

BIOQUÍMICA

TEMA 4. RUTAS METABÓLICAS

D. Ph. Daniel Díaz Plascencia.

Contacto: dplascencia@uach.mx

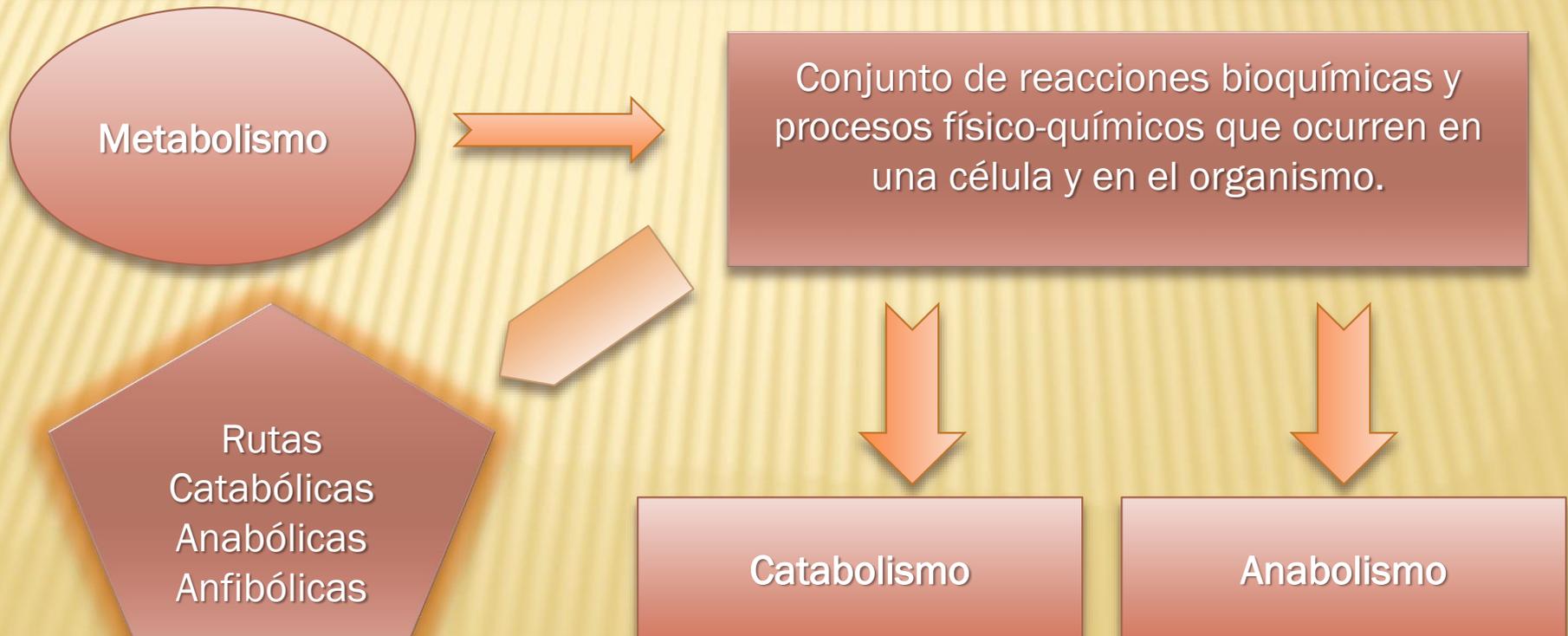
www.lebasmx.com

RUTAS METABÓLICAS

¿QUÉ ES UNA RUTA METABÓLICA?

Sucesión de reacciones químicas que conducen de un sustrato (donde actúa la enzima) inicial a uno o varios productos finales, a través de una serie de metabolitos intermediarios. Su conjunto da lugar al metabolismo.

Sustrato Aa → **Metabolito Bb** → **Metabolito Cc** → **Producto Dd**



DIFERENTES RUTAS

Catabólicas

- Rutas oxidantes; se libera energía y poder reductor y a la vez se sintetiza ATP.
- La glucólisis y la beta-oxidación.

Anabólicas

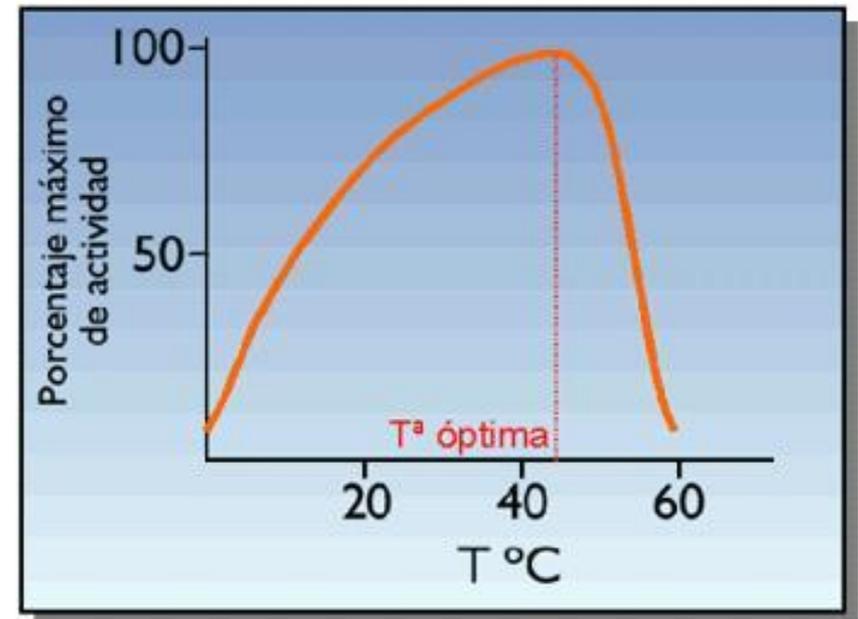
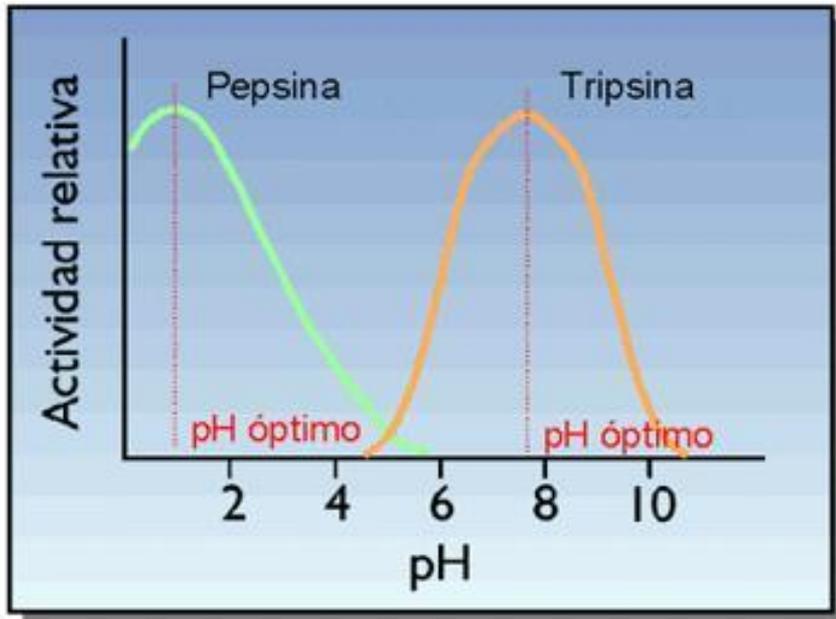
- Rutas reductoras en las que se consume energía (ATP) y poder reductor.
- Gluconeogénesis y el ciclo de Calvin.

Anfibólicas

- Rutas mixtas, catabólicas y anabólicas,
- Ciclo de Krebs, que genera energía y poder reductor, y precursores para la biosíntesis, ciclo de la urea.

Anabolismo y catabolismo son simultáneos y a veces sin límites precisos y requieren de enzimas para poderse llevar a cabo.

FACTORES QUE AFECTAN A LA VELOCIDAD DE REACCIÓN DE LAS RUTAS



Cada enzima actúa a un pH óptimo.

Los cambios de pH alteran la estructura terciaria y por tanto, la actividad de la enzima.

Cada enzima tiene una temperatura óptima para actuar.

Las variaciones de temperatura provocan cambios en la estructura terciaria o cuaternaria, alterando la actividad del enzima.

MUY IMPORTANTE: EL ATP

Adenosín Trifosfato (ATP)

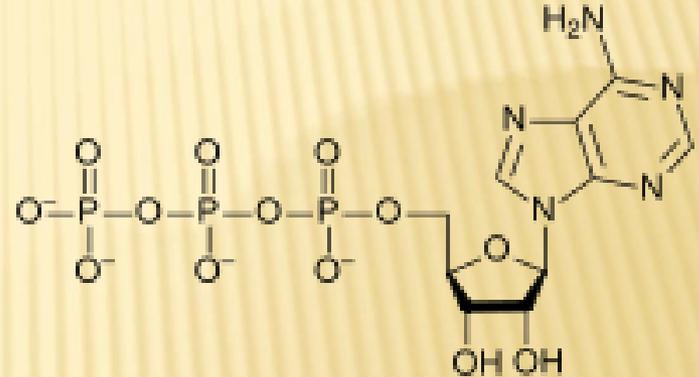
Molécula utilizada por todos los organismos vivos para proporcionar energía en las reacciones químicas.

Es uno de los cuatro monómeros utilizados en la síntesis de ARN celular.

Es una coenzima de transferencia de grupos fosfato que se enlaza de manera no-covalente a las enzimas quinasas (co-sustrato).

Las reservas de ATP en el organismo no exceden de unos pocos segundos de consumo.

El ATP se produce de forma continua, pero cualquier proceso que bloquee su producción provoca la muerte rápida.



Debido a la presencia de enlaces ricos en energía (fosfatos), esta molécula se utiliza en los seres vivos para proporcionar la energía que se consume en las reacciones químicas degradándose a ADP.

DE ATP A ADP: EL INTERCAMBIO DE ENERGÍA

Son moléculas transportadoras de energía.

La energía que se necesita para las reacciones endergónicas se obtiene de la hidrólisis del ATP.

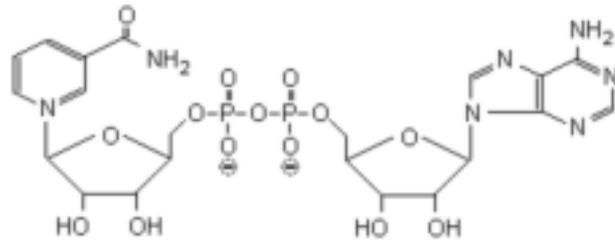


Además del ATP y el ADP también existen los nucleótidos de guanina GTP y GDP con función similar.

Cuando las reacciones son exergónicas, la energía se emplea en la formación de ATP.

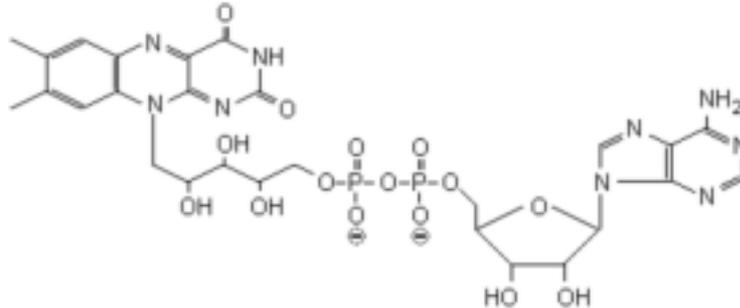
ALGUNAS MOLÉCULAS DEL METABOLISMO

Algunas moléculas implicadas en el metabolismo energético



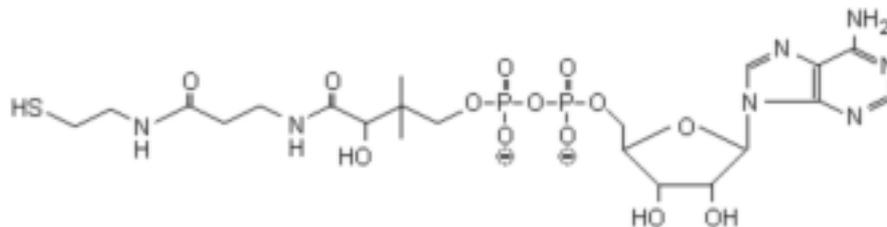
NAD

Nicotin-adenin-dinucleótido
Nucleótido transportador de H



FAD

Flavin-adenosin-dinucleótido
Nucleótido transportador de H



Coenzima A

Nucleótido transportador de grupos
acilo

Estas moléculas se utilizan reducir y oxidar sustancias químicas en las células.

CATABOLISMO

Parte destructiva del metabolismo.

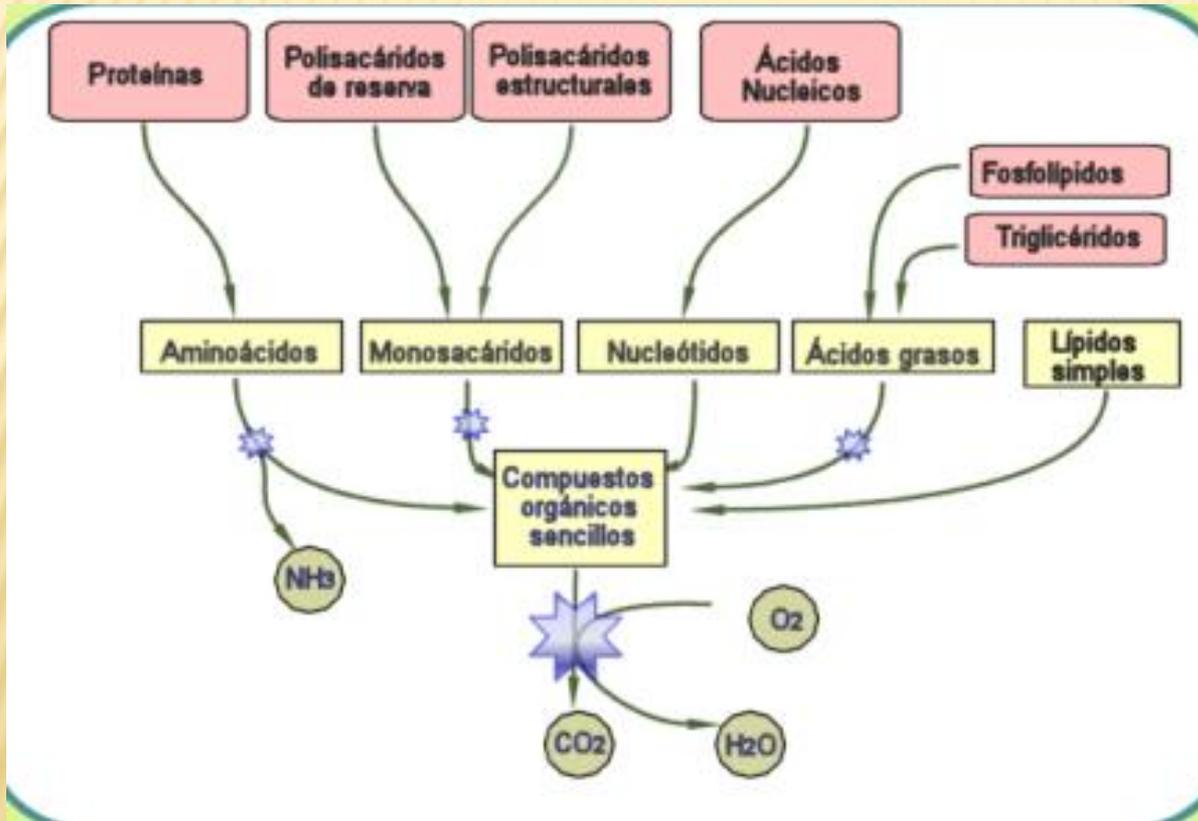
Forma moléculas sencillas a partir de moléculas más complejas.

Catabolismo

Cuando se destruyen macromoléculas se obtiene energía.

Pueden producir energía en forma de ATP.

ESQUEMA GENERAL CATABOLISMO



Glucólisis

Fermentación

Respiración

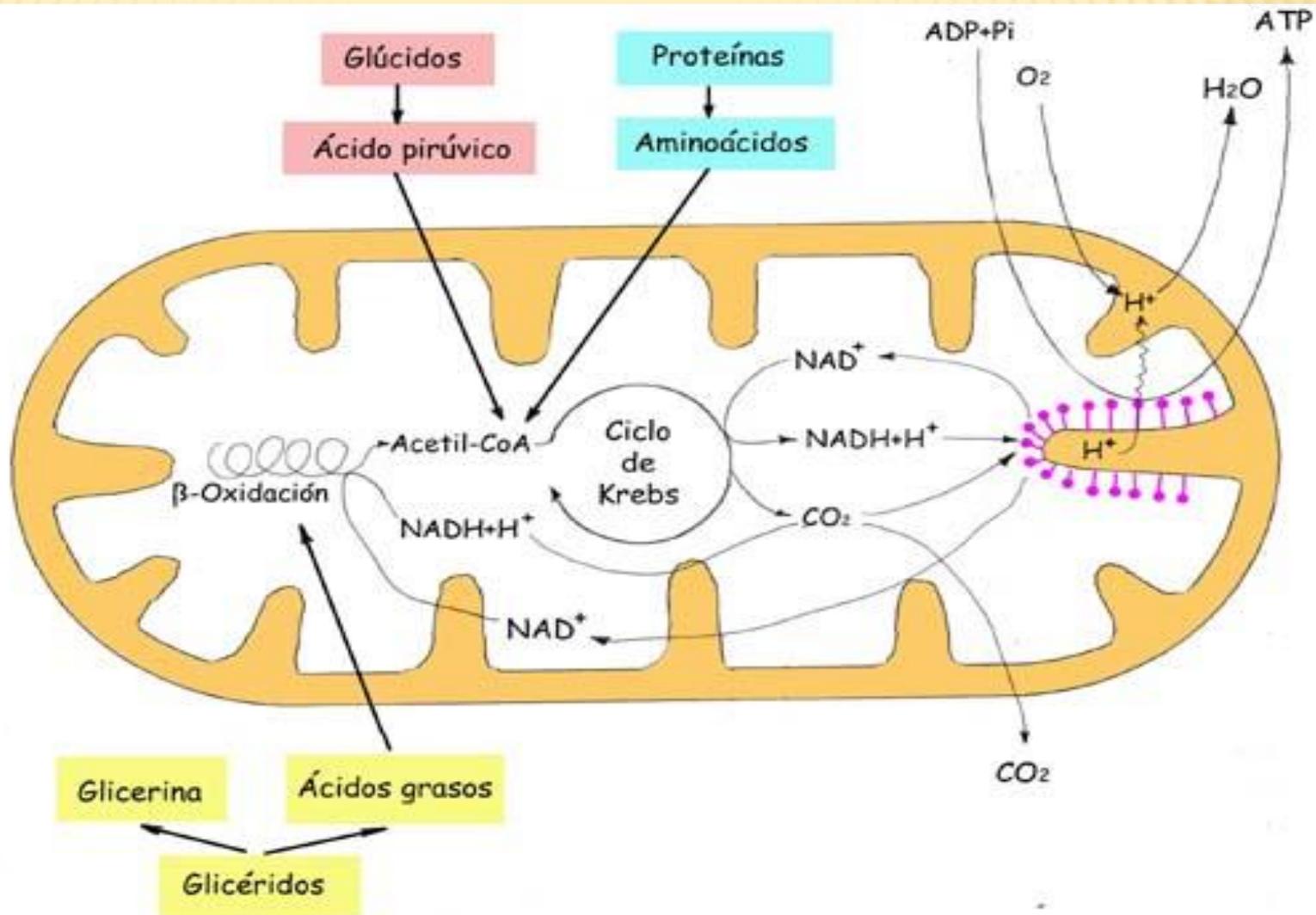
Ciclo de los ácidos
tricarboxílicos

Catabolismo de Lípidos

Catabolismo de protidos

Catabolismo de
aminoácidos

CATABOLISMO



GLUCOLISIS

Proceso catabólico que parte de la Glucosa-6-Fosfato (G6P) y finaliza en el Piruvato.
El piruvato pasará al Ciclo de Krebs, como parte de la respiración aeróbica.

G6P puede obtenerse fosfatando glucógeno o almidón con ATP.

En puntos clave hay enzimas alostéricas.

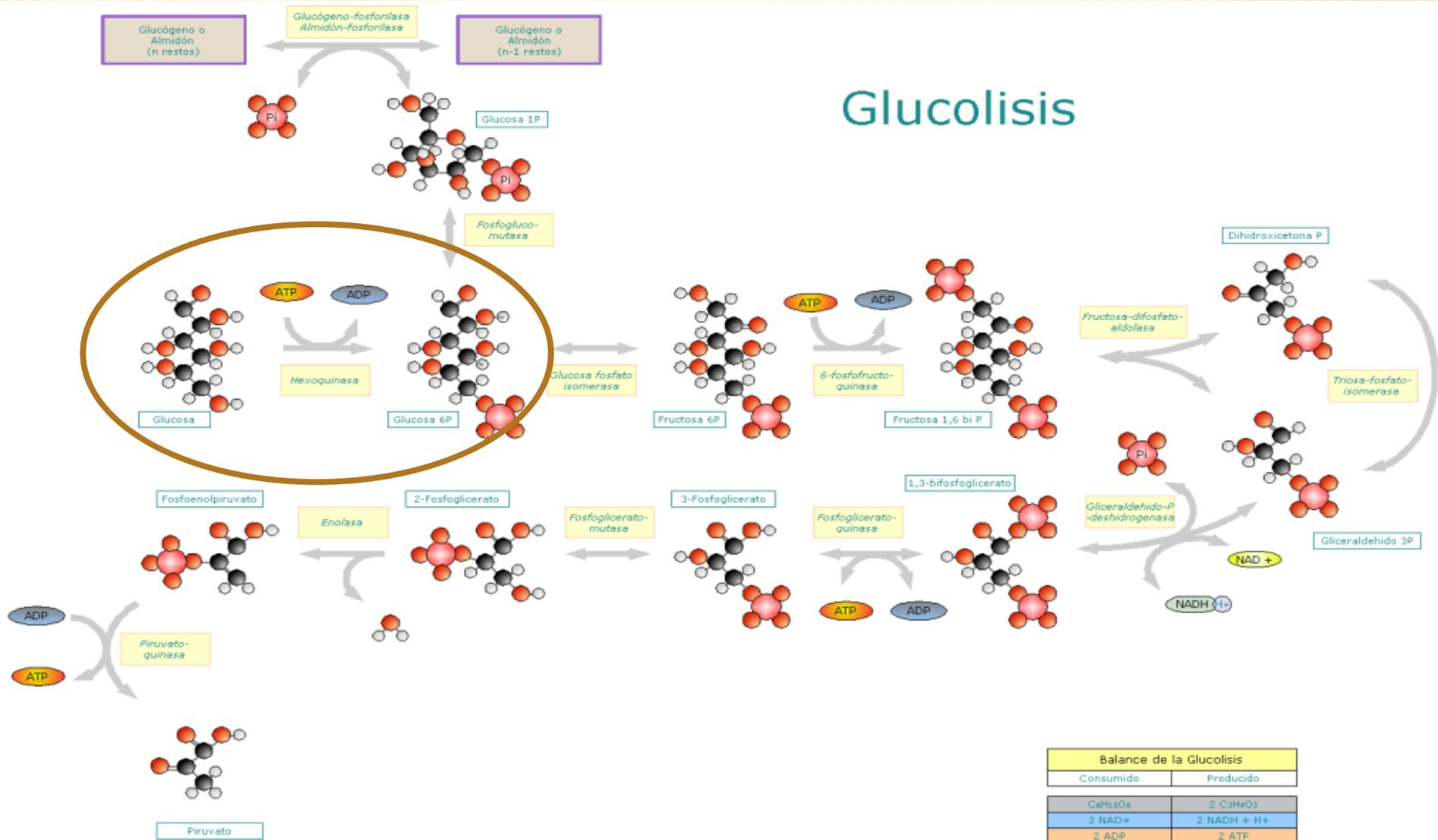
Consumo 6 moléculas de ATP

En su fase inicial de *activación* que consume energía en forma de ATP.
Va de la G6P al GAP (Glucosa fosfatada).

La siguiente fase es de rendimiento energético.
De GAP -> piruvato

El piruvato es el inicio de varias rutas anabólicas

DIAGRAMA GLUCÓLISIS



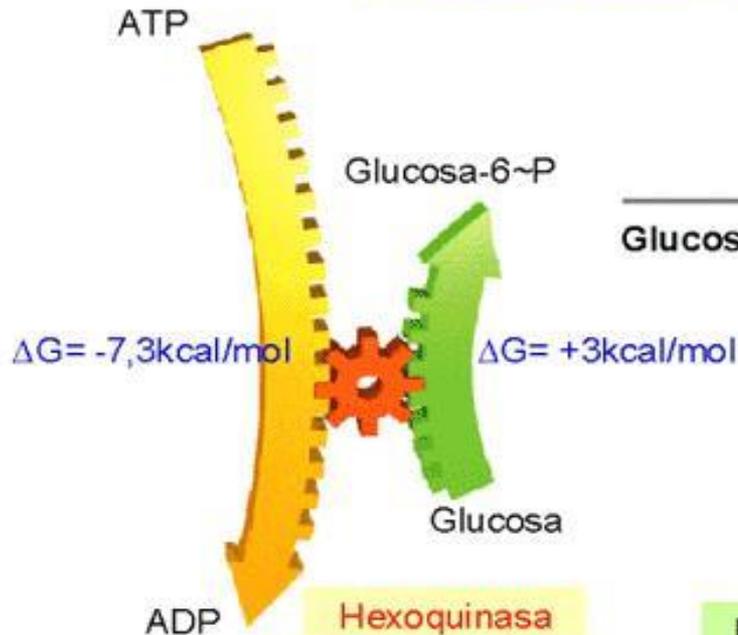
Glucolisis

Balance de la Glucolisis	
Consumido	Producido
$C_6H_{12}O_6$	2 $C_2H_4O_3$
2 NAD^+	2 $NADH + H^+$
2 ADP	2 ATP
2 P_i	2 H_2O

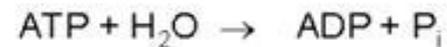
¿CÓMO SUCEDE TERMODINÁMICAMENTE?

La energía desprendida en una reacción exérgica, puede aprovecharse para que se produzcan reacciones energéticamente desfavorables.

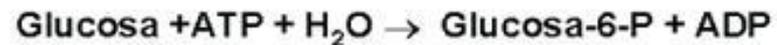
FOSFORILACIÓN DE LA GLUCOSA MEDIANTE ATP



$$\Delta G = +3 \text{ kcal/mol}$$



$$\Delta G = -7,3 \text{ kcal/mol}$$



$$\Delta G = -4,3 \text{ kcal/mol}$$

La hidrólisis del ATP (proceso exérgico) se **acopla** a la fosforilación de la glucosa (proceso endérgico).

El proceso global es favorable energéticamente.

RESPIRACIÓN

Conjunto de reacciones bioquímicas que ocurre en la mayoría de las células, en las que el ácido pirúvico producido por la glucólisis se desdobra a dióxido de carbono y agua y se producen hasta 38 moléculas de ATP.

Es un proceso básico dentro de la nutrición celular.

En las células eucariotas la respiración se realiza en las mitocondrias y ocurre en tres etapas

Oxidación del ácido pirúvico.

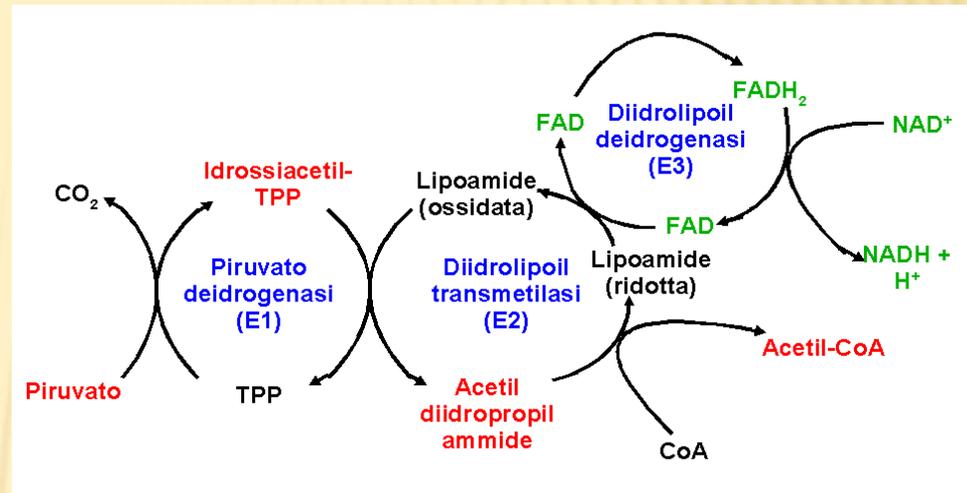
Ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs)

Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa del ADP a ATP.

OXIDACIÓN DEL ÁCIDO PIRÚVICO

Es el lazo entre la glucólisis y el ciclo de Krebs.

Es un complejo de reacciones catalizado por el piruvato deshidrogenasa localizado en la matriz mitocondrial.

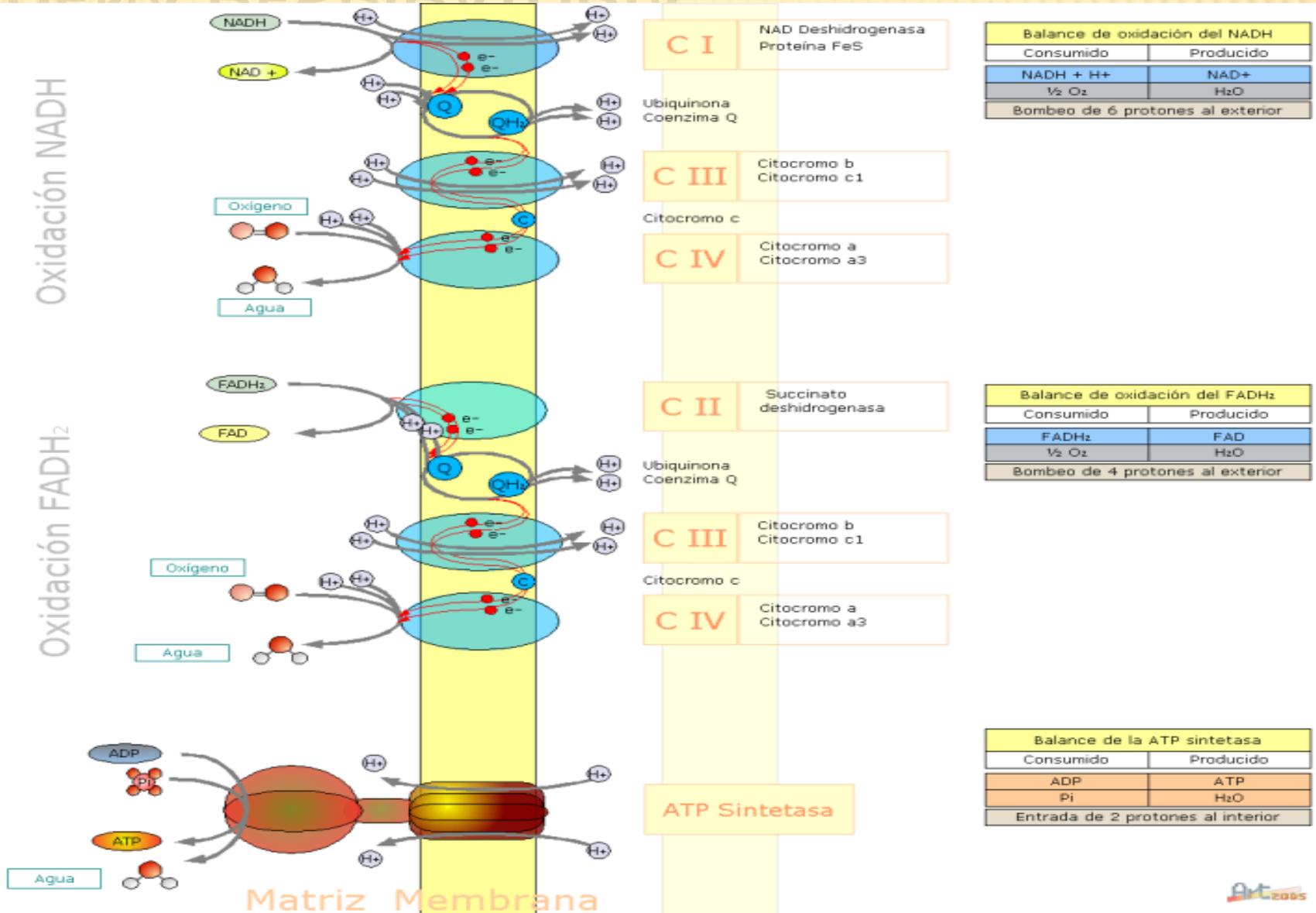


El piruvato se difunde hasta la matriz de la mitocondria, cruzando ambas membranas.

Cada ácido pirúvico reacciona con la coenzima A, desdoblándose en CO_2 y un grupo acetilo de dos carbonos que se une inmediatamente a la coenzima A formando acetil coenzima A que entrará al ciclo de Krebs.

CADENA RESPIRATORIA

Cadena Respiratoria



Oxidación NADH

Oxidación FADH₂

Obtención de ATP

Matriz Membrana

C I NAD Deshidrogenasa
Proteína FeS

Ubiquinona
Coenzima Q

C III Citocromo b
Citocromo c1

Citocromo c

C IV Citocromo a
Citocromo a3

C II Succinato
deshidrogenasa

Ubiquinona
Coenzima Q

C III Citocromo b
Citocromo c1

Citocromo c

C IV Citocromo a
Citocromo a3

ATP Sintetasa

Balance de oxidación del NADH	
Consumido	Producido
NADH + H ⁺	NAD ⁺
1/2 O ₂	H ₂ O
Bombeo de 6 protones al exterior	

Balance de oxidación del FADH ₂	
Consumido	Producido
FADH ₂	FAD
1/2 O ₂	H ₂ O
Bombeo de 4 protones al exterior	

Balance de la ATP sintetasa	
Consumido	Producido
ADP Pi	ATP H ₂ O
Entrada de 2 protones al interior	

GLUCOLISIS Y ACIDO LÁCTICO

Hay una utilización de la glucosa que se encuentra en el citoplasma de la célula muscular, bien libre o almacenada en forma de glucógeno.



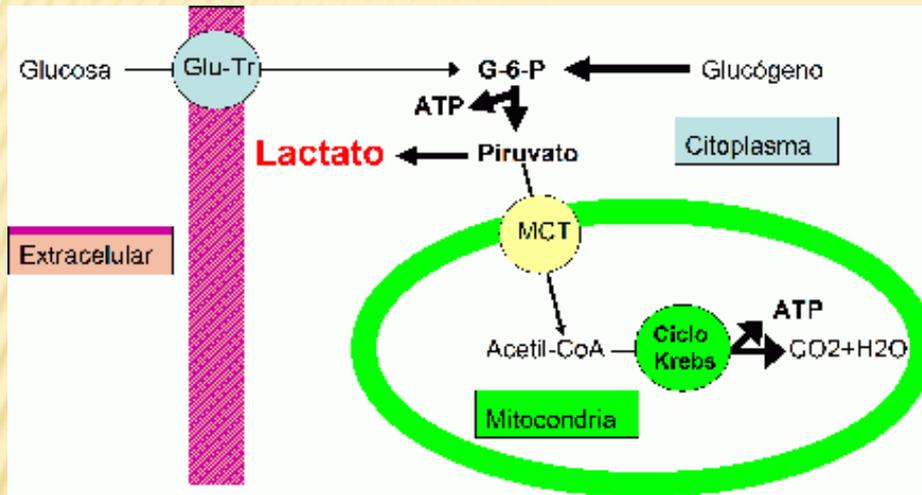
No hay una utilización del oxígeno en esta serie de reacciones químicas, en las que partiendo de la glucosa se llegan a formar 2 moléculas de ácido pirúvico y energía (ATP).



Cuando las necesidades energéticas son bajas, se produce una continuidad entre los procesos anaeróbico láctico y aeróbico, de forma que la mayor parte del ácido pirúvico que se produce entra en la vía aeróbica.

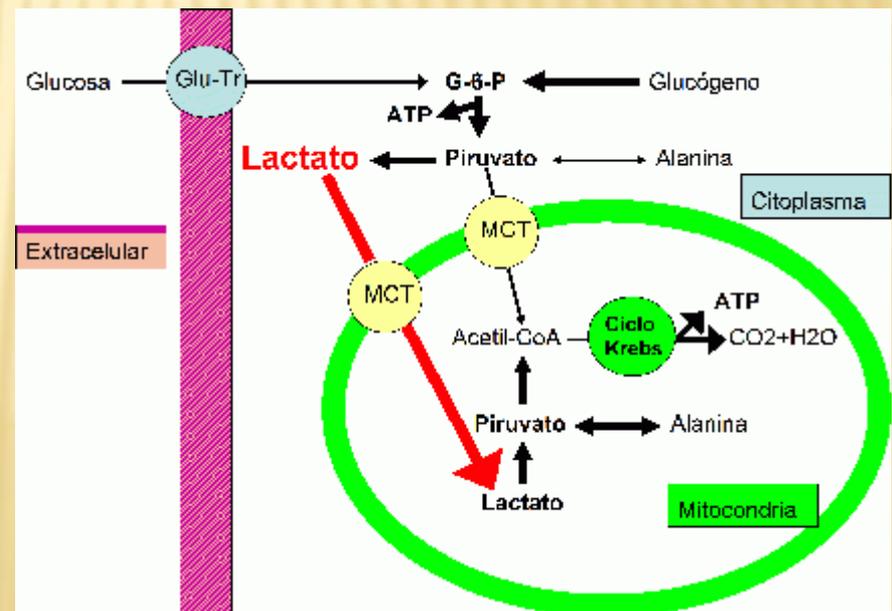
La capacidad de metabolizar moléculas de glucosa a ácido pirúvico es mucho mayor que la capacidad de metabolizar ácido pirúvico a través del metabolismo aeróbico que tiene lugar en el interior de la mitocondria (ciclo de Krebs).

GLUCOLISIS Y ÁCIDO LÁCTICO



Cuando la necesidad de obtener energía para la contracción muscular es elevada aumenta de forma importante la utilización de la glucosa por la vía anaeróbica y hay un aumento significativo en la formación de ácido pirúvico.

Como consecuencia de ello hay una sobreproducción de ácido pirúvico y este exceso de ácido pirúvico es convertido en ácido láctico.



ÁCIDO LÁCTICO A NIVEL INTRACELULAR

Neutralización

- El ácido láctico es neutralizado, principalmente debido al bicarbonato, al fosfato y a las proteínas intramusculares.

Energía
aeróbica

- Parece que puede haber una entrada de Lactato en la mitocondria y de esta forma ser un combustible de la cadena respiratoria.

Bloqueo de la
glucólisis

- Cuando disminuye el pH intracelular (debido al aumento de ácido láctico), hay un bloqueo enzimático, principalmente de la fosfofructoquinasa, con lo que la glucólisis anaeróbica deja de tener lugar.

ÁCIDO LÁCTICO A NIVEL EXTRACELULAR

El exceso de ácido láctico que se va generando en la célula muscular y que no puede ser neutralizado, sale al espacio extracelular gracias a la actuación del transportador MCT1.

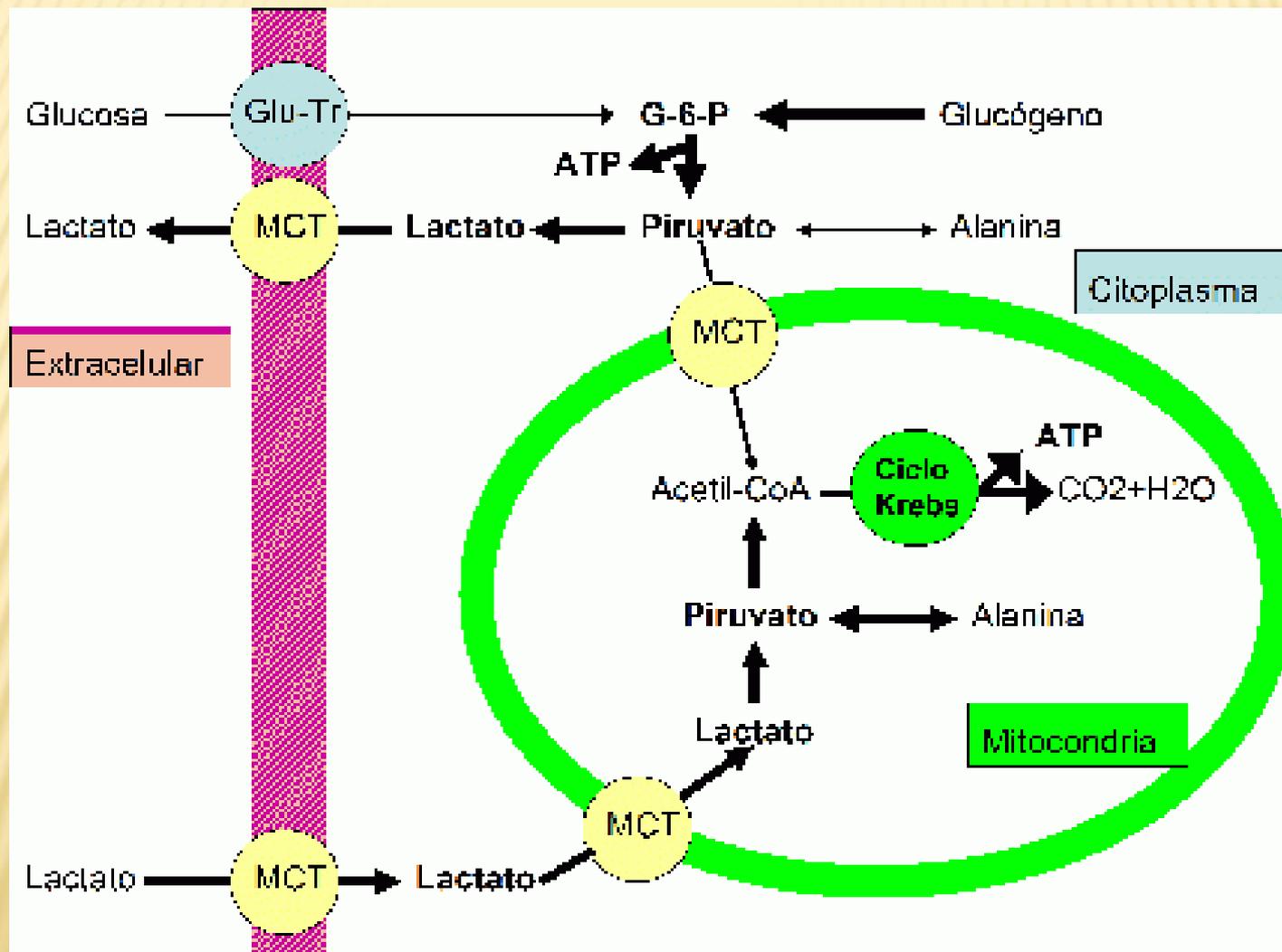
El ácido láctico es reducido a lactato y sale al espacio intersticial.

El ácido láctico es producido por las fibras musculares que se activan al alcanzar altas intensidades de trabajo, por lo que fibras oxidativas que forman parte del músculo metabolizan parte del lactato producido.

El lactato a través del espacio intersticial alcanza la sangre, siendo de esta forma distribuido de forma rápida a todo el organismo.

Lactato circulante en la sangre, es captado por diferentes células -principalmente musculares-, que son capaces de convertirlo en piruvato y de esta forma entra en el ciclo de Krebs para convertirse en una fuente de energía aeróbica.

ESQUEMA ÁCIDO LÁCTICO



GLUCOGENÓLISIS

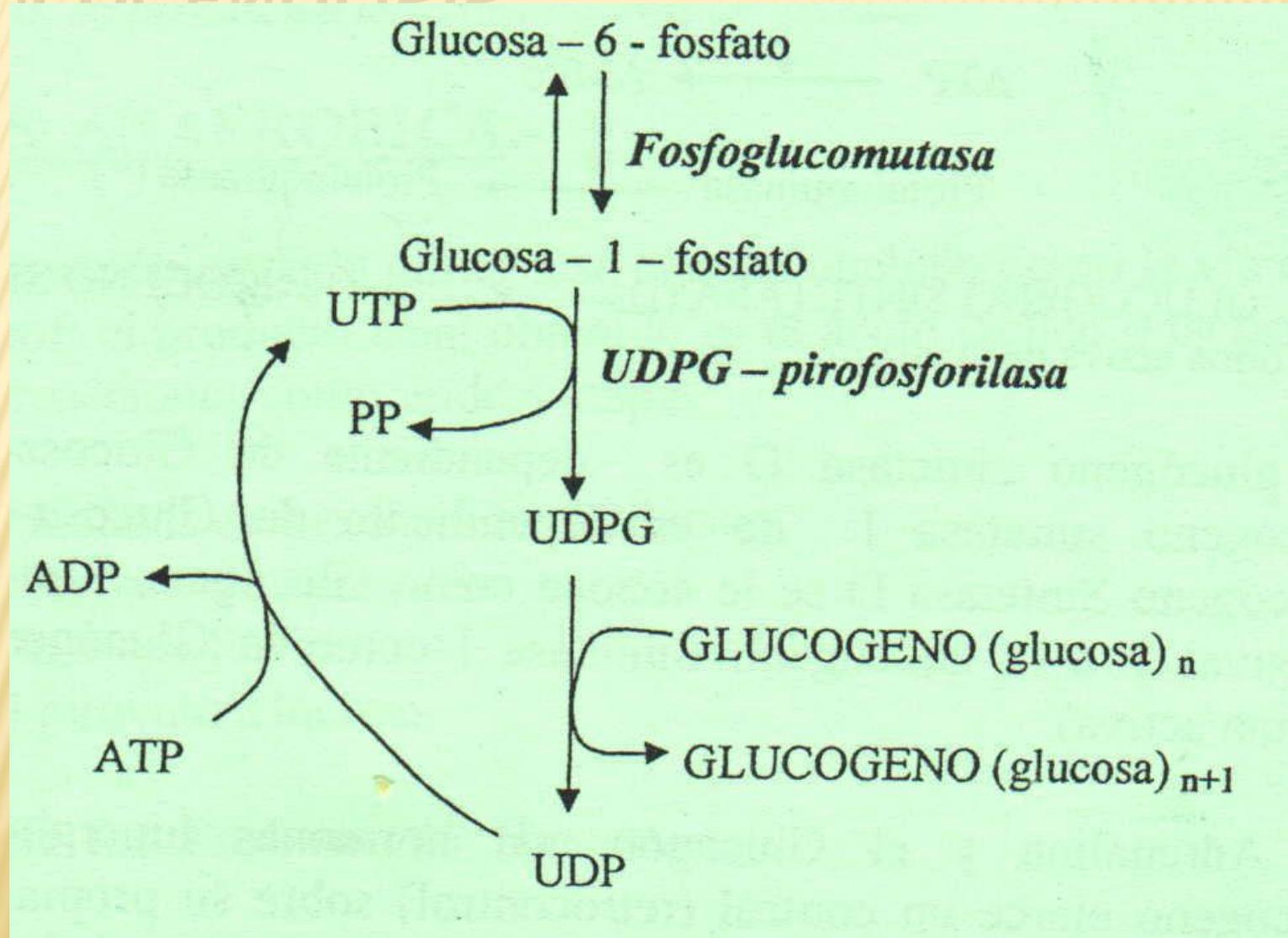
Glucogenólisis

Proceso catabólico llevado a cabo en el citosol que consiste en la remoción de un monómero de glucosa de un glucógeno mediante fosforólisis para producir glucosa 1 fosfato, que después se convertirá en glucosa 6 fosfato.

Es antagónica de la glucogénesis, estimulada por el glucagón en el hígado, epinefrina y adrenalina en el músculo e inhibida por la insulina.

Requiere un grupo específico de enzimas citosolíticas: la glucógeno fosforilasa que segmenta secuencialmente los enlaces glucosídicos, la enzima desramificadora, que hidroliza los enlaces 1,6 del glucógeno.

GLUCOGENÓLISIS



B-OXIDACIÓN

β -oxidación

Proceso catabólico de los ácidos grasos en el cual sufren remoción mediante la oxidación de un par de átomos de carbono sucesivamente en cada ciclo del proceso, hasta que el ácido graso se descomponga por completo en forma de moléculas acil-CoA, oxidados en la mitocondria para formar ATP.

Cada paso comporta cuatro reacciones:

Oxidación por FAD

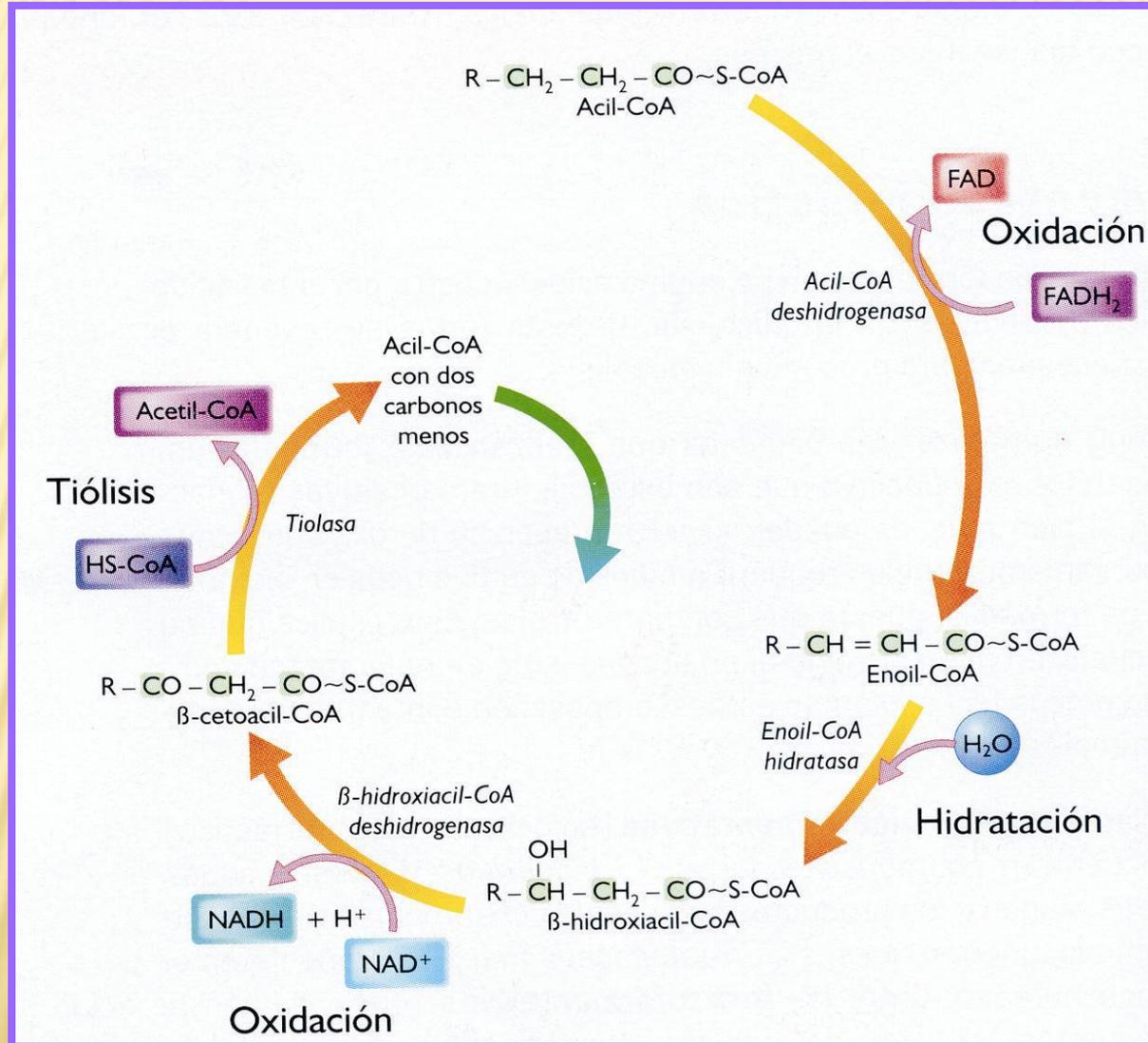
Hidratación

Oxidación por NAD⁺

Tiólisis

La ruta es cíclica, cada paso termina con la formación de una acil-CoA acortada en dos carbonos.

B-OXIDACIÓN



REACCIONES DE LA B-OXIDACIÓN

Reacción 1: Deshidrogenación inicial.

- ✓ Reacción catalizada por una acil-CoA deshidrogenasa.
- ✓ Reacción ligada a la formación de FAD.
- ✓ Formación de enoil CoA y un doble enlace entre los carbonos 2 y 3

Reacciones 2: Hidratación.

- ✓ Hidratación del doble enlace en una reacción catalizada por la enoil CoA hidratasa.
- ✓ Se genera la formación de β -hidroxiacil CoA.

REACCIONES DE LA B-OXIDACIÓN

Reacción 3: Deshidrogenación.

- ✓ Reacción catalizada por 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa.
- ✓ Convierte el grupo hidroxilo del carbono 3 en un grupo ceto.
- ✓ Generación de NADH y cetoacil-CoA

Reacciones 4: Escisión o Tiólisis.

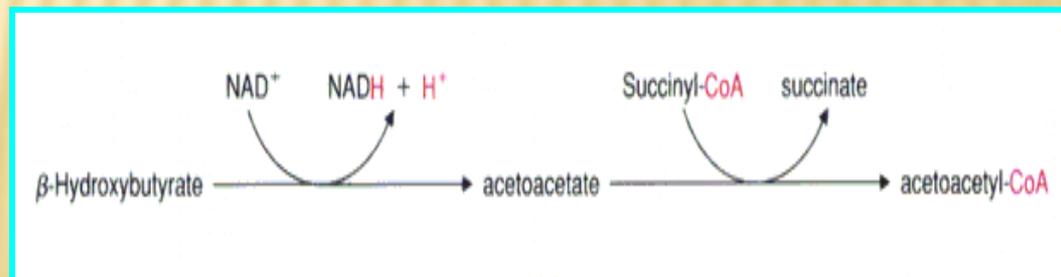
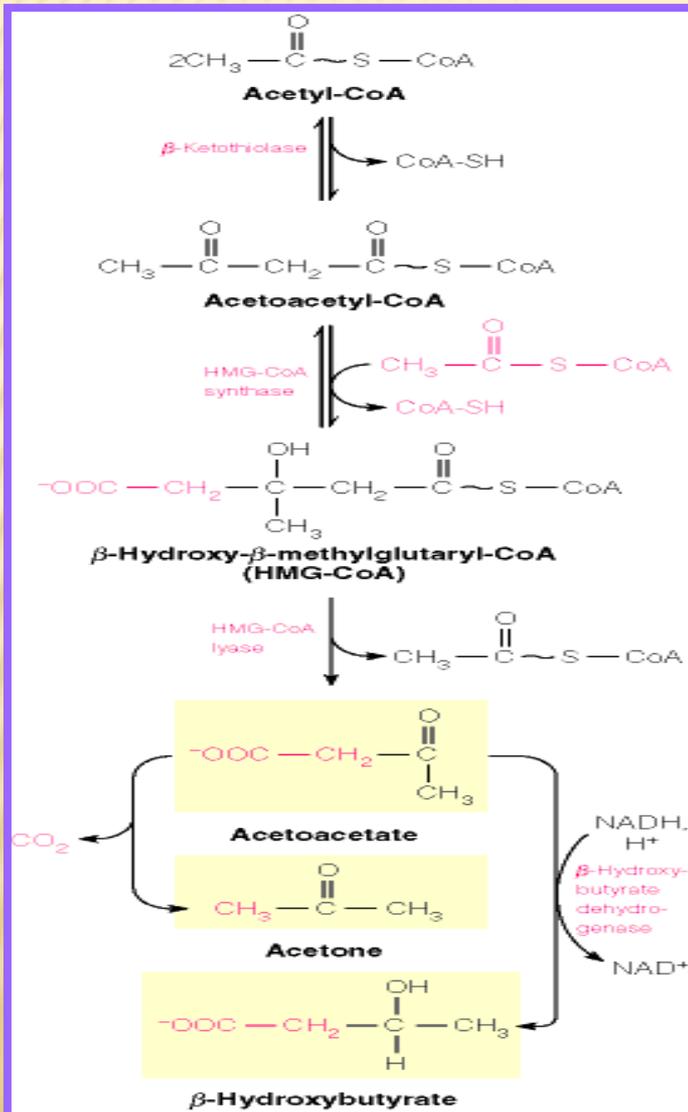
- ✓ Escisión del cetoacil CoA en una reacción catalizada por la tiolasa.
- ✓ Formación de acetil- CoA y acil -CoA, acortado este último en dos átomos de carbono.

TABLA RESUMEN REACCIONES B-OXIDACIÓN

Descripción	Reacción	Enzima	Producto final
<p>Oxidación por FAD</p> <p>El primer paso es la oxidación del ácido graso por la acil-CoA deshidrogenasa. La enzima cataliza la formación de un doble enlace entre C-2 (carbono α) y C-3 (carbono β).</p>	<p style="text-align: center;">Acyl-CoA $\xrightarrow[\text{Acyl-CoA-Dehydrogenase}]{\text{FAD} \rightarrow \text{FADH}_2}$ trans-Δ^2-Enoyl-CoA</p>	acil-CoA deshidrogenasa	trans- Δ^2 -enoi-CoA
<p>Hidratación</p> <p>El siguiente paso es la hidratación del enlace entre C-2 y C-3. Esta reacción es estereoespecífica, formando solo el isómero L.</p>	<p style="text-align: center;">trans-Δ^2-Enoyl-CoA $\xrightleftharpoons[\text{Enoyl-CoA-Hydratase}]{+\text{H}_2\text{O} / -\text{H}_2\text{O}}$ L-3-Hydroxyacyl-CoA</p>	enoi CoA hidratasa	L-3-hidroxiacil CoA
<p>Oxidación por NAD⁺</p> <p>El tercer paso es la oxidación del L-3-hidroxiacil CoA por el NAD⁺, lo que convierte el grupo hidroxilo (-OH) en un grupo cetona (=O).</p>	<p style="text-align: center;">L-3-Hydroxyacyl-CoA $\xrightarrow[\text{Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase}]{\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+}$ 3-Ketoacyl-CoA</p>	L-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa	3-cetoacil CoA
<p>Tiólisis</p> <p>El paso final es la separación del 3-cetoacil CoA por el grupo tiol de otra molécula de CoA. El tiol es insertado entre C-2 y C-3.</p>	<p style="text-align: center;">3-Ketoacyl-CoA $\xrightarrow[\text{Thiolase}]{+\text{CoA-SH}}$ Acyl-CoA + Acetyl-CoA</p>	β-cetotiolasa	Una molécula de acetil CoA y una de acil CoA con dos carbonos menos

CETOGENÉISIS

- ✓ Es el proceso metabólico por el cual se forman en el hígado los cuerpos cetónicos (acetoacetato, acetona y betahidroxibutirato) por la oxidación (β -oxidación) metabólica de los ácidos grasos.
- ✓ Se estimula esta ruta cuando se produce una mala utilización deficitaria de los hidratos de carbono.
- ✓ La cetogénesis se produce fundamentalmente en el hígado, debido a las elevadas concentraciones de HMG-CoA sintasa en tejido.
- ✓ Los cuerpos cetónicos se transportan desde el hígado a los tejidos, donde el cetoacetato y el β -hidroxibutirato pueden reconvertirse de nuevo en acetyl-CoA para la generación de energía.



ANABOLISMO

Parte constructiva del metabolismo.

Se forman moléculas complejas a partir de moléculas más sencillas.

Anabolismo

Requiere aporte de energía en forma de ATP generado del catabolismo.

Biosíntesis enzimática de los componentes moleculares de las células.

ESQUEMA GENERAL ANABOLISMO

Fotosíntesis (plantas)

Quimiosíntesis

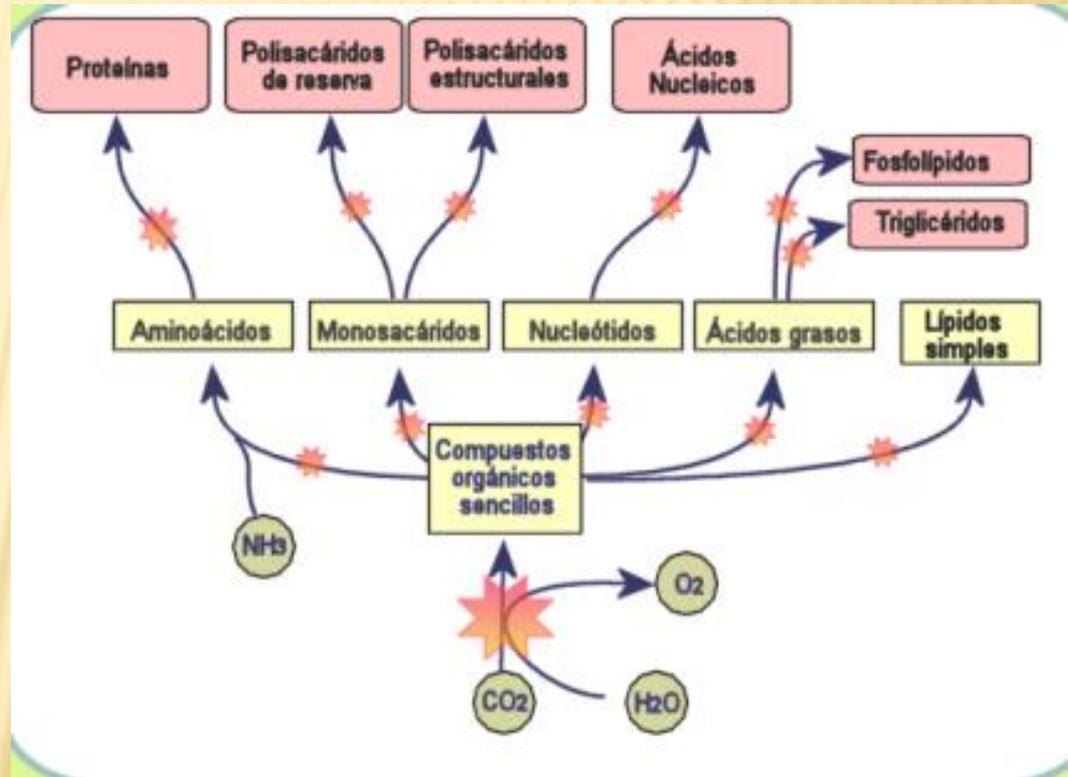
Síntesis de aminoácidos

Síntesis de glúcidos

Síntesis de lípidos

Síntesis de nucleóticos

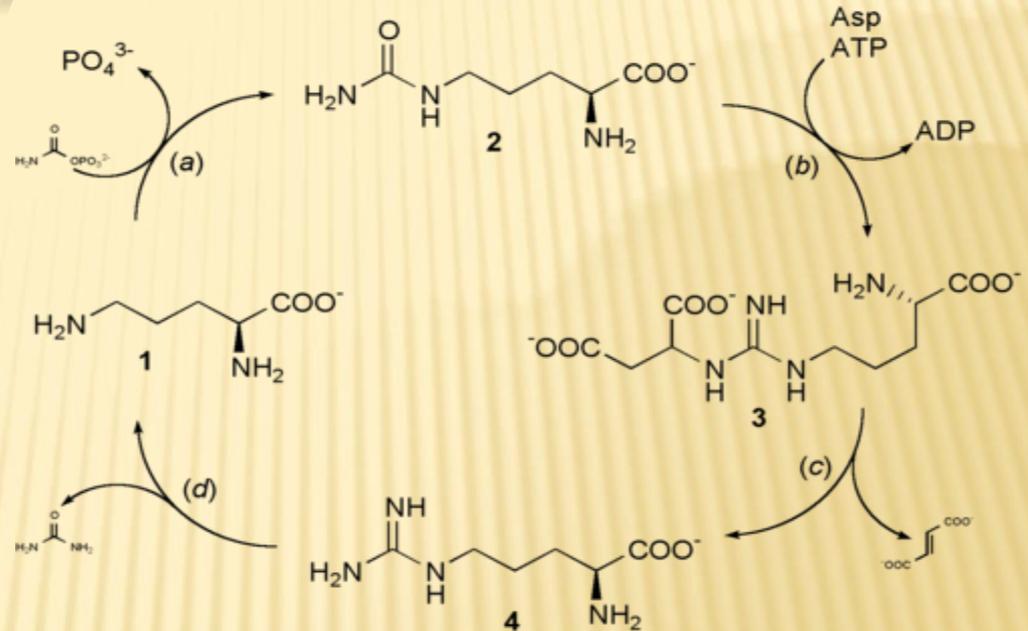
Gluconeogénesis



CICLO DE LA UREA

Corresponde a la vía metabólica usada para eliminar los desechos nitrogenados del organismo.

Los diversos compuestos pueden entrar por casi cualquier parte del ciclo, y el producto final de desecho es la urea.



La mayoría del ciclo de la urea es citosólico, pero la ornitina transcarboxilasa es intramitocondrial.

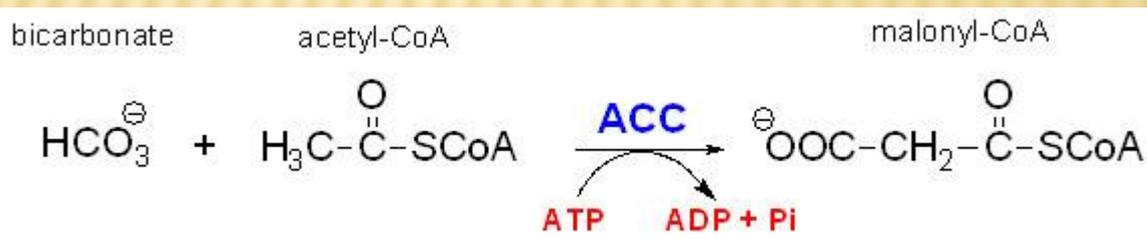
En el ciclo principal, el nitrógeno entra por medio del amonio (NH_4) y mediante la Carbamil-P sintetasa forma Carboamil-P NH_3 .

Este compuesto se une a la ornitina y mediante la *ornitina trans carboxilasa* forma Citrulina, luego argininasuccinato al unirse un aspartato (via la *argininasuccinato sintetasa*). Este último compuesto se descompone en fumarato y arginina. Esta se degrada en Urea, la cual se elimina a los riñones y en ornitina, para reiniciar el ciclo.

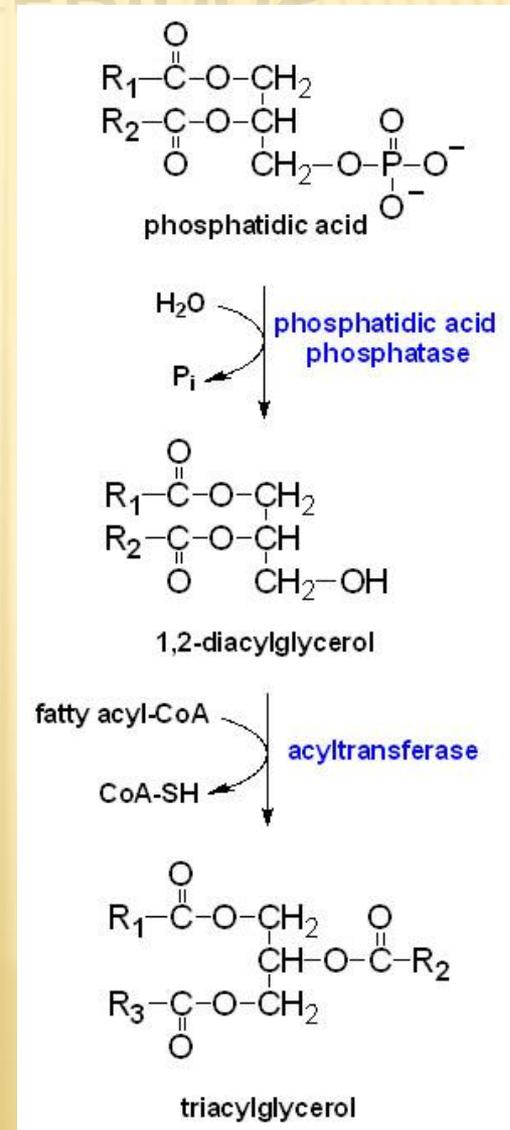
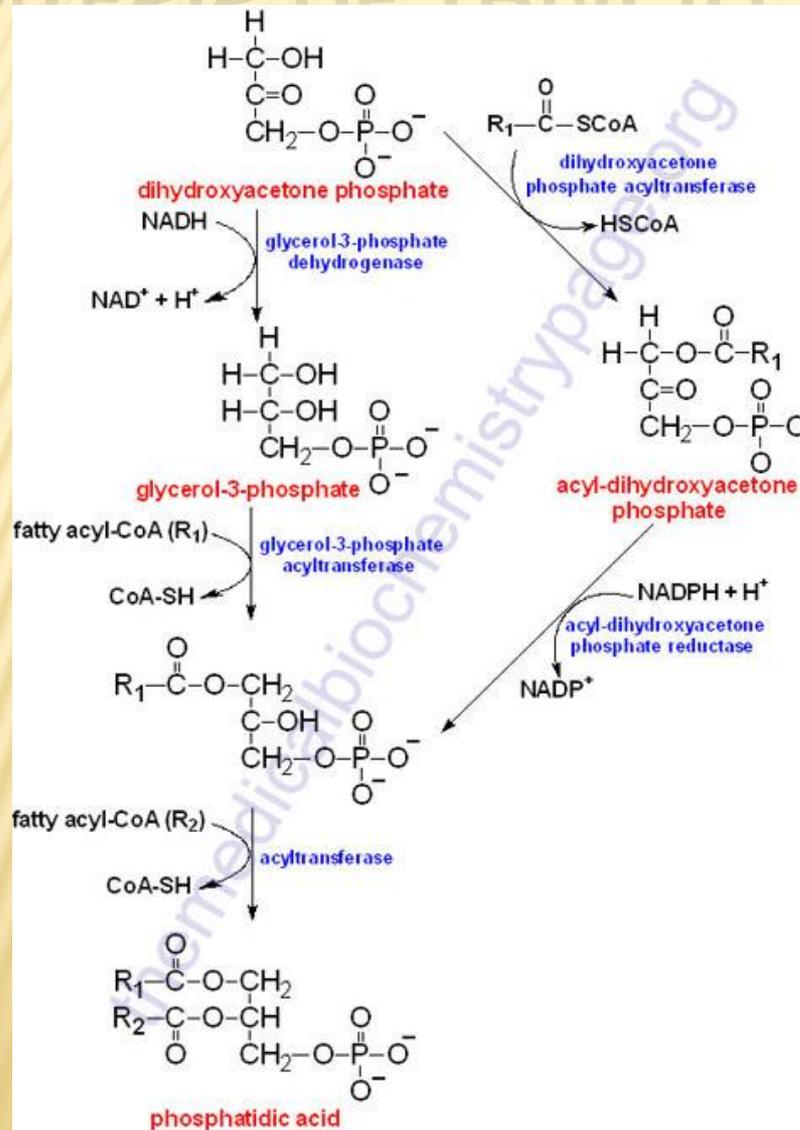
SÍNTESIS DE LÍPIDOS

La vía de síntesis de los ácidos grasos ocurre en el citoplasma, mientras que su oxidación sucede en la mitocondria. La síntesis de las grasas involucra la oxidación de NADPH.

La acetil-CoA en la síntesis de la grasa esta temporalmente unida al complejo enzimático como malonil-CoA. La enzima que cataliza esta reacción, la acetil.CoA carboxilasa (ACC), es el sitio más importante de la regulación de la síntesis de ácidos grasos. Como otras enzimas que transfieren CO_2 a sustratos, la ACC requiere como co-factor a la biotina.



SÍNTESIS DE TRIACILGLICÉRIDOS



GLUCONEOGÉNESIS

En los organismos es imprescindible asegurar los niveles adecuados de glucosa.



Es fundamental la Gluconeogénesis porque sintetiza glucosa a partir de: ácido láctico, aminoácidos o algún metabolito del ciclo de Krebs.



Ocurre en el hígado y en parte en el riñón

No es exactamente inversa a la glucólisis. Algunas enzimas son glucolíticas y gluconeogénicas pero la Gluconeogénesis posee enzimas específicas.

ENZIMAS GLUCONEOGENICAS

Fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa (PEP-CK).

- En condiciones de ayuno los niveles de esta enzima aumentan y disminuye en estados ricos en glúcidos.

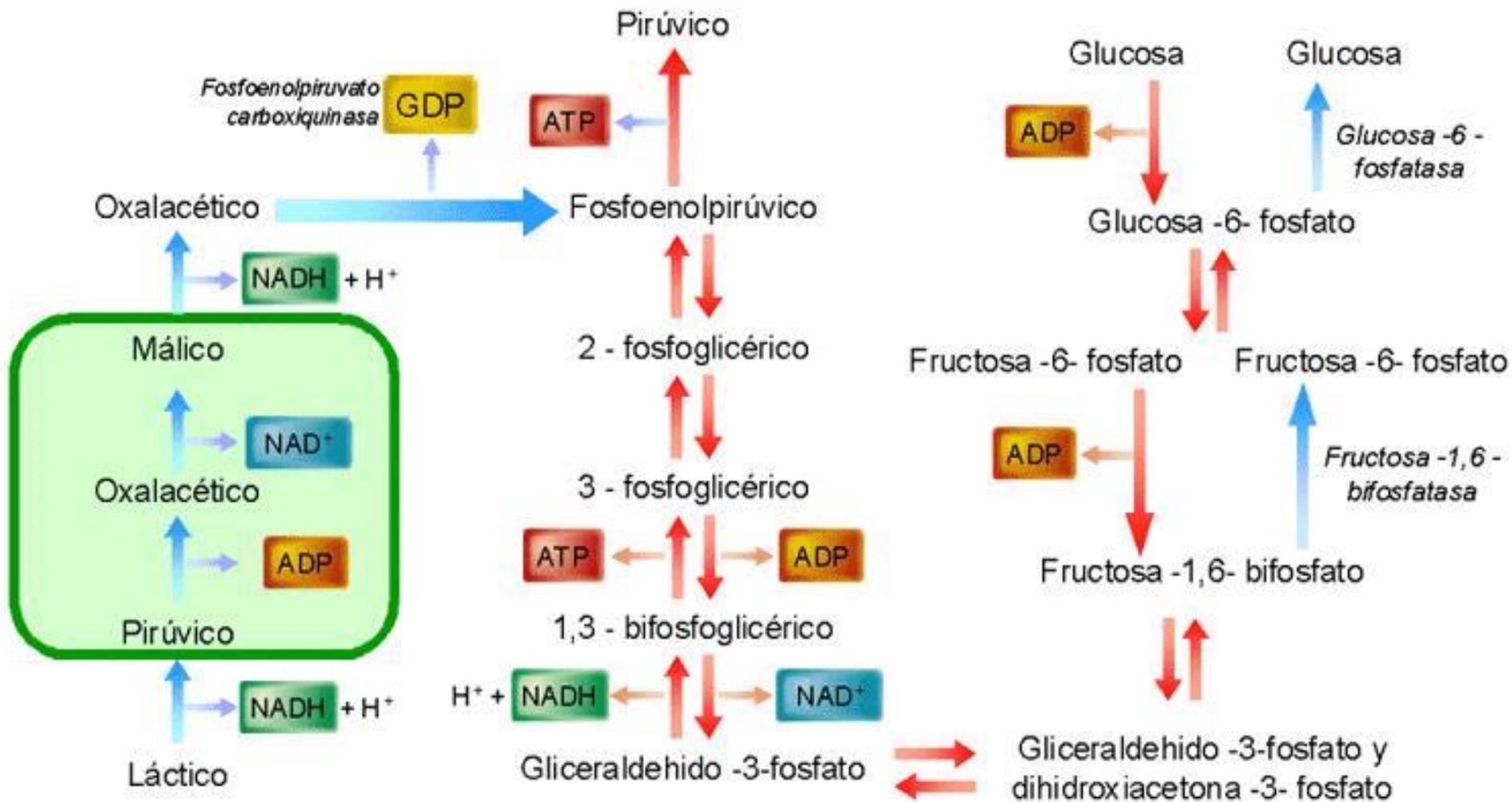
Fructosa 1,6 bisfosfatasa.

- Cataliza la formación de fructosa 6 fosfato a partir de fructosa 1,6 bisfosfato.

Glucosa 6 fosfatasa.

- Cataliza glucosa a partir de glucosa 6 fosfato.

GLUCONEOGENÉISIS



BALANCE DE ENERGÍA



La síntesis de glucosa es costosa para la célula en un sentido energético.

Piruvirato

- Se consumen seis grupos fosfato de energía elevada (4 ATP).
- 2 GTP.
- 2 NADH (como si fueran 5 ATP)

Si la glucólisis pudiera actuar en sentido inverso, el gasto de energía sería mucho menor:

- 2 NADH
- 2 ATP

ANFIBOLISMO: CICLO DE KREBS

Ciclo de Krebs

Forma parte de la respiración celular en todas las células aeróbicas.

Es parte de la vía catabólica que realiza la oxidación de glúcidos, ácidos grasos y aminoácidos hasta producir CO_2 , liberando energía en forma utilizable (poder reductor y GTP).

Proporciona precursores para muchas biomoléculas, como ciertos aminoácidos.



DETALLES DEL CICLO DE KREBS

La mayoría de las vías catabólicas y anabólicas convergen en el ciclo de Krebs.

El rendimiento de un ciclo es (por cada molécula de piruvato): 1 GTP, 3 NADH, 1 FADH₂, 2CO₂.

Cada NADH, cuando se oxida en la cadena respiratoria, originará 2,5 moléculas de ATP mientras que el FADH₂ dará lugar a 1,5 ATP.

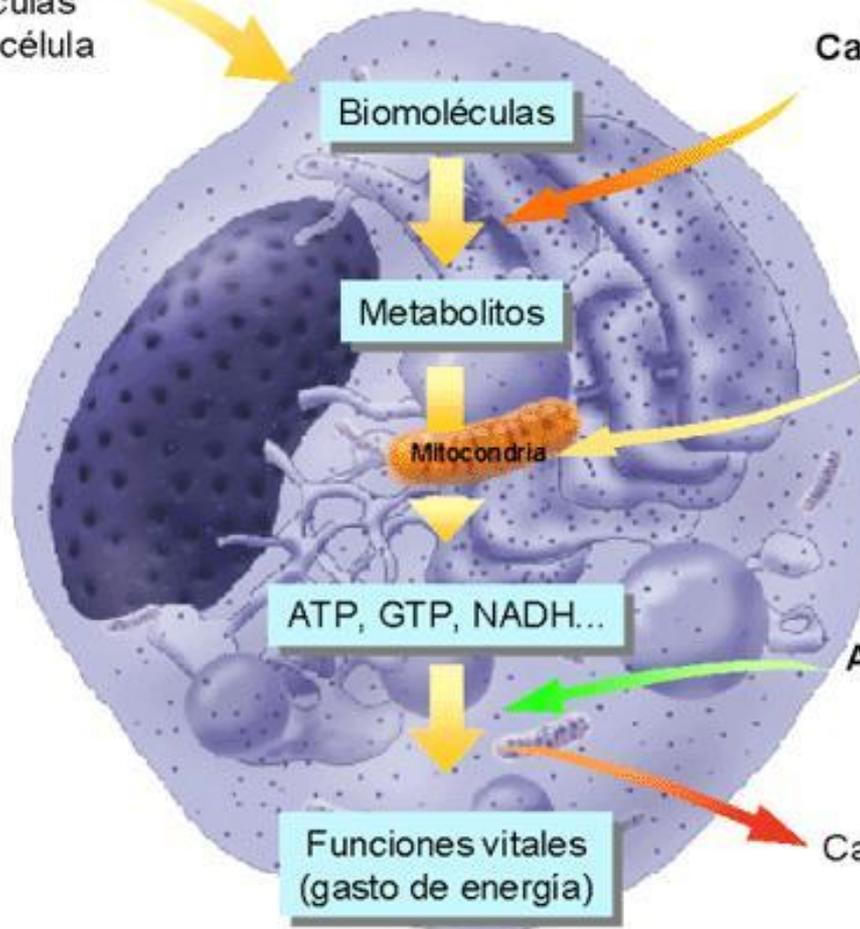
El ciclo de Krebs siempre es seguido por la fosforilación oxidativa.

El ciclo de Krebs no utiliza directamente O₂, pero lo requiere al estar acoplado a la fosforilación oxidativa.

Muchas de las enzimas del ciclo de Krebs son reguladas por unión alostérica del ATP, que es un producto de la vía y un indicador del nivel energético de la célula.

EN RESUMEN: METABOLISMO CELULAR

Ingreso de moléculas en la célula



Catabolismo

Es el metabolismo de degradación de moléculas y produce energía

Anfibolismo

Procesos en los que se almacena gran cantidad de energía

Anabolismo

Son procesos endergónicos en los que se realiza síntesis de moléculas

Calor

Los procesos catabólicos y anfibólicos desprenden energía libre

CONCLUSIONES

- ✘ Catabolismo y anabolismo sumamente importantes para la vida.
- ✘ ATP alto contenido energético.
- ✘ Glucólisis y gluconeogénesis complejas y convergen en el ciclo de Krebs.
- ✘ Ciclo de Krebs eslabón para muchas rutas metabólicas.
- ✘ Energía para la célula.

REFERENCIAS

- × <http://www.muscleblog.com.ar/anabolismo-y-catabolismo/>
- × <http://www.monografias.com/trabajos10/vasanab/vasanab.shtml>
- × [http://es.wikipedia.org/wiki/Ruta_metabólica](http://es.wikipedia.org/wiki/Ruta_metab%C3%B3lica)
- × <http://www.educa.madrid.org/web/ies.rayuela.mostoles/deptos/dbiogeogeo/recursos/Apuntes/ApuntesBioBach2/4-FisioCelular/Metabolismo.htm#l442Nut>
- × http://www.coenzima.com/adenosina_trifosfato_atp
- × http://www.biolaster.com/rendimiento_deportivo/utilidad_acido_lactico
- × <http://themedicalbiochemistrypage.org/spanish/lipid-synthesis-sp.html>
- × <http://themedicalbiochemistrypage.org/spanish/amino-acid-metabolism-sp.html>

FIN..
