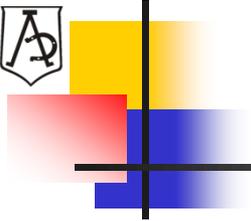


BIOQUÍMICA

TEMA 3. METABOLISMO CELULAR

D. Ph. Daniel Díaz Plascencia.

Contacto: dplascencia@uach.mx
www.lebasmx.com



¿QUÉ ES EL METABOLISMO CELULAR?

- El metabolismo se podría definir como el conjunto de reacciones catalizadas mediante enzimas que tienen lugar en un organismo o ser vivo, especialmente en una célula.
- Este conjunto de reacciones tienen distintas finalidades, entre las cuales se podrían destacar las siguientes:



CONTINUACIÓN

- Obtención de la energía necesaria para realizar las funciones del organismo a partir de los nutrientes.
- Obtención de las moléculas precursoras o sillares (**monómeros**) necesarias para la formación de las macromoléculas (**polímeros**) endógenas, a partir de la degradación de macromoléculas exógenas que se ingieren con los nutrientes.



CONTINUACIÓN

- Formación o síntesis de las macromoléculas endógenas (polisacáridos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, etc.) partiendo de las moléculas precursoras. **Este proceso suele requerir energía.**



CONTINUACIÓN

- Síntesis y degradación de biomoléculas con funciones especializadas, como pueden ser vitaminas u hormonas.
- El metabolismo, en general, comprende rutas enzimáticas aparentemente muy complejas y diversas.



ASPECTOS GENERALES

- Para vivir, todos los seres vivos necesitan fundamentalmente dos requerimientos: energía y materia, principalmente carbono.
- Por ello los diferentes organismos pueden clasificarse de acuerdo con dos criterios:
- La fuente de energía que utilizan y el origen de la forma química del carbono que requieren como nutriente.



CONTINUACIÓN

•En la función de la fuente de carbono de la que se sirven, se pueden distinguir los siguientes tipos de organismos:

Autótrofos.

Usan como fuente de carbono el carbono inorgánico (dióxido de carbono, CO_2).

Heterótrofos.

Emplean como fuente de carbono el carbono orgánico.



CONTINUACIÓN

- Los seres vivos pueden clasificarse en función de su fuente de energía y del origen del carbono que requieren como nutriente.
- En función de la fuente de energía se pueden diferenciar los siguientes tipos de organismos:



CONTINUACIÓN

Fotoautótrofos.

Obtienen la energía directamente de la luz solar, y que pueden sintetizar sus compuestos celulares a partir de moléculas simples como el CO_2 y el NH_3 fuentes de carbono y nitrógeno respectivamente

Quimiótrofos.

Consiguen la energía a partir de compuestos químicos.



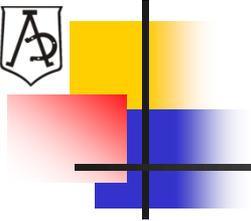
CONTINUACIÓN

- Existen determinados organismos que solo pueden vivir en presencia de oxígeno, los llamados **aerobios o aerobios estrictos**.
- Otros deben vivir en ausencia total del mismo, los denominados **anaerobios estrictos**.
- Finalmente, algunos seres vivos son capaces de vivir tanto en ausencia como en presencia de oxígeno, los llamados **anaerobios facultativos**.

CONTINUACIÓN

Tabla 11-1. Clasificación de los organismos en función de la fuente de energía y de carbono

TIPOS GENERALES DE NUTRICIÓN				
		Fuente de energía		
		Luz (Fotótrofos)	Reacciones Químicas (Quimiótrofos)	
			Compuestos Organicos (Organótrofos)	Compuestos Inorganicos (Litótrofos)
Fuente de Carbono	Inorgánica (Autótrofo)	Fotoautótrofo	Quimioorganoautótrofo	Quimiolitoautotrofo
		Bacterias fotosintéticas Cianobacterias Algas Plantas	Bacterias quimioautótrofas	Bacterias quimioautótrofas
	Orgánica (Heterótrofo)	Fotoheterótrofo	Quimioorganoheterótrofo	Quimiolitoheterótrofo
		Bacterias Algas	Bacterias heterótrofas Protistas protozoos Hongos Animales	Bacterias heterótrofas Protistas protozoos Hongos



CATABOLISMO *VERSUS* ANABOLISMO

- El metabolismo es un conjunto de reacciones que permiten cubrir las necesidades vitales de las células y del organismo.
- Las rutas implicadas en el metabolismo se suelen dividir en dos fases:
- **Catabólicas o catabolismo y las denominadas rutas anabólicas o anabolismo.**

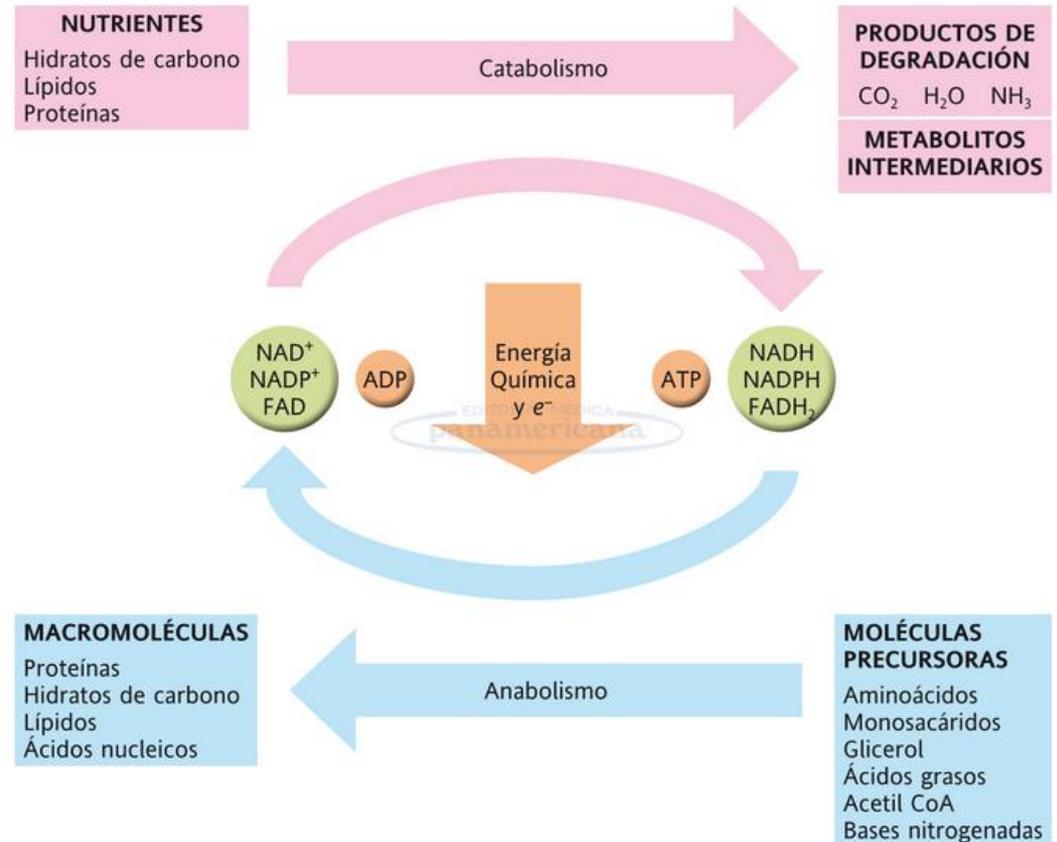


CONTINUACIÓN

- **El catabolismo** implica las reacciones del metabolismo que son degradativas y que, generalmente, sirven para producir energía.
- **El anabolismo** implica las reacciones del metabolismo que son sintetizadas y que, generalmente, requieren energía.

CONTINUACIÓN

- Estrategia básica del metabolismo.
- Papel del ATP, NADP⁺ y FAD en el metabolismo como transportadores de energía y electrones.





CONTINUACIÓN

•Se puede apreciar en la imagen anterior que **el catabolismo es una fase degradativa**, que sirve para quemar las moléculas que se ingieren como nutrientes, o bien moléculas propias, con objeto de producir energía química, tanto en forma de nucleótidos trifosfato (ATP, GTP), como en forma de moléculas con poder reductor (FADH₂, NADH y NADPH), originando una serie de productos de desecho (a destacar CO₂, H₂O y NH₄⁺)



CONTINUACIÓN

- **El catabolismo** es convergente; es decir, a partir de moléculas muy dispares, se acaba obteniendo una serie limitada de moléculas intermediarias o precursoras, así como una serie limitada de moléculas energéticas.



CONTINUACIÓN

- **El anabolismo** es, una etapa biosintetizadora o creadora, en la cual, a partir de una serie limitada de moléculas sencillas como por ejemplo, acetil CoA, piruvato, aminoácidos, ácidos grasos o azúcares, se sintetizan moléculas más complejas como ácidos nucleicos, proteínas, polisacáridos o lípidos.



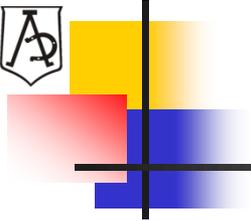
CONTINUACIÓN

- **El anabolismo** también implica una serie de rutas metabólicas que permiten la fijación de energía y carbono desde fuentes que no son compuestos orgánicos.
- Entre estas rutas destaca la fotosíntesis, un complejo proceso por el cual se fija la energía de la luz y el Co_2 en compuestos orgánicos concretamente azúcares.



CONTINUACIÓN

- En general, se puede afirmar que el anabolismo es divergente; a partir de una serie limitada de moléculas intermediarias o precursoras, se genera una gran cantidad de macromoléculas y de naturaleza muy dispar.
- **Las rutas del catabolismo y del anabolismo no son exactamente inversas.**



IMPLICACIONES TERMODINÁMICAS

- El catabolismo y el anabolismo están estrechamente relacionados, sobre todo a nivel energético, puesto que el catabolismo es el que aporta la energía necesaria para las reacciones llevadas a cabo en las rutas anabólicas.



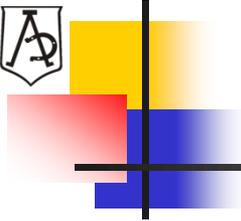
CONTINUACIÓN

- El ATP se genera a partir de nucleótidos difosfato y de fosfato inorgánico (P_i) mediante reacciones acopladas a las etapas exergónicas del catabolismo controladas enzimáticamente.
- El ATP así formado puede emplearse como moneda de intercambio energético, ya que puede difundir hacia aquellos lugares de la célula en los que se necesita energía, constituyendo una forma de transporte de la energía libre.



CONTINUACIÓN

- Los electrones constituyen otro vehículo importante para la transferencia de energía química procedente de las reacciones oxidativas del catabolismo a las reacciones reductoras del anabolismo que precisan de tal energía.
- También habría que destacar otras coenzimas transportadoras de electrones como el NADH y el FADH_2 , que permiten la síntesis de ATP en la mitocondria a través de la cadena transportadora de electrones.

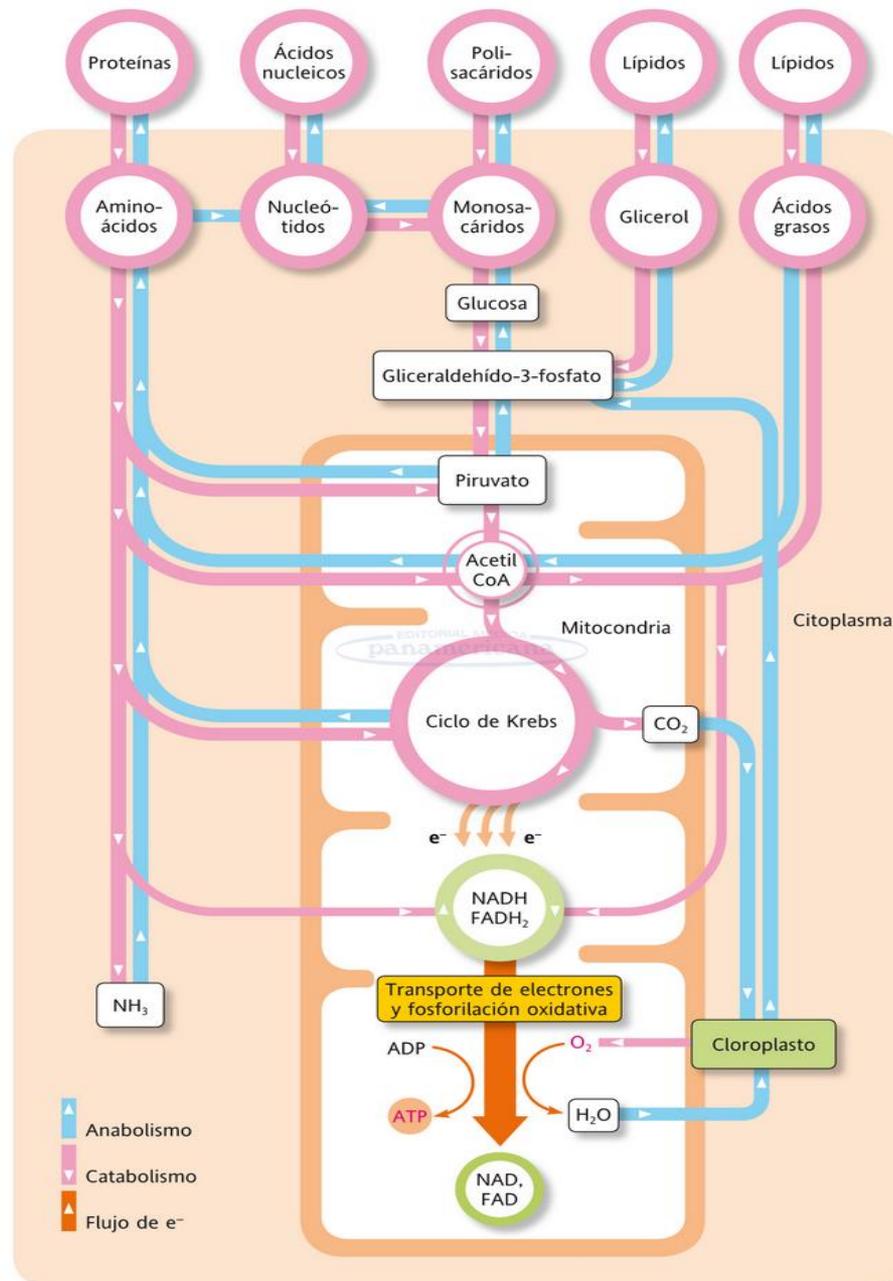


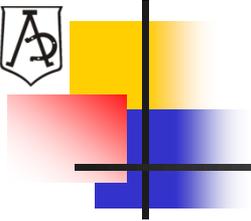
LAS RUTAS METABÓLICAS ESTÁN INTERCONECTADAS

- Todas las reacciones del metabolismo están estrechamente relacionadas e interconectadas de tal manera que la separación entre catabolismo y anabolismo es una separación, mas que nada, formal.
- Cada ruta catabólica y anabólica está formada por numerosas reacciones enzimáticas consecutivas que, además, permiten la interconexión con otras rutas distintas.



Visión general del metabolismo.





LAS TRES ETAPAS DEL CATABOLISMO

Etapa I.

- Comprende la digestión de las grandes macromoléculas o biopolímeros a sus moléculas precursoras o sillares químicos.
- Los polisacáridos se degradan rindiendo monosacáridos, y las proteínas darán los aminoácidos que las constituyen.



CONTINUACIÓN

- En esta etapa se encuentran los procesos digestivos de los nutrientes que se ingieren, así como otras rutas metabólicas muy importantes.



CONTINUACIÓN

Etapa II.

- Los productos de la etapa anterior, se convierten en un reducido número de especies metabólicas intermediarias más sencillas. Así, productos como monosacáridos, glicerol y algunos aminoácidos se degradan hasta dar piruvato, molécula intermediaria de tres carbonos que, posteriormente, rendirá una especie de dos carbonos: **el grupo acetilo del acetil CoA.**



CONTINUACIÓN

- En esta etapa se pueden desactivar varias rutas metabólicas:
- Por un lado, la glucólisis, ruta por la cual la glucosa y otras hexosas se degradan a piruvato, y posteriormente a acetil CoA a través de la descarboxilación oxidativa del piruvato; por otro lado, cabría destacar el proceso de degradación de los ácidos grasos comúnmente denominados β -oxidación, que también acaba rindiendo acetil CoA en las mitocondrias.



CONTINUACIÓN

Etapa III.

- En esta última etapa, tanto el grupo acetilo del acetyl CoA como los demás productos de la etapa anterior se canalizan hacia una ruta catabólica final común, en la que, en último término, pueden ser oxidados, dando dióxido de carbono y agua.
- En esta etapa se encuentra el ciclo de Krebs o ciclo de los ácidos tricarboxílicos, así como la cadena transportadora de electrones.



CONTINUACIÓN

- La cadena transportadora de electrones sirve para producir grandes cantidades de energía en forma de ATP, gracias a la oxidación de las coenzimas NADH y FADH_2 , que se originan en las rutas del catabolismo, especialmente en la glucólisis, β -oxidación y ciclo de Krebs.

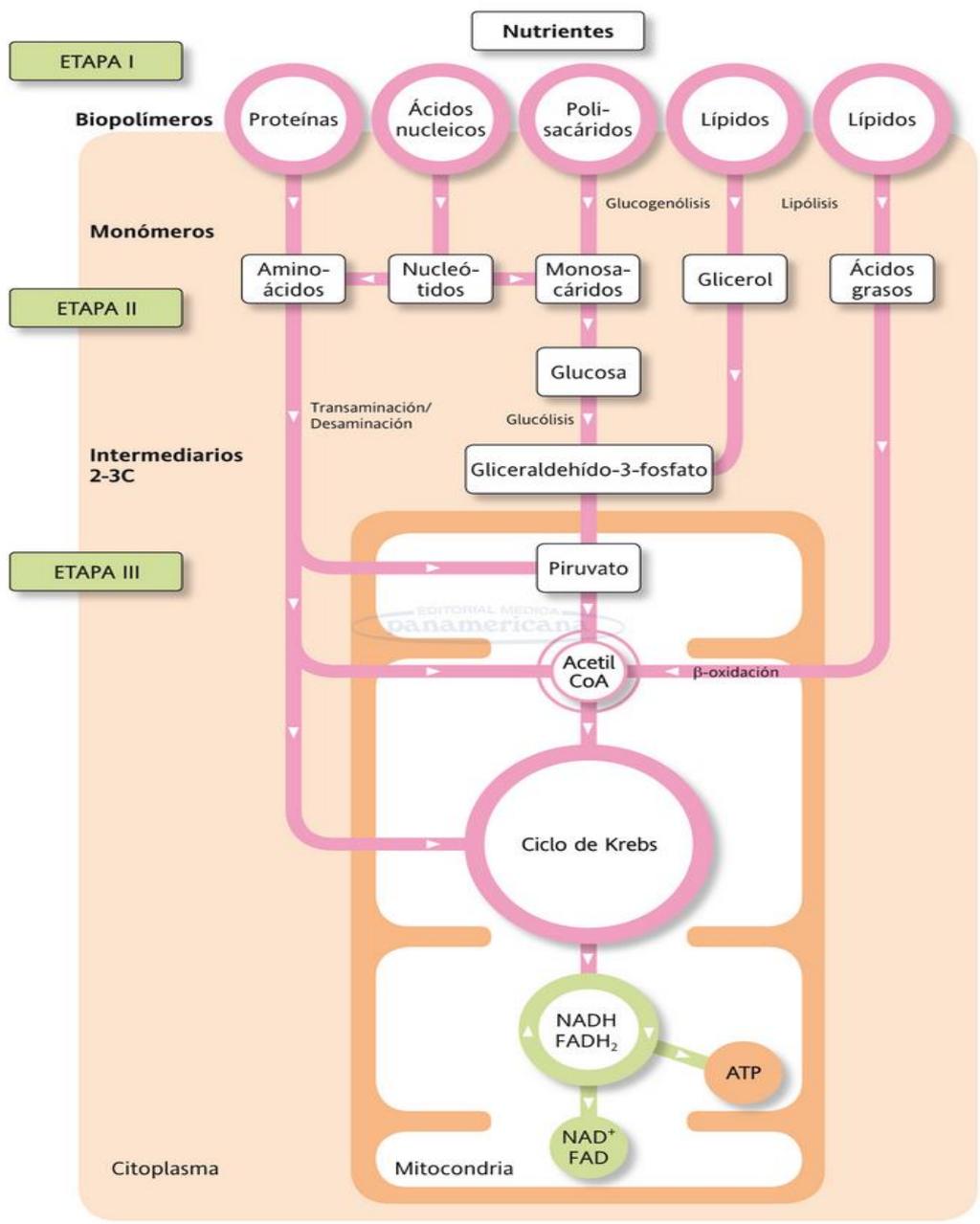


CONTINUACIÓN

- Una de las principales finalidades de esta última etapa del catabolismo es la producción de energía, mientras que en las etapas anteriores, aunque también se produce energía, el principal objetivo es la degradación de moléculas complejas en otras más sencillas.



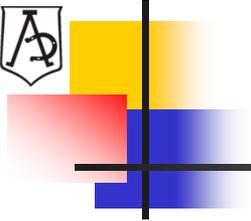
Visión general del metabolismo.





ETAPAS DEL CATABOLISMO

- En la **Etapa I** los polímeros se degradan en monómeros que son absorbidos por las células y comienzan, en la **Etapa II**, su degradación a compuesto intermediarios.
- En la **Etapa III**, en la mitocondria, se produce la oxidación completa de las moléculas y la obtención de energía.



LAS TRES ETAPAS DEL ANABOLISMO

Etapa I.

- Esta etapa del anabolismo implica también al ciclo de Krebs, que constituye un nexo de unión entre catabolismo y anabolismo.
- A esta ruta central común se la designa como **anfibólica**, lo que quiere decir que puede servir tanto para el catabolismo como para el anabolismo, en función de cómo se emplee.



CONTINUACIÓN

- En esta **Etapa I**, también se encuentran otra serie de rutas metabólicas, sobre todo de organismos autótrofos, que utilizan diferentes fuentes de energía para poder fijar moléculas de CO_2 en moléculas orgánicas.



CONTINUACIÓN

Etapa II.

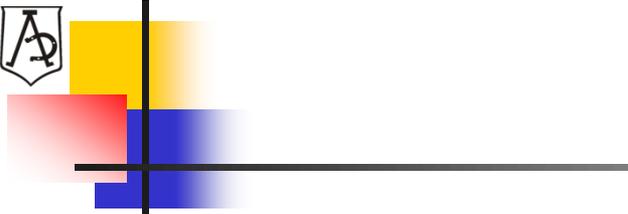
- Supone la transformación de los metabolitos intermediarios obtenidos en la **Etapa I**, en moléculas sillares o monómeros.
- La ruta de síntesis de ácidos grasos a partir de acetil CoA; la gluconeogénesis o ruta que sirve para formar glucosa a partir de piruvato; y la síntesis de aminoácidos a partir de intermediarios del ciclo de Krebs.



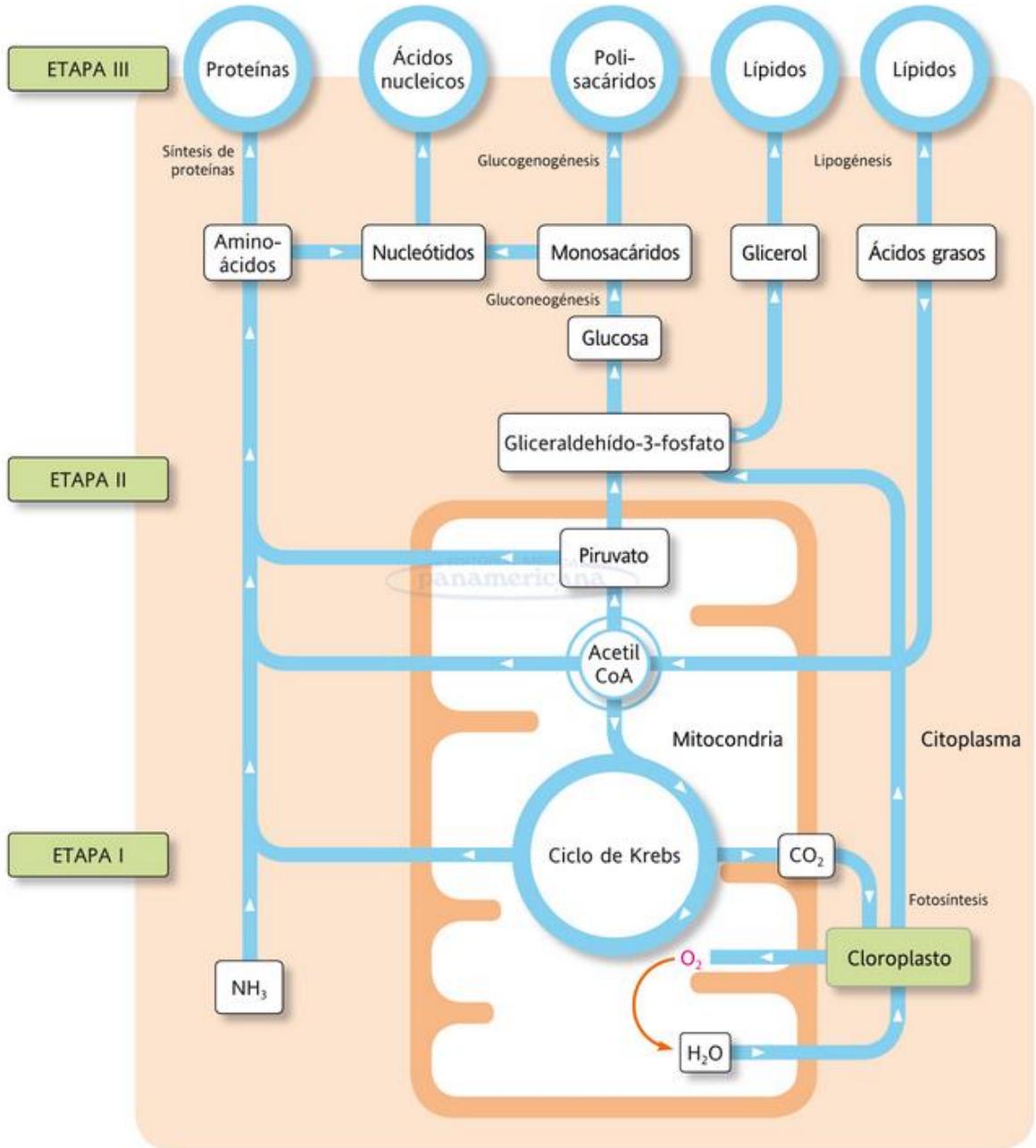
CONTINUACIÓN

Etapa III.

- Esta etapa comprende la biosíntesis de macromoléculas a partir de las moléculas sillares o precursoras obtenidas en la **Etapa II** del anabolismo o en la **Etapa I** del catabolismo.
- A partir de los aminoácidos se obtienen polipéptidos y proteínas a través de la biosíntesis de proteínas, y se generan polisacáridos como, por **ejemplo**: El glucógeno, a partir de la glucosa por la ruta de la glucogenogénesis.



Visión general del metabolismo.





CONTINUACIÓN

- El ciclo de Krebs es una ruta central anfibólica, es decir, que puede servir tanto para catabolismo como para el anabolismo.



ETAPAS DEL ANABOLISMO

- La **Etapa I** comienza síntesis de compuestos intermediarios, que en la **Etapa II** se transforman en monómeros que posteriormente en la **Etapa III** polimerizan obteniendo macromoléculas.



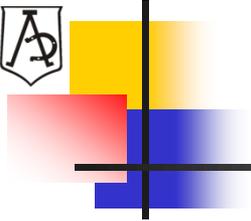
CONTROL DEL METABOLISMO

- El principio de la máxima eficacia preside todos los aspectos del metabolismo, sobre todo en el aspecto de minimizar los gastos energéticos.
- Esta máxima eficacia se consigue ejerciendo un control y una regulación precisa y constante.
- El ritmo metabólico se controla por las necesidades energéticas de la célula.**



CONTINUACIÓN

- Las células sólo consumen su combustible, los nutrientes, para proporcionar la energía necesaria con la que cubrir las actividades que se precisan en un instante determinado.



NIVELES DE REGULACIÓN Y CONTROL DEL METABOLISMO

- Los diferentes mecanismos que controlan la actividad de cualquier ruta metabólica, es decir, la regulación, puede ocurrir a diversos niveles:



CONTINUACIÓN

Primer nivel.

- Control de la cantidad de enzima que regulará la velocidad de reacción de cada una de las reacciones enzimáticas de la ruta.
- El control genético de la velocidad de síntesis de la enzima; y, por el otro lado, el control de la velocidad de degradación de la enzima.



CONTINUACIÓN

- Las enzimas que están siempre en cantidades casi constantes en una determinada célula reciben el nombre de **enzimas constitutivas**, mientras que aquellas que se sintetizan solamente en respuesta a la presencia de ciertos sustratos se llaman **enzimas inducibles**.



CONTINUACIÓN

Segundo nivel.

- Control de la actividad de la enzima.
- Este control puede llevarse a cabo por mecanismos comunes tales como las concentraciones intracelulares de sustratos o productos y del cofactor, el pH o la temperatura o bien puede ocurrir por mecanismos específicos:



CONTINUACIÓN

- La actividad puede regularse de forma muy sensible gracias a las enzimas reguladoras.
- Muchas enzimas resultan inhibidas por el producto final de la reacción, mientras que otras se estimulan o inhiben por algún metabolito o cofactor.
- También las enzimas pueden sufrir procesos de modificación covalente como respuesta de otras proteínas reguladoras.



CONTINUACIÓN

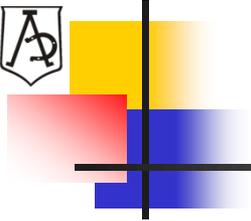
Tercer nivel.

- Compartimentación celular.
- La existencia de diferentes orgánulos dentro de una célula eucariota permite un control del metabolismo basado en la distribución espacial y en la existencia de barreras físicas (membranas), que controlan el trasiego y la disponibilidad de sustratos, cofactores y enzimas en cada momento y lugar.



CONTINUACIÓN

- El control de los procesos metabólicos, puede realizarse sobre la cantidad de enzima, sobre la actividad de la enzima y sobre la localización de la enzima.



CONTINUACIÓN

Recuadro 11-1. Isoenzimas. Lactato deshidrogenasa

Las isoenzimas son isoformas (variantes moleculares estrechamente relacionadas) de las enzimas. Normalmente las isoenzimas son enzimas que difieren entre sí ligeramente en su secuencia de aminoácidos, pero catalizan la misma reacción química.

La lactato deshidrogenasa (LDH, de 140 kDa) cataliza de forma reversible la transformación de piruvato en lactato, reacción típica de la fermentación homoláctica. Dicha enzima está formada por cuatro subunidades, cada una de unos 35 kDa. Se conocen dos tipos de subunidades: H y M, que presentan pequeñas diferencias en su secuencia de aminoácidos. Estas diferencias en la secuencia provocan que las subunidades H se inhiban por piruvato, mientras que las subunidades M no resultan inhibidas por el piruvato. Ambas subunidades pueden asociarse independientemente para formar tetrámeros, dando lugar a cinco isoenzimas (isoformas de la enzima), correspondientes a las cinco combinaciones posibles, cada una de las cuales se encuentra preferentemente en determinados tejidos.

- LDH-1 (H₄): principalmente en el corazón.
- LDH-2 (H₃M): principalmente en eritrocitos y cerebro.
- LDH-3 (H₂M₂): principalmente en leucocitos y cerebro.
- LDH-4 (H_M3): principalmente en el páncreas.
- LDH-5 (M₄): principalmente en el hígado y músculo esquelético.

La asociación de las subunidades para formar tetrámeros es aleatoria, por lo que la composición isoenzimática de un tejido está determinada esencialmente por el nivel de expresión de cada uno de los genes que codifican las subunidades H y M. Cada una de las isoenzimas, en función de la proporción de la subunidad H y M, presenta diferencias en su actuación, sobre todo en cuanto a la inhibición inducida por el piruvato. Así, la isoenzima LDH-1 es muy sensible a los niveles de piruvato mientras que la isoenzima LDH-5 es insensible. Esta diferencia provoca que, bajo las mismas condiciones, una de las formas pueda ser inactiva mientras que la otra sea muy activa, permitiendo de tal manera un control diferencial en función del tejido.

La LDH también es útil en el diagnóstico de diversas patologías, pues dicha enzima pasa a la sangre tras la destrucción de ciertos tejidos, bien sea por una causa traumática, infecciosa o neoplásica. De esta forma, su elevación en el suero es un *signo inespecífico* de organicidad de un proceso, es decir, de que un órgano o tejido ha sido lesionado. A pesar de la inespecificidad del signo, es de gran utilidad en diversas patologías, como por ejemplo para el diagnóstico de fallos cardíacos, donde el incremento de la LDH-1 se relaciona fácilmente con infartos.



CONTINUACIÓN

Cuarto nivel.

- Control hormonal.
- En organismos más complejos, normalmente pluricelulares, hay que resaltar un último nivel de regulación:



CONTINUACIÓN

- El que ejercen las hormonas, moléculas sintetizadas y secretadas por diferentes glándulas endocrinas, que actúan como mensajeros químicos.
- Estos compuestos, de distintas naturalezas, se trasladan desde su lugar de origen, por la sangre, hasta ciertos órganos o tejidos donde estimulan o inhiben de forma específica determinadas rutas metabólicas.



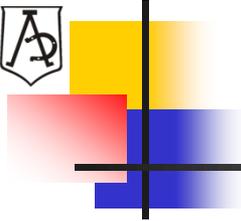
CONTINUACIÓN

- El mecanismo de regulación hormonal se produce por su actuación sobre la actividad de enzimas clave de dichas rutas, normalmente a través de una modificación covalente reversible, siendo la fosforilación desfosforilación el mecanismo más habitual.



CONTINUACIÓN

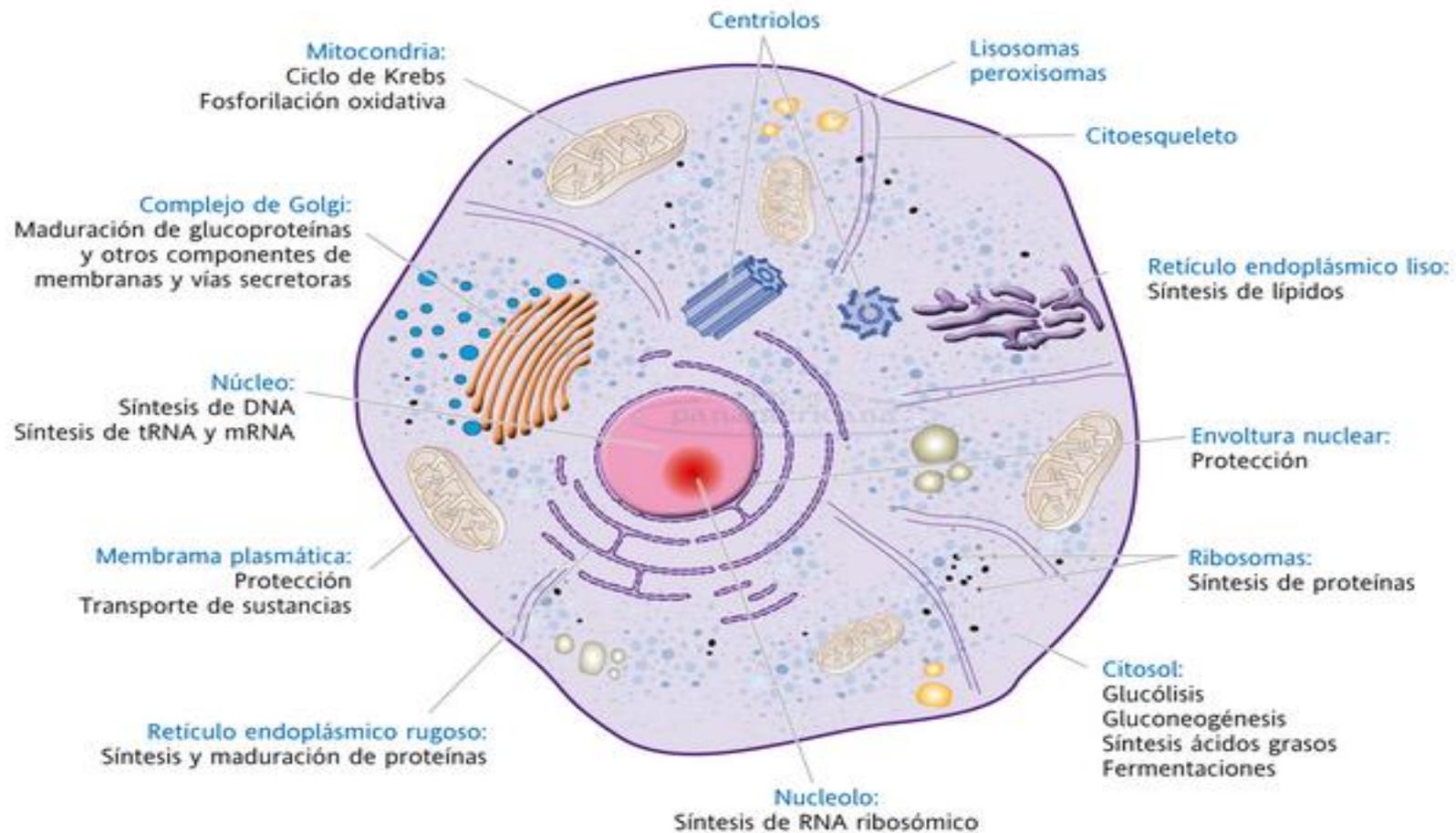
- El control de los procesos metabólicos puede realizarse sobre la cantidad de enzima, sobre la actividad de la enzima y sobre la localización de la misma.



LOCALIZACIÓN INTRACELULAR DEL METABOLISMO

- En las células eucariotas, la existencia de diferentes orgánulos y compartimentos intracelulares, permite la distribución especial de las diferentes rutas metabólicas, lo cual facilita el desarrollo de un control por compartimentación tal y como se ha comentado anteriormente.

LOCALIZACIÓN DE ALGUNAS DE LAS RUTAS METABÓLICAS EN UNA CÉLULA ARQUETÍPICA





CONTINUACIÓN

- En la figura anterior se representan los principales orgánulos de una célula eucariota arquetípica y se indican las principales funciones y rutas metabólicas que se originan en cada una de estos orgánulos o compartimentos.



CONTINUACIÓN

- En las células eucariotas, la existencia de diferentes compartimentos intracelulares (orgánulos) **permite la distribución especial de las rutas metabólicas entre dichos compartimentos, favoreciendo el control de los procesos metabólicos.**



CONTINUACIÓN

- Cabe destacar que en el citoplasma o citosol, es donde se origina la **glucólisis (ruta dedicada a la degradación de monosacáridos con la finalidad de obtener energía).**



CONTINUACIÓN

- La síntesis de ácidos grasos (ruta básica para la posterior síntesis de lípidos saponificables) o las fermentaciones (especialmente la fermentación homoláctica, ruta que, en el caso de los animales y el ser humano, son de utilidad para evitar el bloqueo de la ruta de la glucólisis).



CONTINUACIÓN

- También debe resaltarse la **mitocondria**, en cuya matriz se produce el ciclo de Krebs (ruta central del metabolismo, de gran importancia porque en ella confluyen las rutas metabólicas de las principales biomoléculas tales como los hidratos de carbono, los lípidos y los compuestos nitrogenados, principalmente aminoácidos)



CONTINUACIÓN

•En la membrana interna se produce la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa (rutas de suma importancia en la producción de energía a nivel celular, debido a que **permiten transformar la energía obtenida en las reacciones rédox y fijada en las moléculas de $\text{NADH} + \text{H}_+$ y FADH_2 en energía en forma de ATP, fácilmente utilizable por la célula** para todo tipo de reacciones y trabajos celulares, tales como la concentración muscular).



CONTINUACIÓN

- El conocimiento de la existencia y de la importancia de la separación en comportamientos celulares se ha obtenido gracias a trabajos de investigación que se realizan con distintas fracciones celulares.

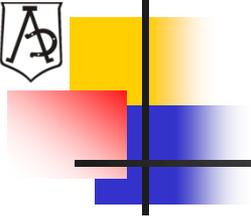


CONTINUACIÓN

Recuadro 11-2. Métodos de estudio de las rutas metabólicas

Cuando se estudia el metabolismo se hace necesario conocer los intermediarios metabólicos, las enzimas implicadas en la ruta y su regulación. Hay tres formas clásicas para estudiar el metabolismo:

- Aislamiento y caracterización de las enzimas y los intermediarios implicados en la ruta. Se utilizan principalmente técnicas de HPLC o proteómica a través de análisis bidimensionales en geles de electroforesis. También se trabaja con fracciones o subfracciones celulares, principalmente obtenidas con técnicas de ultracentrifugación.
- Uso de mutantes auxótrofos, es decir, mutantes que necesitan la presencia de un nutriente en el medio para sobrevivir. Su estudio permite determinar el orden en que se suceden los metabolitos de la ruta. También se emplean mutantes con deficiencias genéticas en alguna de las enzimas implicadas en la ruta, o enfermos con algún defecto genético, debido a que los fallos llevan a la acumulación de los intermediarios metabólicos.
- Uso de precursores isotópicamente marcados (los isótopos son elementos con el mismo número atómico pero con distinta masa atómica). Por ejemplo, los isótopos radiactivos son fácilmente detectables porque son inestables y emiten partículas subatómicas (^{32}P , ^{14}C y ^3H). La resonancia magnética nuclear (RMN) detecta isótopos específicos por las características de su espín nuclear (^1H , ^{13}C , ^{31}P). Esto permite realizar un rastreo y seguimiento de los intermediarios a través de una o varias rutas metabólicas.



FIN..