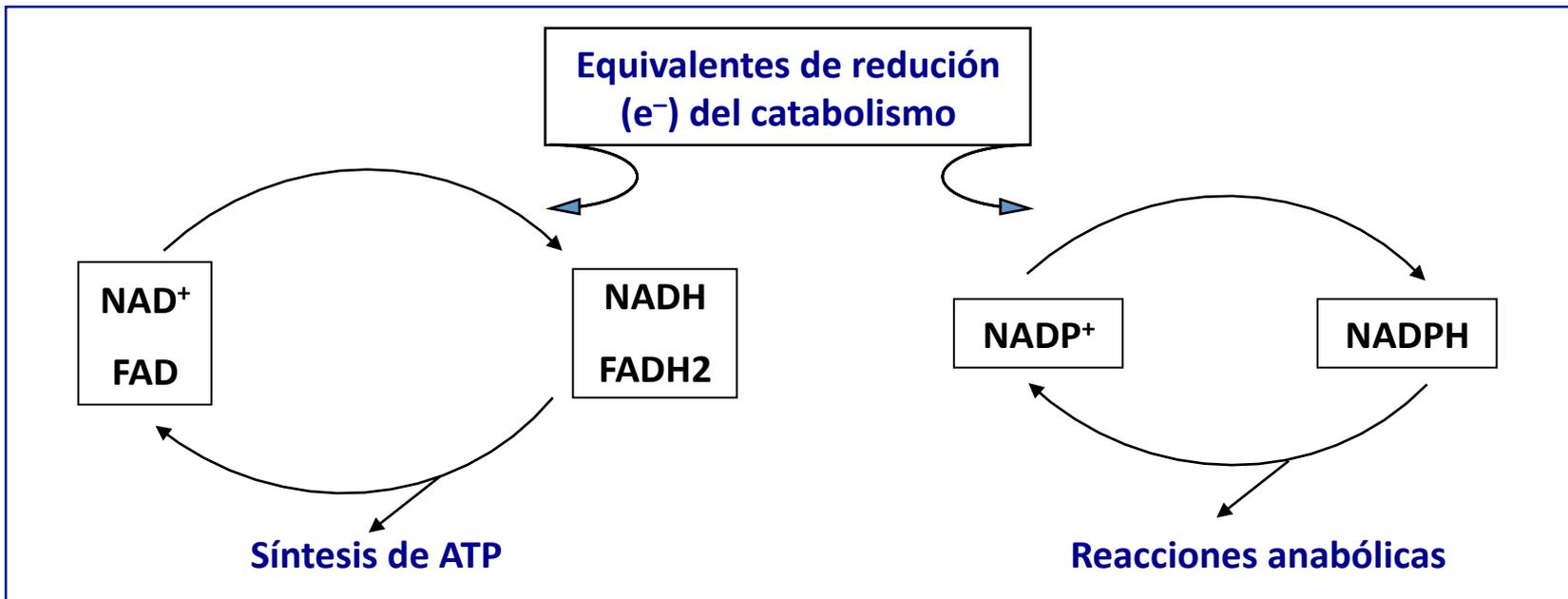
1. Cofactores principales: hidrosolubles, intervienen en muchas reacciones Redox del metabolismo.

NAD⁺ y NADP⁺: cofactores móviles, se trasladan de un enzima a otro.

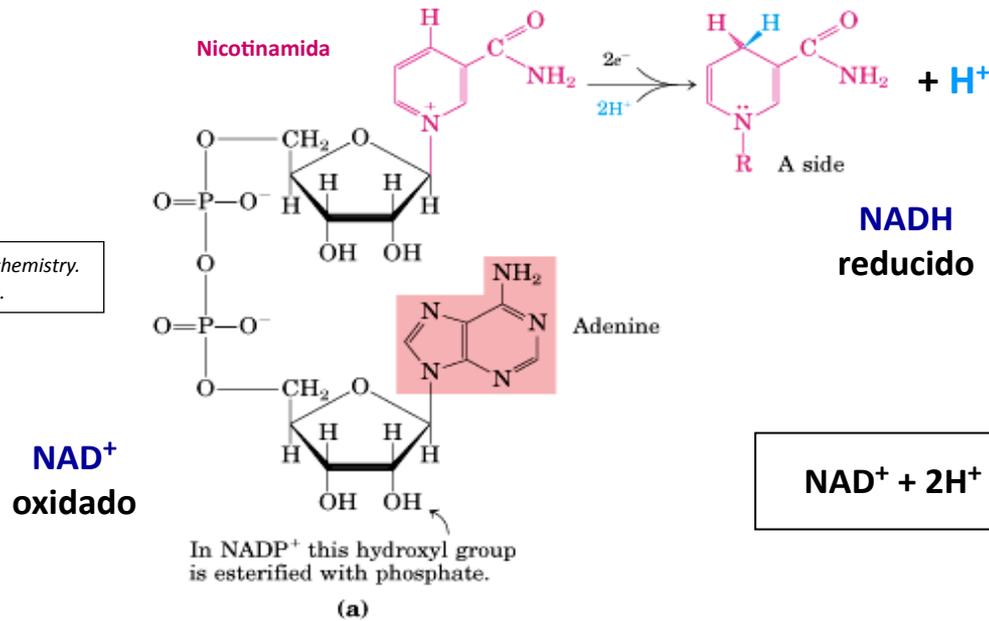
FAD y FMN: grupo prostético de las flavoproteínas, a las que están fuertemente unidas.

2. Otros cofactores: algunos solubles, otros proteínas de membrana:

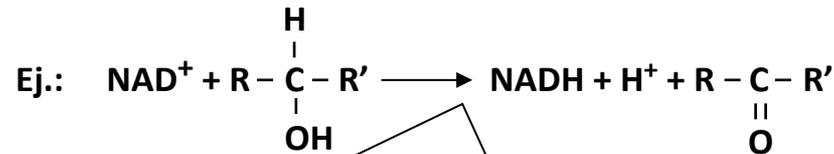
Quinonas liposolubles, proteínas ferrosulfuradas, citocromos...



NAD⁺ y NADP⁺



Lehninger Principles of Biochemistry.
5e. Freeman. 2009.



Más de 200 enzimas utilizan NAD o NADP como coenzimas.

Se denominan oxidoreductasas o **deshidrogenasas**.

FAD y FMN

FAD y FMN

Grupo prostético de flavoproteínas



Vitaminas y Coenzimas

VITAMINA	COENZIMA	ENZIMA	Grupo transportado
B1, Tiamina	TPP	Piruvato deshidrogenasa α -ceto-glutarato DH α -cetoácido DH	Aldehido
B2, Riboflavina	FAD, FMN	Deshidrogenasas (flavoproteínas)	electrones
B3, Niacina	NAD, NADP	Deshidrogenasas	electrones
B5, Pantotenato	CoA	Pir -DH, α -KG -DH, acil-CoA sintetetasas...	acilos
B6, Piridoxina	Piridoxal fosfato	Aminotransferasas (glucógeno fosforilasa)	amino
B8, Biotina	Biotina	Carboxilasas	CO ₂
B9, Folat	Tetrahidrofolato	metab. aminoácidos	grupos monocarbonados
B12, Cobalamina	CoenzimaB12	oxidación propionato	hidrógenos

«A los médicos les gusta prescribir vitaminas, y millones de personas las toman, pero se necesita una buena cultura bioquímica para entender por qué se necesitan y cómo las utiliza el organismo».

Fritz Lipman (1899-1986), Descubridor del CoA.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1953

«For his discovery of the citric acid cycle».



Hans Adolf Krebs

«For his discovery of co-enzyme A and its importance for intermediary metabolism».



Fritz Albert Lipmann

<http://nobelprize.org/>

BIBLIOGRAFÍA

- *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª ed. Freeman, 2009. Cap 13.
- *Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach*. 3ª ed. LWW., 2008. Cap 19.
- Devlin. *Textbook of Biochemistry with Clinical correlations*. 7ª ed. Wiley, 2010. Cap 14.
- Feduchi y cols. *Bioquímica: conceptos esenciales*. Panamericana, 2011. Caps 7, 11.
- Berg, Tymoczko and Stryer. *Biochemistry*. 7ª ed. WH. Freeman, 2011. Cap 15.
- Voet and Voet. *Biochemistry*. 4ª ed. Wiley, 2011. Cap 16.
- Baynes and Dominiczak. *Bioquímica Médica*. 3ª ed. Elsevier, 2011. Cap 9.
- Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4ª ed. 2009. Cap 17.
- <http://biomodel.uah.es> (esquemas animados).