

Introducción al metabolismo M

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Definir una vía de reacciones
- Conocer las definiciones de las vías catabólicas y anabólicas
- Apreciar la función vital de las enzimas en el metabolismo
- Comprender los mecanismos básicos de la regulación enzimática
- Describir los distintos tipos de transporte de membrana e identificar la diferencia entre transporte activo y pasivo
- Describir la bioenergética básica de las reacciones y conocer las reacciones de oxidorreducción
- Familiarizarte con las moléculas esenciales ATP, acetil CoA, NAD⁺, NADP⁺ y FAD

CONCEPTOS INTRODUCTORIOS

Metabolismo

La palabra «metabolismo» describe el conjunto de reacciones bioquímicas que tienen lugar en un organismo vivo. En las personas, estas reacciones permiten la extracción de energía de los alimentos y la síntesis de las moléculas necesarias para el mantenimiento de la vida. Los puntos clave que hay que tener en cuenta son los siguientes:

- Las reacciones suponen la conversión molecular de sustratos en productos
- En los organismos vivos, las reacciones nunca se producen aisladamente. El producto de una reacción se convierte en el sustrato de la siguiente
- Un conjunto de reacciones consecutivas se denomina «vía». Los componentes de la vía se conocen como «intermediarios» (fig. 1.1).

En el metabolismo, las vías tienden a recibir el nombre de su función global. Una vía con el sufijo «-ólisis» es una secuencia de reacciones dedicadas a degradar la molécula indicada en el prefijo. Por ejemplo, la vía de la «glucogenólisis» es la vía de degradación del glucógeno.

Como la mayoría de las moléculas participa en más de una vía, las distintas vías tienen tendencia a formar «intersecciones» allí donde presentan elementos comunes. Por tanto, el metabolismo es análogo a un mapa de carreteras, donde las «carreteras» representan vías de reacciones entrecruzándose unas con otras.

En vez de semáforos y badenes, el «tráfico» de las vías de reacciones está regulado por distintos mecanismos biológicos. La velocidad a la que las moléculas avanzan por una vía está determinada por varios mecanismos reguladores.

La clave para comprender el metabolismo radica en percibir que los detalles son menos trascendentes que la

perspectiva global. Es más importante entender la función metabólica, localización y regulación de una vía que memorizar cada reacción.

Enzimas

Las enzimas son proteínas especializadas muy específicas. Cada enzima media una reacción bioquímica concreta, actuando como catalizador biológico. Sin enzimas, las

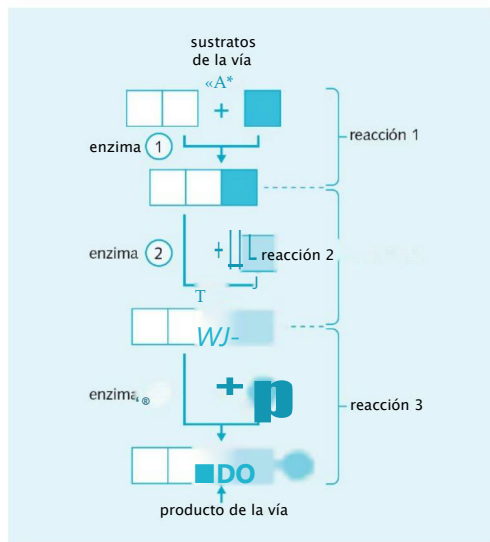


Fig. 1.1 Ejemplo de vía metabólica corta. 1, 2 y 3 representan las enzimas que catalizan cada reacción.

reacciones biológicas serían demasiado lentas para la supervivencia celular.

Las enzimas funcionan uniéndose temporalmente a su molécula de sustrato e imponiéndole modificaciones moleculares y, por último, liberando la molécula alterada (el producto de la reacción).

La eficiencia de una enzima para catalizar una reacción determina la velocidad a la que se produce la reacción. De este modo, la función enzimática es comparable a un «dial de ajuste» que controla la velocidad de la reacción. La modulación

de la función enzimática («actividad») es, por tanto, una importante estrategia biológica de regulación. En referencia a las enzimas, se emplean varios términos bioquímicos, cuyo significado debes conocer. Se presentan en la figura 1.2.

Nomenclatura de las enzimas

Las enzimas se denominan según la reacción que catalizan, de modo que, a menudo, es posible deducir su reacción por el nombre. La figura 1.3 ofrece algunos ejemplos frecuentes.

Fig. 1.2 Terminología de las enzimas.	
Término	Explicación
Sitio activo	Región de la estructura enzimática que se une físicamente al sustrato
Conformación	Este término describe la estructura tridimensional de una proteína (enzima). Los cambios en la conformación enzimática suponen un cambio en la función de la enzima. Cualquier molécula que se una a la enzima afectará probablemente a su estructura tridimensional global, es decir, alterará su conformación. Los cambios conformacionales pueden ser sutiles o enormes, y afectan inevitablemente a la actividad de la enzima (positiva o negativamente)
Actividad	Es análoga a la «eficiencia» en lo que respecta al rendimiento de la enzima. La tasa de conversiones sustrato → el producto que realiza una enzima es la actividad de dicha enzima. La actividad depende de la conformación enzimática, la temperatura, el pH y las concentraciones relativas de enzima y sustrato. La presencia de inhibidores o activadores también afecta a la actividad enzimática
Afinidad	Esta palabra describe la avidez de la asociación entre una enzima y su sustrato. Una enzima con baja afinidad por su sustrato se une débilmente a él, y viceversa
Inhibidor	Los inhibidores pueden competir con el sustrato por el sitio activo de una enzima (inhibidores competitivos) o bien unirse a la enzima en un lugar distinto del sitio activo (inhibidores no competitivos). Sin embargo, ambos tipos reducen la actividad de la enzima y, por tanto, disminuyen la velocidad de una reacción
Activador	Los activadores enzimáticos aumentan la actividad de una enzima y, por tanto, incrementan la velocidad de una reacción
Coenzimas	Algunas enzimas requieren la presencia de una coenzima para realizar su función catalítica
Isoenzimas	En ocasiones, distintos tejidos del organismo tienen enzimas ligeramente diferentes para catalizar la misma reacción. Estas enzimas se conocen como «isoenzimas», porque todas catalizan la misma reacción, pero no son la misma enzima

Fig. 1.3 Nomenclatura de las enzimas.	
Enzima	Reacción catalizada
Cinasa	Adición de un grupo fosfato («fosforilación»)
Fosfatasa	Eliminación de un grupo fosfato («desfosforilación»)
Sintasa	Síntesis de la molécula que precede a «-sintasa»
Carboxilasa	Incorporación de una molécula de dióxido de carbono a la molécula de sustrato
Descarboxilasa	Eliminación de una molécula de dióxido de carbono de la molécula de sustrato
Deshidrogenasa	Oxidación del sustrato mediante la transferencia de (uno o más) iones de hidruro (H ⁻) a un aceptor de electrones, a menudo NAD ⁺ o FAD
Isomerasa	Reorganización de los átomos presentes en la molécula de sustrato. El producto tiene la misma fórmula química que el sustrato
Mutasa	Transferencia de un grupo funcional dentro de la molécula de sustrato a una nueva localización en la misma molécula

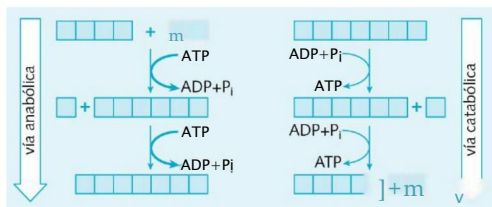


Fig. 1.4 Esquema de una vía catabólica (derecha) y anabólica (izquierda). No se muestran las enzimas para simplificar.

Anabolismo y catabolismo

Las vías metabólicas son anabólicas o catabólicas. Las vías anabólicas generan moléculas complejas a partir de sustratos más pequeños, mientras que las vías catabólicas descomponen moléculas complejas en productos de menor tamaño (fig. 1.4). El propio metabolismo supone la integración de los procesos anabólicos y catabólicos. El equilibrio entre ambos refleja el estado energético de una célula o de un organismo.

Las vías anabólicas consumen energía. Son procesos sintéticos demandantes de energía. El sufijo de una vía sintética es «-genia»; por ejemplo, glucogenogénia (síntesis de glucógeno). El anabolismo es análogo a la «construcción»: esta requiere materia prima y energía.

Las vías catabólicas liberan la energía química intrínseca de las moléculas biológicas. Consisten en una degradación secuencial de moléculas. El sufijo de las vías catabólicas es «-lisis»; por ejemplo, glucólisis (degradación de la glucosa).

REGULACIÓN DE LAS VÍAS

Las distintas vías tienen velocidades máximas de actividad diferentes. Como el metabolismo celular queda definido por la integración de las vías intracelulares, una vía no puede producirse a una velocidad independiente de la actividad de vías «existentes». En caso de que todas las vías sintéticas operasen a su capacidad máxima, se generaría un exceso de productos de las vías de alta velocidad a expensas de los productos sintetizados en las vías de velocidad baja. La coordinación y la regulación de las vías, por lo tanto, son aspectos esenciales del metabolismo.

Las células ponen en marcha tres mecanismos de control principales para regular las vías metabólicas de un modo integrado y sensible: la disponibilidad del sustrato, la modificación enzimática y la regulación hormonal.

Disponibilidad del sustrato

La velocidad de una vía está limitada por la disponibilidad del sustrato inicial de dicha vía. Un mecanismo importante usado por las células para regular la cantidad de sustrato es el control integrado del tráfico de membrana de las moléculas de sustrato. Las células no son libremente permeables a la mayoría de las moléculas de sustrato, de modo que variar el aporte de sustratos mediante la regulación de la entrada/salida celular añade un nivel de control adicional.

Regulación alostérica

La regulación celular de la actividad enzimática es una estrategia esencial de regulación de las vías. Las vías metabólicas contienen siempre una reacción irreversible como mínimo, conocida como «reacción limitante de la velocidad». La actividad de la enzima limitante de la velocidad determina la tasa de progresión de toda la vía, puesto que un aumento en el recambio de esta enzima permite que toda la vía se desarrolle a la nueva velocidad, aumentada.

Cuando valores el concepto de «limitante de la velocidad», piensa en una clase de alumnos con distintas capacidades. La clase no puede abordar una materia nueva hasta que todos los alumnos conozcan la previa. Así pues, el alumno menos brillante determina el ritmo del aprendizaje de toda la clase. Este alumno es el equivalente a la enzima limitante de la velocidad en una vía metabólica. El mayor impacto sobre la velocidad del aprendizaje de toda la clase puede lograrse mejorando la velocidad del alumno limitante, lo que permite que toda la clase avance más rápidamente.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Recuerda que la actividad enzimática es análoga a un dial de ajuste que controla las velocidades de reacción. La enzima limitante de la velocidad puede considerarse el dial dominante que controla la velocidad de la vía.

«Regulación alostérica» es la modificación de la actividad de una enzima mediante un cambio en la estructura enzimática. Una modificación estructural puede ser positiva (aumenta la actividad de la enzima) o negativa (reduce su actividad). Los moduladores alostéricos son moléculas que se unen a las enzimas, imponiéndoles una variación estructural. Los inhibidores y activadores enzimáticos son moduladores alostéricos. Un ejemplo muy frecuente de modulación alostérica presente en las vías metabólicas es la «retroalimentación negativa» (fig. 1.5). En ella, un intermediario posterior o el producto final de una vía inhiben alostéricamente una enzima participante en reacciones anteriores.

Fosforilación

Una modificación alostérica de gran importancia que debes conocer es la «fosforilación». La fosforilación es la adición covalente de un grupo fosfato (PO_3^{2-}) a una molécula. Este resto es (relativamente) grande y su carga es fuerte. Por tanto, afecta sobremedida a la estructura (y a la actividad) de la molécula (p. ej., una enzima), a la que se une de forma covalente.

En el ejemplo de la glucosa, la presencia del grupo fosfato determina si una molécula de glucosa puede atravesar o no la membrana celular. Cuando está fosforilada, la glucosa se vuelve irreconocible para el aparato de transporte específico de glucosa en la membrana, que sí permite atravesar la membrana a la glucosa no fosforilada.

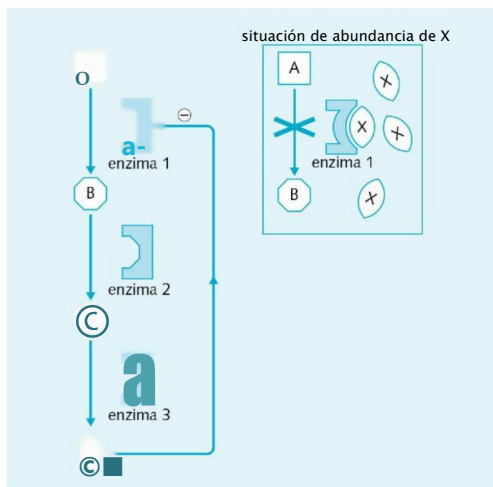


Fig. 1.5 Retroalimentación negativa. Cuando el producto X de la vía es abundante (recuadro), inhibe la actividad de la enzima 1, encargada de una reacción anterior de la vía. Si la enzima 1 es la limitante de la velocidad, esto reducirá la velocidad de toda la vía. Este mecanismo es óptimo, porque una abundancia de X significa que la actividad mantenida de la vía resulta superflua para las necesidades de la célula.

En las enzimas, el grupo fosfato se asocia típicamente a los aminoácidos serina y treonina. Según dónde se sitúan exactamente estos «residuos» de aminoácidos en la estructura tridimensional de la enzima, la fosforilación puede modular la actividad enzimática en sentido positivo o negativo (fig. 1.6).

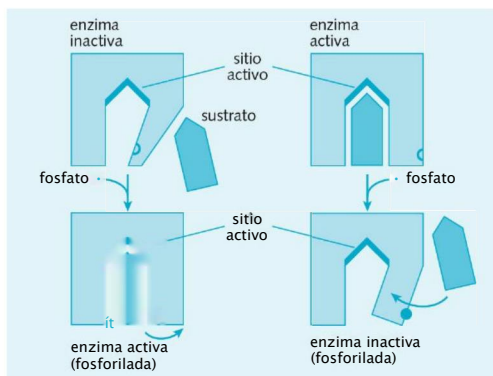


Fig. 1.6 En la situación de la izquierda, la fosforilación activa la enzima, produciendo un cambio de conformación que expone el sitio activo (más oscuro). A la derecha, se muestra la situación opuesta: la fosforilación inhibe a la enzima, produciendo un cambio de conformación que impide el acceso del sustrato al sitio activo.

Es esencial comprender el escurridizo concepto de la fosforilación como regulador alostérico positivo y negativo, porque la fosforilación es la modificación alostérica más ubíqua de modulación de la actividad enzimática.

Regulación hormonal

Las hormonas son «mensajeros» moleculares, liberados por las glándulas endocrinas al torrente sanguíneo. Se unen a receptores de la superficie externa (fig. 1.7) o a receptores intracelulares, tras difundir pasivamente a través de la membrana celular (fig. 1.8).

En último término, las hormonas ejercen su función alterando la actividad de varias enzimas intracelulares, lo que permite modular la actividad de una vía. La modificación

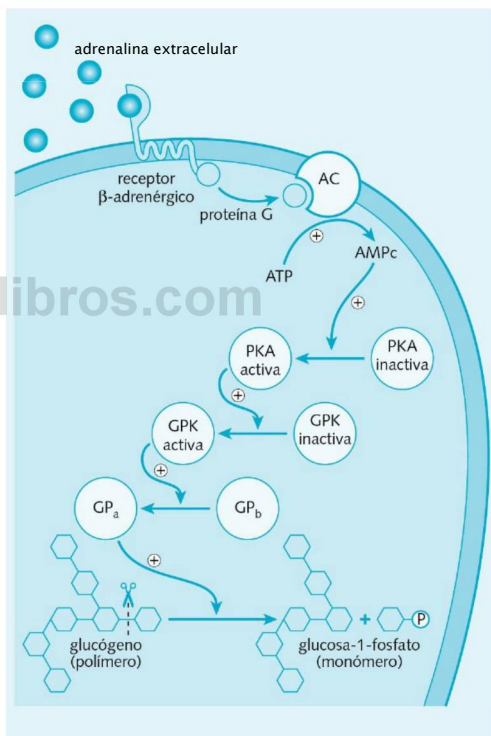


Fig. 1.7 Regulación hormonal: unión a receptores de la superficie celular externa. La adrenalina extracelular se une al receptor, activando la subunidad móvil G_α . Esta activa la enzima adenilato ciclasa (AC) incrustada en la membrana, que sintetiza AMP cíclico (AMPc) a partir del ATP. El AMPc activa la proteína cinasa A, que activa, a su vez, (mediante fosforilación) la glucógeno fosforilasa cinasa. Esta activa la glucógeno fosforilasa, que libera glucosa-1-fosfato de los polímeros ramificados del glucógeno. A través de esta cascada intracelular, la adrenalina extracelular libera, por tanto, glucosa-1-fosfato de los polímeros del glucógeno almacenado en el interior de la célula.

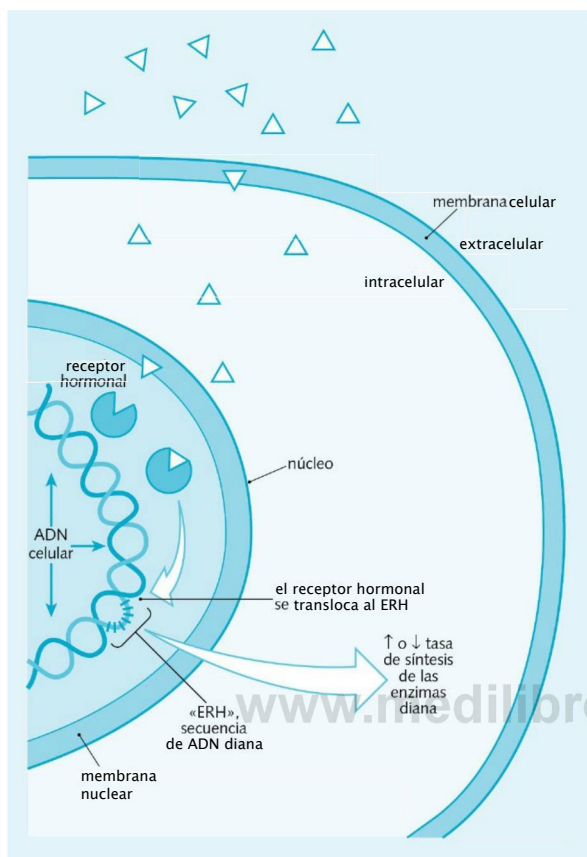


Fig. 1.8 Regulación hormonal: unión a receptores intracelulares. Este ejemplo muestra una hormona esteroidea difundiéndose al interior de la célula, llegando al núcleo y uniéndose a su receptor. El receptor activado se une al elemento de respuesta a hormonas (ERH) correspondiente, dando lugar a una alteración en la tasa de síntesis de las enzimas diana.

de la actividad de las enzimas que realizan la fosforilación (cinasas) o la desfosforilación (fosfatasas) es una estrategia frecuente.

Algunas hormonas (p. ej., las hormonas esteroideas) se unen al ADN dentro del núcleo a una secuencia de ADN diana («elementos de respuesta a hormonas», ERH), influyendo directamente en la tasa de síntesis de las enzimas. Una mayor cantidad de enzima («inducción enzimática») afecta positivamente a la vía en la que participa la enzima, y viceversa.

En el metabolismo humano, el control hormonal es un mecanismo que permite el control apropiado de las acciones intracelulares, según las necesidades energéticas del organismo en ese momento. La insulina y el glucagón son dos ejemplos importantes.

El páncreas produce insulina en respuesta a una elevación de la glucosa sanguínea, como la que sucede tras la absorción de una comida, en situación «posprandial». Viajando por el torrente sanguíneo, la insulina se une a los receptores de membrana celulares. Al actuar a través de su receptor, promueve la actividad de las vías anabólicas

intracelulares (como la síntesis de lípidos) cuando el organismo se encuentra en situación posprandial. El glucagón, en cambio, se libera al torrente sanguíneo en respuesta a un descenso de la glucemia, como el que puede ocurrir en ayunas. Promueve varias vías intracelulares, por ejemplo, una que responde para corregir la baja glucosa sanguínea, la gluconeogénia (síntesis de glucosa de *novo*).

Tráfico a través de la membrana

Las membranas celulares están formadas por una bicapa de fosfolípidos, en la que se insertan proteínas de membrana y colesterol. Son impermeables a la mayoría de las moléculas, y precisan estructuras especializadas de transporte que funcionan como puntos de acceso focales. Estas proteínas transportadoras, junto con los canales iónicos y los receptores de membrana, representan la mayor parte de las proteínas de la membrana.

El metabolismo intracelular depende de que los sustratos lleguen al interior de la célula. Esto incluye moléculas complejas, que pueden ser catabolizadas para generar ATP, y las

moléculas simples necesarias para la síntesis de moléculas complejas mediante vías anabólicas.

«Cotransportes» unidireccionales y bidireccionales

A menudo, las proteínas de transporte permiten el paso de dos iones o moléculas diferentes. Si ambos atraviesan la membrana en la misma dirección, la estructura es un cotransporte unidireccional. Sin embargo, cuando la dirección es opuesta para cada elemento, se trata de un cotransporte bidireccional (fig. 1.9).

Transporte activo y pasivo

Cuando la dirección del desplazamiento es desde una concentración alta a otra baja, las moléculas «fluirán» pasivamente en la dirección del gradiente. Si la membrana es totalmente permeable a una molécula concreta (p. ej., hormonas esteroideas), la difusión es pasiva. Si, en cambio, la membrana es impermeable a la molécula, esta la atravesará pasivamente a través de una proteína transportadora. Este proceso se conoce como «difusión facilitada» (fig. 1.10).

Si el movimiento se produce en contra del gradiente de concentración, el transporte se denomina «activo». La hidrólisis del ATP proporciona la energía necesaria para el transporte activo. Puede estar acoplada directamente a la proteína transportadora («transporte activo primario») o producirse de forma indirecta («transporte activo secundario»).

Transporte activo primario

El transporte activo primario es aquel en que el movimiento de una molécula o ión en contra de su gradiente de concentración está acoplado directamente a la hidrólisis de ATP. Con frecuencia, se usa «ATPasa» para indicar la naturaleza activa primaria del transporte (fig. 1.11).

El ejemplo más omnipresente de este tipo es la ATPasa sodio/potasio. Este cotransporte introduce dos iones de K^+ en la célula y expulsa tres iones de Na^+ fuera de la

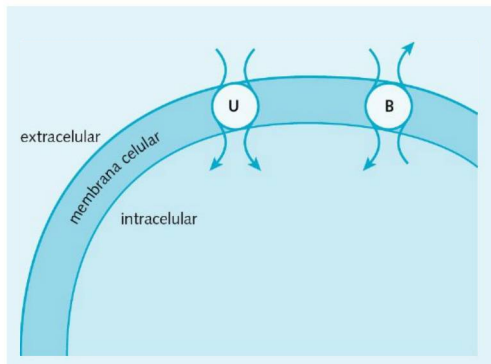


Fig. 1.9 Esquema de un cotransporte unidireccional (U) y un cotransporte bidireccional (B).

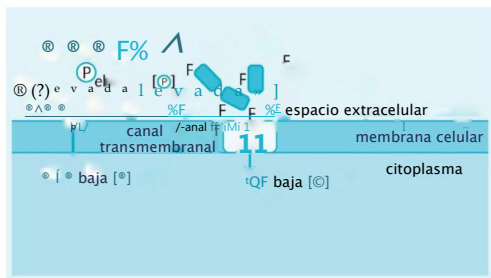


Fig. 1.10 La molécula «P» es hidrófoba, lo que permite su difusión libre a través de la membrana (difusión pasiva). La molécula «F» requiere un canal especializado para atravesar la membrana (difusión facilitada). Ambas solo pueden desplazarse a favor de sus gradientes electroquímicos.

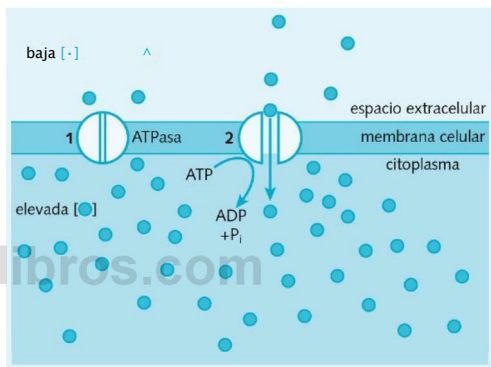


Fig. 1.11 Transporte activo primario. La hidrólisis de ATP aporta la energía para provocar los cambios conformacionales necesarios en la ATPasa, con el fin de transportar a X en contra de su gradiente de concentración.

célula en cada ciclo (ambos, en contra de su gradiente de concentración). Por cada «ciclo» de transporte, se hidroliza una molécula de ATP.

Transporte activo secundario

En vez de acoplarse directamente con la hidrólisis de ATP, algunos sistemas de transporte aprovechan la energía potencial química intrínseca de un gradiente iónico previamente creado para lograr el desplazamiento, necesitado de energía, de un ión o molécula en contra de su gradiente de concentración. La acción «activa» consumidora de energía (la consecución del gradiente motriz) se ha producido previamente. Por ejemplo, el elevado gradiente transmembrana de $[Na^+]$ ($[Na^+]$ extracelular alta, intracelular baja) se mantiene gracias al transporte activo primario por parte de la ATPasa Na^+/K^+ , acoplada a la hidrólisis de ATP (fig. 1.12). Al gradiente de $[Na^+]$ se le permite «fluir» por el cotransporte unidireccional sodio-glucosa: los iones de Na^+ entran en la célula a favor de su gradiente de concentración, por el «transportador unidireccional sodio-glucosa».

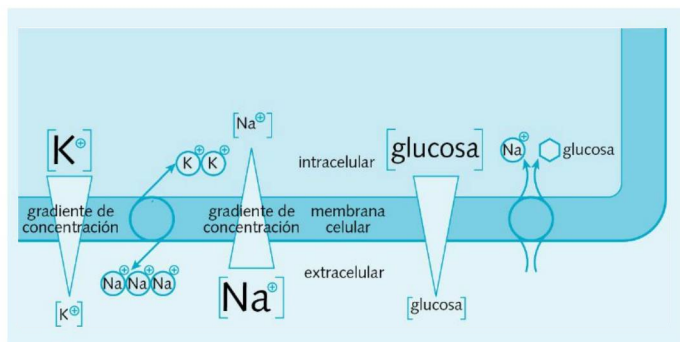


Fig. 1.12 Transporte activo secundario: cotransporte unidireccional sodio-glucosa. La ATPasa Na/K mantiene baja la $[Na^+]$ intracelular.

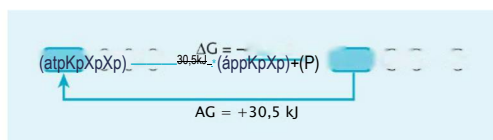


Fig. 1.13 Hidrólisis del ATP. Esta reacción permite que se produzcan simultáneamente otras reacciones energéticamente desfavorables (endergónicas), dando lugar a una reacción globalmente exergónica (favorable), que puede ocurrir espontáneamente. De esta forma, el ATP «alimenta» las reacciones endergónicas.

Bioenergética

Las reacciones se califican de exergónicas (liberan energía) o endergónicas (precisan energía). Las reacciones solo se producirán si son favorables energéticamente. Esta propiedad se cuantifica mediante la «energía libre de Gibbs» (ΔG) de una reacción. Las reacciones exergónicas tienen valores negativos de ΔG , mientras que las endergónicas presentan valores positivos. Un valor de ΔG positivo tiene la consecuencia de que la reacción no se producirá espontáneamente a menos que esté acoplada a otra reacción generadora de energía, como la hidrólisis de ATP. La figura 1.13 muestra un ejemplo ilustrativo.

REACCIONES DE OXIDORREDUCCIÓN

Reducción y oxidación

En bioquímica, la oxidación de una molécula (fig. 1.14) significa que ha perdido uno o más electrones.

Suele asociarse con:

- Pérdida de un átomo de hidrógeno, o
- Ganancia de un átomo de oxígeno.

La molécula que sufre la oxidación se denomina «reductor».

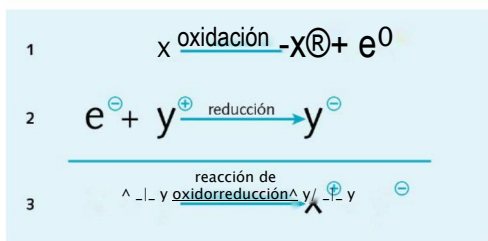


Fig. 1.14 Ejemplo de reacción de oxidorreducción.

- 1, X pierde un electrón, es decir, se oxida; X es el «reductor»;
- 2, Y gana un electrón, es decir, se reduce; Y es el «oxidante»;
- 3, estas dos reacciones son ambas «semirreacciones», porque juntas suman una reacción de oxidorreducción completa.

La reducción de una molécula (v. fig. 1.14) significa que ha ganado uno o más electrones.

Suele estar asociada con:

- Ganancia de un átomo de hidrógeno, o
- Pérdida de un átomo de oxígeno.

La molécula que sufre la reducción se denomina «oxidante».

La palabra «oxidorreducción» (o «redox») es una combinación de estos dos procesos. Subraya el hecho de que ninguno de ellos puede producirse sin el otro. Siempre que tiene lugar una reducción, también se puede producir una oxidación. X e Y, en la figura 1.14, son una pareja de oxidorreducción. Siempre sucede así; una reacción de oxidación debe ir acompañada de una reacción de reducción, y viceversa. Observa en la figura 1.14 que la división en «semirreacciones» tiene un fin didáctico: en realidad, los electrones nunca «están flotando» libremente solos.

Radicales libres

Los radicales libres son moléculas o átomos que contienen un electrón no emparejado. Debido a este electrón no emparejado, son extremadamente reactivos y se incorporan indiscriminadamente a reacciones de oxidorreducción

indeseables con otras moléculas biológicas, como ADN o proteínas. Esto se conoce como «daño oxidativo», porque los radicales libres se reducen durante el proceso (sirviendo de oxidantes). Se cree que el daño de los radicales libres contribuye al daño celular del envejecimiento, la inflamación y las complicaciones de la diabetes.

Numerosos factores exógenos, como radiación, fumar y distintas sustancias químicas, promueven la formación de radicales libres. Curiosamente, el metabolismo celular normal también da lugar a radicales libres. Sin embargo, compuestos «antioxidantes», como el glutatión y las vitaminas C y E, previenen que el daño sea excesivo. Estos antioxidantes «fagocitan» (absorben) los radicales libres, limitando un posible daño. También hay enzimas que inactivan los radicales libres, como la catalasa.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Para denominar a las moléculas/átomos de oxígeno con un electrón no emparejado, utilizamos el término «especies reactivas del oxígeno» (ERO). Estos son el anión superóxido O_2^- , el peróxido (H_2O_2) y el hidroxilo OH^\cdot . Todos son muy reactivos.

PARTICIPANTES ESENCIALES

Trifosfato de adenosina (ATP): «moneda energética» celular

El ATP es una molécula compuesta por un anillo de adenina unido al C1 de un azúcar, la ribosa. Al C5 de la ribosa está unida una «cola» de tres grupos fosfato (fig. 1.15). Los dos enlaces fosfoanhídrido mostrados en la figura 1.15 son los responsables de la elevada energía química contenida en la molécula. Estos enlaces requieren mucha energía para formarse y, cuando se rompen, liberan igualmente mucha

energía. La energía se libera con la hidrólisis de los enlaces fosfoanhídrido.

El ATP nunca se almacena; continuamente se utiliza y resintetiza. Así pues, se produce un ciclo entre el ATP y el producto hidrolizado, ADP. La figura 1.13 muestra la reacción de hidrólisis.

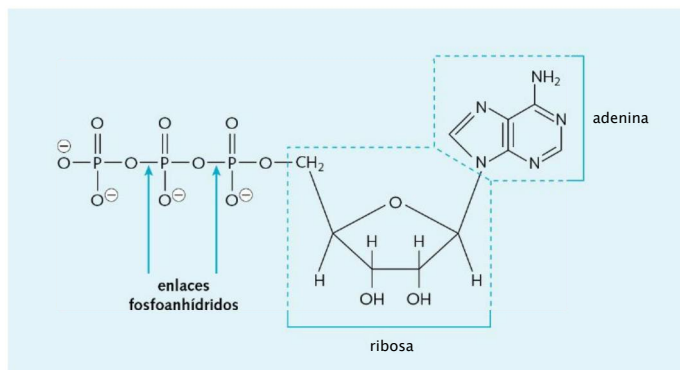
Funciones del ATP

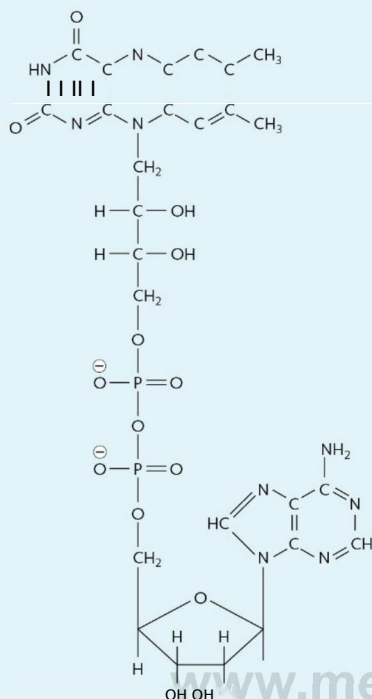
El ATP es esencial para que casi todas las formas de vida conocidas funcionen a nivel molecular. Aporta la energía (de forma directa o indirecta) para la inmensa mayoría de las actividades celulares. El ATP participa en numerosas reacciones como donante de fosfato y fuente de energía esenciales. También tiene funciones importantes en las señales intracelulares. Es necesario para la síntesis de nucleótidos de adenina imprescindibles en la formación del ARN y ADN. El ATP es el responsable de una gran cantidad del tráfico de la membrana; todos los sistemas de transporte ATPasas requieren un aporte continuo con el fin de mantener el transporte activo de los diferentes iones y moléculas necesarias para la vida de la célula. Todos los sistemas de transporte activo secundarios dependen indirectamente de los gradientes de concentración mantenidos por el transporte primario, como se describió anteriormente.

Fuentes del ATP

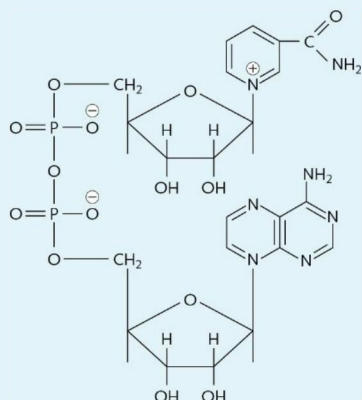
El ATP se genera por dos mecanismos básicos: fosforilación a nivel de sustrato y fosforilación oxidativa. «Fosforilación» significa fosforilación del ADP. «Oxidativa» hace referencia a la síntesis de ATP acoplada a la oxidación de los intermediarios reducidos $FADH_2$ y $NADH + H^+$ en la cadena de transporte de electrones (capítulo 3). «A nivel de sustrato» significa toda aquella fosforilación del ATP que tiene lugar fuera de la cadena de transporte de electrones, por ejemplo, en la glucólisis y el ciclo de los ácidos tricarbóxicos (ATC).

Fig. 1.15 Estructura molecular del ATP.





dinucleótido de flavina y adenina



dinucleótido de nicotinamida y adenina

NAD⁺ y FAD

El NAD⁺ (dinucleótido de nicotinamida y adenina) y el FAD (dinucleótido de flavina y adenina) son dos elementos cruciales del metabolismo celular. La figura 1.16 presenta sus estructuras. Suelen actuar como parejas de oxidorreducción en reacciones de oxidación de sustratos, y sirven de cofactores para las enzimas que median estas reacciones.

El NAD⁺ y el FAD funcionan como «transportadores de electrones», porque aceptan y donan fácilmente electrones (asociados a átomos de H) en su interacción con otras moléculas. Participan en reacciones de oxidación catabólicas (como oxidantes, en las que se reducen). Una vez reducidos (en forma de «intermediarios reducidos»), cada uno de ellos transfiere un par de electrones (asociados a átomos de H) a los complejos de la cadena de transporte de electrones dentro de las mitocondrias. Esto alimenta la fosforilación oxidativa, en la que actúan como reductores y se oxidan de nuevo, reformando NAD⁺ y FAD. La figura 1.17 muestra sus acciones de oxidorreducción; «X» representa una molécula de sustrato sometida a oxidación en cualquier vía catabólica (como la glucólisis).

Algunos científicos prefieren escribir «NADH₂» en vez de «NADH + H⁺» por brevedad. Esto puede resultar confuso, porque implica que el segundo átomo de hidrógeno está unido al NADH mediante un enlace covalente. El segundo «átomo» es realmente un ión de hidrógeno y, como «desaparece» en la solución del medio celular, algunos científicos prefieren omitir completamente el ión de H⁺ de las ecuaciones. Esto también es una fuente de confusión, porque entonces la ecuación parece desequilibrada.

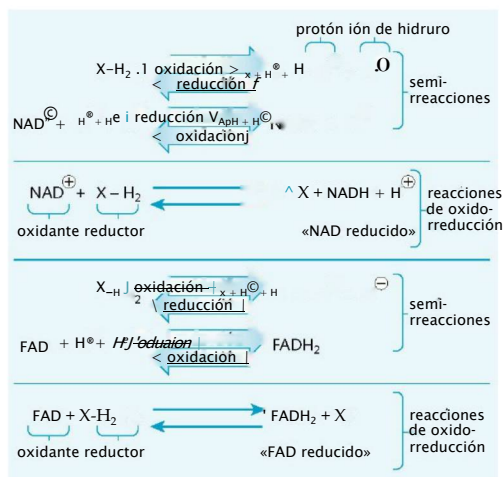


Fig. 1.17 Reacciones de oxidorreducción de NAD⁺ y FAD. Observa que X se oxida en ambas reacciones, mientras que NAD⁺ o FAD se reducen, como muestran las semirreacciones. Los dos átomos de H se eliminan del X-H₂ en forma de un ión de hidruro (H⁻) y un protón (ión de H⁺).

Fig. 1.16 Estructuras del NAD⁺ y el FAD.

Tienes que entender que, siempre que veas «NADH» escrito únicamente, el autor ha asumido que sabes que también se produjo un ión de H^+ libre. Además, cuando veas « $NADH_2$ », plantéate mentalmente que se está utilizando como « $NADH + H^+$ ».

Función del NAD^+ y el FAD en la producción de ATP

El NAD^* y el FAD integran el catabolismo de todos los sustratos energéticos básicos (hidratos de carbono, lípidos y proteínas). La energía liberada en la oxidación de estas moléculas se utiliza para reducir el NAD^* y el FAD (mediante la adición de un ión de hidrógeno [H^+] y un ión de hidruro [H^-]). Así se forman los intermediarios reducidos $NADH + H^*$ y $FADH_2$. A continuación, estos se oxidan de nuevo cuando transfieren después sus dos átomos de hidrógeno (y los electrones asociados) a los complejos de la cadena de transporte de electrones.

NADP⁺

El $NADP^*$ (dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina) comparte estructura con el NAD^* , pero tiene un grupo fosfato adicional en el C2 de la ribosa. Su estructura se presenta en la figura 1.18. La forma reducida del $NADP^*$ es $NADPH + H^*$, y esta se produce a partir del $NADP^*$ en la vía de las pentosas fosfato (capítulo 4). $NADPH + H^*$ sirve de pareja de oxidorreducción en distintas reacciones reductoras de biosíntesis, incluidas la síntesis de nucleótidos, ácidos grasos y colesterol (fig. 1.19). La figura 1.20 muestra las acciones de oxidorreducción del $NADP^*$.

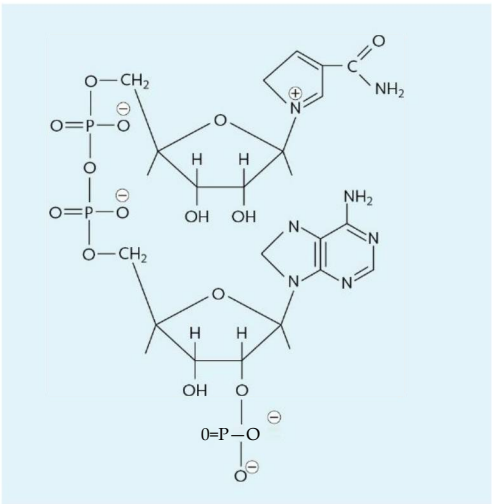


Fig. 1.18 Estructura del $NADP^+$.

Fig. 1.19 Vías metabólicas que precisan $NAD^+ / NADH + H^+$ y $FAD^+ / FADH_2$.	
Vía	Cof actor
Glucólisis	NAD^+
Síntesis de serina y glicina	NAD^+
Desaminadón oxidativa del glutamato	NAD^+
Catabolismo del etanol	NAD^+
Fase mitocondrial de la lanzadera de citrato	NAD^+
Fase mitocondrial de la lanzadera de malato-aspartato	NAD^+
Oxidación de las cetonas	NAD^+
Ciclo ATC	NAD^+ , FAD
p-oxidación de los ácidos grasos	NAD^+ / FAD
Componente mitocondrial de la lanzadera de carnitina	NAD^+ / FAD
Componente mitocondrial de la lanzadera de glicerol-3-fosfato	FAD
Componente citoplásmico de la lanzadera de citrato	$NADH + H^+$
Fase citoplásmica de la lanzadera de glicerol-3-fosfato	$NADH + H^+$
Síntesis de glicerol	$NADH + H^+$
Conversión de acetoacetato en 3-hidroxiubutirato (síntesis de cetonas)	$NADH + H^+$
Fosforilación oxidativa	$NADH + H^+$ / $FADH_2$
Desaminadón oxidativa del glutamato	$NADP^+$
Vía de las pentosas fosfato	$NADP^+$
Fase citoplásmica de la lanzadera de citrato	$NADP^+$
Fase mitocondrial de la lanzadera de citrato	$NADPH + H^+$
Reducción del glutatión	$NADPH + H^+$
Síntesis de ácidos grasos	$NADPH + H^+$
Síntesis de colesterol	$NADPH + H^+$
Animación reductora	$NADPH + H^+$
Reducción del folato	$NADPH + H^+$

Acetil CoA

El acetil CoA consiste en un grupo acetilo (CH_3COO^-) unido covalentemente a la coenzima A (CoA). El grupo funcional de la CoA es un grupo tiol ($-SH$) y, para destacar este hecho, en ocasiones la CoA se escribe $CoA-SH$. La figura 1.21 muestra la estructura.

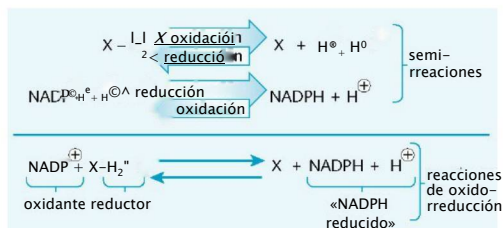


Fig. 1.20 Reacción de oxidorreducción del NADP^+ . Observa que, en esta reacción, X se oxida y NADP^+ se reduce. Los dos átomos de H se eliminan del X-H_2 en forma de un ión de hidruro (H^-) y un protón (ión de H^+).

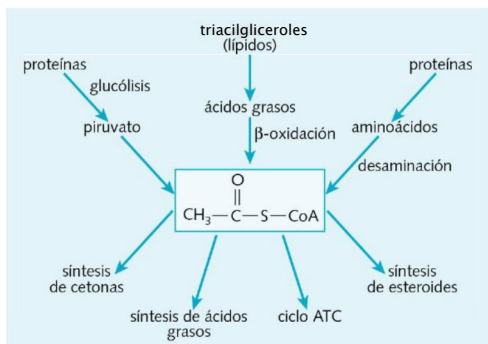


Fig. 1.22 Función central del acetil CoA en el metabolismo.

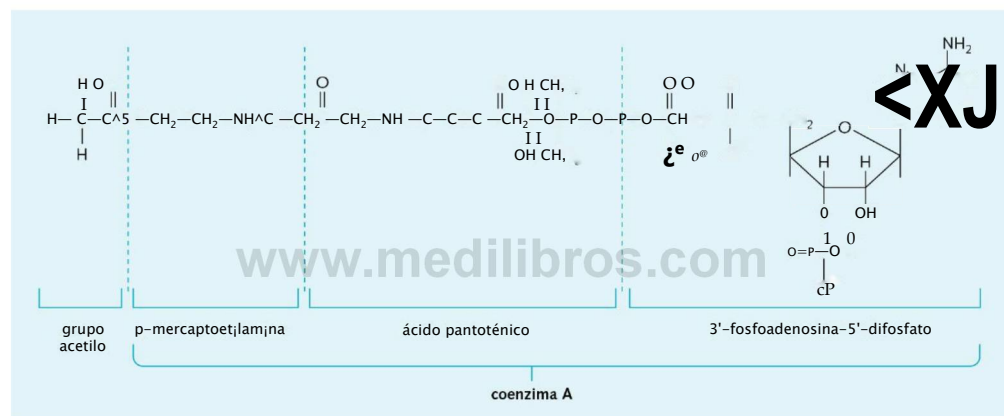


Fig. 1.21 Estructura del acetil CoA. Observa los tres componentes de la coenzima A.

Esta molécula es esencial en el metabolismo (fig. 1.22). La mayoría de las vías catabólicas celulares (incluidos hidratos de carbono, lípidos y proteínas) da lugar, en último término, al acetil CoA. La oxidación del residuo acetilo del acetil CoA en el ciclo ATC (capítulo 2) genera ATP

directamente (fosforilación a nivel de sustrato) e indirectamente (mediante la fosforilación oxidativa del FADH_2 y $\text{NADH} + \text{H}^+$ generados en el ciclo ATC). También es un sustrato de numerosas vías de síntesis, como las de lípidos, esteroides y cetonas.

Página deliberadamente en blanco

www.medilibros.com

Metabolismo energético I: ciclo ATC

2

Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Identificar las reacciones del ciclo ATC
- Describir la función de producción de energía del ciclo
- Conocer la relevancia biosintética del ciclo
 - Determinar cómo entran al ciclo los intermediarios de distintas vías
- Comprender la regulación del ciclo ATC
- Describir el concepto de reacción/vía anaplerótica

CICLO DE LOS ÁCIDOS TRICARBOXÍlicos (ATC)

El ciclo ATC (también conocido como «cido de Krebs» o «ciclo del ácido cítrico») es una secuencia cíclica de reacciones (fig. 2.1). Las reacciones de oxidación consecutivas generan energía metabólica.

Los puntos clave son:

- El ciclo tiene lugar en la **matriz mitocondrial** de todas las células poseedoras de mitocondrias

- Requiere la presencia de oxígeno, es decir, es **aerobio**
- Hay **ocho** reacciones en el ciclo
- El ciclo «despega» aceptando una molécula de **acetil CoA**; esta se une al **oxaloacetato** (generado en una «vuelta» anterior del ciclo) para formar **citrato**
- El ciclo ATC produce una molécula de **GTP** directamente por fosforilación a nivel de sustrato en la reacción 5. Esta, a su vez, genera después ATP
- El ciclo ATC da lugar indirectamente a **ATP** mediante la producción de los intermediarios de alta energía **FADH₂** y **NADH + H⁺** en las reacciones 3, 4, 6 y 8.

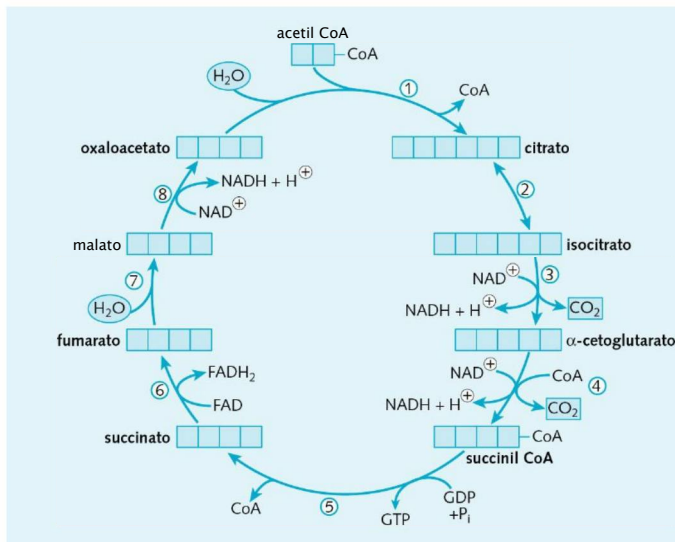


Fig. 2.1 Ciclo ATC. 1, citrato sintasa; 2, aconitasa; 3, isocitrato deshidrogenasa; 4, α-cetoglutarato deshidrogenasa; 5, succinil CoA sintasa; 6, succinato deshidrogenasa; 7, fumarasa; 8, malato deshidrogenasa. Cada cuadrado representa un átomo de carbono.

Las reacciones 1, 3 y 4 son irreversibles y limitantes de la velocidad. Constituyen los puntos de regulación principales del ciclo.

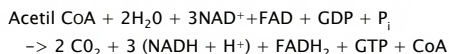
Función en el metabolismo

Como el acetil CoA se produce en el catabolismo de los hidratos de carbono, ácidos grasos y aminoácidos (las tres fuentes principales de energía de la dieta), el ciclo ATC es esencial en el metabolismo. Funciona como una vía común para la producción de energía. Los intermediarios del ciclo también sirven de «materia prima» en múltiples vías anabólicas (sintéticas). Como el ciclo ATC posee elementos catabólicos (degradación de moléculas muy energéticas para liberar energía) y anabólicos (sintéticos), se considera una vía «anfibia».

Producción de energía en el ciclo ATC

El GTP se genera directamente mediante fosforilación a nivel de sustrato (reacción 5). El ATP, sin embargo, se produce indirectamente gracias a la producción de los equivalentes reductores FADH_2 y $\text{NADH} + \text{H}^+$.

Una «vuelta» del ciclo ATC genera una molécula de FADH_2 y tres $\text{NADH} + \text{H}^+$. FADH_2 y $\text{NADH} + \text{H}^+$ equivalen aproximadamente a 1,5 y 2,5 moléculas de ATP, respectivamente (capítulo 3). El único GTP, producido en la reacción 5, equivale a 1 ATP. Así pues, en cada «vuelta» completa del ciclo se generan 10 ATP (por cada molécula de acetil CoA):



Regulación del ciclo ATC

Regulación alostérica

Las tres reacciones irreversibles (1, 3 y 4) están catalizadas por las enzimas citrato sintasa, isocitrato deshidrogenasa, y α -cetoglutarato deshidrogenasa. Como sus reacciones son las limitantes de la velocidad, la modulación de la actividad de estas enzimas controla la actividad del ciclo (capítulo 1).

Estas enzimas se activan alostéricamente por iones de calcio. La $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular se eleva cuando los procesos demandantes de energía están activos. Las tres enzimas limitantes de la velocidad del ciclo operan más velozmente cuando la $[\text{Ca}^{2+}]$ es elevada. Se favorece la actividad del ciclo, generando más energía metabólica (fig. 2.2).

Y, al contrario, los productos del ciclo $\text{NADH} + \text{H}^+$ y ATP (un producto indirecto) inhiben alostéricamente estas tres enzimas. La abundancia de estas moléculas refleja un elevado nivel de energía en la célula, situación en la que no se requiere la potenciación del ciclo ATC.

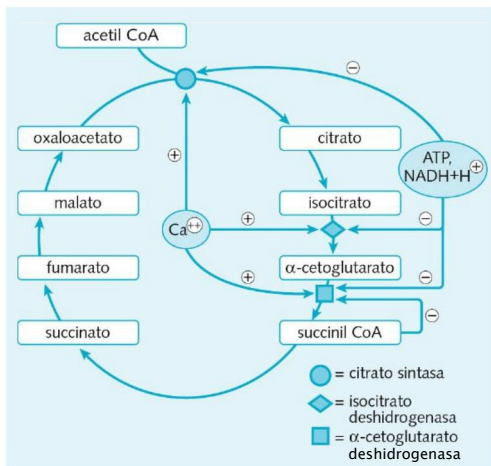


Fig. 2.2 Regulación del ciclo ATC. Observe que en la figura solo aparecen las principales enzimas reguladoras.

APUNTES Y SUGERENCIAS

Una $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular elevada se correlaciona con actividades celulares demandantes de ATP. Esto es así porque los iones de Ca^{2+} son «señales» químicas que ponen en marcha un gran número de procesos bioquímicos esenciales. Los ejemplos son la contracción muscular, la división celular y la liberación de neurotransmisores (exocitosis). Esto explica por qué el Ca^{2+} tiene tanta influencia sobre la homeostasis de la energía celular.

Provisión de sustratos/«control respiratorio»

El ciclo ATC, al igual que todas las vías metabólicas, está limitado por la disponibilidad de los sustratos. Se requiere un suministro de NAD^+ y FAD para mantener el ciclo. Así pues, la renovación de NAD^+ y FAD (a partir de $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2) controla la actividad de la vía. Estas moléculas se regeneran en la fosforilación oxidativa (capítulo 3), lo que significa que:

- Un aumento de la tasa de fosforilación oxidativa (respiración) permite una mayor actividad del ciclo.

La disponibilidad de acetil CoA, el sustrato principal necesario para que opere el ciclo, también afecta a la velocidad a la que puede funcionar el ciclo.

Intermediarios del ciclo ATC como precursores

Muchas vías sintéticas importantes utilizan las moléculas del ciclo ATC como precursores o «materia prima». Este es

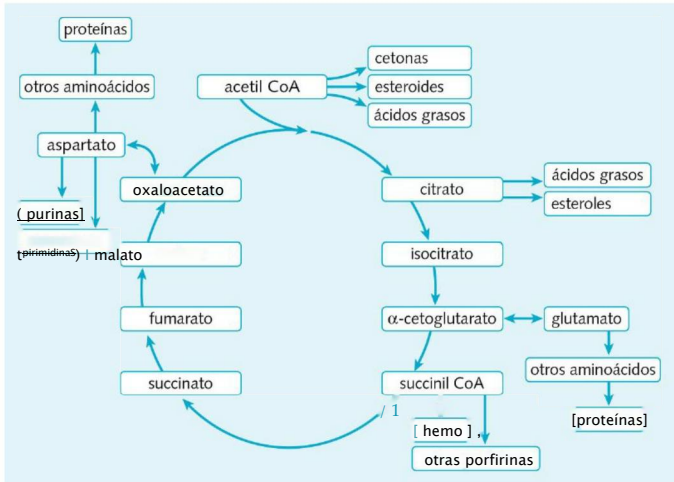


Fig. 2.3 Uso biosintético de los intermediarios del ciclo ATC.

el aspecto sintético (anabólico) del ciclo, ilustrado en la figura 2.3. Algunos ejemplos clave son:

- Gluconeogenia (producción de glucosa): oxaloacetato (capítulo 4)
- Ácidos grasos y colesterol: se sintetizan con acetil CoA, que puede provenir del citrato (capítulo 5)
- Síntesis de aminoácidos: utiliza oxaloacetato y α-cetoglutarato (capítulo 6)
- Porphirinas: su síntesis requiere succinil CoA (capítulo 7).

Reacciones anapleróticas

Cuando las moléculas del ciclo ATC se derivan a vías sintéticas, deben ser repuestas para que el ciclo pueda seguir operando (fig. 2.4). Las vías y reacciones que reponen moléculas para otras vías se conocen como «anapleróticas». Por ejemplo, la carboxilación del piruvato, que da lugar al oxaloacetato, reponen el oxaloacetato retirado del ciclo para participar en la síntesis de nucleótidos o la gluconeogenia.

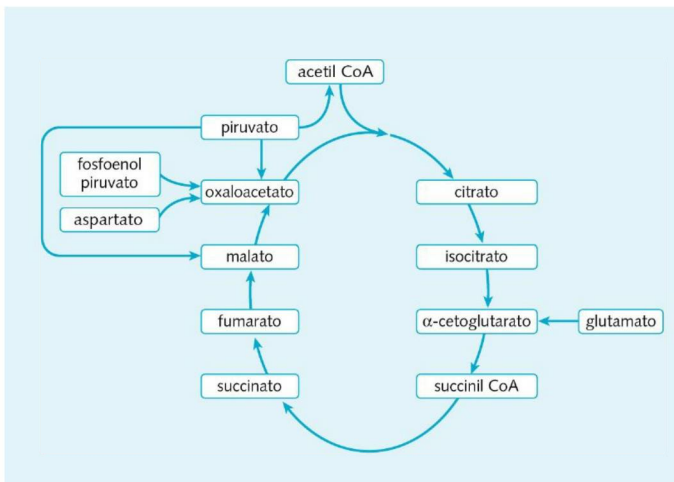


Fig. 2.4 Reacciones anapleróticas del ciclo ATC.

Los equivalentes reductores generados en el ciclo entran en el sistema de transporte de electrones

La función principal del ciclo ATC es proporcionar equivalentes reductores (FADH_2 y $\text{NADH} + \text{H}^+$) que se sometan

a la fosforilación oxidativa. La fosforilación oxidativa (y no la fosforilación a nivel de sustrato) es la responsable de la inmensa mayoría del ATP producido. Tiene lugar en la membrana mitocondrial interna, que está tachonada de un conjunto de proteínas conocido como «sistema de transporte de electrones» o «cadena respiratoria» (capítulo 3).

www.medilibros.com

Metabolismo energético

generación de ATP



Objetivos

Deberías ser capaz de:

- Describir los procesos de la fosforilación oxidativa
- Identificar los componentes de la cadena de transporte de electrones
- Conocer la función del $\text{NADH} + \text{H}^+$ y del FADH_2
- Comprender cómo la transferencia de electrones aporta la energía necesaria para generar el gradiente de protones
- Identificar de qué modo la descarga del gradiente de protones aporta la energía para la síntesis de ATP
- Describir las lanzaderas de glicerato-3-fosfato y malato-aspartato
- Definir la relevancia del desacoplamiento
- Conocer la fosforilación a nivel de sustrato

GENERACIÓN DE ATP

Todas las moléculas de ATP se crean mediante la fosforilación del ADP. Ello se produce por fosforilación «a nivel de sustrato» o por fosforilación «oxidativa».

FOSFORILACIÓN A NIVEL DE SUSTRATO

En esta reacción se sintetiza ATP (o GTP) a partir de ADP (o GDP) mediante la transferencia de un grupo fosforilo (PO_3^{2-}). El grupo fosforilo proviene de un sustrato y se transfiere al ADP o GDP (fig. 3.1). La fosforilación a nivel de sustrato es una reacción endérgica y, por tanto, siempre va acompañada de una reacción exérgica, que aporta la energía necesaria para que avance la reacción.

La fosforilación a nivel de sustrato no requiere oxígeno, y por este motivo es esencial para la producción de energía en ambientes anaerobios, como el músculo esquelético en contracción rápida. Esta forma de producción de ATP se observa en la glucólisis (reacciones 7 y 10), el ciclo ATC (reacción 5) y la hidrólisis de la fosfocreatina, mediada por la creatina cinasa, en las células musculares.

FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Este tipo de producción de ATP sí requiere oxígeno y solo tiene lugar en la **membrana mitocondrial interna** (MMI). La energía necesaria para realizar la reacción de fosforilación deriva de los pares de electrones asociados con $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2 , que, a su vez, se producen en

el catabolismo de moléculas energéticas como hidratos de carbono, ácidos grasos y aminoácidos. Los pares de electrones se transfieren del $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2 , junto con pares de iones de H^+ , a los «complejos» aceptores de la **cadena de transporte de electrones** (CTE). Seguidamente, los electrones se desplazan entre los complejos de la CTE.

Cada transferencia de un par de electrones entre los complejos de la ETC provoca que:

- El complejo proteico que dona los electrones se oxide
- El complejo proteico que recibe los electrones se reduzca.

El movimiento de electrones en una dirección electronegativa libera energía. Esta se usa para generar un gradiente químico de iones de hidrógeno (protones) a través de la MMI, con una $[\text{H}^+]$ más elevada en el espacio intermembrana que en la matriz mitocondrial. Esta oxidación secuencial de los complejos de la CTE es el componente «oxidativo» de la «fosforilación oxidativa».

La descarga exérgica (liberadora de energía) de los protones retornando a la matriz mitocondrial a través del poro de la ATP-sintasa (situada también en la MMI) proporciona la energía necesaria para la formación del enlace fosfoanhídrido entre P, y ADP, dando lugar al ATP. Esta es la parte de «fosforilación» de la «fosforilación oxidativa».

Cadena de transporte de electrones (CTE)

La CTE está compuesta por cuatro estructuras proteicas incrustadas en la MMI. Todas ellas poseen ciertas características estructurales que permiten a los complejos aceptar y liberar fácilmente electrones. Cada estructura o «complejo» se numera en orden ascendente, según su afinidad por los electrones y su potencial de oxidorreducción.

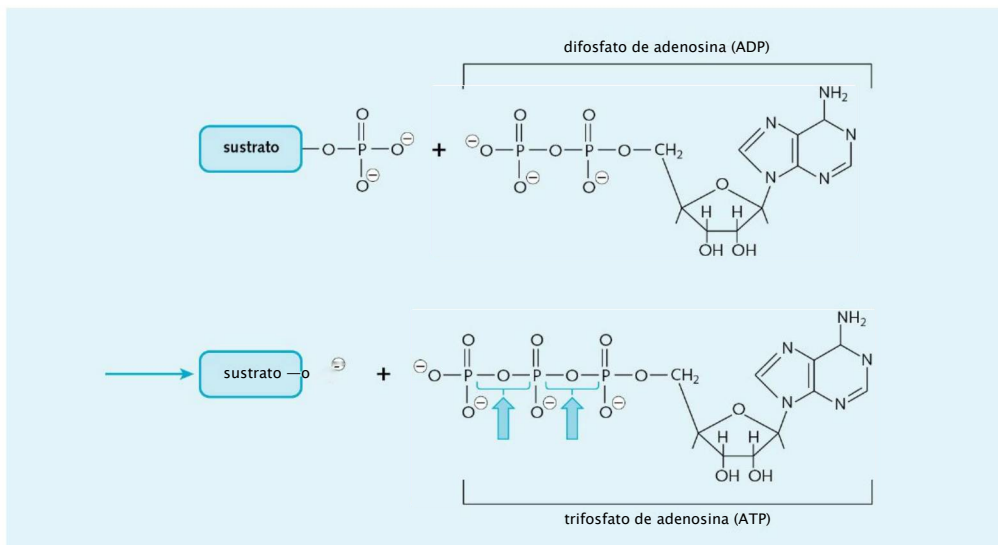


Fig. 3.1 Fosforilación a nivel de sustrato. En esta reacción no interviene el oxígeno. Los dos enlaces fosfoanhídrido de alta energía del ATP están señalados con flechas.

En la fosforilación oxidativa también participan dos proteínas de transferencia móviles. La coenzima Q (también llamada «ubiquinona») transporta dos e^- y dos H^+ entre los complejos I y III, y entre los complejos II y III. El citocromo c transfiere el par de electrones y protones del complejo III al complejo IV (fig. 3.2).

Pares de electrones: ¿de dónde vienen?

Los pares de electrones llegan a la CTE incorporados al $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2 . El $\text{NADH} + \text{H}^+$ transfiere dos e^- (y dos H^+) al complejo I, y el FADH_2 transfiere un par de e^- (y un par de H^+) al complejo II. Así, $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2 vuelven a transformarse en NAD^+ y FAD . Al recibir los pares de iones de H^+ y e^- , cada complejo se reduce.

Transferencia de pares de electrones entre los complejos de la CTE

Cuando aceptan un par de e^- (y un par de LL), los complejos cambian de función, sirviendo de donantes de e^- a la siguiente unidad de la CTE. El complejo III recibe pares de electrones y protones del complejo I o II a través de la coenzima Q, y el complejo IV recibe pares de electrones y protones del complejo III a través del citocromo c. La transferencia final se produce cuando el complejo IV transfiere el par de electrones y de protones al oxígeno molecular (O_2).

Esta necesidad de que el oxígeno sea el aceptor final del par de electrones explica por qué la fosforilación oxidativa precisa oxígeno (fig. 3.3).

Generación del gradiente de protones

La importancia de la transferencia de electrones entre los complejos de la CTE es que es muy exergónica. La transferencia de electrones libera energía. Esta energía la aprovechan los complejos I, III y IV, utilizándola para transferir («bombear») protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana (a través de la MMI). Esta transferencia es endergónica (requiere energía), porque esta dirección es la contraria al gradiente de concentración de H^+ (protones). De este modo, la recepción de los pares de e^- es similar a un «suministro de energía», aportando a los complejos la energía necesaria para transportar los protones a través de la MMI, en contra de su gradiente de concentración.

Capacidad diferente de generación de ATP del $\text{NADH} + \text{H}^+$ y el FADH_2

Hay que mencionar que los pares de electrones originados en el FADH_2 llegan al complejo II sin pasar por el complejo I. La oxidación del FADH_2 conduce al bombeo de protones a los complejos III y IV, mientras que la oxidación del $\text{NADH} + \text{H}^+$ da lugar al bombeo de protones a los complejos I, III y IV. Esto explica por qué 1 FADH_2 conduce a la

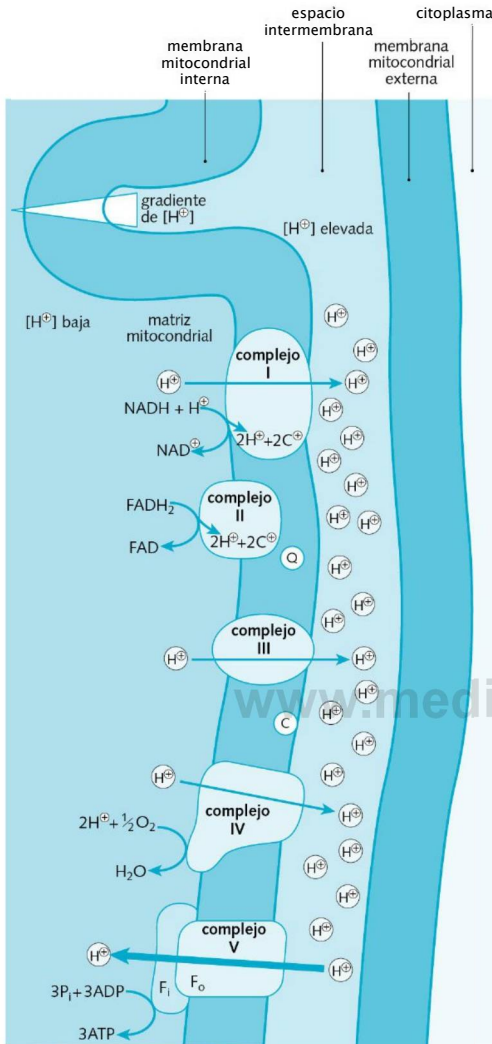


Fig. 3.2 Esquema de la fosforilación oxidativa. Observa la dirección del gradiente de concentración de protones. C, citocromo C; Q, coenzima Q.

producción de menos ATP por molécula que 1 NADH + H⁺ (~1,5y~2,5 ATP, respectivamente).

Síntesis de ATP

La formación del segundo enlace fosfoanhídrido del ATP (a partir de ADP y P_i) es muy endérgica. Una vez formado el gradiente de protones gracias a la acción de los comple-

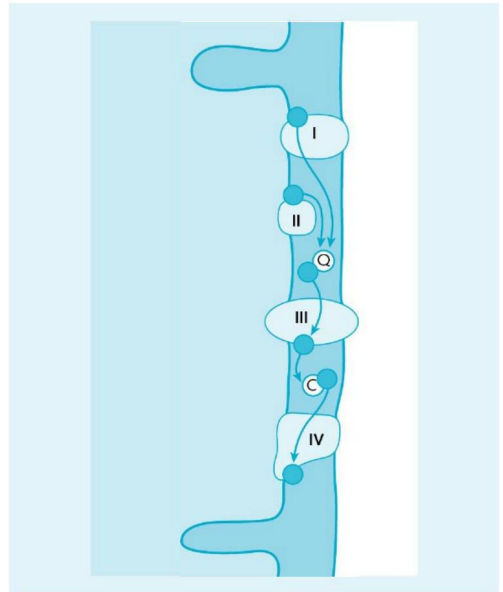


Fig. 3.3 Recorrido de la transferencia de electrones e hidrogeniones. El círculo oscuro representa el electrón y el par de protones transferidos. C, citocromo C; Q, coenzima Q.

jos I, III y IV, la energía química intrínseca contenida dentro del gradiente (la «fuerza protón-motriz») puede ser utilizada por la ATP-sintasa.

APUNTES Y SUGERENCIAS

La explotación de un gradiente químico como fuente de energía química para alimentar un proceso biológico demandante de energía es conceptualmente similar al transporte activo secundario (capítulo 1).

ATP-sintasa (complejo V)

La ATP-sintasa, situada también en la MMI, une ADP y P_i y cataliza la formación del enlace entre los dos compuestos, generando ATP. La enzima contiene un poro intrínseco, que conecta la matriz mitocondrial con el espacio intermembrana. Los protones se desplazan a favor de su gradiente de concentración, pero, al hacerlo, causan una alteración estructural transitoria en la proteína enzimática. Esto resulta en que los sustratos, ADP y P_i, se ven forzados a acercarse mucho entre sí por la ATP-sintasa, de modo que la formación del enlace fosfoanhídrido resulta energéticamente favorable.

Acoplamiento

La síntesis de ATP, que tiene lugar así, está íntimamente asociada a la descarga del gradiente de protones, cuya generación está alimentada por la transferencia de electrones entre los complejos de la CTE. Esta asociación se denomina «acoplamiento»; la síntesis de ATP está acoplada a la descarga del gradiente de protones. Con frecuencia, esto recibe el nombre de «acoplamiento quimiosmótico».

Fuentes de $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2

El catabolismo de hidratos de carbono, ácidos grasos y esqueletos carbonados de los aminoácidos produce $\text{NADH} + \text{H}^+$ y FADH_2 a partir de sus parejas de oxidorreducción NAD^+ y FAD .

Complejos de la CTE: ¿por qué aceptan tan fácilmente y después ceden los pares de electrones entrantes?

Para que una proteína funcione como aceptor y donante de electrones, debe poseer ciertas características estructurales que le permitan hacerlo. La figura 3.4 muestra las características específicas de las proteínas de la CTE.

Transferencia de $\text{FAD} + \text{H} + \text{H}^+$: del citoplasma a la mitocondria

La p-oxidación de los ácidos grasos y el ciclo ATC tienen lugar en la matriz mitocondrial. Así pues, el $\text{NADH} + \text{H}^+$ producido por estas vías ya está en el lugar adecuado para acceder a la CTE y participar en la fosforilación oxidativa. Sin embargo, también se genera $\text{NADH} + \text{H}^+$ en el citoplasma celular por la glucólisis. Las mitocondrias son impermeables al $\text{NADH} + \text{H}^+$, así que, ¿cómo consigue llegar el $\text{NADH} + \text{H}^+$ al interior de la mitocondria? Hay dos formas, descritas a continuación.

Lanzadera de glicerol-3-fosfato

Este mecanismo recluta $\text{NADH} + \text{H}^+$ citoplásmico en una reacción de oxidorreducción con dihidroxiacetona-fosfato (DHAP). El $\text{NADH} + \text{H}^+$ se oxida a NAD^+ , mientras que el DHAP se reduce a glicerol-3-fosfato (G3P). El G3P es capaz de difundir a través de la membrana mitocondrial externa (MME) al espacio intermembrana. Aquí, el G3P vuelve a

oxidarse a DHAP. Esta reacción está mediada por la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, una enzima que atraviesa la MMI. La importancia de esta segunda reacción de oxidorreducción es que la pareja de oxidorreducción para la segunda oxidación es el FAD, situado en la matriz mitocondrial, en el otro lado de la MMI. Entonces, el FAD reducido (FADH_2) puede participar en la fosforilación oxidativa donando el par de electrones al complejo II de la CTE. Aunque esto no es exactamente idéntico a que sea el propio $\text{NADH} + \text{H}^+$ el que se traslade a la matriz, ya no hay un $\text{NADH} + \text{H}^+$ en el citoplasma, y sí hay un equivalente reducido en un lugar donde puede participar en la fosforilación oxidativa.

Lanzadera de malato-aspartato

Este sistema utiliza el $\text{NADH} + \text{H}^+$ citoplásmico como pareja de oxidorreducción en la reducción del oxaloacetato a malato. Esta lanzadera saca partido a la propiedad del malato de atravesar las membranas mitocondriales. Está representada en la figura 3.5 y su descripción es la siguiente:

- La malato deshidrogenasa citoplásmica cataliza la oxidación del $\text{NADH} + \text{H}^+$ a NAD^+ .
- A continuación, el malato atraviesa ambas membranas mitocondriales y llega a la matriz, mediante un cotransporte bidireccional situado en la membrana mitocondrial interna; a cambio, sale a-cetoglutarato de la matriz al citoplasma.
- Una vez en la matriz, la reacción se invierte, reformando oxaloacetato y reduciendo el NAD^+ de la matriz a $\text{NADH} + \text{H}^+$. Así pues, el equivalente reductor ($\text{NADH} + \text{H}^+$) «aparece» en la matriz para participar en la fosforilación oxidativa.
- El oxaloacetato regenerado se convierte después en aspartato, expulsado de la mitocondria por cotransporte bidireccional, intercambiándose por glutamato.
- En el citoplasma, el aspartato se convierte en oxaloacetato.
- El glutamato de la matriz se convierte en a-cetoglutarato, cerrándose el ciclo.

Regeneración del NAD^+

La actividad de las lanzaderas de malato-aspartato o glicerol-3-fosfato asegura una disponibilidad continua de NAD^+ . La energía necesaria para las lanzaderas la aporta la fosforilación oxidativa, porque este es el proceso que consume los equivalentes reductores en la matriz mitocondrial. Así pues, la fosforilación oxidativa continuada asegura el mantenimiento de una reserva disponible de NAD^+ en el citoplasma.

Fig. 3.4 Características estructurales de las proteínas de la cadena de transporte de electrones.

Característica	Descripción
Centros de hierro-azufre	Los iones de hierro están asociados a residuos de proteína, átomos de azufre o grupos de sulfuro inorgánico. En esta configuración, el hierro puede oxidarse y reducirse, alternando entre férrico y ferroso.
Grupos hemo	Estos contienen también un ión de hierro asociado a cuatro átomos de nitrógeno. Del mismo modo, este ión de hierro puede oxidarse y reducirse, alternando entre férrico y ferroso.

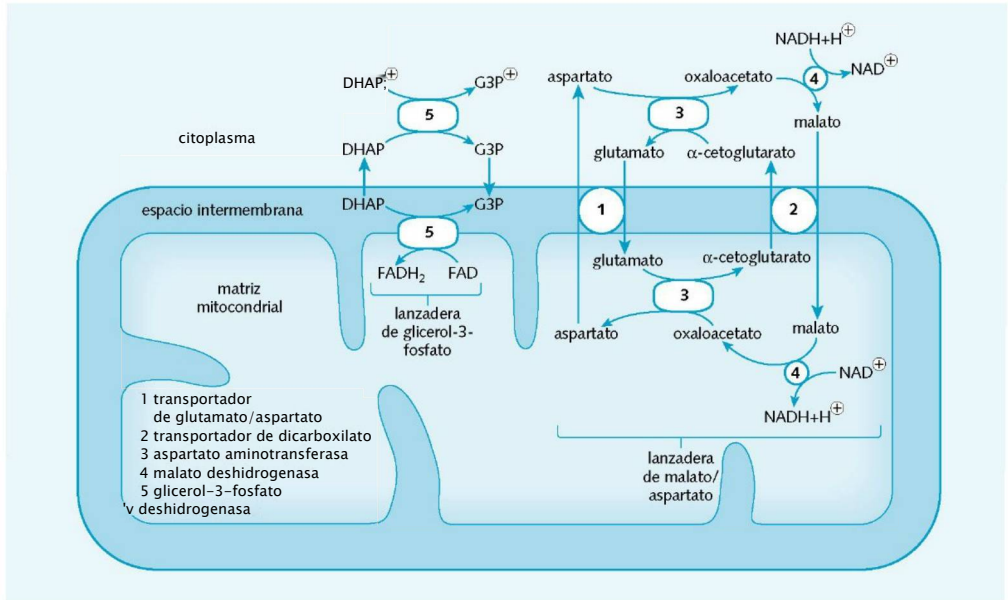


Fig. 3.5 Lanzaderas de glicerol-3-fosfato y malato-aspartato. *DHAP*, dihidroxiacetona fosfato; *G3P*, glicerol-3-fosfato. Hay isoformas mitocondriales y citoplásmicas de las enzimas aspartato aminotransferasa (3) y glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (5).

www.medilibros.com

En situaciones anaerobias, cuando no puede producirse la fosforilación oxidativa, el NAD⁺ se regenera a partir del NADH + H⁺ por un mecanismo diferente. Funciona como pareja de oxidorreducción en la reacción de reducción de piruvato → lactato.

Desacoplamiento

Recuerda que el «acoplamiento» denota la descarga del gradiente de H⁺ simultánea con la síntesis de ATP. «Desacoplamiento» hace referencia a la situación en la que está aumentada la permeabilidad de la MMI a los iones de H⁺. Así, los iones de H⁺ son capaces de volver a la matriz sin pasar por el poro de la ATP-sintasa. Esta vía de retomo no puede generar ATP; por el contrario, la energía se disipa en forma de calor.

Esto desacopla la síntesis del ATP de la descarga del gradiente de H⁺. Cualquier molécula que aumente la permeabilidad

de la MMI a los iones de H⁺ es capaz de producir el desacoplamiento. El 2,4-dinitrofenol (2,4-DNP) y el FCCP (carbonil cianuro p-(trifluorometoxi)-fenilhidrazona) desacoplan la mitocondria, cortocircuitando el gradiente de H⁺ acumulado por la CTE y bloqueando la fuente principal de producción de ATP.

El desacoplamiento solo es fisiológicamente ventajoso cuando se necesita calor, como sucede con los mamíferos recién nacidos, que carecen de pelo. Los recién nacidos humanos poseen unas células especializadas productoras de calor, denominadas «grasa parda». Estas células contienen un gran número de mitocondrias desacopladas, que se dedican a producir calor. Las mitocondrias se desacoplan por la presencia de proteínas en la c que poseen un poro de protones, permitiendo la descarga del gradiente acumulado de H⁺. A estas proteínas se las conoce como «proteínas desacopladoras» o UCP.