

BIOENERGÉTICA Y METABOLISMO

INTRODUCCIÓN

Los seres vivos son sistemas químicos autónomos que se autopropagan. Están contruidos por un conjunto limitado de moléculas basadas en el carbono. Los organismos, en conjunto, y las unidades celulares que lo componen en particular, están sujetos a las leyes de la física y de la química, de la misma forma que la materia inorgánica, y las reglas que rigen cualquier fenómeno natural se pueden aplicar de igual manera a una célula que a una máquina de vapor. Sin embargo, los seres vivos parecen tener unos rasgos distintivos que los sitúan en una categoría de estudio especial. El carácter diferencial de un ser vivo es la delimitación que posee respecto de su entorno y la capacidad de intercambiar con él materia y energía; estos rasgos distintivos le permiten la autoregeneración y la reproducción.

Dentro de las leyes físico-químicas, los intercambios de materia y energía tienen como objeto mantener un nivel mínimo de desorden (o máximo de orden); así pues, la capacidad de estos sistemas químicos de sostener un orden, "orden biológico", se contrapone a la tendencia natural al desorden de la materia inorgánica.

Las biomoléculas estudiadas hasta aquí, se distinguen por su alto grado de organización; en algunas de ellas, como las proteínas o los ácidos nucleicos, esta afirmación resulta claramente observable al estudiar su conformación, y, si se continúa el análisis, a otros niveles más complejos, las estructuras celulares que se elaboran con las mismas, como por ejemplo las membranas, también resultan construcciones altamente organizadas.

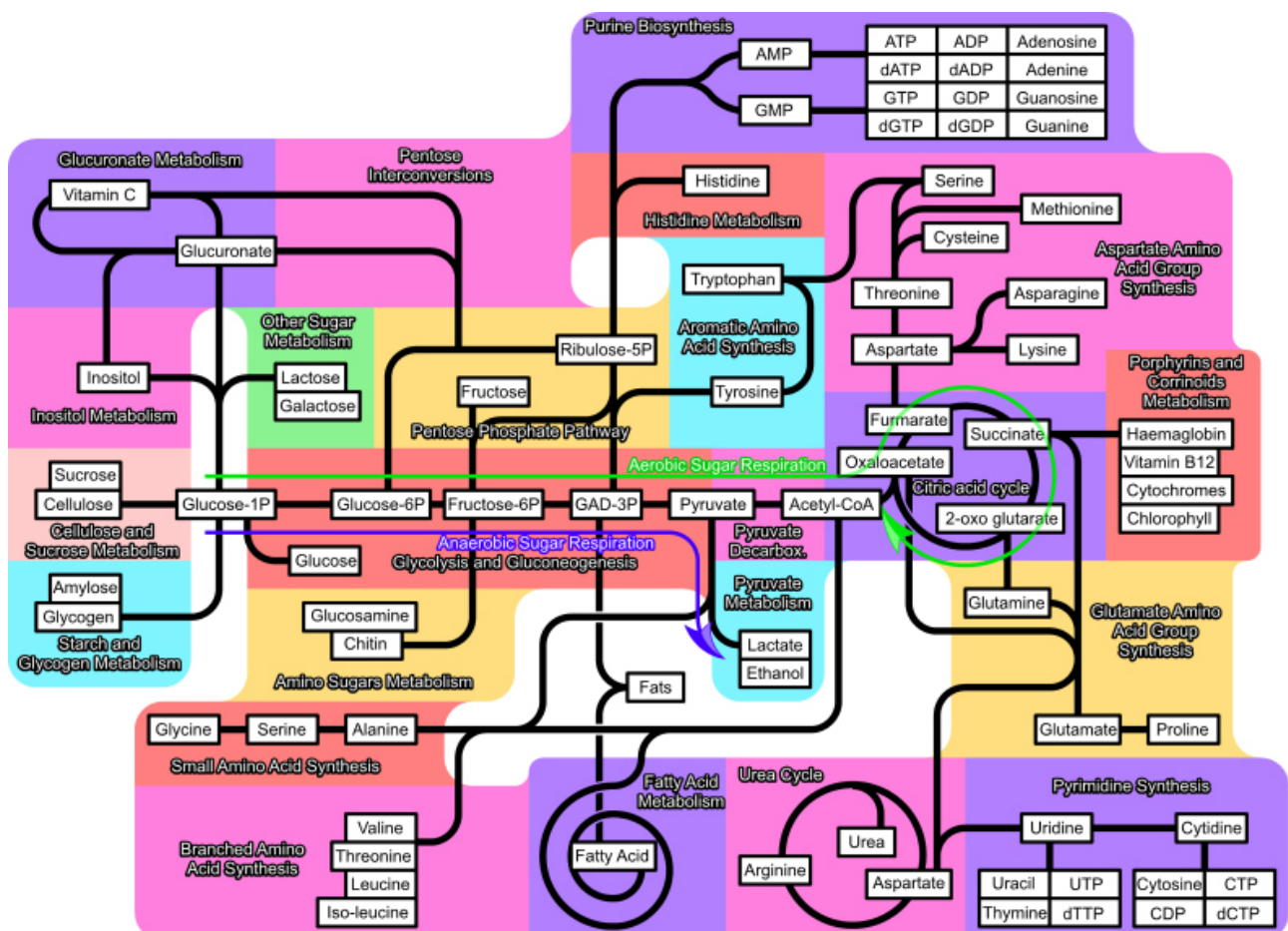
Estas características diferenciales de los seres vivos han de ser mantenidas a lo largo del tiempo, ya que su pérdida, esto es la desorganización o la desaparición de estructuras, lleva aparejada la muerte. Para lograrlo, se desarrolla en los organismos una continua renovación química que recibe el nombre de metabolismo.

METABOLISMO

El conjunto de todas las transformaciones químicas que se producen en una célula u organismo recibe el nombre de metabolismo. Es una actividad muy coordinada cuyos objetivos de forma sintética serían:

- 1) Obtención de energía del medio ambiente.
- 2) Obtención de moléculas características de la propia célula.

Para ello se dispone de cientos o miles de reacciones químicas distintas, catalizadas por enzimas, (en *Escherichia coli*, una bacteria de tan sólo 2µm, se realizan un millar de reacciones distintas); pero se ha de puntualizar, que aunque el número de reacciones sea muy grande las clases o tipos de reacciones son pocas, y además, están organizadas en rutas o vías metabólicas. En una ruta metabólica se encadenan una serie de transformaciones que suponen, consideradas individualmente, pequeños cambios químicos. En esta secuencia o cadena de pasos, un precursor se convierte en un producto, a través de una serie de moléculas intermediarias que se denominan metabolitos. Aunque el estudio de cada ruta en el texto y a título didáctico, se realiza de manera aislada y estanca, hay que tener en cuenta sin embargo, que en la célula están estrechamente interconectadas realizándose los procesos de una forma estrictamente coordinada.



Metabolism (©Zephyris).

El término metabolismo intermediario se utiliza para la actividad combinada de todas las rutas que interconvierten compuestos de bajo peso molecular.

En el estudio del metabolismo se diferencian dos vertientes:

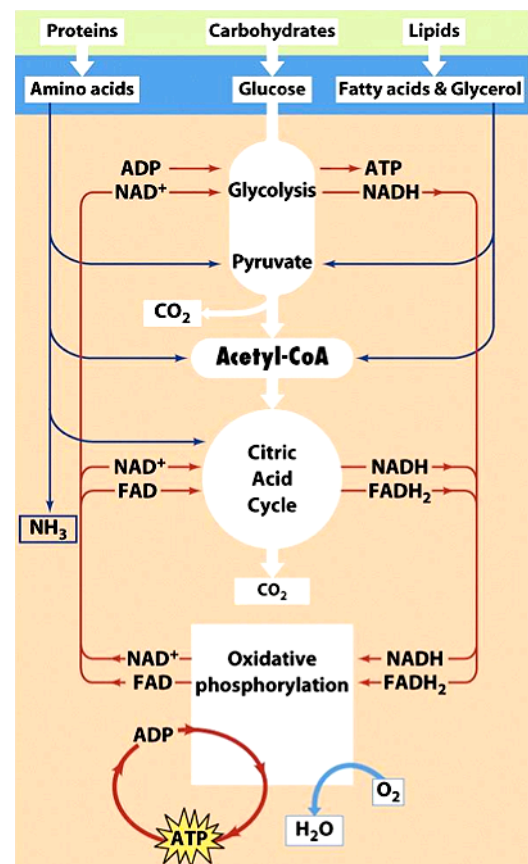
- a) El catabolismo, o procesos de degradación oxidativa de moléculas nutrientes complejas (glúcidos, lípidos, proteínas), formándose productos de desecho (CO_2 , NH_3) y obteniéndose energía (en forma de ATP y poder reductor).
- b) El anabolismo, o procesos de biosíntesis reductora de moléculas complejas (polisacáridos, proteínas) a partir de precursores sencillos y con gasto de energía (en forma de hidrólisis de ATP o como consumo de poder reductor).

Aunque se divida el metabolismo en los dos bloques anteriores con el objetivo de simplificar su análisis, se ha de matizar que ambos procesos transcurren conjuntamente en el espacio y en el tiempo, compartiendo en muchos casos intermediarios, y manteniendo un equilibrio dinámico entre las distintas reacciones o rutas, con el fin de garantizar las condiciones necesarias para el mantenimiento de las estructuras y funciones del ser vivo.

Las rutas catabólicas son rutas convergentes, (muchas macromoléculas nutrientes son convertidas en los mismos productos finales), mientras que las sintéticas son divergentes (unos pocos precursores dan muchos productos distintos).

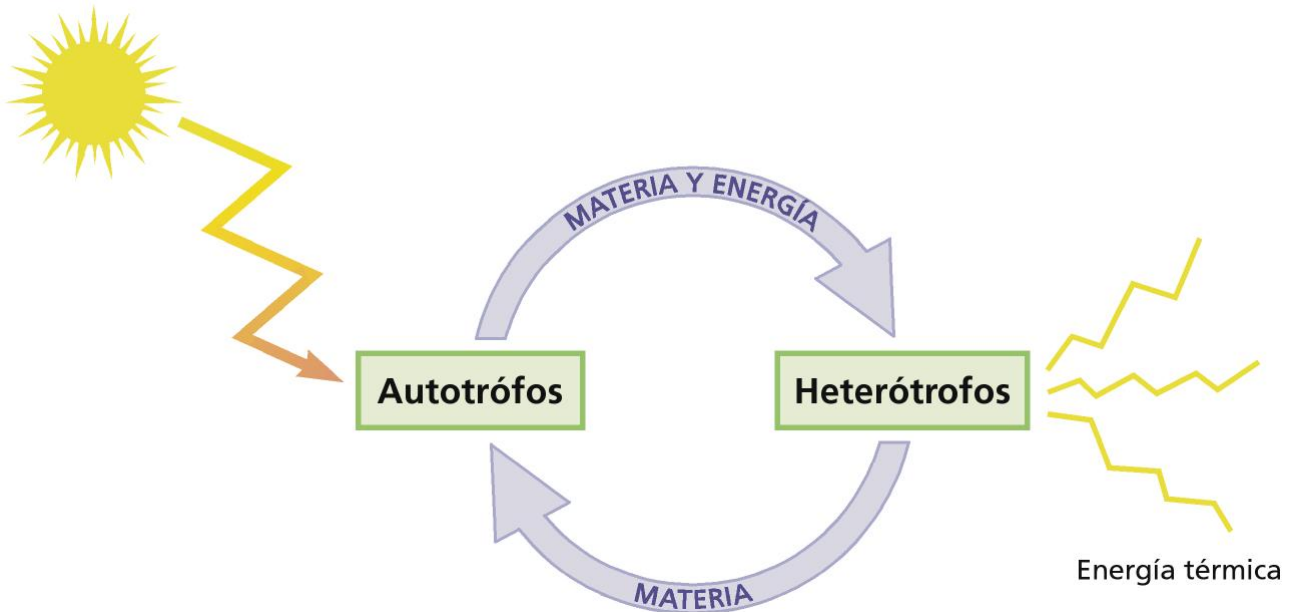
El estudio de las rutas catabólicas se distribuye en tres etapas:

- **Etapa I** o hidrólisis de las macromoléculas a sus subunidades o monómeros de construcción, en esta etapa no hay generación de energía útil.
- **Etapa II** o conversión de los distintos monómeros en un número aún más reducido de moléculas comunes, en esta etapa existe una pequeña generación de energía.
- **Etapa III** u oxidación total, formada por dos rutas metabólicas que son el ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa, en las que se produce un alto desprendimiento de energía.



Fundamentals of Biochemistry, 2/e.
(©2006 John Wiley & Sons).

OBTENCIÓN DE MATERIA Y ENERGÍA



Los seres vivos se dividen en 2 grandes grupos atendiendo a la forma de obtención de energía:

- 1) **Organismos autótrofos** (como las bacterias fotosintéticas y las plantas superiores): Son aquéllos que utilizan como fuente de energía, la energía solar, y como fuente de carbono, el CO₂ atmosférico para formar sus moléculas.
- 2) **Organismos heterótrofos** (como el ser humano): Son aquéllos que utilizan como fuente de materia y energía las moléculas orgánicas sintetizadas por los organismos autótrofos. Las biomoléculas que se ingieren con los alimentos constituyen el suministro tanto de materia como de energía; la materia, a través de sus elementos químicos constituyentes, y la energía en los enlaces químicos, cuya degradación permitirá al organismo heterótrofo la generación de energía metabólica utilizable para las funciones biológicas.

En la biosfera la materia experimenta un ciclo continuo pasando de los seres autótrofos a los heterótrofos, y de nuevo a los primeros, mediante una serie de transformaciones cíclicas; en cambio la energía sólo se moviliza en una única dirección, el origen de la misma es el sol y termina degradándose en forma de energía calorífica o térmica.

La transformación de la energía química de los nutrientes, para conseguir energía metabólica, constituye capítulo de estudio de la bioenergética.

BIOENERGÉTICA

Con este término se designan los intercambios de energía que se desarrollan en el metabolismo, los cuales obedecen las mismas leyes físicas que cualquier otro proceso natural, y dentro de estas leyes, los principios de la termodinámica son la base para comprender estas transducciones o cambio de energía.

El primer principio o ley de la termodinámica establece que en cualquier cambio físico o químico la cantidad total de energía en el universo permanece constante, aunque pueda cambiar la forma de la misma.

La segunda ley establece que en todos los procesos naturales la entropía o desorden del universo aumenta. Tal y como se ha observado al inicio de este capítulo, una característica de los seres vivos es el alto grado de organización que presentan, por lo que se deduce que los procesos vitales consisten en una lucha constante contra la segunda ley de la termodinámica, dejando el aumento de desorden para el resto del entorno o universo y buscando para la materia viva el máximo orden.

Tipos de energía

De todas las posibles formas de energía, interesa analizar las siguientes:

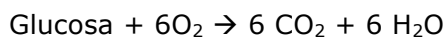
- La energía térmica o calor: Debida a la agitación molecular o energía cinética de las moléculas, es medida a través de la temperatura o de cambios en el estado físico de la materia. La unidad de calor es la caloría, o cantidad de calor necesario para elevar la temperatura de 1 gramo de agua, 1°C.
- La energía mecánica o trabajo: Debida a la aplicación de una fuerza que consigue el desplazamiento de un cuerpo o su deformación. La unida de trabajo es el Julio (J), o trabajo realizado al aplicar a un cuerpo la fuerza de 1 Newton desplazándolo 1 m.
- La energía libre de Gibbs (G): Consiste en un tipo de energía química contenida en los compuestos que participan en una reacción química. Expresa la cantidad de energía capaz de generar trabajo durante una reacción a presión y temperatura constantes. La unidad de medida es la caloría o joule, o bien Kcal/mol o Kjoule/mol (1caloría = 4,184 joules).

En los seres vivos se utiliza la diferencia entre la energía libre de los alimentos y los productos de su degradación para poder desarrollar trabajo.

Variación de energía libre en las reacciones metabólicas

La determinación en cualquier reacción de ΔG se realiza mediante la diferencia entre la energía libre de los sustratos y la de los productos de la reacción. Por convenio las variaciones de G se miden en unas condiciones constantes o estándar, que son 25°C, 1 atmósfera de presión, pH = 0, y concentración 1 molal de reactantes y productos, indicándose estas condiciones en su símbolo como un superíndice ° (ΔG°). Si además se tiene en cuenta el pH de los medios biológicos próximo a la neutralidad y la determinación se realiza a pH = 7, se añade el superíndice (') ($\Delta G^{\circ'}$), variación de energía libre de Gibbs medida en condiciones estándar bioquímicas).

En una reacción como la siguiente:



$$\Delta G^{\circ'} = (6 G^{\circ'}_{\text{CO}_2} + 6 G^{\circ'}_{\text{H}_2\text{O}}) - (G^{\circ'}_{\text{Glucosa}} + 6 G^{\circ'}_{\text{O}_2})$$

$$\Delta G^{\circ'} = [6(-94,5) + 6(-56,7)] - [-219,2 + 6(0)] = -698,0 \text{ Kcal/mol}$$

En otra variedad de reacción como la que sigue:



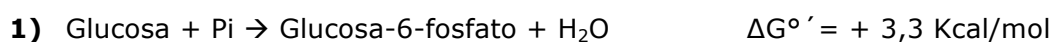
$$\Delta G^{\circ'} = (G^{\circ'}_{\text{Fumarato}} + G^{\circ'}_{\text{H}_2\text{O}}) - (G^{\circ'}_{\text{Malato}})$$

$$\Delta G^{\circ'} = [(-144,7) + (-56,7)] - [-202,0] = -1,1 \text{ Kcal/mol}$$

Se puede observar las grandes diferencias de $\Delta G^{\circ'}$ que existen entre ambas reacciones. Cuanto mayor sea la variación de energía libre, más espontáneamente tendrá tendencia a desarrollarse la reacción.

Cuando la variación de energía libre es negativa, los productos contienen menos energía que los sustratos, y la reacción será espontánea porque todas las reacciones químicas tienden a ir en la dirección que permite una disminución de la energía libre del sistema. Las reacciones que se desarrollan con una $\Delta G^{\circ'} < 0$ se denominan exoenergónicas (liberadoras de energía, ergon en griego significa trabajo), mientras que las que tienen una $\Delta G^{\circ'} > 0$ son endoenergónicas (consumidoras de energía). Las primeras se realizan de forma espontánea y las segundas son imposibles termodinámicamente, aunque su existencia es factible mediante un sistema de acoplamiento a las primeras.

Una propiedad de las $\Delta G^{\circ'}$ es que son aditivas, de tal forma que los valores de varias reacciones secuenciales pueden sumarse. Si tenemos dos reacciones secuenciales $A \rightarrow B$ y $B \rightarrow C$, cada una de ellas tendrá su correspondiente $\Delta G^{\circ'}$, y la reacción global $A \rightarrow C$, tendrá la suya. Este principio de la bioenergética explica como se puede impulsar una reacción termodinámicamente desfavorable, combinándola mediante un intermediario con una favorable, Así



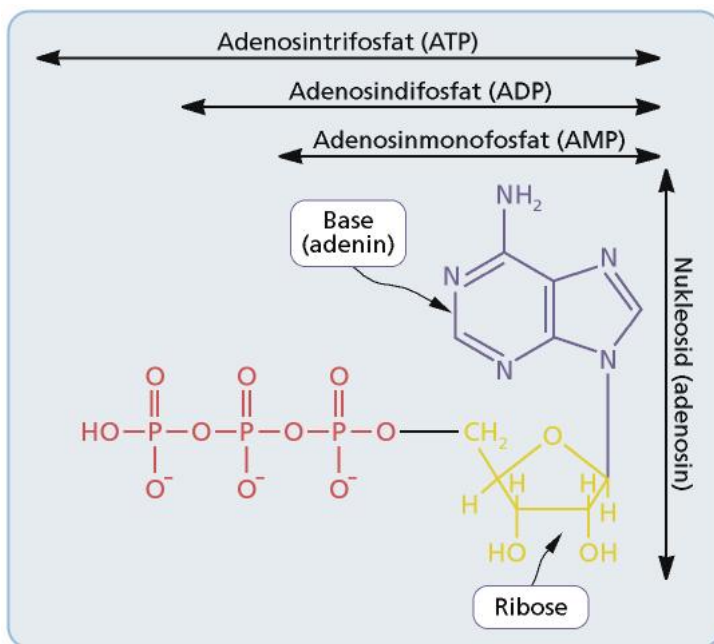
La reacción global es posible, porque es exoergónica. Esta estrategia es utilizada por las células para poder salvar el obstáculo de reacciones necesarias para ella, pero imposibles desde el punto de vista termodinámico. Cuando $\Delta G^{\circ \prime} = 0$ el sistema está en equilibrio, y la reacción transcurre a la misma velocidad en los dos sentidos. En el equilibrio se define la relación de concentraciones entre productos y sustratos como la constante de equilibrio, un parámetro característico de cada reacción, al igual que $\Delta G^{\circ \prime}$, existiendo una relación matemática entre ambas.

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

Cada reacción tiene una variación de energía libre estándar ($\Delta G^{\circ \prime}$) característica, que puede ser positiva, negativa o cero según sea la constante de equilibrio de la reacción. Esta constante indica en qué dirección y hasta qué punto transcurrirá la reacción para alcanzar el equilibrio, cuando la concentración inicial de cada componente es 1 M, el pH = 7 y la temperatura es de 25°C. Pero la variación real de energía libre para una reacción química concreta dependerá de las concentraciones y la temperatura en esa situación, que no tienen por qué ser las condiciones estándar. Así, para una reacción en nuestro organismo, el cambio de temperatura estándar de 25 a 37°C (temperatura en el organismo humano) puede ser poco relevante, pero la relación de concentraciones puede influir de forma importante.

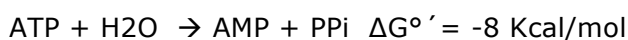
ATP Y TRANSFERENCIA DE ENERGÍA LIBRE

Las células heterótrofas obtienen energía libre en forma química (energía biológica) mediante el catabolismo de nutrientes, y la consumen en múltiples procesos celulares, tales como la síntesis de macromoléculas, el transporte de solutos a través de membranas o el movimiento generado por contracción muscular. Para lograr esta conjunción entre obtención de energía y consumo, es necesaria la existencia de un mecanismo intermediario que a manera de correa de transmisión, permita el trasvase y utilización de dicha energía. Este mecanismo consiste en la formación y destrucción de un tipo de enlaces denominados enlaces de alta energía.



El enlace más habitualmente utilizado como depósito de energía libre es el que une los fosfatos Q y R del ribonucleótido trifosfatado ATP. Es un enlace de tipo anhídrido (fosfoanhídrido), que se representa con el signo ~, y cuya rotura por hidrólisis libera en condiciones estándar 7,3 Kcal/mol. Esta rotura hidrolítica elimina un grupo fosfato de los tres cargados negativamente, con lo que disminuye la tensión o repulsión electrostática entre los átomos de O en la molécula, y los productos de la hidrólisis son más estables que el reactivo o ATP. A pesar de que su hidrólisis

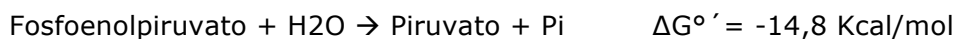
es muy exoergónica, el ATP es un compuesto estable y sólo experimenta hidrólisis bajo la acción enzimática (por su alta energía de activación).



La hidrólisis del PP_i (pirofosfato), en esta segunda reacción, desplaza el equilibrio fuertemente hacia la derecha, proporcionando esta reacción una variación de energía libre $\Delta G^{\circ'} = -8 \text{ Kcal/mol}$.

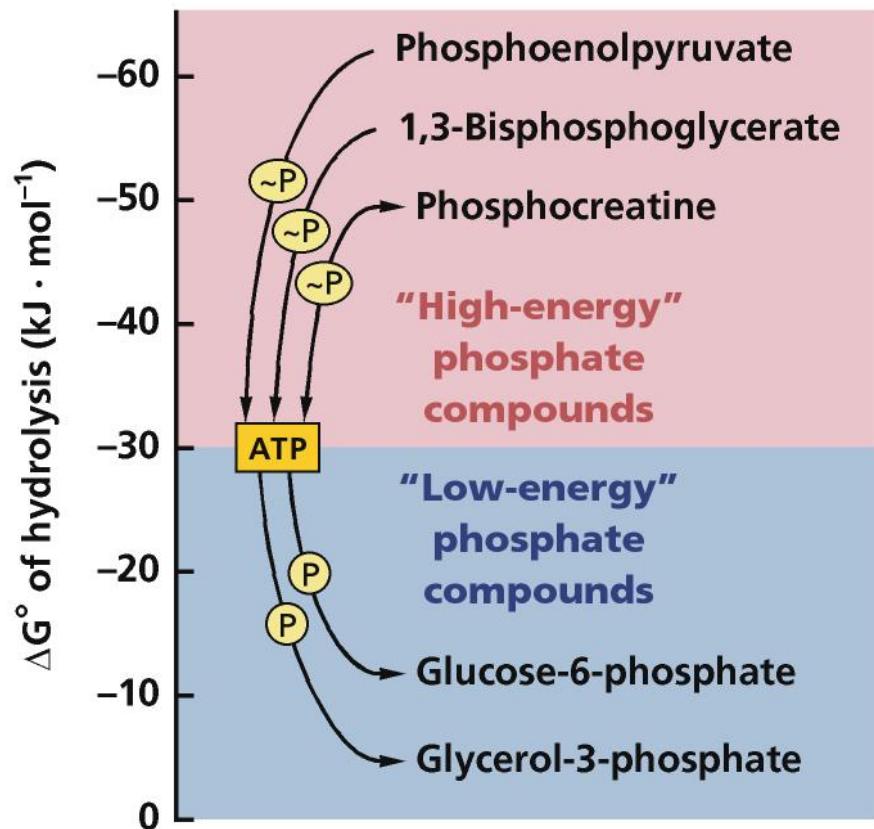
La reacción en sentido inverso, es una reacción endoergónica que no transcurre de forma espontánea, pero su desarrollo es posible, tal como se ha descrito previamente, acoplándola a otra que sea exoergónica:

Un sistema para conseguirlo consiste en la transferencia de un grupo fosfato desde otro compuesto al ADP, (fosforilación a nivel de sustrato) como la siguiente:



Un segundo sistema utiliza la energía procedente de reacciones de óxidoreducción para formar los enlaces de alta energía del ATP (fosforilación oxidativa). En las células, el ATP se forma y consume continuamente, no constituye ningún sistema de almacenamiento o depósito. Una molécula de ATP es consumida al minuto de haberse formado, por lo cual el recambio es extraordinariamente rápido; en un ser humano, a lo largo de un día, prácticamente se consume una cantidad de ATP igual a su peso.

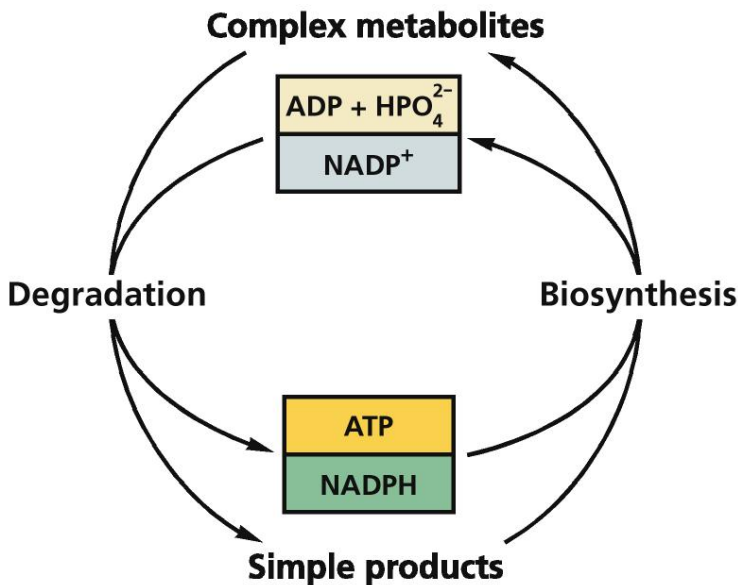
Por último, existen otras moléculas que también funcionan como el ATP pero en reacciones no tan generalizadas, sino más específicas; así, los ribonucleótidos GTP, CTP y UTP realizan el mismo papel que el ATP para las transferencias energéticas en diferentes rutas metabólicas. En determinadas células, caso de la fibra muscular, se dispone de una molécula la fosfocreatina (o creatina-fosfato), que funciona como un almacén de energía metabólica. Los valores de energía libre descritos para estas moléculas no muestran, sin



embargo, que su capacidad mayor o menor de transferir energía no se realiza mediante la rotura hidrolítica de sus enlaces, sino mediante la transferencia de grupo fosfato, que proporciona al compuesto receptor un estado de activación, o nivel de energía, más elevado. Por ello, la capacidad de transferencia de energía, en la mayor parte de estos compuestos, se describe como el potencial de transferencia del grupo fosfato.

El último compuesto es la molécula de acetil-CoA, una molécula en la que la transferencia de energía no se realiza mediante transferencia de grupos fosfato, ya que no forma parte de la misma. Esta molécula pertenece al grupo de los tioésteres, por la posesión de un enlace tioéster (través de un grupo sulfhidrilo -SH del coenzima A) cuya hidrólisis proporciona una gran ΔG° .

ENERGÍA EN FORMA DE PODER REDUCTOR



Los seres heterótrofos obtienen su energía libre de la oxidación de las moléculas nutrientes, en este proceso puede obtenerse formación de ATP de manera directa, o bien a través de unos intermediarios, los coenzimas reducidos NADH y FADH_2 , que a través de una ruta metabólica específica, la fosforilación oxidativa permitirán la formación de ATP.

En las rutas biosintéticas, los compuestos finales están más reducidos que los originales y para poder llevar a cabo esta modificación se necesita, además de ATP, poder reductor, que no es más que otra forma de energía. El intermediario utilizado es estructuralmente idéntico al NAD^+ con un grupo fosfato, se denomina NADPH, y actúa igualmente de transportador de electrones, para las biosíntesis reductoras.

además de ATP, poder reductor, que no es más que otra forma de energía. El intermediario utilizado es estructuralmente idéntico al NAD^+ con un grupo fosfato, se denomina NADPH, y actúa igualmente de transportador de electrones, para las biosíntesis reductoras.

REGULACIÓN DE LOS PROCESOS METABÓLICOS

Los miles de reacciones químicas distintas realizadas de manera simultánea en las células, requieren un alto grado de control o regulación, para que todo el metabolismo funcione de forma ajustada a las necesidades cambiantes del ser vivo. La célula es asombrosamente estable, cualquier alteración lleva implícita una reacción tendente a recuperar su estado inicial de equilibrio.

Las rutas anabólicas y catabólicas son normalmente distintas y aunque pueden compartir muchas reacciones reversibles, siempre hay algún paso en la ruta que es diferente para cada una de ellas. La célula tiene de tal manera ajustado su funcionamiento, que en términos generales la estimulación de una de las dos rutas va acompañada de la inhibición de la contraria.

La regulación se realiza mediante el control de la actividad enzimática, la cantidad de enzima presente y la cantidad de sustrato.

El control de la actividad catalítica de las enzimas puede regularse a través de todos los factores que influyen en la cinética de una enzima y, añadidamente, resulta relevante la presencia de enzimas reguladores o alostéricos en puntos clave de las rutas metabólicas. La actividad de una de estas enzimas puede modificarse mediante:

- 1)** Retroalimentación o “feed-back”, sistema que permite ajustar el flujo de metabolitos y la velocidad del proceso a través de una determinada vía, aumentando o disminuyendo la actividad enzimática en un punto crucial de la ruta.
- 2)** El estado energético, muchas enzimas están reguladas por el estado energético de la célula, que puede estimarse a través de un parámetro denominado carga energética, que puede oscilar entre 0 y 1. Las rutas biosintéticas son estimuladas si la carga energética es alta y las vías generadoras de ATP o (vías catabólicas) son inhibidas por una carga alta.
- 3)** Modificación covalente reversible. Los dos sistemas descritos previamente, permiten que la velocidad de las rutas metabólicas se controle de forma automática y segundo a segundo, pero si el cambio necesario ha de ser mantenido en un plazo temporal más largo (minutos u horas) han de ponerse en marcha otros mecanismos de control. La modificación covalente reversible de las enzimas, se realiza mediante adición de un grupo fosfato a un residuo de serina, treonina o tirosina de la enzima, realizado por otro sistema enzimático formado por proteína quinasas (adicionan el grupo fosfato) y proteína fosfatasas (eliminan el grupo fosfato).

La regulación mediante el control de la cantidad de enzima presente requiere la regulación de la síntesis y degradación de las mismas. El control de la cantidad de sustrato presente se realiza de forma general limitando los mecanismos de transporte al interior celular, o bien restringiendo su acceso a las rutas por su localización y distribución en compartimentos celulares específicos.

La separación en diferentes compartimentos celulares de las rutas biosintéticas y degradativas constituye otro sistema más de control del metabolismo, de manera que los orgánulos se especialicen en tareas bioquímicas. El nivel de compartimentación puede desarrollarse a varias escalas:

- a)** Molecular.
- b)** Celular.
- c)** Supracelular.